(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0157631
(43) 공개일자 2024년11월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 403/04* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7018658
(22) 출원일자(국제) 2022년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/048973
(87) 국제공개번호 WO 2023/081367
국제공개일자 2023년05월11일
(30) 우선권주장
63/276,479 2021년11월05일 미국(US)
63/356,861 2022년06월29일 미국(US)

(71) 출원인
미라티 테라퓨틱스, 인크.
미국 92121 캘리포니아, 샌디에이고 크레이 코트 3545
(72) 발명자
쿨릭, 스비틀라나
미국 94062 캘리포니아 레드우드 시티 캐년 로드 735
스미스, 크리스토퍼 로날드
미국 92130 캘리포니아 샌 디에고 윈드브레이크 코트 3316
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **PRMT5 저해제로서 2-아미노 이미다졸 유도체**

(57) 요 약

2-아미노 이미다졸 유도체가 본원에 개시된다. 이들 화합물은 단백질 아르기닌 N-메틸 트랜스퍼라제 5 (PRMT5) 활성을 억제한다. 화합물에 추가로, 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 본 발명의 화합물 및 제약 조성물을 사용한 암을 치료하는 방법 등의 사용 방법이 본원에 개시된다.

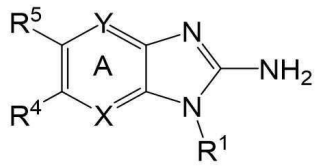
(52) CPC특허분류
A61K 31/4196 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/12 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
(72) 발명자
이베택, 앤서니
미국 92117 캘리포니아 샌 디에고 포니 애비뉴 4030
로손, 존 데이비드
미국 92009 캘리포니아 칼즈배드 사나 웨이 6755

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염:



I

여기서:

X는 CR^2 또는 N이고;

Y는 CR^3 또는 N이고;

R^1은 $-C_1-C_2$ 알킬 또는 $-CH_2-$페닐이고;

R^2는 수소, 시아노, $-C_1-C_2$ 할로알킬, 또는 할로겐이고;

R^3은 수소, 할로겐, 또는 $-L-R^{30}$이며, 여기서

-L은 부재하거나 $-(CH_2)_{0-2}-NH-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(CH_3)-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(C(O)CH_3)-(CH_2)_{0-2}-$, $(-CH_2-)_{1-2}$, $-C(\text{할로})_2-$, $-C(CH_3)H-$, -O-, -S-, -C(O)-, $-NH-(CH_2)_{0-1}-CH(CH_3)-(CH_2)_{0-1}-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_{0-1}-$ 및 $-NH-CH(\text{페닐})-(CH_2)_{0-1}-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{30}은 페닐, 이속사졸, 옥사졸, 피롤리디논, 모르폴린, 이미다조피리딘, 피페리디논, 피리디논, 나프탈렌, 피라진, 피라졸리디논, $-N(C_1-C_2$ 알킬$)_2$, 티아졸, 티아디아졸, 피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 이미다졸, 여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 시클로프로판에 융합된 피롤리딘, 임의로 $-CH_2-CH_2-$피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 피라졸, 임의로 시클로헥산에 융합된 피리딘, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 트리아졸, 또는 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 테트라히드로푸란이고,

여기서 각각의 R^{30}은 $-C_1-C_3$ 알킬, $-C_1-C_2$ 할로알킬, 할로겐, 히드록시, $-C(O)NH_2$, $-C_1-C_2$ 알콕시, 페닐, 시아노-페닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고;

R^4는 수소, $-C_1-C_2$ 알킬, $-CH_2-O-CH_3$ 또는 할로겐이고;

R^5는

수소,

$-L-R^{50}$, 여기서 L은 상기와 같이 정의되고, R^{50}은

$CH(OH)-CH_3$, 피리딘, 피라진, 이속사졸, 피리다진, 피리미딘, 피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 트리아졸, 테트라히드로-티오피란-디옥시드, 티아졸, 푸란, 이소퀴놀린, 나프탈렌, 피롤리딘, 페닐, 여기서 L은 부재하지 않음, 임의로 피페리딘과 융합된 이미다졸, 임의로 이미다졸로 치환된 테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 테트라히드로피란, 또는 테트라히드로피란에 융합된 시클로부탄이고,

여기서 각각의 R^{50}은 할로겐, 히드록시, $-C_1-C_4$ 알킬, $-C_1-C_4$ 알콕시, $-C_1-C_4$ 할로알킬, 시아노 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고;

$-(C_0-C_3)$알킬$-(CO)N(R^{10})(R^{11})$, 여기서

R^{10}은 피리딜(C_1-C_6 알킬)이며, 여기서 피리딜은 임의로 할로겐 또는 트리플루오로메틸로 치환되고,

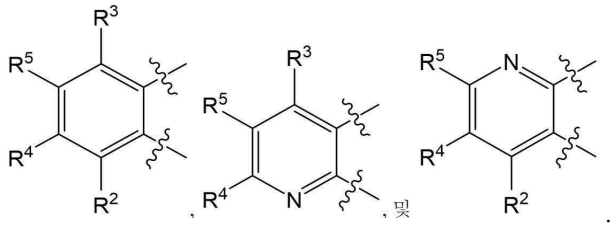
R^{11}은 피리딜(C_1-C_6 알킬), 피리미디닐(C_1-C_6 알킬), 임의로 독립적으로 시아노, C_1-C_3 알킬, 시클로프로필메틸, 시클로프로필, 할로겐 또는 C_1-C_2 알콕시 중 1, 2, 또는 3개로 1, 3 또는 4번 위치에서 치환된 나프틸, 여기서 위치 2는 N에 대한 접합점임, 또는 5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살리닐이거나, 또는

$-(C_0-C_3)$알킬$-NH-C(O)(C_1-C_2$ 알킬$)(R^{12})$, 여기서 R^{12}는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 임의로 시아노, 클로로, 플루오로, 시클로프로필옥시, 시클로프로필메틸, 또는 C_1-C_2 알킬로 치환된 나프틸이고;

여기서 R^3, R^4 및 R^5 중 적어도 하나는 존재하고 (i) 수소, (ii) C1 알킬, (iii) C1 알콕시, 여기서 R^2는 시아노가 아님, (iv) 할로겐, (v) 시아노 또는 (vi) R^5에서 비치환된 페닐이 아니며, 여기서 Y는 질소이거나, 또는 여기서 R^2는 시아노이고, R^1은 C1 알킬이고; 여기서 Y가 질소인 경우 R^1은 C1 알킬이 아님.

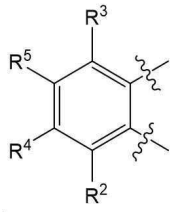
청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A가 다음으로부터 선택되는, 화합물 또는 염:



청구항 3

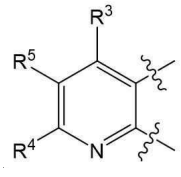
제2항에 있어서, A가



인, 화합물 또는 염.

청구항 4

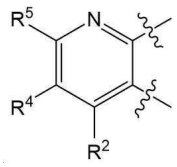
제2항에 있어서, 고리 A가



인, 화합물 또는 염.

청구항 5

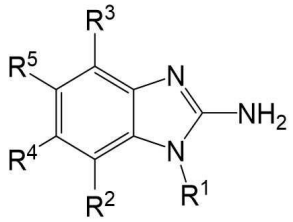
제2항에 있어서, 고리 A가



인, 화합물 또는 염.

청구항 6

화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염:



IA

여기서:

R^1은 $-C_1-C_2$ 알킬 또는 $-CH_2-$페닐이고;

R^2는 수소, 시아노, $-C_1-C_2$ 할로알킬, 또는 할로겐이고;

R^3은 수소, 할로겐, 또는 $-L-R^{30}$이며, 여기서

-L은 부재하거나 $-(CH_2)_{0-2}-NH-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(CH_3)-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(C(O)CH_3)-(CH_2)_{0-2}-$, $(-CH_2-)_{1-2}$, $-C(\text{할로})_2-$, $-C(CH_3)H-$, -O-, -S-, -C(O)-, $-NH-(CH_2)_{0-1}-CH(CH_3)-(CH_2)_{0-1}-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_{0-1}-$ 및 $-NH-CH(\text{페닐})-(CH_2)_{0-1}-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{30}은 페닐, 이속사졸, 옥사졸, 피롤리디논, 모르폴린, 이미다조피리딘, 피페리디논, 피리디논, 나프탈렌, 피라진, 피라졸리디논, $-N(C_1-C_2$ 알킬$)_2$, 티아졸, 티아디아졸, 피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 이미다졸, 여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 시클로프로판에 융합된 피롤리딘, 임의로 $-CH_2-CH_2-$피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 피라졸, 임의로 시클로헥산에 융합된 피리딘, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 트리아졸, 또는 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 테트라히드로푸란이고,

여기서 각각의 R^{30}은 $-C_1-C_3$ 알킬, $-C_1-C_2$ 할로알킬, 할로겐, 히드록시, $-C(O)NH_2$, $-C_1-C_2$ 알콕시, 페닐, 시아노-페닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고;

R^4는 수소, $-C_1-C_2$ 알킬, $-CH_2-O-CH_3$ 또는 할로겐이고;

R^5는

수소,

$-L-R^{50}$, 여기서 L은 상기와 같이 정의되고, R^{50}은

$-CH(OH)-CH_3$, 피리딘, 피라진, 이속사졸, 피리다진, 피리미딘, 피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 트리아졸, 테트라히드로-티오피란-디옥시드, 티아졸, 푸란, 이소퀴놀린, 나프탈렌, 피롤리딘, 페닐, 여기서 L은 부재하지 않음, 임의로 피페리딘과 융합된 이미다졸, 임의로 이미다졸로 치환된 테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 테트라히드로피란, 또는 테트라히드로피란에 융합된 시클로부탄

이고,

여기서 각각의 R^{50}은 할로겐, 히드록시, $-C_1-C_4$ 알킬, $-C_1-C_4$ 알콕시, $-C_1-C_4$ 할로알킬, 시아노 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고;

$-(C_0-C_3)$알킬$-(CO)N(R^{10})(R^{11})$, 여기서

R^{10}은 피리딜(C_1-C_6 알킬)이며, 여기서 피리딜은 임의로 할로겐 또는 트리플루오로메틸로 치환되고,

R^{11}은 피리딜(C_1-C_6 알킬), 피리미디닐(C_1-C_6 알킬), 임의로 독립적으로 시아노, C_1-C_3 알킬, 시클로프로필메틸, 시클로프로필, 할로겐 또는 C_1-C_2 알콕시 중 1, 2, 또는 3개로 1, 3 또는 4번 위치에서 치환된 나프틸, 여기서 위치 2는 N에 대한 접합점임, 또는 5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살리닐이거나, 또는

$-(C_0-C_3)$알킬$-NH-C(O)(C_1-C_2$ 알킬$)(R^{12})$, 여기서 R^{12}는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 임의로 시아노로 치환된 나프틸이고;

여기서 R^3, R^4 및 R^5 중 적어도 하나는 존재하고 (i) 수소, (ii) C1 알킬, (iii) C1 알콕시 , 여기서 R^2는 시아노가 아님, (iv) 할로겐, (v) 시아노 또는 (vi) R^5에서 비치환된 페닐이 아니거나, 또는 여기서 R^2는 시아노이고, R^1은 C1 알킬임.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, L이 부재하는, 화합물 또는 염.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, L이 -NH-인, 화합물 또는 염.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, L이 $-(CH_2)_{0-2}-NH-(CH_2)_{0-2}$인, 화합물 또는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 -L-이속사졸, -L-옥사졸, -L-이미다조피리딘, -L-피라진, -L-피라졸리디논, -L-티아졸, -L-티아디아졸, -L-피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 -L-이미다졸, 여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 $-CH_2-CH_2-$피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 -L-피라졸, 임의로 시클로헥산에 융합된 -L-피리딘, 또는 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸이며, 여기서 R^3은 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 -L-피롤리디논, -L-모르폴린, -L-피페리디논, -L-피리디논, 임의로 시클로프로판에 융합된 -L-피롤리딘, 또는 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로푸란이며, 여기서 R^3은 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 -L-피리딘, -L-피라진, -L-이속사졸, -L-피리다진, -L-피리미딘, -L-피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸, -L-티아졸, -L-푸란, -L-이소퀴놀린, 또는 임의로 피페리딘과 융합된 -L-이미다졸이며, 여기서 R^5는 임의로 치환되거나, 임의로 추가

로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 -L-테트라히드로-티오피란-디옥시드, -L-피롤리딘, 임의로 이미다졸로 치환된 -L-테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로피란이며, 여기서 R^5는 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) R^3이 -L-이속사졸, -L-옥사졸, -L-이미다조피리딘, -L-피라진, -L-피라졸리디논, -L-티아졸, -L-티아디아졸, -L-피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 -L-이미다졸, 여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 $-CH_2-CH_2$-피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 -L-피라졸, 임의로 시클로헥산에 융합된 -L-피리딘, 또는 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸이며, 여기서 R^3은 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고,

R^5가 수소, -L-CH(OH)-CH_3, -L-테트라히드로-티오피란-디옥시드, -L-나프탈렌, -L-피롤리딘, -L-페닐, 여기서 L은 부재하지 않음, 임의로 이미다졸로 치환된 -L-테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로피란, 또는 테트라히드로피란에 융합된 -L-시클로부탄이며, 여기서 R^5는 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되거나;

또는

(b) R^3이 수소, 할로겐, -L-페닐, -L-피롤리디논, -L-모르폴린, -L-피페리디논, -L-피리디논, -L-나프탈렌, -L-N(C_1-C_2 알킬)$_2$, 임의로 시클로프로판에 융합된 -L-피롤리딘, 또는 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로푸란이며, 여기서 R^3은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고,

R^5가 -L-피리딘, -L-피라진, -L-이속사졸, -L-피리다진, -L-피리미딘, -L-피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸, -L-티아졸, -L-푸란, -L-이소퀴놀린, 또는 임의로 피페리딘과 융합된 -L-이미다졸이며, 여기서 R^5는 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) R^3이 -L-피롤리디논, -L-모르폴린, -L-피페리디논, -L-피리디논, 임의로 시클로프로판에 융합된 -L-피롤리딘, 또는 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로푸란이며, 여기서 R^3은 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고,

R^5는 수소, -L-CH(OH)-CH_3, -L-피리딘, -L-피라진, -L-이속사졸, -L-피리다진, -L-피리미딘, -L-피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸, -L-티아졸, -L-푸란, -L-이소퀴놀린, -L-나프탈렌, -L-페닐, 여기서 L은 부재하지 않음, 임의로 피페리딘과 융합된 -L-이미다졸, 또는 테트라히드로피란에 융합된 -L-시클로부탄이며, 여기서 R^5는 할로겐, 히드록시, --C_1-C_4 알킬, --C_1-C_4 알콕시, --C_1-C_4 할로알킬, 시아노 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되거나

또는

(b) R^3이 수소, 할로겐, -L-페닐, -L-이속사졸, -L-옥사졸, -L-이미다조피리딘, -L-나프탈렌, -L-피라진, -L-피라졸리디논, -L-N(C_1-C_2 알킬)$_2$, -L-티아졸, -L-티아디아졸, -L-피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 -L-이미다졸,

여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 $-CH_2-CH_2-$피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 -L-피라졸-, 임의로 시클로헥산에 융합된 -L-피리딘, 또는 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸이며, 여기서 R^3은 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고,

R^5가 -L-테트라히드로-티오피란-디옥시드, -L-피롤리딘, 임의로 이미다졸로 치환된 -L-테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로피란이며, 여기서 R^5는 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 16

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가

$-(CO)N(R^{10})(R^{11})$, 여기서

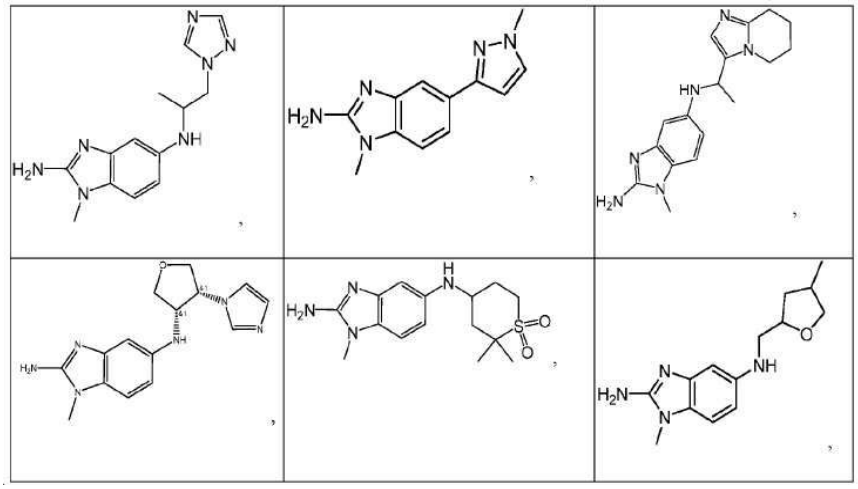
R^{10}은 피리딜(C_1-C_6 알킬)이며, 여기서 피리딜은 임의로 할로겐 또는 트리플루오로메틸로 치환되고,

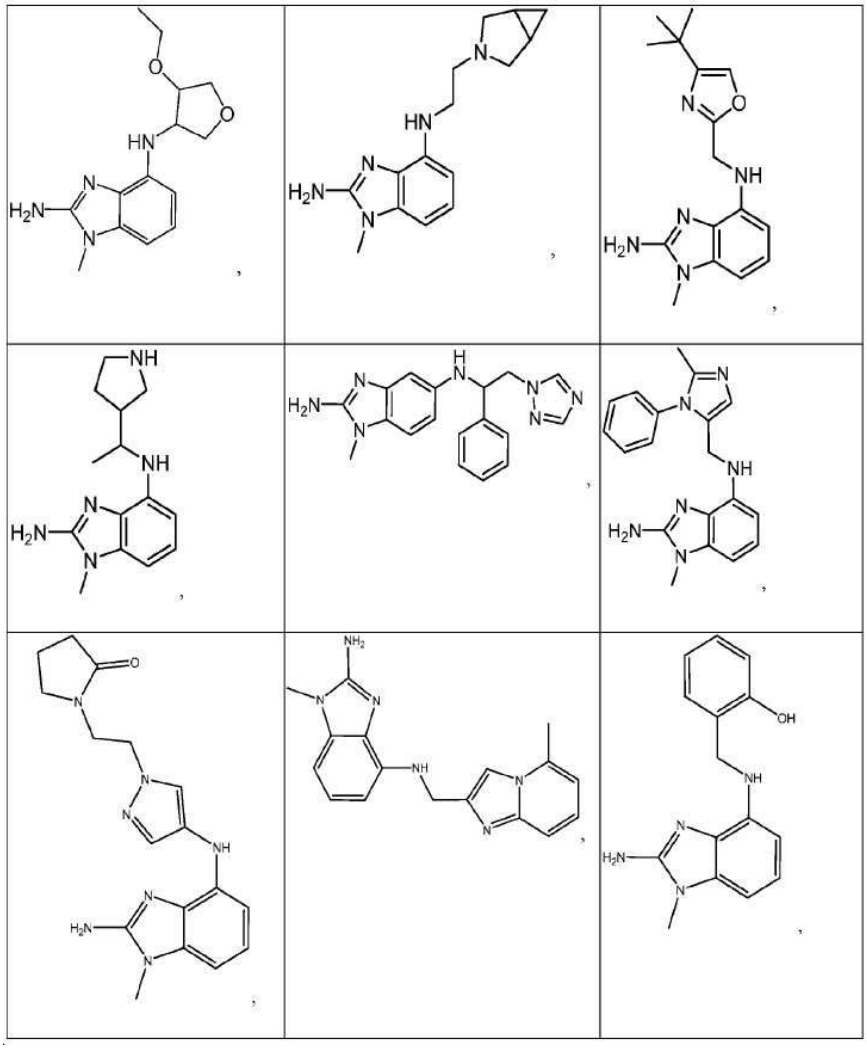
R^{11}은 피리딜(C_1-C_6 알킬), 피리미디닐(C_1-C_6 알킬), 임의로 독립적으로 시아노, C_1-C_3 알킬, 시클로프로필메틸, 시클로프로필, 할로겐 또는 C_1-C_2 알콕시 중 1, 2, 또는 3개로 1, 3 또는 4번 위치에서 치환된 나프틸, 여기서 위치 2는 N에 대한 접합점임, 또는 5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살리닐이거나,

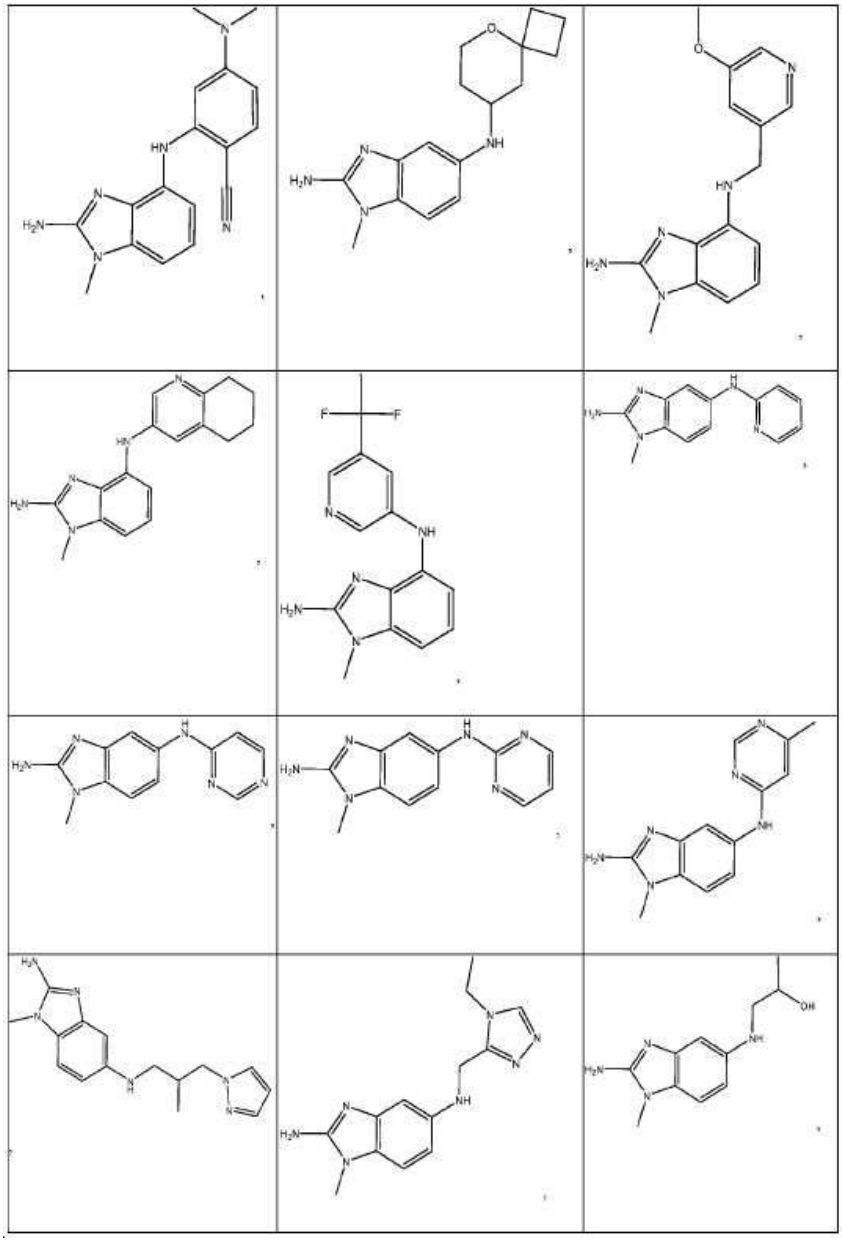
$-(C_1-C_2$ 알킬$)-NH-C(O)(C_1-C_2$ 알킬$)(R^{12})$, 여기서 R^{12}는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 임의로 시아노, 클로로, 플루오로, 시클로프로필옥시, 시클로프로필메틸, 또는 C_1-C_2 알킬로 치환된 나프틸인, 화합물 또는 염.

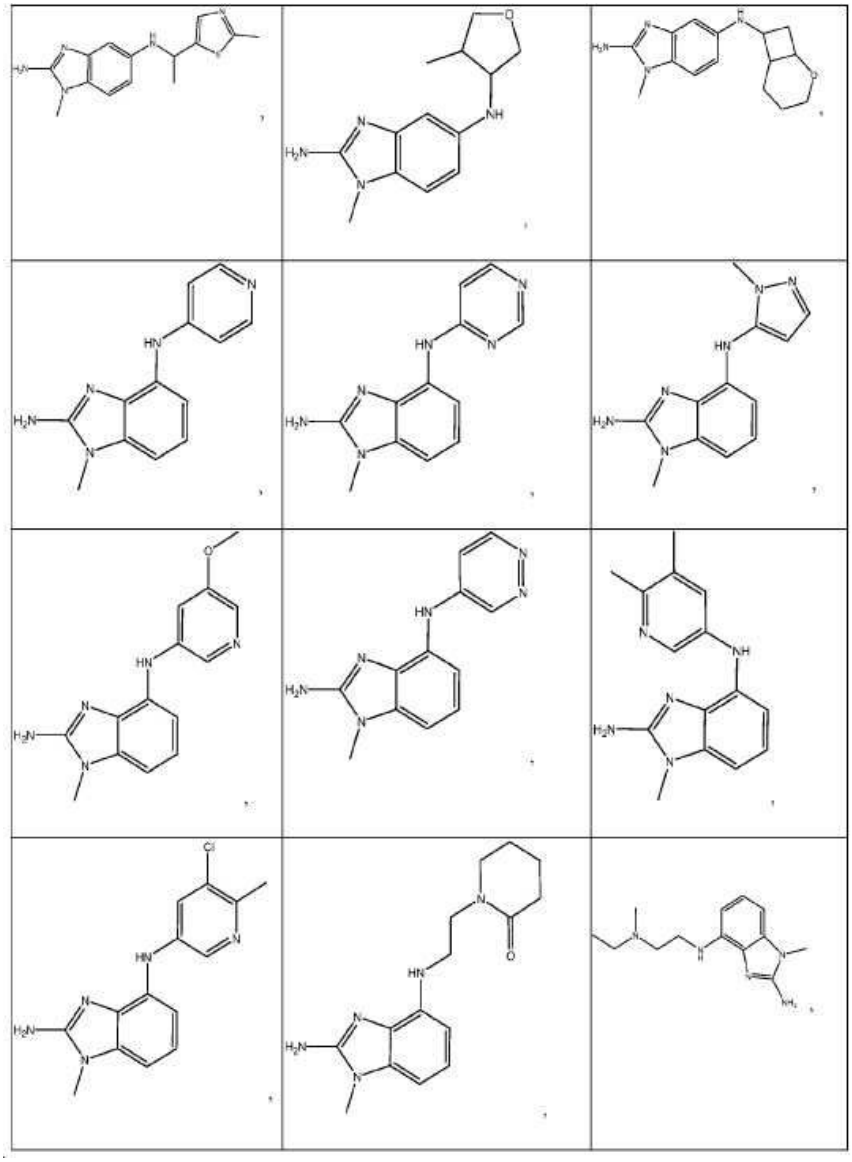
청구항 17

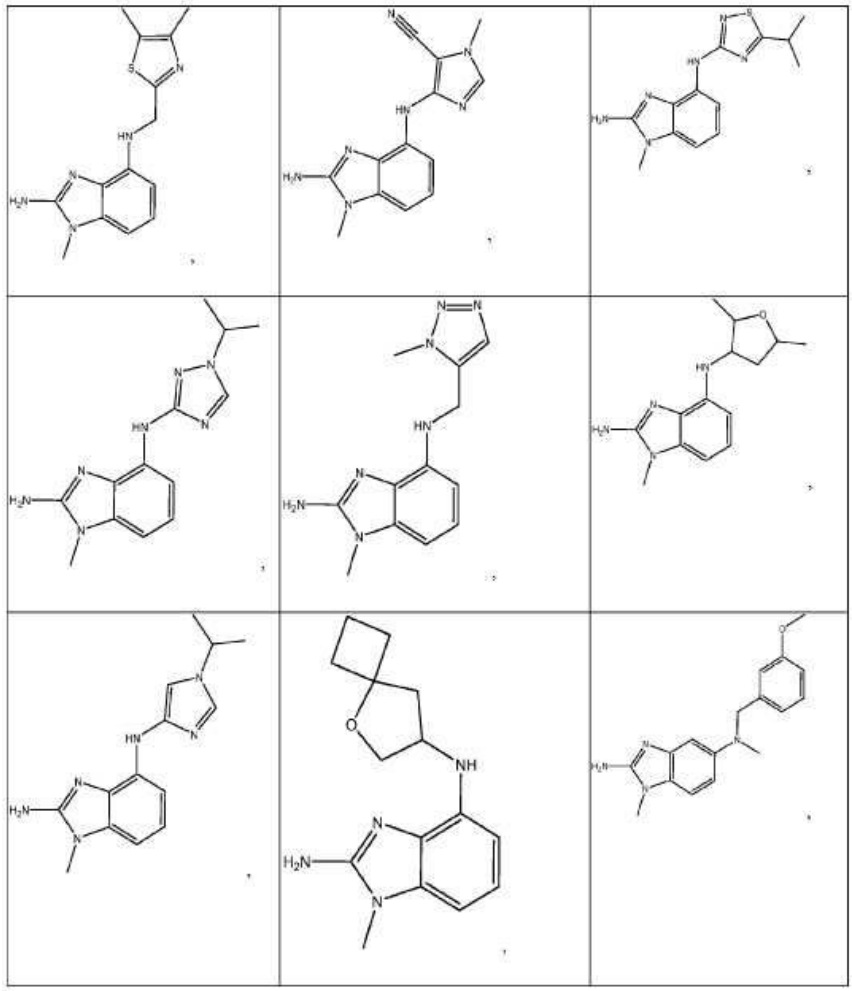
하기 화합물 또는 하기 화합물의 제약상 허용가능한 염:

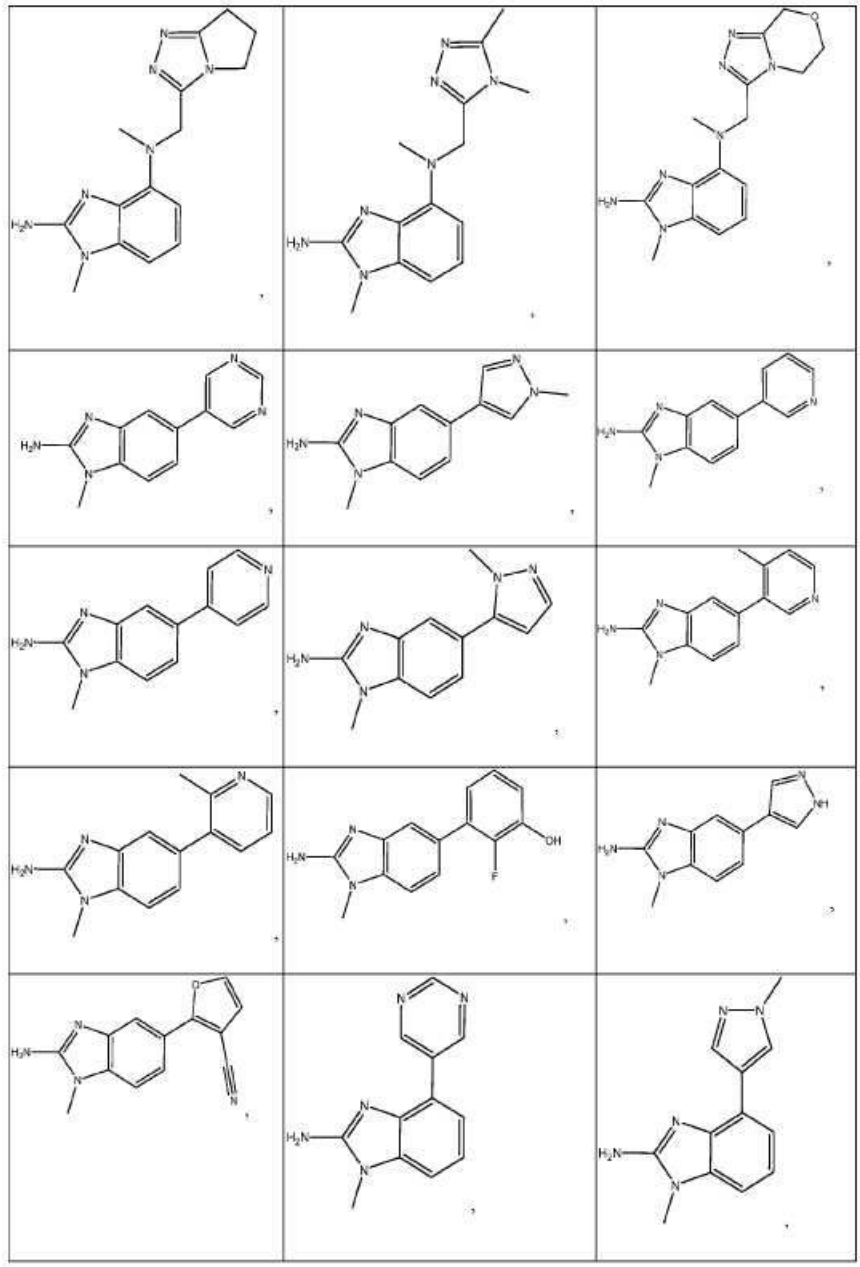


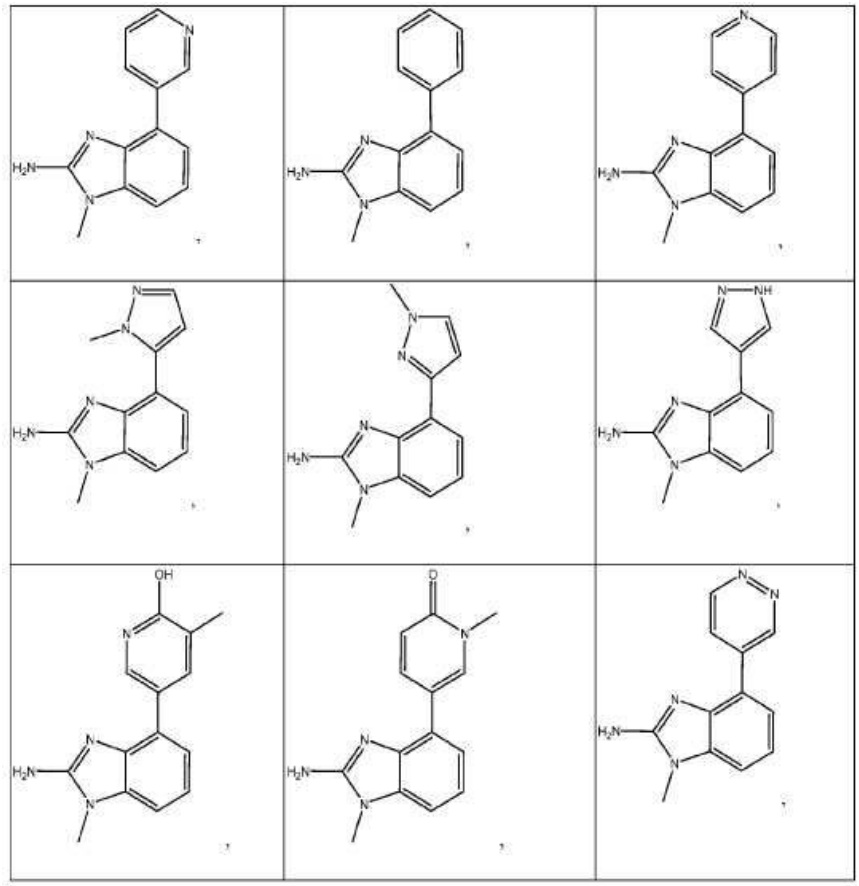


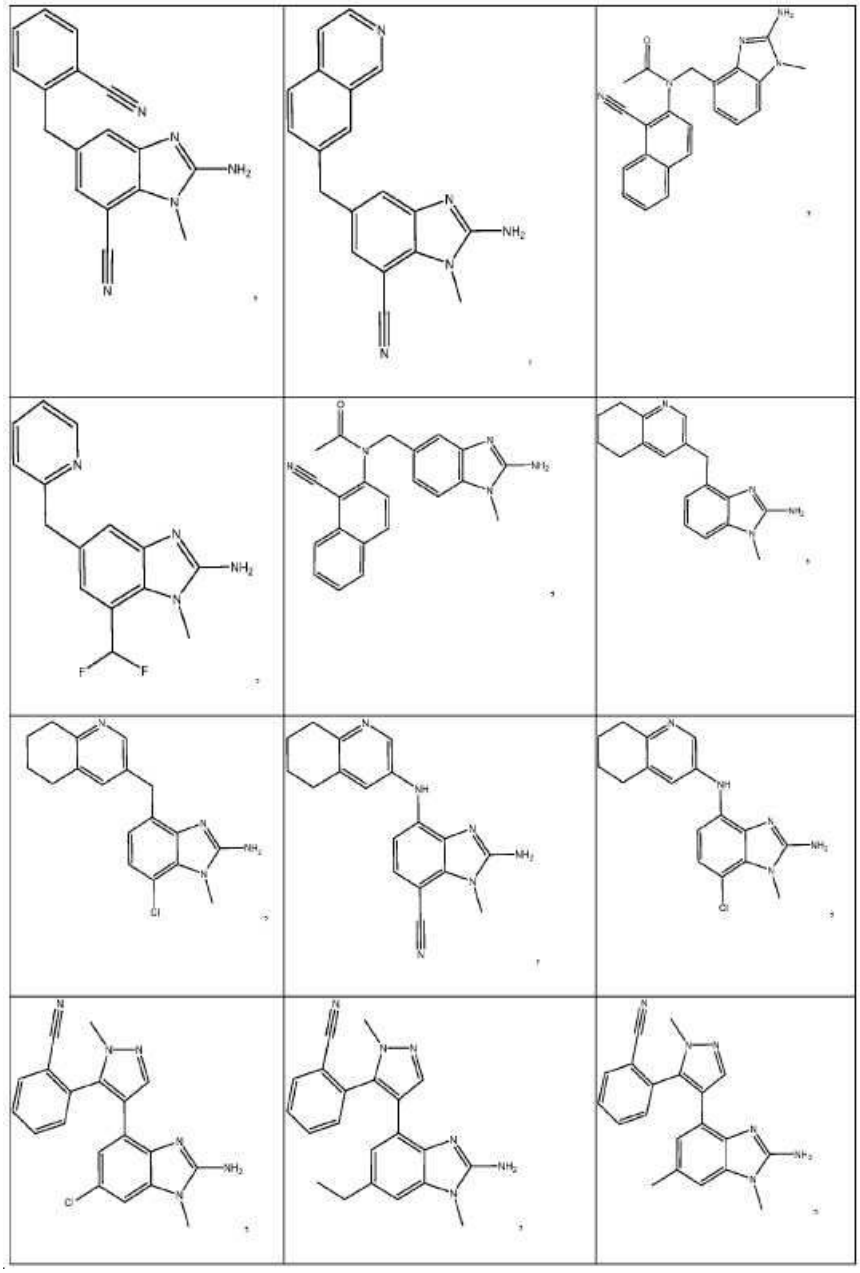


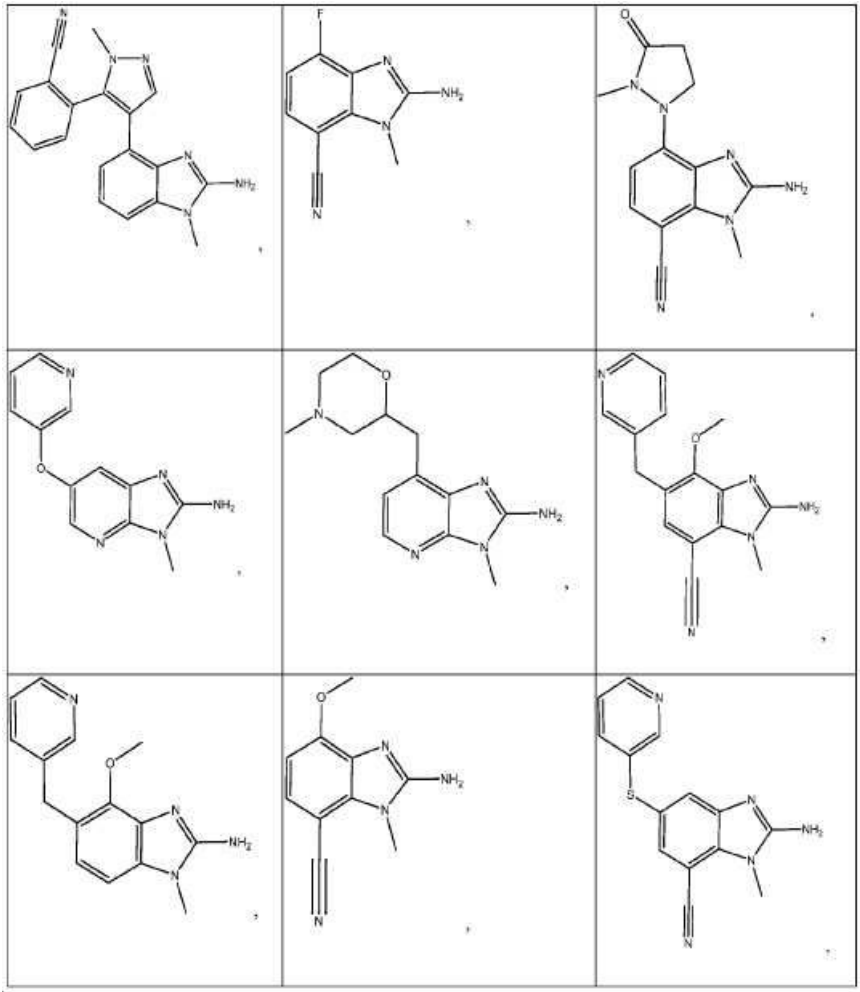


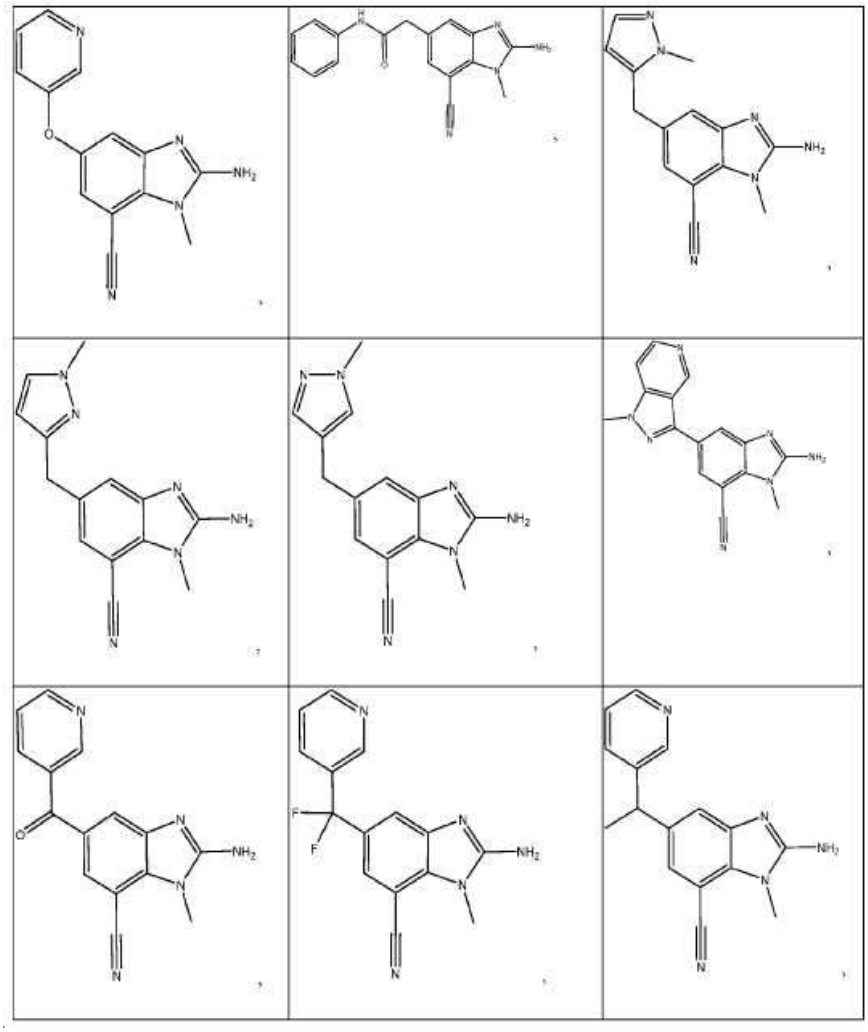


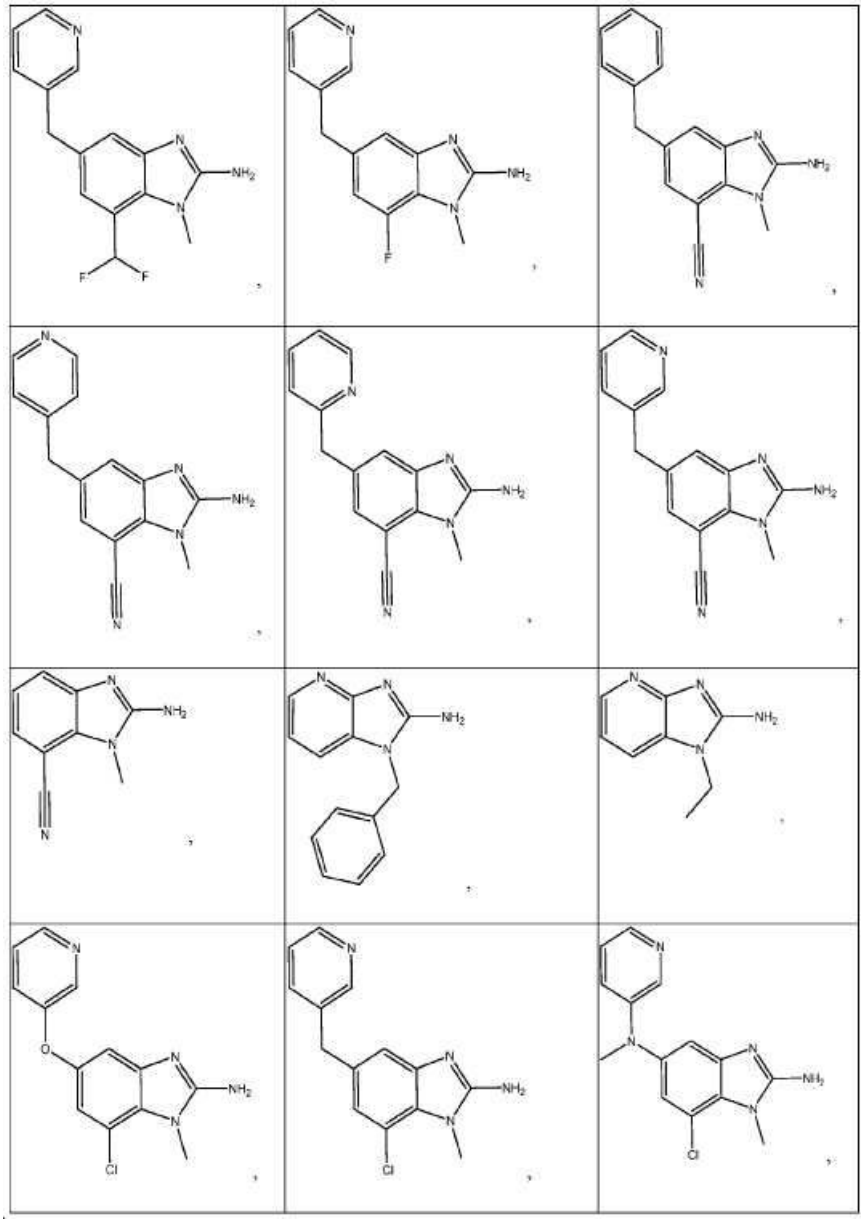


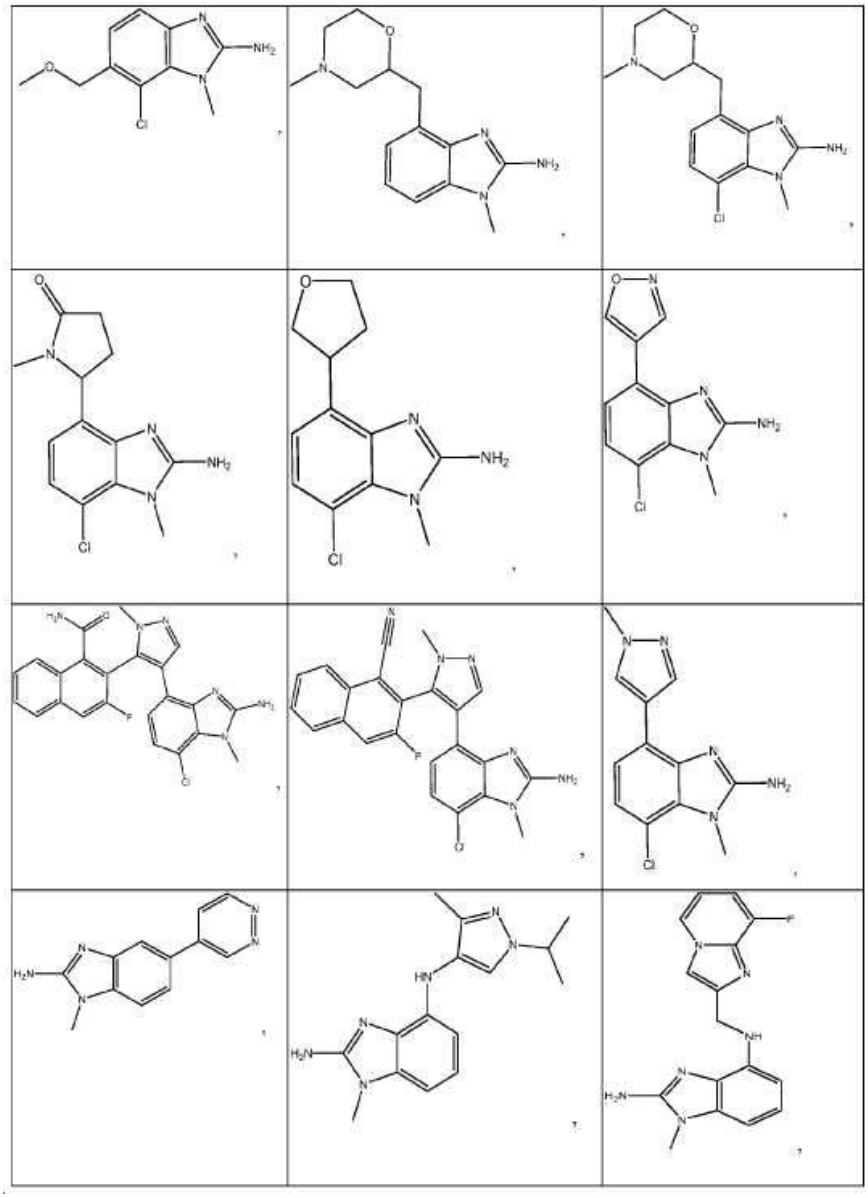


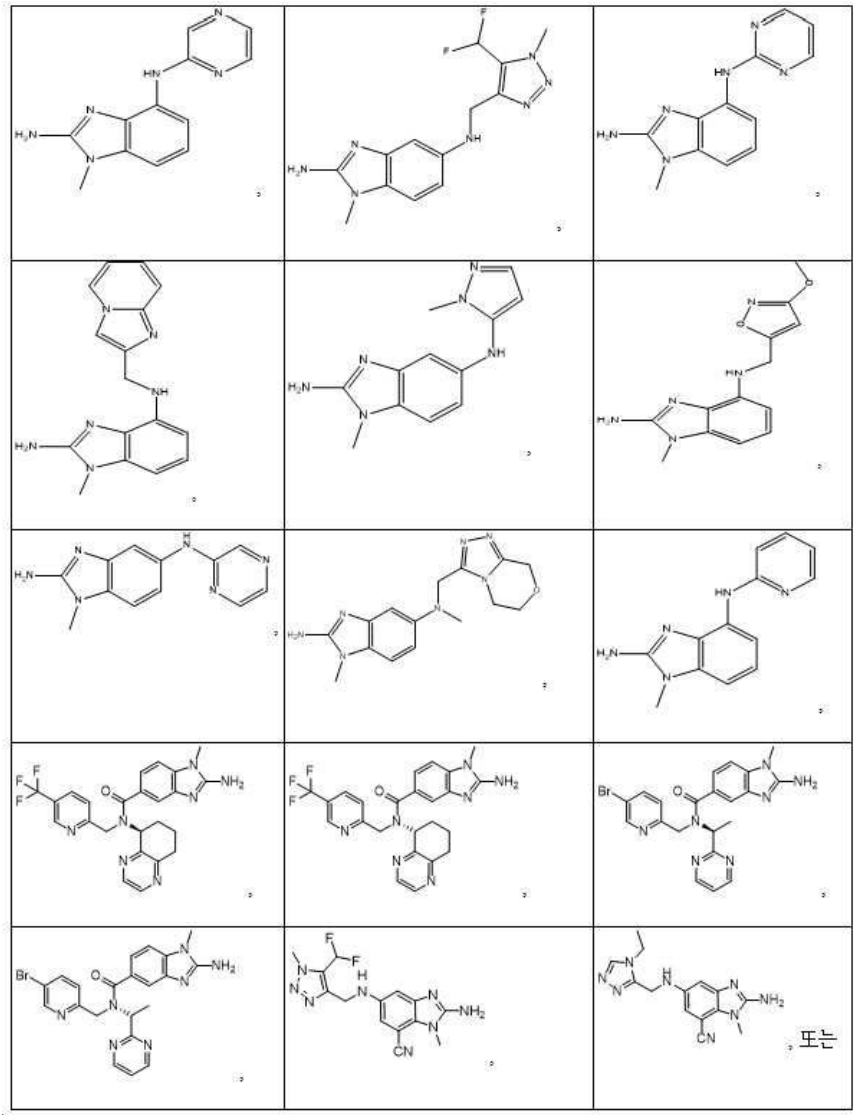












청구항 18

하기 화합물:

rac-N5-(1-(1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판-2-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

1-메틸-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

rac-1-메틸-*N*5-(1-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2,5-디아민;

rac-4-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)아미노)-2,2-디메틸테트라히드로-2*H*-티오피란 1,1-디옥시드;

1-메틸-*N*5-((4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

*N*4-((4-(tert-부틸)옥사졸-2-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

rac-(R)-1-메틸-N5-(1-페닐-2-(1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

1-메틸-*N*4-((2-메틸-1-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

1-메틸-*N*4-((5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

2-(((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)아미노)메틸)페놀;

2-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)아미노)-4-(디메틸아미노)벤조니트릴;

rac-1-메틸-*N*5-(5-옥사스피로[3.5]노난-8-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

*N*4-((5-메톡시피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

1-메틸-*N*4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-(5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

1-메틸-*N*5-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

1-메틸-*N*5-(피리미딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

rac-(1-메틸-*N*5-(2-메틸-3-(1*H*-피라졸-1-일)프로필)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

*N*5-((4-에틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

rac-1-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)아미노)프로판-2-올;

rac-1-메틸-N5-(1-(2-메틸티아졸-5-일)에틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

1-메틸-*N*5-(4-메틸테트라히드로푸란-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

*N*5-(2-옥사비시클로[4.2.0]옥탄-7-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

*N*4-(5-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-(5,6-디메틸피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-(5-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-((4,5-디메틸티아졸-2-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

4-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)아미노)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르보니트릴;

*N*4-(5-이소프로필-1,2,4-티아디아졸-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-(1-이소프로필-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-(1-이소프로필-1*H*-이미다졸-4-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

rac-(1-메틸-*N*4-(5-옥사스피로[3.4]옥탄-7-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*5-(3-메톡시벤질)-*N*5,1-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

1-메틸-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

1-메틸-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

1-메틸-5-(4-메틸피리딘-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

3-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)-2-플루오로페놀;

2-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)푸란-3-카르보니트릴;

1-메틸-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

1-메틸-4-(1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

*N*5-((5-(디플루오로메틸)-1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

1-메틸-*N*4-(피리미딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

1-메틸-*N*5-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

*N*5-((5,6-디히드로-8*H*-[1,2,4]트리아졸로[3,4-*c*][1,4]옥사진-3-일)메틸)-*N*5,1-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

N-[(2-아미노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)메틸]-*N*-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드;

7-클로로-1-메틸-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-2-아민;

2-[4-(2-아미노-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]-3-플루오로-나프탈렌-1-카르보니트릴;

7-클로로-1-메틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일메틸)벤즈이미다졸-2-아민;

7-클로로-1-메틸-N^4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

7-클로로-1-메틸-4-테트라히드로푸란-3-일-벤즈이미다졸-2-아민;

7-클로로-*N*5-1-디메틸-*N*5-(3-피리딜)벤즈이미다졸-2,5-디아민;

7-클로로-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민;

7-클로로-1-메틸-5-(3-피리딜옥시) 벤즈이미다졸-2-아민

7-클로로-6-(메톡시메틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민;

2-아미노-3-메틸-1,2-디히드로벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜메틸) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(2-피리딜메틸) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(4-피리딜메틸)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(1-메틸피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[(1-메틸피라졸-4-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-6-(7-이소퀴놀릴메틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-6-[(2-시아노페닐)메틸]-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-5-벤질-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴;

2-(2-아미노-7-시아노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)-*N*-페닐-아세트아미드;

2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜옥시)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜술파닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[1-(3-피리딜)에틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(피리딘-3-카르보닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-6-[디플루오로(3-피리딜)메틸]-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-7-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-7-(3-옥소피라졸리딘-1-일) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-4-메톡시-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴;

2-아미노-7-메톡시-3-메틸-6-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-5-(((5-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-

7-카르보니트릴;

2-아미노-5-(((4-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르보니트릴;

N-[(2-아미노-7-시아노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)메틸]-*N*-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드;

2-아미노-1-메틸-4-((5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)아미노)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴;

7-(디플루오로메틸)-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민;

7-(디플루오로메틸)-1-메틸-5-(2-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민;

1-에틸-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-아민;

1-벤질이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-아민;

3-메틸-6-(3-피리딜옥시)이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민;

2-[4-(2-아미노-6-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴;

2-[4-(2-아미노-1,6-디메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴;

2-[4-(2-아미노-6-에틸-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴;

7-플루오로-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민; 또는

그의 제약상 허용가능한 염.

청구항 19

하기 화합물:

1-메틸-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

1-메틸-*N*4-((2-메틸-1-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

1-메틸-*N*4-((5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

2-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)아미노)-4-(디메틸아미노)벤조니트릴;

1-메틸-*N*4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-(5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

1-메틸-*N*5-(피리미딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

rac-1-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)아미노)프로판-2-올;

*N*4-(5,6-디메틸피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-(5-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-((4,5-디메틸티아졸-2-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*4-(5-이소프로필-1,2,4-티아디아졸-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

*N*5-(3-메톡시벤질)-*N*5,1-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민;

1-메틸-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

1-메틸-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

1-메틸-5-(4-메틸피리딘-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

3-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)-2-플루오로페놀;

1-메틸-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

1-메틸-4-(1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민;

*N*5-((5,6-디히드로-8*H*-[1,2,4]트리아졸로[3,4-*c*][1,4]옥사진-3-일)메틸)-*N*5,1-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-

2,5-디아민;

2-(4-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)벤조니트릴;

4-메톡시-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민;

2-[4-(2-아미노-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]-3-플루오로-나프탈렌-1-카르보니트릴;

7-클로로-1-메틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일메틸)벤즈이미다졸-2-아민;

7-클로로-1-메틸-N^4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민;

7-클로로-1-메틸-4-테트라히드로푸란-3-일-벤즈이미다졸-2-아민;

7-클로로-*N*5-1-디메틸-*N*5-(3-피리딜)벤즈이미다졸-2,5-디아민;

7-클로로-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민;

7-클로로-1-메틸-5-(3-피리딜옥시) 벤즈이미다졸-2-아민

7-클로로-6-(메톡시메틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민;

2-아미노-3-메틸-1,2-디히드로벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜메틸) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(2-피리딜메틸) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(1-메틸피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[(1-메틸피라졸-4-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-6-(7-이소퀴놀릴메틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-6-[(2-시아노페닐)메틸]-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-5-벤질-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴;

2-(2-아미노-7-시아노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)-*N*-페닐-아세트아미드;

2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜옥시)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜술파닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[1-(3-피리딜)에틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(피리딘-3-카르보닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-7-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-7-(3-옥소피라졸리딘-1-일) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-4-메톡시-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴;

2-아미노-7-메톡시-3-메틸-6-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-5-(((5-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르보니트릴;

N-[(2-아미노-7-시아노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)메틸]-*N*-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드;

2-아미노-1-메틸-4-((5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)아미노)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴;

1-벤질이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-아민;

2-[4-(2-아미노-6-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴;

2-[4-(2-아미노-1,6-디메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴;

2-[4-(2-아미노-6-에틸-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴;

7-플루오로-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민; 또는

그의 제약상 허용가능한 염.

청구항 20

하기 화합물:

2-(4-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)벤조니트릴;

7-클로로-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민;

2-[4-(2-아미노-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]-3-플루오로-나프탈렌-1-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-1,2-디히드로벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-6-[(2-시아노페닐)메틸]-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-(2-아미노-7-시아노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)-*N*-페닐-아세트아미드;

2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜옥시)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[1-(3-피리딜)에틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

rac-1-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)아미노)프로판-2-올;

N4-((8-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2,4-디아민;

1-메틸-N5-(피라진-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2,5-디아민;

2-아미노-7-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜메틸) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-(2-피리딜메틸) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[(1-메틸피라졸-4-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-3-메틸-6-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-6-(7-이소퀴놀릴메틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-5-(((5-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르보니트릴;

2-아미노-5-(((4-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르보니트릴;

N-[(2-아미노-7-시아노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)메틸]-*N*-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드;

7-(디플루오로메틸)-1-메틸-5-(2-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민;

1-벤질이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-아민;

2-[4-(2-아미노-6-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴;

2-[4-(2-아미노-1,6-디메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴;

2-[4-(2-아미노-6-에틸-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴;

7-플루오로-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민;

3-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)-2-플루오로페놀;

2-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)푸란-3-카르보니트릴; 또는

그의 제약상 허용가능한 염.

청구항 21

하기 화합물:

(S)-2-아미노-1-메틸-N-(5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살린-5-일)-N-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(R)-2-아미노-1-메틸-N-(5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살린-5-일)-N-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(*S*)-2-아미노-*N*-((5-브로모피리딘-2-일)메틸)-1-메틸-*N*-(1-(피리미딘-2-일)에틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-카르복스아미드;

(*R*)-2-아미노-*N*-((5-브로모피리딘-2-일)메틸)-1-메틸-*N*-(1-(피리미딘-2-일)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

2-아미노-6-[(2-시아노페닐)메틸]-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴;

2-아미노-5-(((5-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르보니트릴;

N-[(2-아미노-7-시아노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)메틸]-*N*-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드; 또는

그의 제약상 허용가능한 염.

청구항 22

치료 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 23

PRMT5 활성의 억제가 요망되는 세포를 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제22항에 따른 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 PRMT5 활성의 억제 방법.

청구항 24

암을 갖는 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 단독으로 또는 제약상 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 치료 유효량의 화합물이 1일 당 약 0.01 내지 300 mg/kg인, 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 치료 유효량의 화합물이 1일 당 약 0.1 내지 100 g/kg인, 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법: 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 중피종; 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 유암종, 비포종), 소장 (선암종, 림프종, 유암종, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 융모 선종,

과오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장 (선암종, 윌름 종양 (신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (고피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종모양 종양, 지방종); 간: 간종 (간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 담도: 담낭 암종, 팽대부 암종, 담관암종; 뼈: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골연골종 (골연골 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경아교종, 상의세포종, 배아종 (송과체종), 다형 교모세포종, 희돌기교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경아교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암종 (장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종), 과립-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이딕 세포 종양, 이상종자세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 보트리오이드 육종 (배아 횡문근육종), 나팔관 (암종); 혈액학: 혈액 (골수성 백혈병 (급성 및 만성), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 (악성 림프종); 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 반점 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종.

청구항 28

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 MTAP 관련 암인, 방법.

청구항 29

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 간세포 암종, 유방암, 피부암, 방광암, 간암, 췌장암, 또는 두경부암인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 11월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 63/276,479, 및 2022년 6월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 63/356,861로부터의 우선권을 주장하며, 이들 각각의 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 단백질 아르기닌 N-메틸 트랜스퍼라제 5 (PRMT5)의 MTA-협동 억제제인 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화합물, 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 단백질 아르기닌 N-메틸 트랜스퍼라제 (PRMT5)는, S-아데노실-L-메티오닌 (SAM)으로부터 단백질 L-아르기닌 잔기의 구아니디노 작용기의 오메가-질소로의 메틸 기의 전달 (오메가-모노메틸화) 및 다른 오메가-질소로의 제2 메틸 기의 전달을 촉매하여, 대칭적 디메틸아르기닌 (sDMA)을 제공하는 타입 II 아르기닌 메틸트랜스퍼라제이다. PRMT5는 MEP50 (메틸로솜 단백질 50)과 복합체를 형성하며, 이는 기질 인식 및 배향을 위해 요구되며 또한 PRMT5-촉매된 히스톤 2A 및 히스톤 4 메틸트랜스퍼라제 활성을 위해 요구된다 (예를 들어, Ho et al., (2013) PLOS ONE 8(8): 10.1371/annotation/e6b5348e-9052-44ab-8f06-90d01dc88fc2 참조).

[0006] p16/CDKN2a의 동형접합성 결실은 암에서 널리 퍼져 있으며 이들 돌연변이는 통상적으로 메틸티오아데노신 포스포릴라제 (MTAP)를 인코딩하는 유전자를 포함한 인접 유전자의 공동-결실을 수반한다. 모든 인간 암의 대략 15%가 MTAP 유전자의 동형접합성 결실을 갖는 것으로 추정된다 (예를 들어, Firestone & Schramm (2017) J. Am. Chem Soc. 139(39):13754-13760. doi: 10.1021/jacs.7b05803. Epub 2017 Sep 20 참조).

[0007] MTAP 활성이 결여된 세포는 PRMT5의 강력한 억제제인 MTAP 기질인 메틸티오아데노신 (MTA)의 상승된 수준을 갖는다. PRMT5 활성의 억제는 메틸화 활성을 감소시키고 PRMT5 고갈 또는 활성 상실에 대한 세포 증식의 민감도를 증가시킨다. 따라서, MTAP 활성의 상실은 PRMT5의 메틸화 활성을 감소시켜 세포를 PRMT5 활성에 대해 선택적으

로 의존적으로 만든다.

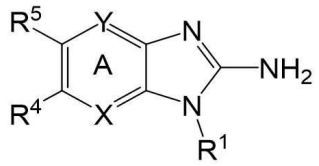
발명의 내용

[0008] **발명의 요약**

[0009] 특히 MTAP-결핍 세포에서, 상승된 MTA 농도의 존재 하에 PRMT5 활성을 억제할 수 있는 새로운 MTA-협동 PRMT5 억제제를 개발할 필요가 있다.

[0010] 본 발명자들은 MTAP 결실 암에서 PRMT5 활성의 MTA-협동 억제가 폭넓은 범위의 암에 대해 치료적 이익을 제공할 것임을 인식하였다. 본 발명의 화합물은 세포, 특히 MTAP-결핍 세포에서 MTA-결합된 PRMT5의 활성을 음성적으로 변조하는 PRMT5의 MTA-협동 억제제로서, 또는 다양한 형태의 MTAP-관련 암을 치료하기 위한 이러한 치료적 이익을 제공한다.

[0011] 본 발명의 하나의 측면에서, 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 제공된다:



I

[0012]

[0013] 여기서:

[0014] X는 CR^2 또는 N이고;

[0015] Y는 CR^3 또는 N이고;

[0016] R^1은 $-C_1-C_2$ 알킬 또는 $-CH_2-$페닐이고;

[0017] R^2는 수소, 시아노, $-C_1-C_2$ 할로알킬, 또는 할로겐이고;

[0018] R^3은 수소, 할로겐, 또는 $-L-R^{30}$이며, 여기서

[0019] -L은 부재하거나 $-(CH_2)_{0-2}-NH-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(CH_3)-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(C(O)CH_3)-(CH_2)_{0-2}-$, $(-CH_2-)_{1-2}$, $-C(\text{할로})_2-$, $-C(CH_3)H-$, -O-, -S-, -C(O)-, $-NH-(CH_2)_{0-1}-CH(CH_3)-(CH_2)_{0-1}-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_{0-1}-$ 및 $-NH-CH(\text{페닐})-(CH_2)_{0-1}-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] R^{30}은 페닐, 이속사졸, 옥사졸, 피롤리디논, 모르폴린, 이미다조피리딘, 피페리디논, 피리디논, 나프탈렌, 피라진, 피라졸리디논, $-N(C_1-C_2$ 알킬$)_2$, 티아졸, 티아디아졸, 피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 이미다졸, 여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 시클로프로판에 융합된 피롤리딘, 임의로 $-CH_2-CH_2-$피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 피라졸, 임의로 시클로헥산에 융합된 피리딘, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 트리아졸, 또는 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 테트라히드로푸란이고,

[0021] 여기서 각각의 R^{30}은 $-C_1-C_3$ 알킬, $-C_1-C_2$ 할로알킬, 할로겐, 히드록시, $-C(O)NH_2$, $-C_1-C_2$ 알콕시, 페닐, 시아노-페닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고;

[0022] R^4는 수소, $-C_1-C_2$ 알킬, $-CH_2-O-CH_3$ 또는 할로겐이고;

[0023] R^5는

[0024] 수소,

[0025] $-L-R^{50}$, 여기서 L은 상기와 같이 정의되고,

[0026] R^{50}은

[0027] $-CH(OH)-CH_3$, 피리딘, 피라진, 이속사졸, 피리다진, 피리미딘, 피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 트리아졸, 테트라히드로-티오피란-디옥시드, 티아졸, 푸란, 이소퀴놀린, 나프탈렌, 피롤리딘, 페닐, 여기서 L은 부재하지 않음, 임의로 피페리딘과 융합된 이미다졸, 임의로 이미다졸로 치환된 테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 테트라히드로피란, 또는 테트라히드로피란에 융합된 시클로부탄이고,

[0028] 여기서 각각의 R^{50}은 할로겐, 히드록시, $-C_1-C_4$ 알킬, $-C_1-C_4$ 알콕시, $-C_1-C_4$ 할로알킬, 시아노 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고;

[0029] $-(C_0-C_3)$알킬$-(CO)N(R^{10})(R^{11})$, 여기서

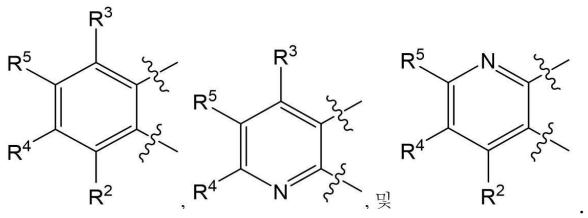
[0030] R^{10}은 피리딜(C_1-C_6 알킬)이며, 여기서 피리딜은 임의로 할로겐 (바람직하게는 브로모) 또는 트리플루오로메틸로 치환되고,

[0031] R^{11}은 피리딜(C_1-C_6 알킬), 피리미디닐(C_1-C_6 알킬), 임의로 독립적으로 시아노, C_1-C_3 알킬, 시클로프로필메틸, 시클로프로필, 할로겐 또는 C_1-C_2 알콕시 중 1, 2, 또는 3개로 1, 3 또는 4번 위치에서 치환된 나프틸, 여기서 위치 2는 N에 대한 접합점임, 또는 5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살리닐이거나,

[0032] $-(C_0-C_3)$알킬$-NH-C(O)(C_1-C_2$ 알킬$)(R^{12})$, 여기서 R^{12}는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 임의로 시아노, 클로로, 플루오로, 시클로프로필옥시, 시클로프로필메틸, 또는 C_1-C_2 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상으로 치환된 나프틸임이고;

[0033] 여기서 R^3, R^4 및 R^5 중 적어도 하나는 존재하고 (i) 수소, (ii) C1 알킬, (iii) C1 알콕시, 여기서 R^2는 시아노가 아님, (iv) 할로겐, (v) 시아노 또는 (vi) R^5에서 비치환된 페닐이 아니며, 여기서 Y는 질소이거나, 또는 여기서 R^2는 시아노이고, R^1은 C1 알킬이고; 여기서 Y가 질소인 경우 R^1은 C1 알킬이 아니다.

[0034] 본 발명의 또 다른 측면에서는, 고리 A가 다음으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 및 염이 제공된다:

[0035] 

[0036] 본 발명의 또 다른 측면에서는, 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 중간체가 제공된다.

[0037] 본 발명의 또 다른 측면에서는, 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0038] 본 발명의 또한 또 다른 측면에서는, 세포를 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 PRMT5 활성의 억제 방법이 제공된다. 하나의 구현예에서, 접촉은 시험관내 접촉이다. 하나의 구현예에서, 접촉은 생체내 접촉이다.

[0039] 또한, 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서의 세포 증식의 억제 방법이 본원에서 제공된다. 하나의 구현예에서, 세포는 MTAP-결핍 세포이다.

[0040] 또한, 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물 또는 그의 제약상 허용

가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0041] 또한, (a) 암이 MTAP 이중 결실 (예를 들어, MTAP 관련 암)과 관련되어 있는지를 결정하는 단계; 및 (b) 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서의 암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 발명은 MTA-협동 PRMT5 억제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 결합된 MTA의 존재 하에 PRMT5 활성을 억제하는 화합물, 치료 유효량의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

[0043] 정의

[0044] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 업계의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 공개물은 본 개시내용과 일치하는 정도로 본원에 참조로 포함된다. 용어 및 범위는 달리 명시적으로 정의되지 않는 한 그의 일반적으로 정의된 정의를 갖는다.

[0045] 단순화를 위해, 화학적 모이어티는 전반에 걸쳐 주로 1가 화학 모이어티 (예: 알킬, 아릴 등)로서 정의되고 언급된다. 그럼에도 불구하고, 이러한 용어는 당업자에게 명백한 적절한 구조적 상황 하에 상응하는 다가 모이어티를 전달하는 데에도 사용될 수 있다. 예를 들어, "알킬" 모이어티는 일반적으로 1가 라디칼 (예: CH_3-CH_2-)을 지칭하지만, 특정 상황에서 2가 연결 모이어티가 "알킬"일 수 있으며, 이 경우 당업자는 알킬이 2가 라디칼 (예: -CH_2-CH_2-)임을 이해할 것이고, 이는 용어 "알킬렌"과 동등하다. (유사하게, 2가 모이어티가 요구되고 "아릴"로서 언급되는 상황에서, 당업자는 용어 "아릴"이 상응하는 2가 모이어티, 아릴렌을 지칭함을 이해할 것이다.) 모든 원자는 결합 형성을 위한 그의 정상적 원자가 (즉, 탄소의 경우 4, N의 경우 3, O의 경우 2, 및 S의 경우 S의 산화 상태에 따라 2, 4, 또는 6)를 갖는 것으로 이해된다.

[0046] 본원에서 사용되는 바와 같이, "PRMT5"는 포유동물 단백질 아르기닌 N-메틸 트랜스퍼라제 5 (PRMT5) 효소를 지칭한다.

[0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, "PRMT5 억제제" 또는 "MTA-협동 PRMT5 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)로 표시되는 본 발명의 화합물을 지칭한다. 이들 화합물은 시험관내 또는 생체내에서 결합된 MTA의 존재 하에 또는 상승된 수준의 MTA를 발현하는 세포에서 PRMT5의 효소 활성의 전부 또는 일부를 음성적으로 변조하거나 억제할 수 있다.

[0048] 본원에서 사용되는 바와 같이, "MTAP"는 포유동물 메틸티오아데노신 포스포릴라제 (MTAP) 효소를 지칭한다.

[0049] "MTAP-관련 질환 또는 장애"는 본원에서 사용되는 바와 같이 PRMT5 활성의 선택적 억제에 대해 장애를 민감화시키는 MTAP 활성의 상실과 관련된 또는 그에 의해 매개되는 또는 그를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. MTAP-관련 질환 또는 장애의 비-제한적 예는 MTAP 관련 암이다.

[0050] 용어 "아미노"는 -NH_2를 지칭한다.

[0051] 용어 "아세틸"은 -C(O)CH_3을 지칭한다.

[0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아실"은 알킬카르보닐 또는 아릴카르보닐 치환체를 지칭하며, 여기서 알킬 및 아릴 부분은 본원에 정의된 바와 같다.

[0053] 용어 "알킬"은 본원에서 사용되는 바와 같이 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 포화 직쇄 및 분지쇄 지방족 기를 지칭한다. 그에 따라, "알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11} 및 C_{12} 기를 포함한다. 알킬 기의 예는 제한 없이, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, iso부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 및 헥실을 포함한다.

[0054] 용어 "알케닐"은 본원에서 사용되는 바와 같이, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 지방족 기를 의미한다. 그에 따라, "알케닐"은 C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11} 및 C_{12} 기를 포함한다. 알케닐 기의 예는 제한 없이, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 및 헥세닐을 포함한다.

[0055] 용어 "알키닐"은 본원에서 사용되는 바와 같이, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 지방족 기를 지칭한다. 그에 따라, "알키닐"은 C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11} 및 C_{12} 기를 포함한다. 알키닐 기의 예는 제한 없이, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 및 헥시닐을 포함한다.

[0056] "알킬렌", "알케닐렌", 또는 "알키닐렌" 기는, 2개의 다른 화학적 기 사이에 배치되고 이를 연결하는 역할을 하는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기이다. 알킬렌 기의 예는 제한 없이, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 및 부틸렌을 포함한다. 대표적 알케닐렌 기는 제한 없이, 에테닐렌, 프로페닐렌, 및 부테닐렌을 포함한다. 대표적 알키닐렌 기는 제한 없이, 에티닐렌, 프로피닐렌, 및 부티닐렌을 포함한다.

[0057] 용어 "알콕시"는 -OC1 - C6 알킬을 지칭한다.

[0058] 용어 "시클로알킬"은 본원에서 사용되는 바와 같이 3 내지 12개의 탄소를 갖는 포화 및 부분 불포화 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 그에 따라, "시클로알킬"은 C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11} 및 C_{12} 시클릭 탄화수소 기를 포함한다. 시클로알킬 기의 예는 제한 없이, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다.

[0059] 용어 "헤테로알킬"은, 사슬 내의 하나 이상의 탄소 원자가 독립적으로 O, S, 또는 NR^x로 대체되고, 여기서 R^x는 수소 또는 C1 - C3 알킬인, 상기에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬 기의 예는 메톡시메틸, 메톡시에틸 및 메톡시프로필을 포함한다.

[0060] "아릴" 기는 1 내지 3개의 방향족 고리를 포함하는 C_6-C_{14} 방향족 모이어티를 지칭한다. 그에 따라, "아릴"은 C_6, C_{10}, C_{13}, 및 C_{14} 시클릭 탄화수소 기를 포함한다. 대표적 아릴 기는 C_6-C_{10} 아릴 기이다. 구체적 아릴 기는 제한 없이, 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 및 플루오레닐을 포함한다. "아릴" 기는 또한, 융합 고리 중 하나 이상이 비-방향족이며, 단 적어도 하나의 고리는 방향족, 예컨대 인데닐인 융합 멀티시클릭 (예: 바이시클릭) 고리 시스템을 포함한다.

[0061] "아르알킬" 또는 "아릴알킬" 기는, 모이어티가 알킬 모이어티를 통해 또 다른 기에 연결된, 알킬 기에 공유 연결된 아릴 기를 포함한다. 대표적 아르알킬 기는 -(C_1-C_6)알킬(C_6-C_{10})아릴이며, 이는 제한 없이, 벤질, 페네틸, 및 나프틸메틸을 포함한다. 예를 들어, arC_1-C_3알킬은 C_1-C_3 알킬에 공유 연결된 아릴 기이다.

[0062] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭" 기는, 하나 이상의 고리 원자가 독립적으로 -C(O)-, N, NR^4, O, 또는 S이고, 고리 원자 중 나머지는 4급 또는 카르보닐 탄소인, 3 내지 12개의 원자, (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 원자), 예를 들어 4 내지 8개의 원자를 갖는 모노- 또는 바이시클릭 (융합 또는 스피로) 고리 구조이다. 헤테로시클릭 기의 예는 제한 없이, 에폭시, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 아지리디닐, THFyl, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오페닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 티아타닐, 디티아닐, 트리티아닐, 아자티아닐, 옥사티아닐, 디옥솔라닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 데카히드로퀴놀리닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 티오모르폴리닐, 디메틸-모르폴리닐, 및 모르폴리닐을 포함한다. 인접 고리 O 및/또는 S 원자를 갖는 화합물은 이 용어의 범위로부터 구체적으로 제외된다.

[0063] 본원에서 사용되는 바와 같이, "L-헤테로시클릴"은 링커 (예: 알킬렌 링커)를 통해 또 다른 기에 공유 연결된 헤테로시클릴 기를 지칭한다.

[0064] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 10, 13 또는 14개의 고리 원자를 갖는; 시클릭 배열로 공유된 6, 10, 또는 14개의 π 전자를 갖는; 또한, 탄소 원자에 추가로, 각각 독립적으로 N, O, 또는 S인 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. "헤테로아릴"은 또한, 융합 고리 중 하나 이상이 비-방향족이며, 단 적어도 하나의 고리는 방향족이고 적어도 하나의 고리는 N, O, 또는 S 고리 원자를 함유하는 융합 멀티시클릭 (예: 바이시클릭) 고리 시스템을 포함한다.

[0065] 헤테로아릴 기의 예는 다음을 포함한다: 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온, 2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸

릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐.

[0066] "L-헤테로아릴" 기는 링커 (예: 알킬렌 링커)를 통해 또 다른 기에 공유 연결된 헤테로아릴 기를 포함한다.

[0067] "아릴렌", "헤테로아릴렌", 또는 "헤테로시클릴렌" 기는, 2개의 다른 화학적 기 사이에 배치되고 이를 연결하는 역할을 하는, 각각, 상기에 정의된 바와 같은 2가 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이다.

[0068] 본원에서 사용되는 바와 같이, 모이어티 (예: 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 우레아 등)가 명시적으로 치환체를 언급하지 않으면서 "임의로 치환된"으로 기재되는 경우, 이는 그 기가 임의로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 비-수소 치환체를 가짐을 의미한다.

[0069] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 본원에서 사용되는 바와 같이 염소, 브로민, 플루오린, 또는 아이오딘을 지칭한다.

[0070] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소가 할로겐에 의해 대체된 알킬 사슬을 지칭한다. 대표적 할로알킬은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오클로로메틸, 클로로메틸, 및 플루오로메틸이다.

[0071] 용어 "히드록시알킬"은 -알킬렌-OH를 지칭한다.

[0072] 본원에서 사용되는 바와 같이, 화합물의 "유효량"은 PRMT5 효소의 활성을 음성적으로 변조하거나 억제하기에 충분한 양이다.

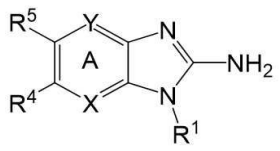
[0073] 본원에서 사용되는 바와 같이, 화합물의 "치료 유효량"은 증상을 개선하거나 일부 방식으로 감소시키거나 병태의 진행을 중지 또는 역전시키기에, 또는 PRMT5의 활성을 음성적으로 변조하거나 억제하기에 충분한 양이다. 이러한 양은 단일 투여량으로 투여될 수 있거나 레지멘에 따라 투여될 수 있고, 이로써 이는 효과적이다.

[0074] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료"는 환자에서의 병태, 장애 또는 질환의 증상 또는 병리가 개선되거나 달리 유익하게 변경되는 임의의 방식을 의미한다.

[0075] 본원에서 사용되는 바와 같이, "특정 화합물 또는 제약 조성물의 투여에 의한 특정 장애의 증상 개선"은 조성물의 투여에 기인하거나 그와 관련될 수 있는 영구적 또는 임시적, 지속적 또는 일시적 여부에 관계없이 임의의 완화를 지칭한다.

[0076] **화합물**

[0077] 본 발명의 하나의 측면에서, 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 제공된다:



화학식 I

[0078]

[0079] 여기서:

[0080] X는 CR^2 또는 N이고;

[0081] Y는 CR^3 또는 N이고;

[0082] R^1은 $-C_1-C_2$ 알킬 또는 $-CH_2-$페닐이고;

[0083] R^2는 수소, 시아노, $-C_1-C_2$ 할로알킬, 또는 할로겐이고;

[0084] R^3은 수소, 할로겐, 또는 $-L-R^{30}$이며, 여기서

[0085] -L은 부재하거나 $-(CH_2)_{0-2}-NH-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(CH_3)-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(C(O)CH_3)-(CH_2)_{0-2}-$, $(-CH_2-)_{1-2}$, $-C(\text{할로})_2-$, $-C(CH_3)H-$, -O-, -S-, -C(O)-, $-NH-(CH_2)_{0-1}-CH(CH_3)-(CH_2)_{0-1}-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_{0-1}-$ 및 $-NH-CH(\text{페닐})-(CH_2)_{0-1}-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0086] R^{30}은 페닐, 이속사졸, 옥사졸, 피롤리디논, 모르폴린, 이미다조피리딘, 피페리디논, 피리디논, 나프탈렌, 피라진, 피라졸리디논, $-N(C_1-C_2$ 알킬$)_2$, 티아졸, 티아디아졸, 피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 이미다졸, 여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 시클로프로판에 융합된 피롤리딘, 임의로 $-CH_2-CH_2-$피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 피라졸, 임의로 시클로헥산에 융합된 피리딘, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 트리아졸, 또는 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 테트라히드로푸란이고,

[0087] 여기서 각각의 R^{30}은 $-C_1-C_3$ 알킬, $-C_1-C_2$ 할로알킬, 할로겐, 히드록시, $-C(O)NH_2$, $-C_1-C_2$ 알콕시, 페닐, 시아노-페닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고;

[0088] R^4는 수소, $-C_1-C_2$ 알킬, $-CH_2-O-CH_3$ 또는 할로겐이고;

[0089] R^5는

[0090] 수소,

[0091] $-L-R^{50}$, 여기서 L은 상기와 같이 정의되고, R^{50}은

[0092] $-CH(OH)-CH_3$, 피리딘, 피라진, 이속사졸, 피리다진, 피리미딘, 피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 트리아졸, 테트라히드로-티오피란-디옥시드, 티아졸, 푸란, 이소퀴놀린, 나프탈렌, 피롤리딘, 페닐, 여기서 L은 부재하지 않음, 임의로 피페리딘과 융합된 이미다졸, 임의로 이미다졸로 치환된 테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 테트라히드로피란, 또는 테트라히드로피란에 융합된 시클로부탄이고,

[0093] 여기서 각각의 R^{50}은 할로겐, 히드록시, $-C_1-C_4$ 알킬, $-C_1-C_4$ 알콕시, $-C_1-C_4$ 할로알킬, 시아노 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고;

[0094] $-(C_0-C_3)$알킬$-(CO)N(R^{10})(R^{11})$, 여기서

[0095] R^{10}은 피리딜$(C_1-C_6$ 알킬$)$이며, 여기서 피리딜은 임의로 할로겐 (바람직하게는 브로모) 또는 트리플루오로메틸로 치환되고,

[0096] R^{11}은 피리딜$(C_1-C_6$ 알킬$)$, 피리미디닐$(C_1-C_6$ 알킬$)$, 임의로 독립적으로 시아노, C_1-C_3 알킬, 시클로프로필메틸, 시클로프로필, 할로겐 또는 C_1-C_2 알콕시 중 1, 2, 또는 3개로 1, 3 또는 4번 위치에서 치환된 나프틸 (여기서 위치 2는 N에 대한 접합점임), 또는 5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살리닐이거나,

[0097] $-(C_0-C_3)$알킬$-NH-C(O)(C_1-C_2$ 알킬$)(R^{12})$, 여기서 R^{12}는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 임의로 시아노, 클로로, 플루오로, 시클로프로필옥시, 시클로프로필메틸, 또는 C_1-C_2 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상으로 치환된 나프틸이고;

[0098] 여기서 R^3, R^4 및 R^5 중 적어도 하나는 존재하고 (i) 수소, (ii) C1 알킬, (iii) C1 알콕시, 여기서 R^2는 시아노가 아님, (iv) 할로겐, (v) 시아노 또는 (vi) R^5에서 비치환된 페닐이 아니며, 여기서 Y는 질소이거나, 또는 여기서 R^2는 시아노이고, R^1은 C1 알킬이고; 여기서 Y가 질소인 경우 R^1은 C1 알킬이 아니다.

[0099] 화학식 I의 특정 구현예에서:

[0100] R^3 (존재하는 경우), R^4 및 R^5 중 적어도 하나는 수소, C1 알킬, 또는 C1 알콕시가 아니고;

[0101] R^3 (존재하는 경우), R^4 및 R^5가 각각 수소인 경우 R^2는 시아노 또는 할로겐이 아니고;

[0102] R^1이 C1 알킬이고, R^2 (존재하는 경우), R^3 (존재하는 경우), 및 R^4가 각각 수소인 경우 R^5는 비치환된 페닐이 아니고;

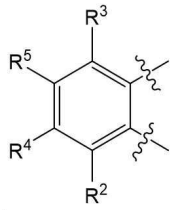
[0103] Y가 질소이거나 또는 R^2가 시아노인 경우, R^1은 C1 알킬이 아니고;

[0104] Y가 질소인 경우, R^1은 C1 알킬이 아니다.

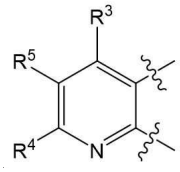
[0105] 본 발명의 또 다른 측면에서는, 고리 A가 다음으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 및 염이 제공된다:

[0106] 

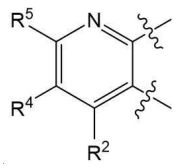
[0107] 하나의 구현예에서는, A가

[0108]  인, 화학식 I의 화합물 또는 염이 제공된다.

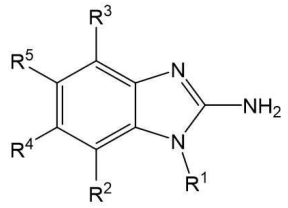
[0109] 본 발명의 또 다른 측면에서는, 고리 A가

[0110]  인, 화학식 I의 화합물 및 염이 제공된다.

[0111] 본 발명의 또 다른 측면에서는, 고리 A가

[0112]  이며, 여기서 R^1은 C1 알킬이 아닌, 화학식 I의 화합물 및 염이 제공된다.

[0113] 본 발명의 하나의 측면에서, 화학식 IA로 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 제공된다:

[0114] 

화학식 IA

[0115] 여기서:

[0116] R^1은 $-C_1-C_2$ 알킬 또는 $-CH_2-$페닐이고;

[0117] R^2는 수소, 시아노, $-C_1-C_2$ 할로알킬, 또는 할로겐이고;

[0118] R^3은 수소, 할로겐, -L-페닐, -L-이속사졸, -L-옥사졸, -L-피롤리디논, -L-모르폴린, -L-이미다조피리딘, -L-피페리디논, -L-피리디논, -L-나프탈렌, -L-피라진, -L-피라졸리디논, $-L-N(C_1-C_2$ 알킬$)_2$, -L-티아졸, -L-티아디아졸, -L-피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 -L-이미다졸, 여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 시클로프로판에 융합된 -L-피롤리딘, 임의로 $-CH_2-CH_2-$피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 -L-피라졸, 임의로 시클로헥산에 융합된 -L-피리딘, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸, 및 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로푸란이며, 여기서 R^3은 $-C_1-C_3$ 알킬, -C1-C2 할로알킬, 할로겐, 히드록시, $-C(O)NH_2$, $-C_1-C_2$ 알콕시, 페닐, 시아노-페닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고;

[0119] R^4는 수소, $-C_1-C_2$ 알킬, $-CH_2-O-CH_3$ 또는 할로겐이고;

[0120] R^5는 수소, $-L-CH(OH)-CH_3$, -L-피리딘, -L-피라진, -L-이속사졸, -L-피리다진, -L-피리미딘, -L-피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸, -L-테트라히드로-티오피란-디옥시드, -L-티아졸, -L-푸란, -L-이소퀴놀린, -L-나프탈렌, -L-피롤리딘, -L-페닐, 여기서 L은 부재하지 않음, 임의로 피페리딘과 융합된 -L-이미다졸, 임의로 이미다졸로 치환된 -L-테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로푸란, 및 테트라히드로피란에 융합된 -L-시클로부탄이며, 여기서 R^5는 할로겐, 히드록시, $-C_1-C_4$ 알킬, $-C_1-C_4$ 알콕시, $-C_1-C_4$ 할로알킬, 시아노 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고;

[0121] -L은 부재하거나 $-(CH_2)_{0-2}-NH-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(CH_3)-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(C(O)CH_3)-(CH_2)_{0-2}-$, $(-CH_2-)_{1-2}$, $-C(할로)_2-$, $-C(CH_3)H-$, -O-, -S-, -C(O)-, $-NH-(CH_2)_{0-1}-CH(CH_3)-(CH_2)_{0-1}-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_{0-1}-$ 및 $-NH-CH(페닐)-(CH_2)_{0-1}-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0122] 여기서 R^3, R^4 및 R^5 중 적어도 하나는 존재하고 (i) 수소, (ii) C1 알킬, (iii) C1 알콕시, 여기서 R^2는 시아노가 아님, (iv) 할로겐, (v) 시아노 또는 (vi) R^5에서 비치환된 페닐이 아니거나, 또는 여기서 R^2는 시아노이고, R^1은 C1 알킬이다.

[0123] 하나의 구현예에서는, L이 부재하는, 화학식 I 또는 IA의 화합물이 제공된다.

[0124] 하나의 구현예에서는, L이 -NH-인, 화학식 I 또는 IA의 화합물이 제공된다.

[0125] 하나의 구현예에서는, L이 -(CH2)0-2-NH-(CH2)0-2인, 화학식 I 또는 IA의 화합물이 제공된다.

[0126] 하나의 구현예에서는, R^3이 헤테로아릴을 포함하는, 화학식 I 또는 IA의 화합물이 제공된다. 이 구현예에서, 예를 들어, R^3은 -L-이속사졸, -L-옥사졸, -L-이미다조피리딘, -L-피라진, -L-피라졸리디논, -L-티아졸, -L-티아

디아졸, -L-피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 -L-이미다졸, 여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 $-CH_2-CH_2-$피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 -L-피라졸, 임의로 시클로헥산에 융합된 -L-피리딘, 또는 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸이며, 여기서 R^3은 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된다.

[0127] 하나의 구현예에서는, R^3이 헤테로사이클을 포함하는, 화학식 I 또는 IA의 화합물이 제공된다. 이 구현예에서, 예를 들어, R^3은 -L-피롤리디논, -L-모르폴린, -L-피페리디논, -L-피리디논, 임의로 시클로프로판에 융합된 -L-피롤리딘, 또는 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로푸란이며, 여기서 R^3은 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된다.

[0128] 하나의 구현예에서는, R^5가 헤테로아릴을 포함하는, 화학식 I 또는 IA의 화합물이 제공된다. 이 구현예에서, 예를 들어, R^5는 -L-피리딘, -L-피라진, -L-이속사졸, -L-피리다진, -L-피리미딘, -L-피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸, -L-티아졸, -L-푸란, -L-이소퀴놀린, 또는 임의로 피페리딘과 융합된 -L-이미다졸이며, 여기서 R^5는 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된다.

[0129] 하나의 구현예에서는, R^5가 헤테로사이클을 포함하는, 화학식 I 또는 IA의 화합물이 제공된다. 이 구현예에서, 예를 들어, R^5는 -L-테트라히드로-티오피란-디옥시드, -L-피롤리딘, 임의로 이미다졸로 치환된 -L-테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로피란이며, 여기서 R^5는 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된다.

[0130] 하나의 구현예에서는, R^3 또는 R^5 (그러나 둘 다는 아님)가 헤테로아릴을 포함하는, 화학식 I 또는 IA의 화합물이 제공된다. 이 구현예에서, 예를 들어,

[0131] (a) R^3은 -L-이속사졸, -L-옥사졸, -L-이미다조피리딘, -L-피라진, -L-피라졸리디논, -L-티아졸, -L-티아디아졸, -L-피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 -L-이미다졸, 여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 $-CH_2-CH_2-$피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 -L-피라졸, 임의로 시클로헥산에 융합된 -L-피리딘, 또는 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸이며, 여기서 R^3은 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고,

[0132] R^5는 수소, -L-CH(OH)-CH_3, -L-테트라히드로-티오피란-디옥시드, -L-나프탈렌, -L-피롤리딘, -L-페닐, 여기서 L은 부재하지 않음, 임의로 이미다졸로 치환된 -L-테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로피란, 또는 테트라히드로피란에 융합된 -L-시클로부탄이며, 여기서 R^5는 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되거나;

[0133] 또는

[0134] (b) R^3은 수소, 할로겐, -L-페닐, -L-피롤리디논, -L-모르폴린, -L-피페리디논, -L-피리디논, -L-나프탈렌, -L-$N(C_1-C_2$ 알킬$)_2$, 임의로 시클로프로판에 융합된 -L-피롤리딘, 또는 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로푸란이며, 여기서 R^3은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고,

[0135] R^5는 -L-피리딘, -L-피라진, -L-이속사졸, -L-피리다진, -L-피리미딘, -L-피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸, -L-티아졸, -L-푸란, -L-이소퀴놀린, 또는 임의로 피페리딘과 융합된 -L-이미다졸이며, 여기서 R^5는 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된다.

[0136] 하나의 구현예에서는, R^3 또는 R^5 (그러나 둘 다는 아님)가 헤테로사이클을 포함하는, 화학식 I 또는 IA의 화합물이 제공된다. 이 구현예에서, 예를 들어,

[0137] (a) R^3은 -L-피롤리디논, -L-모르폴린, -L-피페리디논, -L-피리디논, 임의로 시클로프로판에 융합된 -L-피롤리

딘, 또는 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로푸란이며, 여기서 R^3은 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고, R^5는 수소, -L-CH(OH)-CH_3, -L-피리딘, -L-피라진, -L-이속사졸, -L-피리다진, -L-피리미딘, -L-피라졸, 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸, -L-티아졸, -L-푸란, -L-이소퀴놀린, -L-나프탈렌, -L-페닐, 여기서 L은 부재하지 않음, 임의로 피페리딘과 융합된 -L-이미다졸, 또는 테트라히드로피란에 융합된 -L-시클로부탄이며, 여기서 R^5는 할로겐, 히드록시, -C_1-C_4 알킬, -C_1-C_4 알콕시, -C_1-C_4 할로알킬, 시아노 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되거나; 또는

[0138] (b) R^3은 수소, 할로겐, -L-페닐, -L-이속사졸, -L-옥사졸, -L-이미다조피리딘, -L-나프탈렌, -L-피라진, -L-피라졸리디논, -L-N(C_1-C_2 알킬)$_2$, -L-티아졸, -L-티아디아졸, -L-피리미딘, 임의로 나프틸로 치환된 -L-이미다졸, 여기서 상기 나프틸은 시아노, 할로겐 및 -C(O)NH_2로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 임의로 치환됨, 임의로 -CH_2-CH_2-피롤리디논 또는 나프탈렌으로 치환된 -L-피라졸, 임의로 시클로헥산에 융합된 -L-피리딘, 또는 임의로 피롤리딘 또는 모르폴린을 형성하는 고리에 융합된 -L-트리아졸이며, 여기서 R^3은 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환되고, R^5는 -L-테트라히드로-티오피란-디옥시드, -L-피롤리딘, 임의로 이미다졸로 치환된 -L-테트라히드로푸란, 임의로 시클로부탄에 스피로-결합된 -L-테트라히드로피란이며, 여기서 R^5는 임의로 치환되거나, 임의로 추가로 치환된다.

[0139] 하나의 구현예에서, R^5는 트리아졸 상에서 플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 트리아졸릴메틸아미노이다.

[0140] 하나의 구현예에서, R^5는 트리아졸 상에서 메틸 및 플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 트리아졸릴메틸아미노이다.

[0141] 하나의 구현예에서, R^5는 ((5-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노이다.

[0142] 하나의 구현예에서, R^5는 트리아졸 상에서 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸로 치환된 트리아졸릴메틸아미노이다.

[0143] 하나의 구현예에서, R^5는 ((4-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)아미노이다.

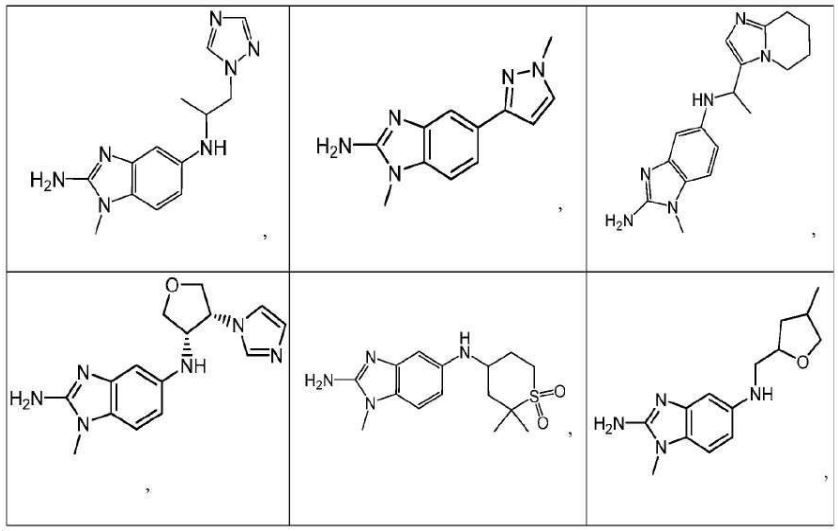
[0144] 하나의 구현예에서, R^5는 -(C_1-C_2 알킬)-NH-C(O)(C_1-C_2 알킬)(R^{12})이며, 여기서 R^{12}는 임의로 독립적으로 하나 이상의 시아노, 클로로, 플루오로, 시클로프로필옥시, 시클로프로필메틸, 또는 C_1-C_2 알킬로 치환된 나프틸 또는 C_1-C_2 알킬이다.

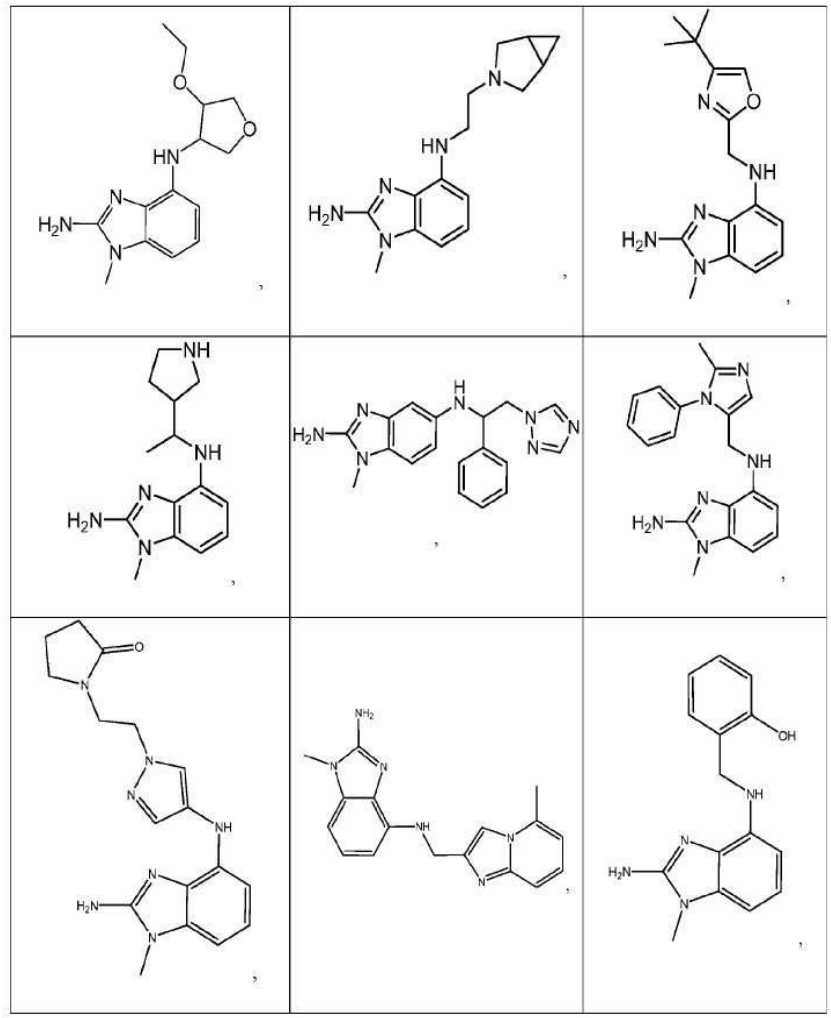
[0145] 하나의 구현예에서, R^5는 -(C_1-C_2 알킬)-NH-C(O)(C_1-C_2 알킬)(R^{12})이며, 여기서 R^{12}는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 시아노, 클로로, 플루오로, 시클로프로필옥시, 시클로프로필메틸, 또는 C_1-C_2 알킬로 치환된 나프틸이다.

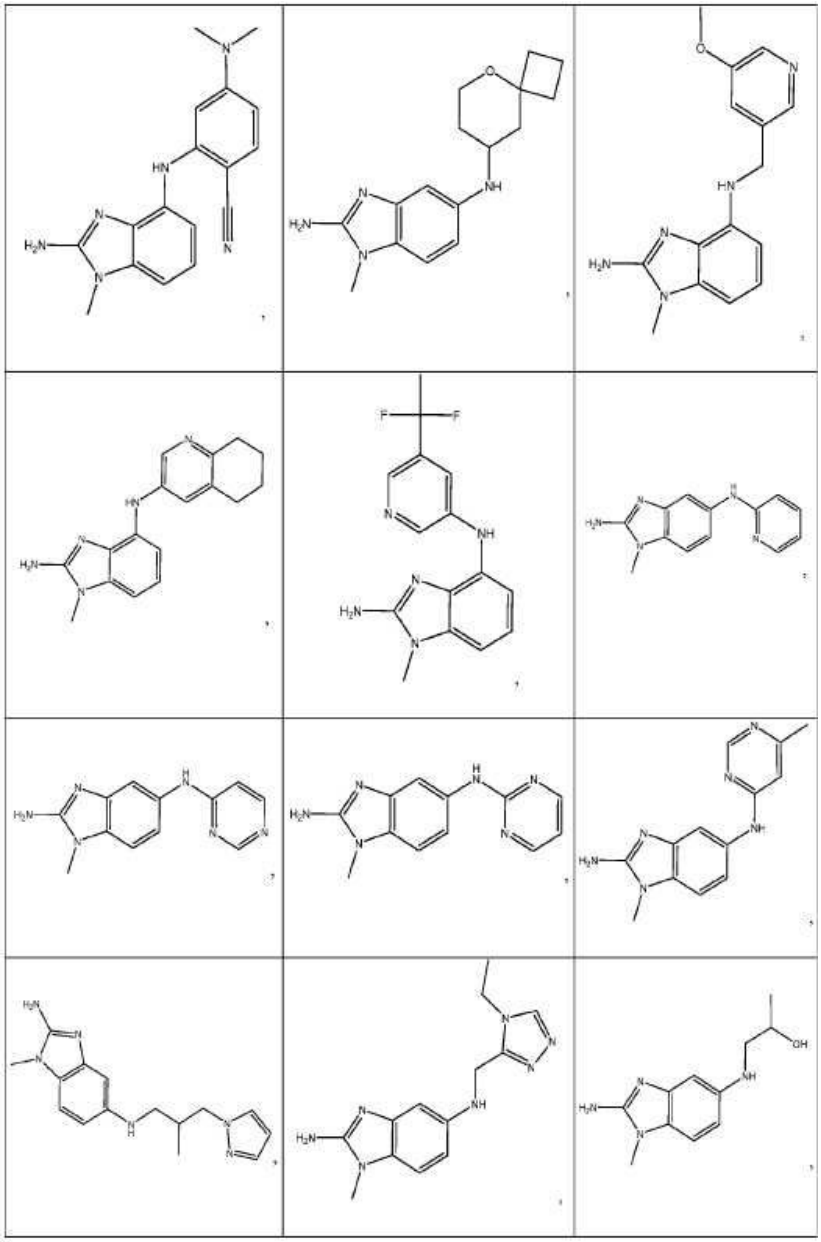
[0146] 하나의 구현예에서, R^5는 -(C_1-C_2 알킬)-NH-C(O)(C_1-C_2 알킬)(R^{12})이며, 여기서 R^{12}는 시아노로 치환된 나프틸이다.

[0147] 하나의 구현예에서, R^5는 (N-(1-시아노나프탈렌-2-일)아세트아미도)메틸이다.

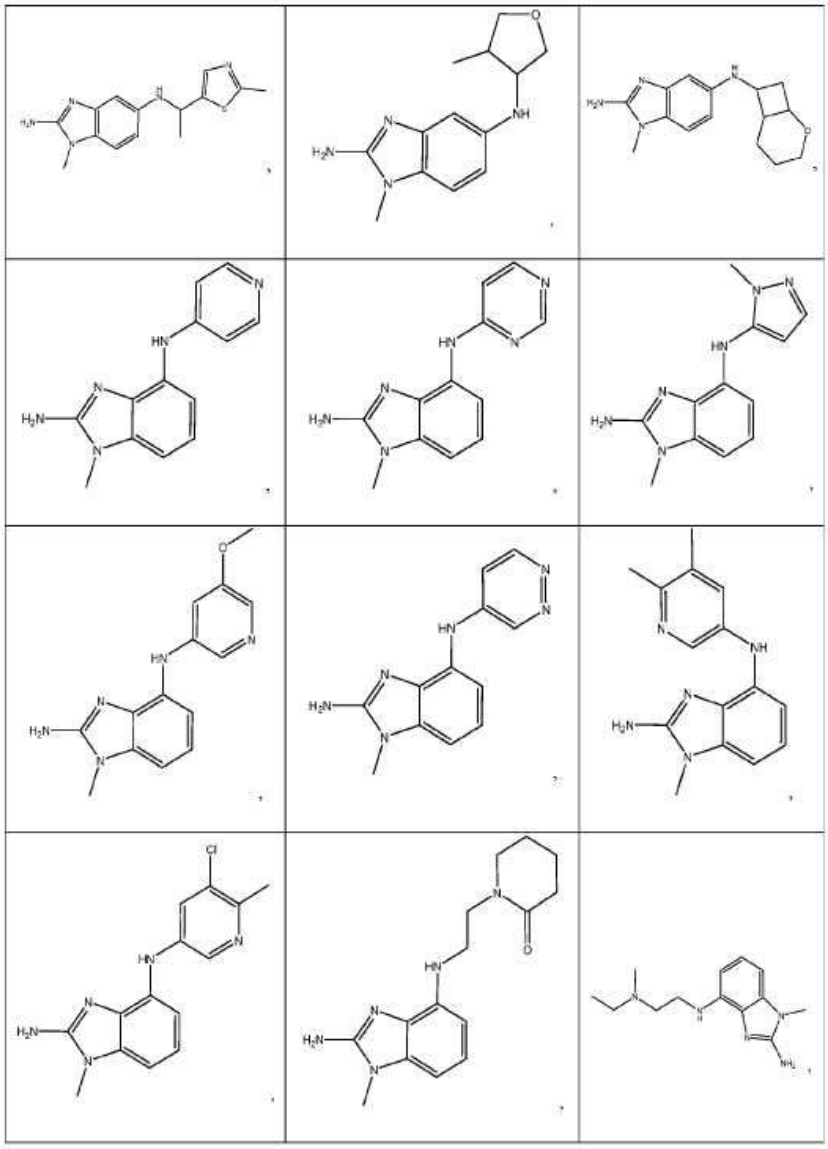
[0148] 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0149] 

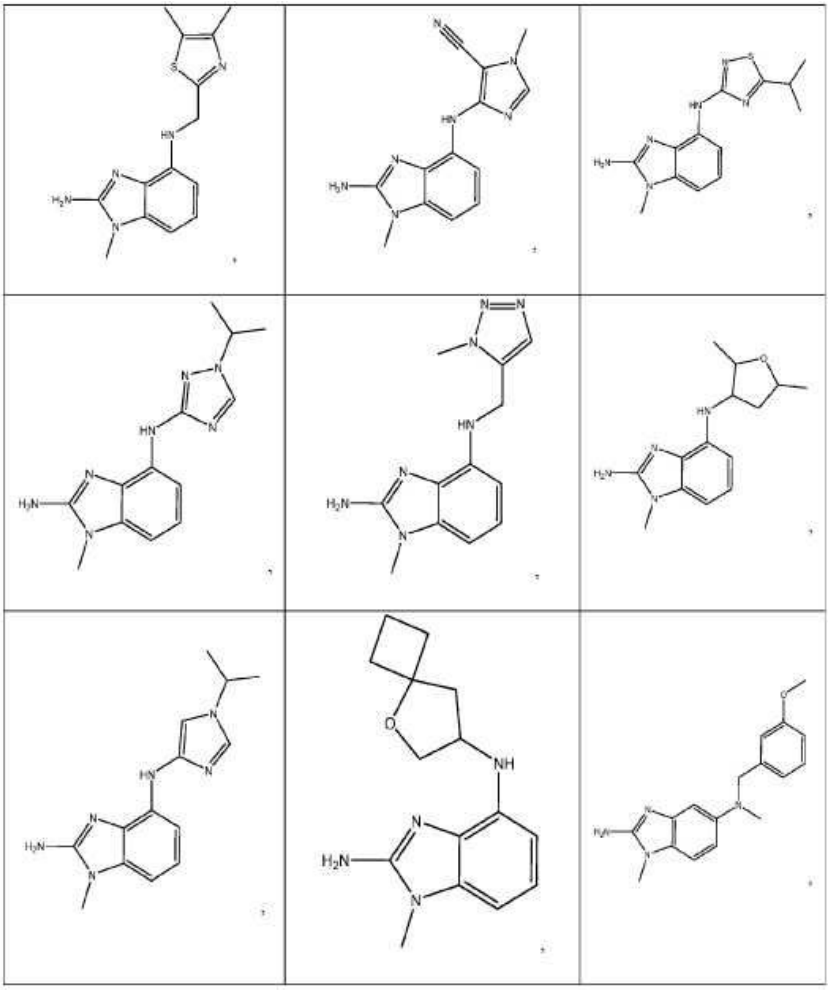
[0150] 

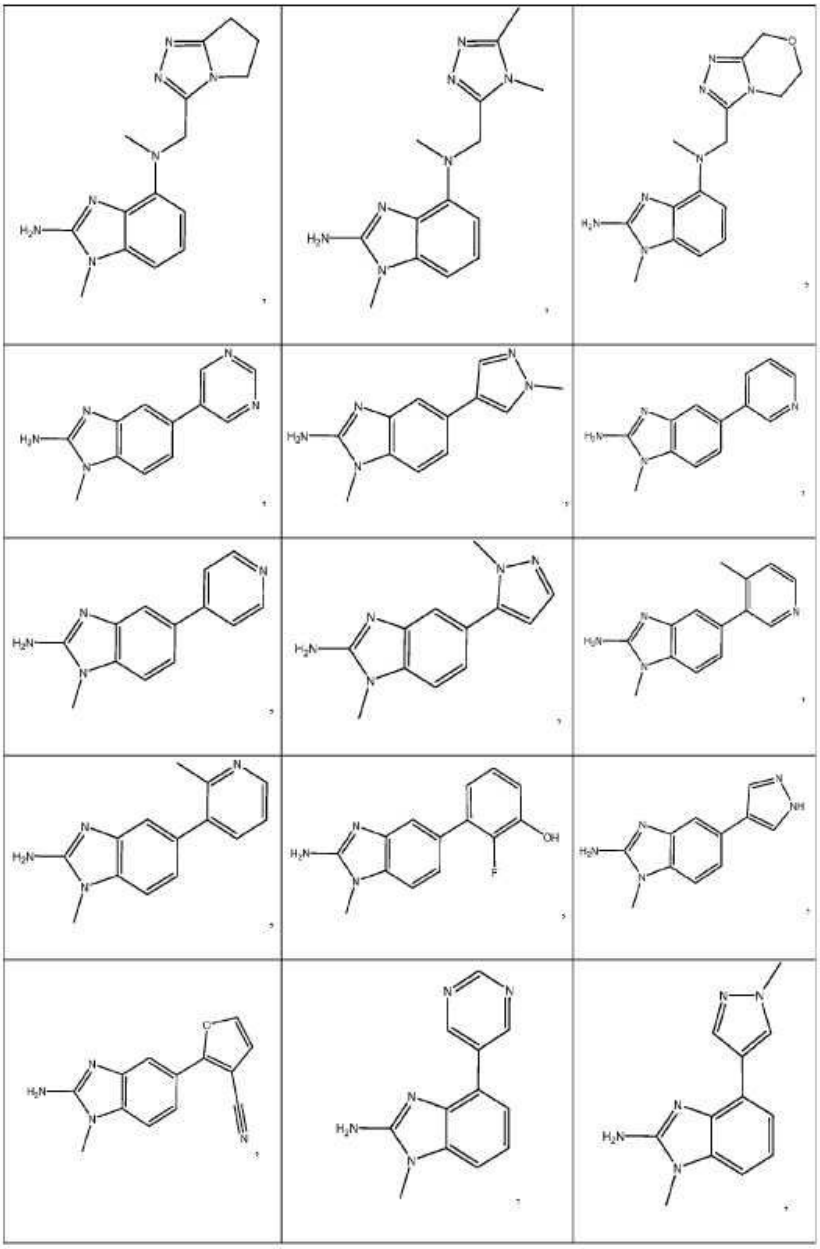
[0151] 

[0152]

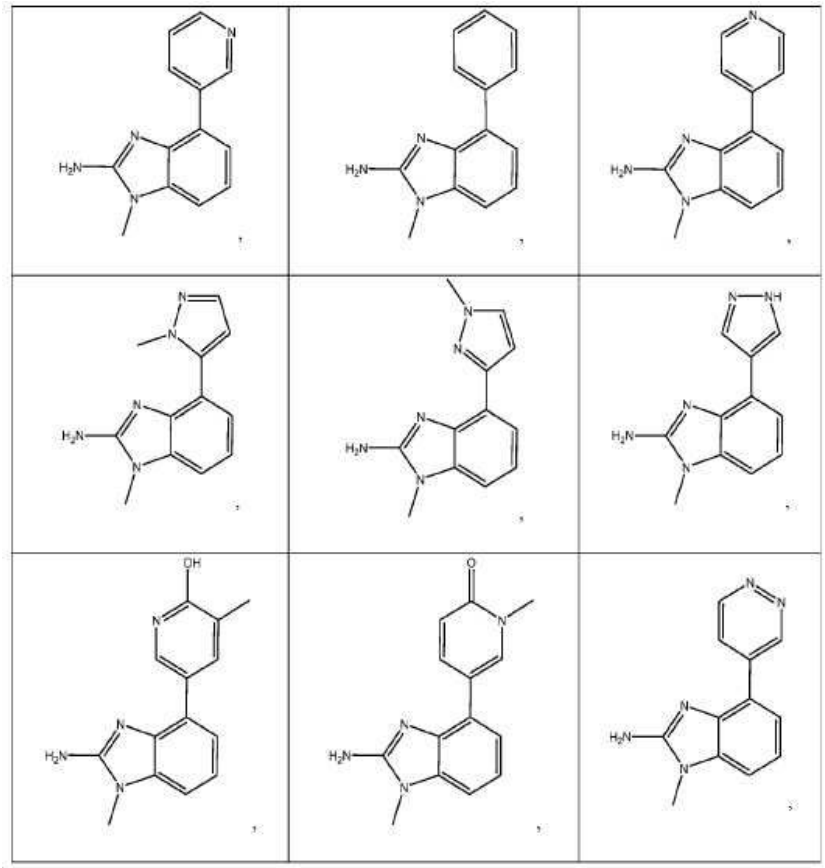


[0153]

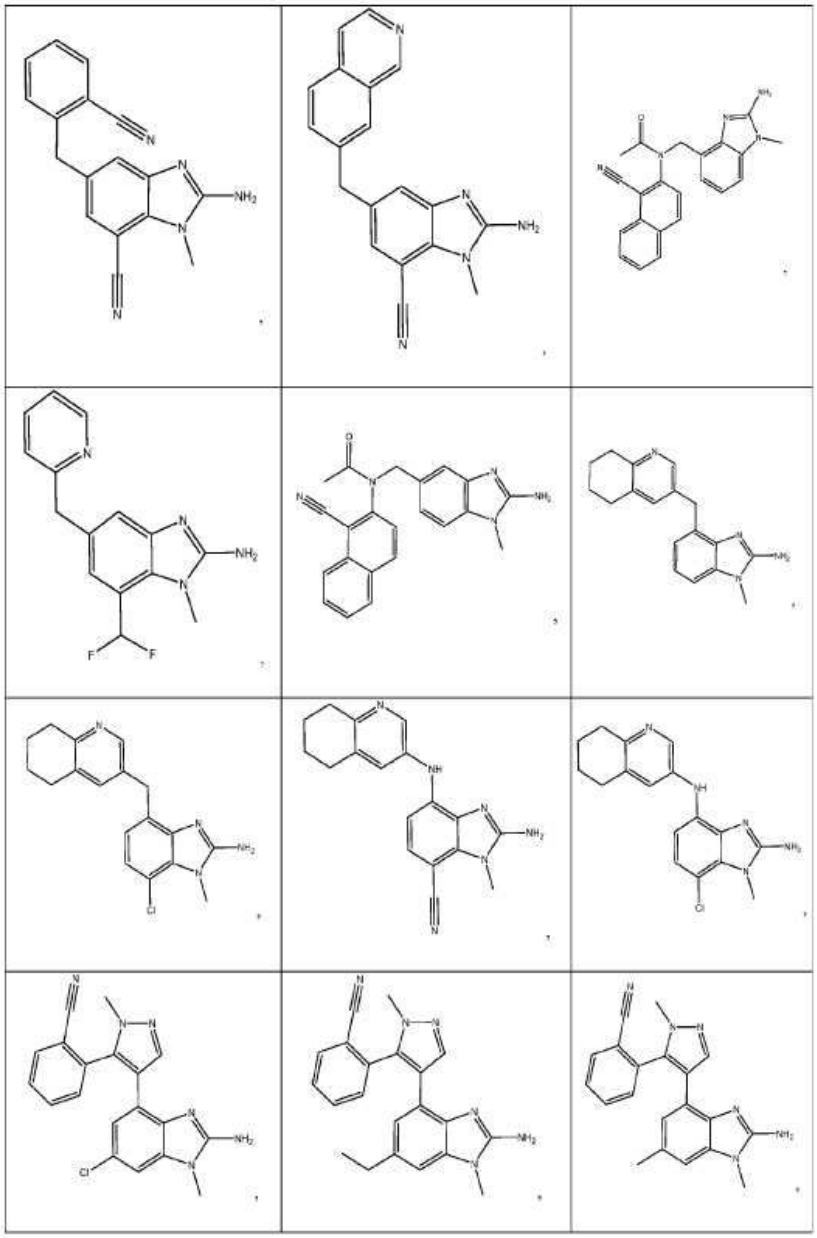


[0154] 

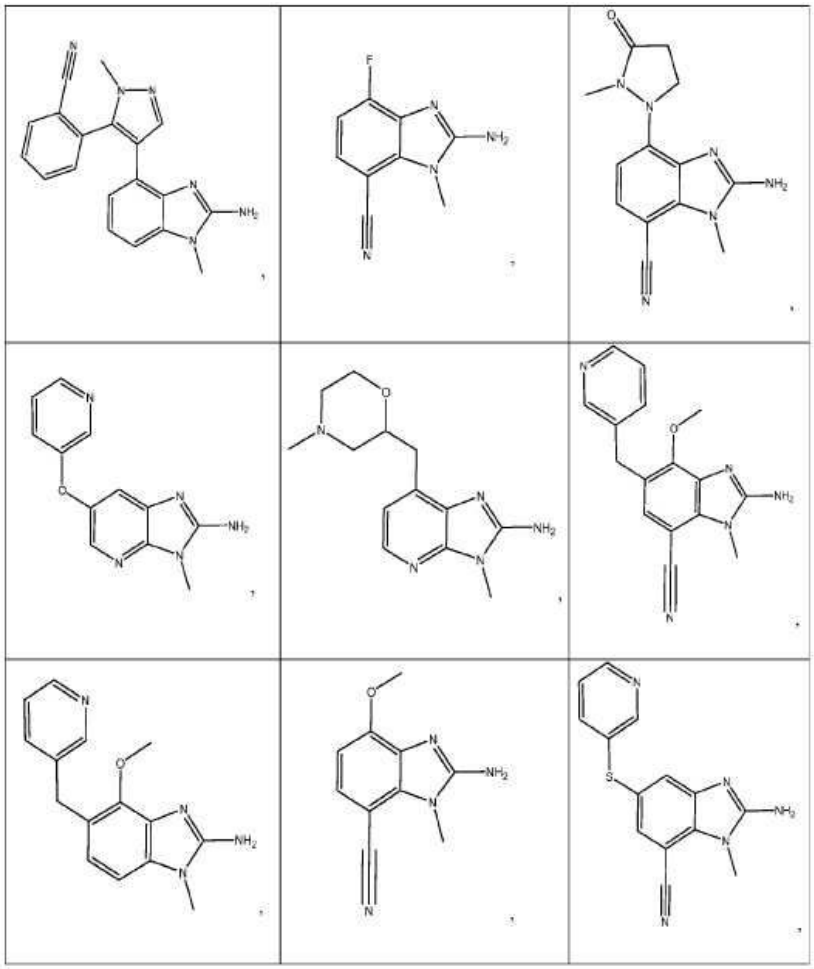
[0155]



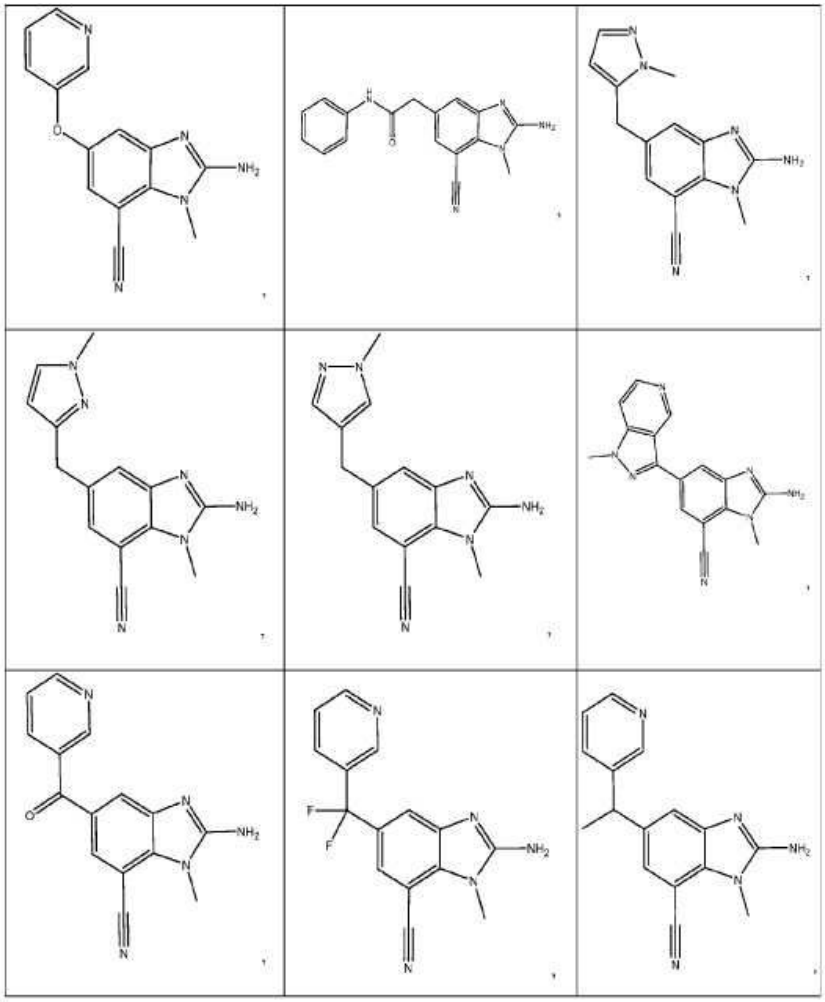
[0156]



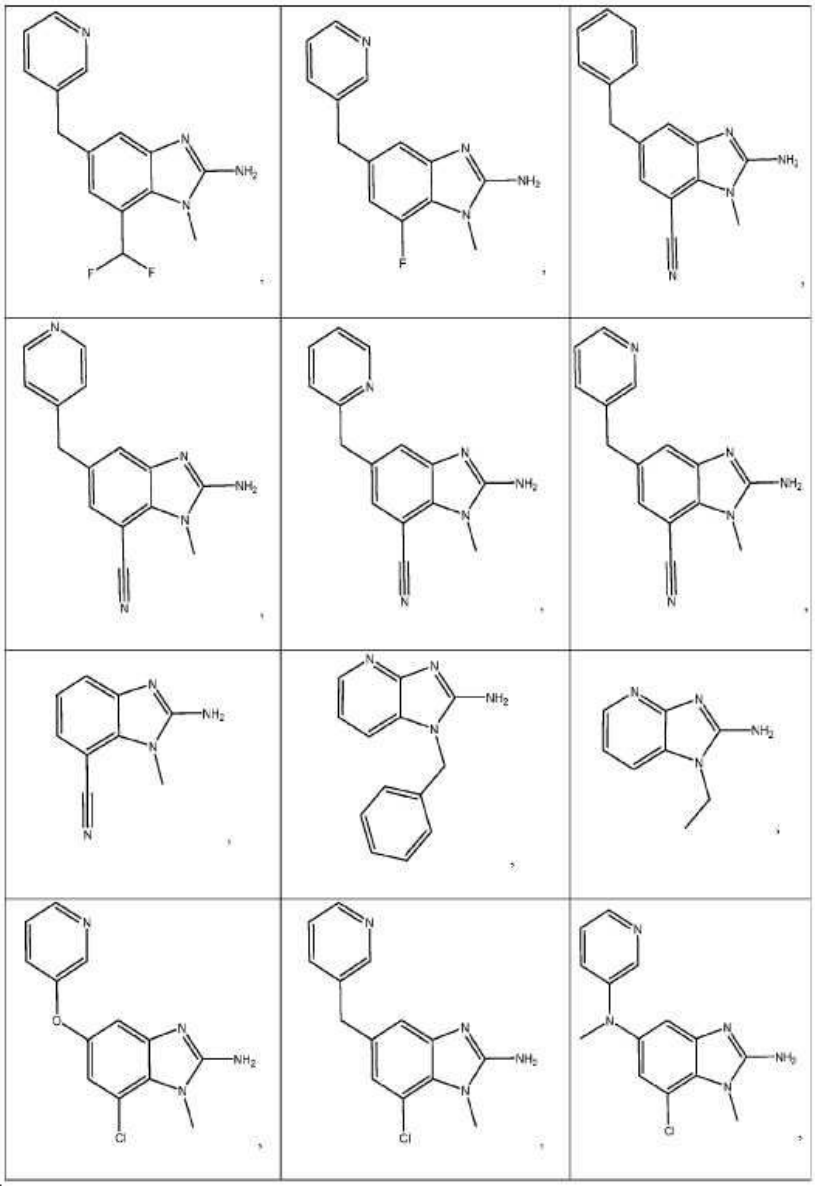
[0157]

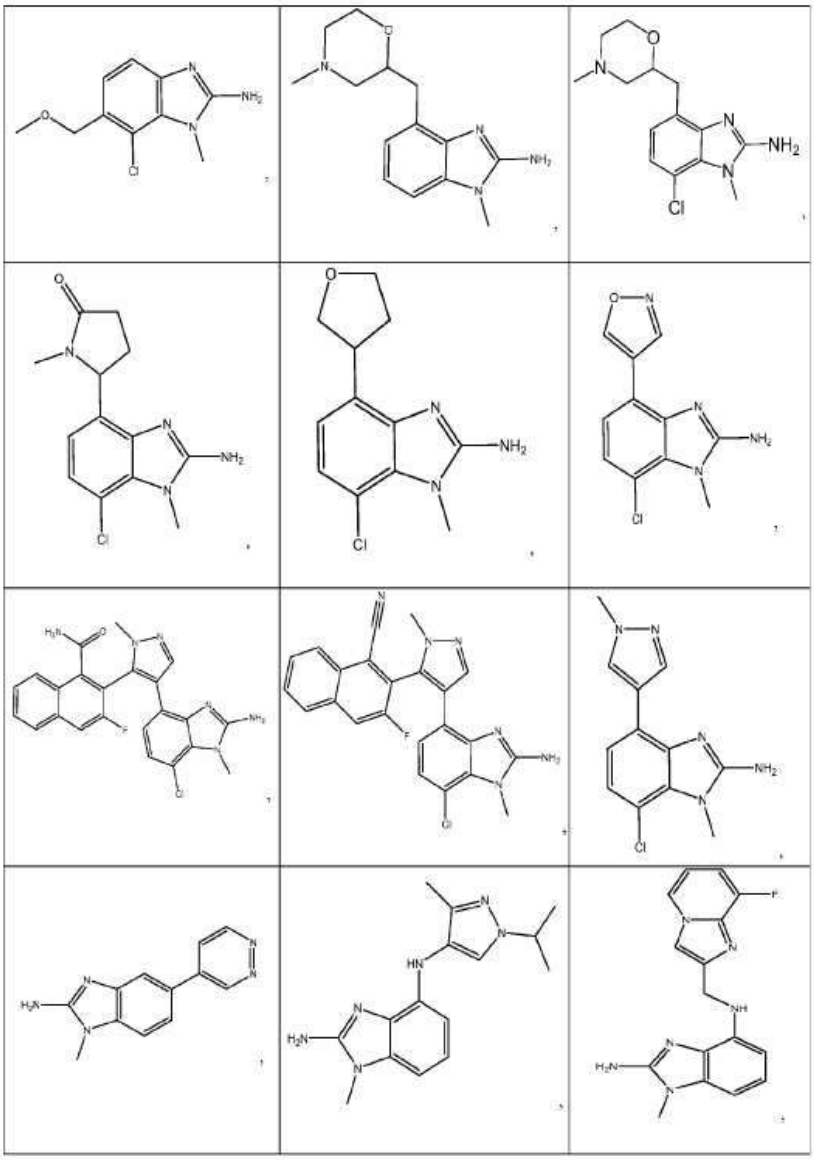


[0158]

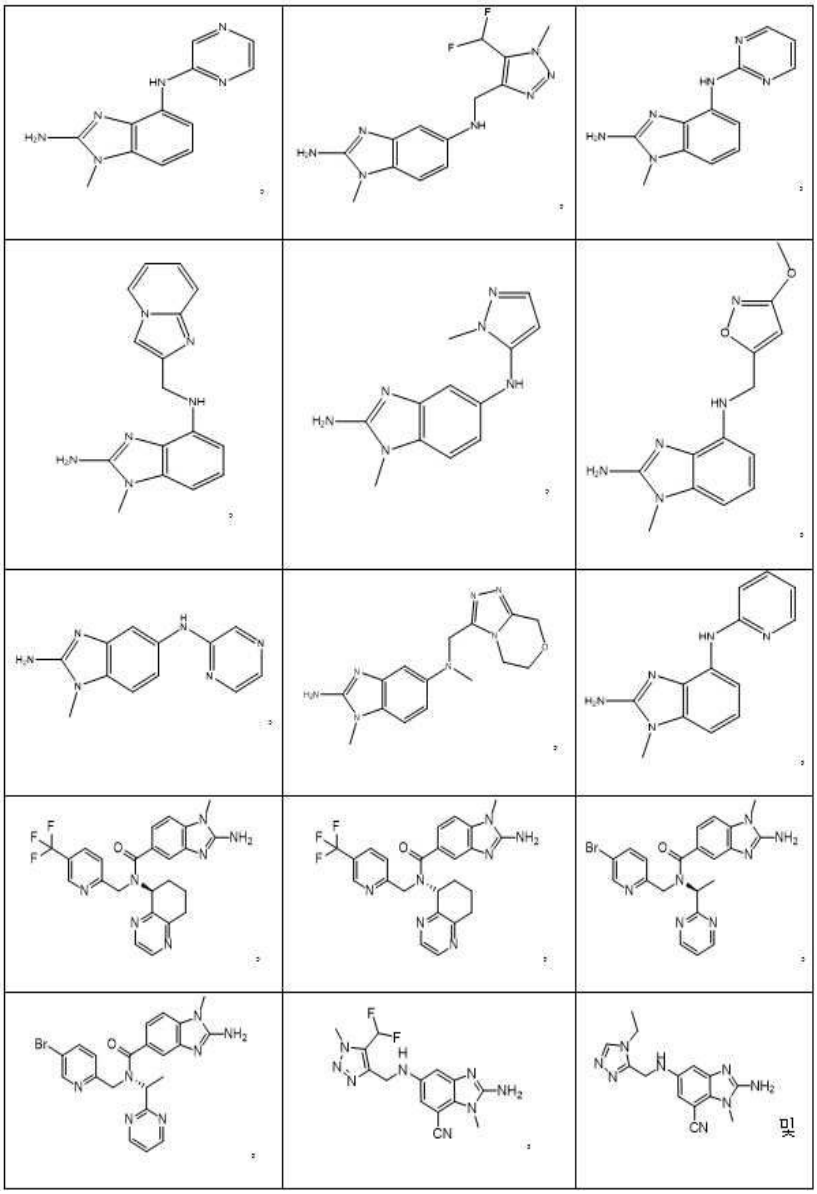


[0159]

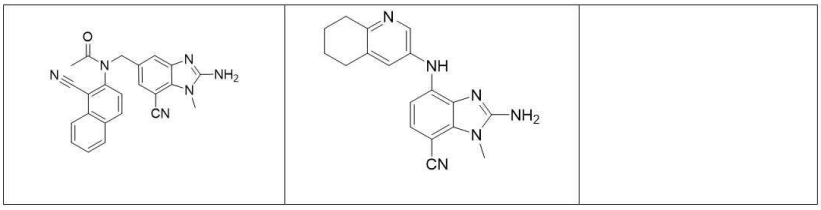


[0160] 

[0161]



[0162]



[0163] 또는 상기 화합물 중 하나의 제약상 허용가능한 염.

[0164] 제약 조성물

[0165] 화학식 I의 화합물은 제약 조성물로 제형화될 수 있다.

[0166] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 PRMT5 억제제 및 제약상 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 당업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제형화될 수 있고, 제한 없이, 비경구, 경구, 설하, 경피, 국소, 비내, 기관내, 또는 직장내를 포함한 임의의 경로에 의한 투여용으로 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 병원 환경에서 정맥내로 투여된다. 특정 다른 구현예에서, 투여는 바람직하게는 경구 경로에 의해 이루어질 수 있다.

[0167] 담체의 특징은 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한"은 세포, 세포 배양물, 조직, 또는 유기체 등의 생물학적 시스템과 상용성이고 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유

효성을 방해하지 않는 비-독성 물질을 의미한다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물은, 억제제에 추가로, 희석제, 충전제, 염, 완충제, 안정화제, 가용화제, 및 당업계에 널리 공지된 기타 물질을 함유할 수 있다. 제약상 허용가능한 제형의 제조는 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990에 기재되어 있다.

[0168] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 염"은 상기 식별된 화합물의 요망되는 생물학적 활성을 보유하고 원치않는 독물학적 효과를 최소로 나타내거나 나타내지 않는 염을 지칭한다. 이러한 염의 예는 무기산 (예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 질산 등)과 형성된 산 부가 염, 및 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 파모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 나프탈렌디술폰산, 및 폴리갈락투론산 등의 유기 산과 형성된 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 화합물은 또한 당업자에 의해 공지된 제약상 허용가능한 4급 염으로서 투여될 수 있고, 이는 구체적으로 화학식 -NR+Z-의 4급 암모늄 염을 포함하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 또는 벤질이고, Z는 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, --O-알킬, 톨루엔술포네이트, 메틸술포네이트, 술포네이트, 포스페이트, 또는 카르복실레이트 (예컨대 벤조에이트, 숙시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 말레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 신나모에이트, 만델로에이트, 벤질로에이트, 및 디페닐아세테이트)를 포함한 반대이온이다.

[0169] 활성 화합물은 치료되는 환자에게 심각한 독성 효과를 유발하지 않으면서 환자에게 치료 유효량을 전달하기에 충분한 양으로 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제 중에 포함된다. 모든 상기 언급된 조건에 대한 활성 화합물의 용량은 1일 당 약 0.01 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg, 보다 일반적으로는 1일 당 수용자 체중 1 킬로그램 당 0.5 내지 약 25 mg이다. 전형적인 국소 투여량은 적합한 담체 중에서 0.01-3% wt/wt의 범위일 것이다. 제약상 허용가능한 유도체의 유효 투여량 범위는 전달되는 모 화합물의 중량을 기준으로 하여 계산될 수 있다. 유도체가 그 자체로 활성을 나타내는 경우, 유효 투여량은 유도체의 중량을 사용하여 상기와 같이, 또는 당업자에게 공지된 기타 수단에 의해 추정될 수 있다.

[0170] 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다.

[0171] 사용 방법

[0172] 또한 또 다른 측면에서, 본 발명은, 시험관내에서 PRMT5 활성의 억제가 요망되는 세포를 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용가능한 염 또는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 함유하는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 PRMT5 활성의 억제 방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 세포는 MTAP-결핍 세포이다.

[0173] 본원에서 제공된 조성물 및 방법은 특히 생체내에서 세포 내에서의 PRMT5 활성을 억제하기에 유용한 것으로 간주된다. 하나의 구현예에서, PRMT5 활성의 억제가 요망되는 세포는 생체내에서 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 접촉되어, PRMT5를 음성적으로 변조한다. 다른 구현예에서는, 치료 유효량의 제약상 허용가능한 염 또는 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물이 사용될 수 있다. 하나의 구현예에서, 세포는 MTAP-결핍 세포이다. 하나의 구현예에서, PRMT5의 활성을 음성적으로 변조하는 것은 결합된 MTA의 존재 하에 일어난다.

[0174] 특히 MTAP 활성이 결여된 세포의 경우에, PRMT5의 활성을 음성적으로 변조함으로써, 방법은 PRMT5 활성을 억제하여 세포 증식을 차단하도록 설계된다. 세포는 PRMT5의 요망되는 음성적 변조에 영향을 미치기 위해 특정 치료 레지멘에 따라 단일 용량 또는 다중 용량으로 접촉될 수 있다. PRMT5 억제 정도를 MTA의 존재 및 부재 하에 효소에 대해 시험관 내에서, 또한 하기 실시예 B에 기재된 것들을 포함한 널리 공지된 방법을 사용하여 세포 내에서 모니터링하여 치료 유효성 및 투여량을 평가할 수 있다.

[0175] 또 다른 측면에서, 암을 갖는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용가능한 염 또는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 하나의 구현예에서, 암은 MTAP 관련 암이다.

[0176] 본원에서 제공된 조성물 및 방법은 다음과 같은 종양을 포함한 폭넓게 다양한 암의 치료에 사용될 수 있다: 전립선, 유방, 뇌, 피부, 자궁경부 암종, 고환 암종 등. 보다 특히, 본 발명의 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 다음과 같은 종양 유형을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 성상세포, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 식도, 위, 두경부, 간세포, 후두, 폐, 구강, 난소, 전립선 및 갑상선 암종 및 육종. 보다 구체적으로, 이들 화합물은 다음을 치료하는 데 사용될 수 있다: 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종,

지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 중피종; 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 유암종, 비포종), 소장 (선암종, 림프종, 유암종, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 융모 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장 (선암종, 윌름 종양 (신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (고피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종모양 종양, 지방종); 간: 간종 (간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 담도: 담낭 암종, 팽대부 암종, 담관암종; 뼈: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골연골종 (골연골 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경아교종, 상의세포종, 배아종 (송과체종), 다형 교모세포종, 희돌기교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경아교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 종양-전 자궁경부 이형성증), 난소 (난소 암종 (장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종), 과립-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이딕 세포 종양, 이상종자세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 보트리오이드 육종 (배아 횡문근육종), 나팔관 (암종); 혈액학: 혈액 (골수성 백혈병 (급성 및 만성), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 (악성 림프종); 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 반점 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종. 특정 구현예에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다.

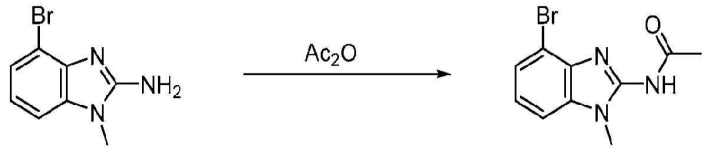
[0177] 하나의 구현예에서, 암은 간세포 암종, 유방암, 피부암, 방광암, 간암, 췌장암, 및 두경부암으로부터 선택된 MTAP-관련 암이다.

[0178] 환자에 대한 투여 농도 및 경로는 치료될 암에 따라 달라질 것이다. 화합물, 그의 제약상 허용가능한 염 및 이러한 화합물 및 염을 포함하는 제약 조성물은 또한, 다른 항-신생 화합물, 예를 들어 화학요법과 공동-투여될 수 있거나, 또는 다른 치료, 예컨대 방사선 또는 수술적 개입과 조합되어, 수술 전 또는 수술-후 보조제서 사용될 수 있다.

[0179] 반응식, 중간체 및 실시예

[0180] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 합성 방법 및 반응식에서 상업적으로 입수가능한 시약 및 중간체를 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 당업자에게 널리 공지된 다른 시약 및 종래의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0181] 중간체 A

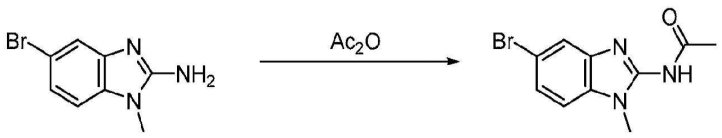


중간체 A

[0182]

[0183] 4-브로모-1-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-아민 (20 g, 88.5 mol, 1 *eq.*) 및 아세트산 무수물 (9.93 g, 0.097 mol, 1.1 *eq.*)을 $CHCl_3$/MeCN (1:1 v/v, 500 mL) 중에서 실온에서 조합하였다. 혼합물을 50℃에서 16h 동안 교반하고, 실온까지 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 용액 (200 mL)으로 처리하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (250 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 증발시켜 N-(4-브로모-1-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)아세트아미드, 중간체 A (23.5 g, 87.68 mol, 99% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다. LCMS [ESI, M+1]$^+$: 268.0/270.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

[0184] 중간체 B

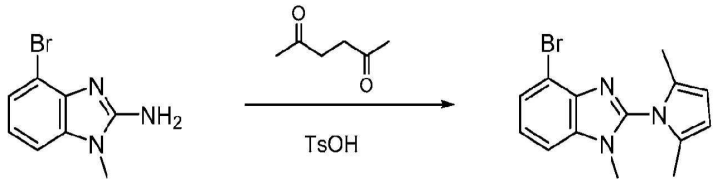


중간체 B

[0185]

[0186] 중간체 B를 중간체 A에 대한 것과 동일한 절차에 따라 5-브로모-1-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-아민으로부터 합성하여 N-(5-브로모-1-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)아세트아미드, 중간체 B를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^{+}$: 268.2/270.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[0187] 중간체 C

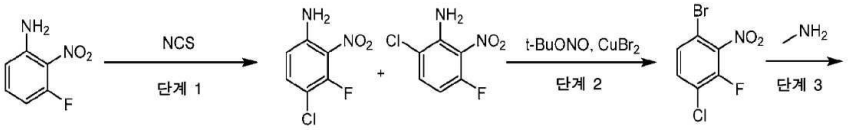


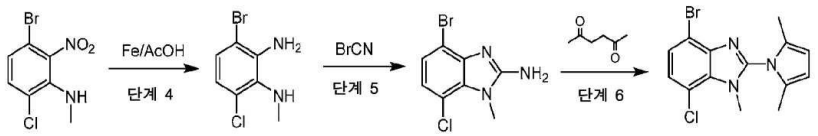
중간체 C

[0188]

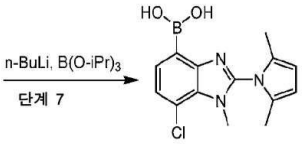
[0189] 톨루엔 (100 mL) 및 디메틸 포름아미드 (20.0 mL) 중의 4-브로모-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민 (2.00 g, 8.85 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 4-메틸벤젠술폰산 수화물 (101 mg, 531 μmol, 0.06 *eq.*) 및 헥산-2,5-디온 (5.05 g, 44.2 mmol, 5.19 mL, 5.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 145℃에서 48시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (50.0 mL X 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 5-20%)에 의해 정제하여 4-브로모-2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸, 중간체 C (1.60 g, 5.26 mmol, 60% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^{+}$ = 306.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.09 (s, 6H).

[0190] 중간체 D 및 E 및 E-1





중간체 D 중간체 E



중간체 E-1

[0191]

[0192] *단계 1*: *N*, *N*-디메틸포름아미드 (30.0 mL) 중의 3-플루오로-2-니트로-아닐린 (2.00 g, 12.8 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 *N*, *N*-디메틸포름아미드 (20.0 mL) 중의 *N*-클로로숙신이미드 (1.71 g, 12.8 mmol, 1.00 *eq.*)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후 10℃까지 가온시키고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (50.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (50.0 mL) 및 염수 (50.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 15-30%)에 의해 정제하였다. 생성물을 *Prep*-HPLC (메탄올/물 (0.05% 포름산) 0-40%)에 의해 추가로 정제하여 2개 분획을 얻었고, 이를 진공에서 농축시켜 아세토니트릴을 제거하였다. 생성된 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 4-클로로-3-플루오로-2-니트로-아닐린 (500 mg, 2.62 mmol, 21% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. GCMS [ESI, M] $^{+}$: 189.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.30 - 7.11 (m, 1H), 6.50 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 5.55 (br s, 2H); FNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =-117.65 (s, 1F) 및 오렌지색 고체로서 6-클로로-3-플루오로-2-니트로아닐린 (400 mg, 2.10 mmol, 16.4% 수율).

[0193] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.41 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.8, 10.8 Hz, 1H), 6.06 (br s, 2H); FNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = -117.10 (s, 1F);

[0194] *단계 2*: 아세토니트릴 (10.0 mL) 중의 4-클로로-3-플루오로-2-니트로-아닐린 (500 mg, 2.62 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화구리(II) (879 mg, 3.94 mmol, 184 μL, 1.50 *eq.*), 그 후 *tert*-부틸 니트라이트 (468 μL, 3.94 mmol, 1.50 *eq.*)를 질소 분위기 하에 10℃에서 적가하였다. 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30.0 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (15.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (15.0 mL X 3), 염수 (15.0 mL X 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 1-브로모-4-클로로-3-플루오로-2-니트로벤젠 (500 mg, 1.97 mmol, 75% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. GCMS [ESI, M] $^{+}$: 254.8.

[0195] *단계 3:* 테트라히드로푸란 (1.00 mL) 중의 1-브로모-4-클로로-3-플루오로-2-니트로벤젠 (400 mg, 1.57 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 메틸아민 (테트라히드로푸란 중 2 M, 3.14 mL, 4.00 *eq.*)을 10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (15.0 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (10.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (10.0 mL X 2) 및 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 3-브로모-6-클로로-*N*-메틸-2- 니트로아닐린 (400 mg, 1.45 mmol, 92% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 264.8/266.8. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ = 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H).

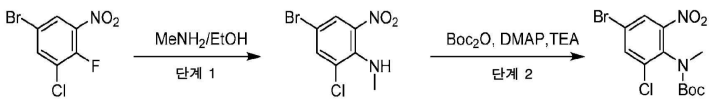
[0196] *단계 4*: 에틸 아세테이트 (1.20 mL) 및 물 (0.04 mL) 중의 3-브로모-6-클로로-*N*-메틸-2-니트로아닐린 (90.0 mg, 339 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 아세트산 (420 mg, 6.99 mmol, 0.40 mL, 20.6 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃까지 가온시켰다. 철 분말 (75.7 mg, 1.36 mmol, 4.00 *eq.*)을 50℃에서 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10.0 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (10.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (10.0 mL X 3) 및 염수 (10.0 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 3-브로모-6-클로로-*N1*-메틸-벤젠-1,2-디아민 (54.0 mg, 224 μmol, 66% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^+$: 234.9/236.9

[0197] *단계 5*: 물 (3.00 mL) 및 테트라히드로푸란 (0.30 mL) 중의 3-브로모-6-클로로-*N1*-메틸-벤젠-1,2-디아민 (150 mg, 637 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 시아닉 브로마이드 (81.0 mg, 764 μmol, 56.2 μL, 1.20 *eq.*)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10.0 mL)로 희석하고 클로로포름/ 이소프로판올 3:1 (10 mL X 5)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 4-브로모-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸- 2-아민, 중간체 D (140 mg, 521 μmol, 82% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^+$: 262.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

[0198] *단계 6*: 톨루엔 (20.0 mL) 중의 4-브로모-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (2.00 g, 7.68 mmol, 1.00 *eq.*), 헥산-2,5-디온 (4.38 g, 38.4 mmol, 4.50 mL, 5.00 *eq.*) 및 4-메틸벤젠술폰산 (79.3 mg, 461 μmol, 0.06 *eq.*)의 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 헥산-2, 5-디온 (2.63 g, 23.0 mmol, 2.70 mL, 3.00 *eq.*) 및 4-메틸벤젠술폰산 (39.7 mg, 230 μmol, 0.03 *eq.*)을 첨가하고, 생성된 용액을 130℃에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 이어서 조물질을 물 (60.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-30%)에 의해 정제하여 4-브로모-7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸, 중간체 E (330 mg, 870 μmol, 11% 수율)를 흑색 오일로서 수득하였다; LCMS [ESI, M+1] $^+$: 338.1/340.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

[0199] *단계 7*: 테트라히드로푸란 (5.00 mL) 중의 4-브로모-7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸 (330 mg, 975 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 *n*-부틸리튬 (2.5 M, 585 μL, 1.50 *eq.*)을 -70℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 테트라히드로푸란 (1.00 mL) 중의 트리이소프로필 보레이트 (403 μL, 1.75 mmol, 1.80 *eq.*)를 -70℃에서 질소 분위기 하에 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 0.5시간 동안 교반한 후 10℃까지 서서히 가온시키고 10℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (20.0 mL)으로 켄칭시키고 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 30%)에 의해 정제하여 [7-클로로-2-(2, 5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일] 보론산, 중간체 E-1 (58.0 mg, 173 μmol, 18% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^+$: 304.1.

[0200] 중간체 F 및 F-1



중간체 F 중간체 F-1

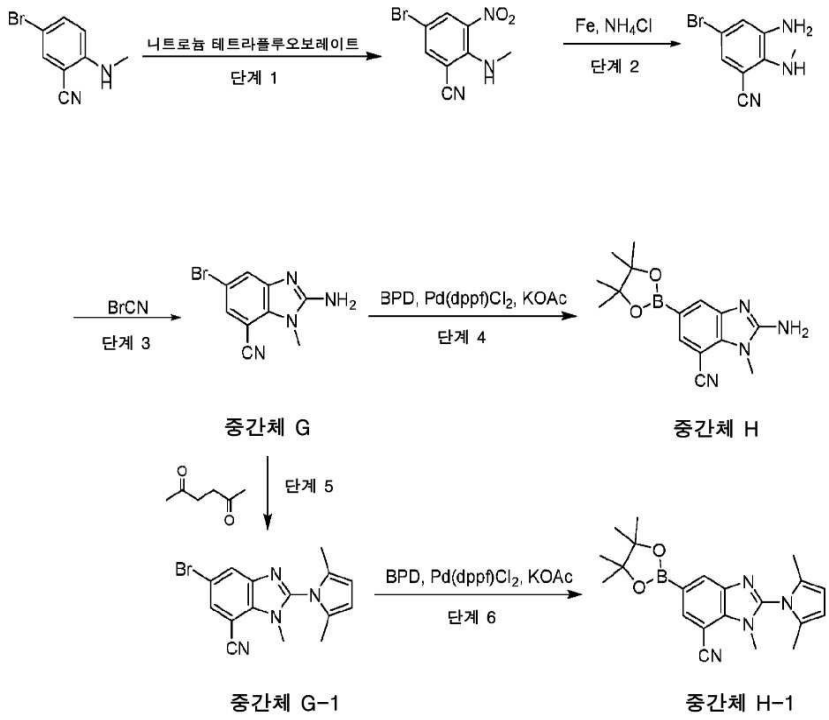
[0201]

[0202] *단계 1*: 에탄올 (20.0 mL) 중의 5-브로모-1-클로로-2-플루오로-3-니트로벤젠 (2.00 g, 7.86 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 메틸아민/에탄올 (10.0 g, 96.6 mmol, 30%의 메틸아민, 12.3 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 물 (20.0 mL)로 15℃에서 15 분 동안 분쇄하여 4-브로모-2-클로로-*N*-메틸-6-니트로아닐린, 중간체 F (2.20 g, 조물질)를 적색 고체로서 생성하였다. ^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.60 (m, 1H), 3.11 (s, 3H).

[0203] *단계 2*: 테트라히드로푸란 (20.0 mL) 중의 4-브로모-2-클로로-*N*-메틸-6-니트로아닐린 (1.10 g, 4.14 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (50.6 mg, 414 μmol, 0.10 *eq.*), 트리에틸아민 (1.73 mL, 12.4 mmol,, 3.00 *eq.*) 및 디-*tert*-부틸디카르보네이트 (1.90 mL, 8.29 mmol, 2.00 *eq.*)를 첨가하였다. 혼합물을 50 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (30.0 mL) 및 물 (30.0 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 X 50.0 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-10%)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-클로로-6-니트로-페닐)-*N*-메틸-카르바메이트, 중간체 F-1 (1.50 g, 4.02 mmol, 97% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0204] 중간체 G, H, G-1 및 H-1



[0205]

[0206] *단계 1*: 아세토니트릴 (300 mL) 중의 5-브로모-2-(메틸아미노)벤조니트릴 (15.0 g, 71.1 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 니트로늄 테트라플루오로보레이트 (8.78 mL,, 85.3 mmol, 1.20 *eq.*)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고 5 분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (150 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트/ 1-33%)에 의해 정제하여 5-브로모-2-(메틸아미노)-3-니트로-벤조니트릴 (6.00 g, 조물질)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 - 8.88 (m, 1H), 8.87 - 8.85 (m, 1H), 3.71 (s, 3H).

[0207] *단계 2:* 에틸 아세테이트 (50.0 mL) 및 물 (1.50 mL) 중의 5-브로모-2-(메틸아미노)-3-니트로벤조니트릴 (5.00 g, 19.5 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 아세트산 (15.0 mL) 및 철 분말 (10.9 g, 195 mmol, 10.0 *eq.*)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고 5 분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (200 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 3-아미노-5-브로모-2-(메틸아미노)벤조니트릴 (4.10 g, 18.1 mmol, 93% 수율)을 흑갈색 검으로서 수득하였다. LCMS [M+1]$^+$ = 227.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.84 (m,

2H), 5.31 (br s, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.06 (br d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

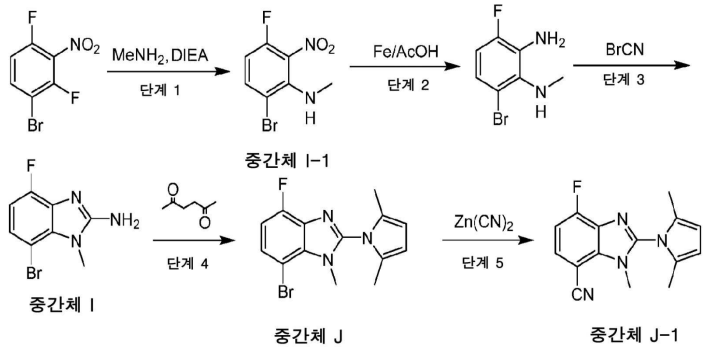
[0208] *단계 3:* 에틸 알콜 (45.0 mL) 중의 3-아미노-5-브로모-2-(메틸아미노)벤조니트릴 (4.10 g, 18.1 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (3.84 g, 36.3 mmol, 2.67 mL, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (50.0 mL)로 희석하고 5 분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (40.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 30-50%, 이어서 에틸 아세테이트 중 메탄올 10%)에 의해 정제하여 2-아미노-6-브로모-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴, 중간체 G (1.80 g, 6.77 mmol, 37% 수율)를 암갈색 고체로서 얻었다. LCMS $[M+1]^+$ = 252.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

[0209] *단계 4:* 디옥산 (5.00 mL) 중의 중간체 G (270 mg, 1.08 mmol, 1.00 *eq.*), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.09 g, 4.30 mmol, 4.00 *eq.*), 아세트산칼륨 (211 mg, 2.15 mmol, 2.00 *eq.*), Pd(dppf)Cl_2 (70.1 mg, 108 μmol, 0.10 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 90℃에서 6시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL) 및 물 (20.0 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 X 20.0 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC (0.1% FA 조건)에 의해 정제하여 2-아미노-3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴, 중간체 H (140 mg, 470 μmol, 44% 수율)를 암갈색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

[0210] *단계 5:* 톨루엔 (18.0 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (6.00 mL) 중의 2-아미노-6-브로모-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (300 mg, 1.19 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 4-메틸벤젠술폰산 수화물 (13.6 mg, 71.7 μmol, 0.06 *eq.*) 및 헥산-2,5-디온 (682 mg, 5.97 mmol, 701 μL, 5.00 *eq.*)을 10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 140℃ (환류)에서 16시간 동안 딘-스타 트랩으로 교반하였다. 혼합물을 물 (30.0 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (15.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (10.0 mL) 및 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20%)에 의해 정제하여 6-브로모-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴, 중간체 G-1 (150 mg, 454 μmol, 38% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$: 329.0/331.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.98 (s, 6H).

[0211] *단계 6:* 디옥산 (9.00 mL) 중의 6-브로모-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (600 mg, 1.82 mmol, 1.00 *eq.*) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.39 g, 5.47 mmol, 3.00 *eq.*)의 용액에 아세트산칼륨 (537 mg, 5.47 mmol, 3.00 *eq.*), 그 후 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (200 mg, 273 μmol, 0.15 *eq.*)을 15℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 ml)에 붓고 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 25%)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴, 중간체 H-1 (710 mg, 조물질)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$: 377.2/295.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =8.40 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.31 (s, 12H).

[0212] 중간체 I, I-1, J 및 J-1



[0213]

[0214] *단계 1*: 디메틸 포름아미드 (105 mL) 중의 1-브로모-2,4-디플루오로-3-니트로벤젠 (7.00 g, 29.4 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 디이소프로필에틸아민 (11.4 g, 88.2 mmol, 15.4 mL, 3.00 *eq.*) 및 메탄아민 히드로클로라이드 (2.18 g, 32.3 mmol, 1.10 *eq.*)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (500 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (200 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 중 에틸 아세테이트 0-30%)에 의해 정제하여 6-브로모-3-플루오로-*N*-메틸-2-니트로아닐린, 중간체 I-1 (5.00 g, 20.1 mmol, 68% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.48 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 6.46 - 6.41 (m, 1H), 5.80 (s br, 1H), 2.87 (s, 3H).

[0215] *단계 2*: 에틸 아세테이트 (50.0 mL) 및 물 (1.80 mL) 중의 6-브로모-3-플루오로-*N*-메틸-2-니트로아닐린 (5.00 g, 20.1 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 아세트산 (24.1 g, 401 mmol, 23.0 mL, 20.0 *eq.*)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃까지 가온시키고 철 분말 (4.48 g, 80.3 mmol, 4.00 *eq.*)을 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 80℃까지 가열하고 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 중탄산나트륨으로 pH = 8로 조정하고 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 3-브로모-6-플루오로-*N*2-메틸-벤젠-1,2-디아민 (4.00 g, 18.3 mmol, 91% 수율)을 흑색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.84 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 3.96 (s br, 2H), 2.70 (s, 3H).

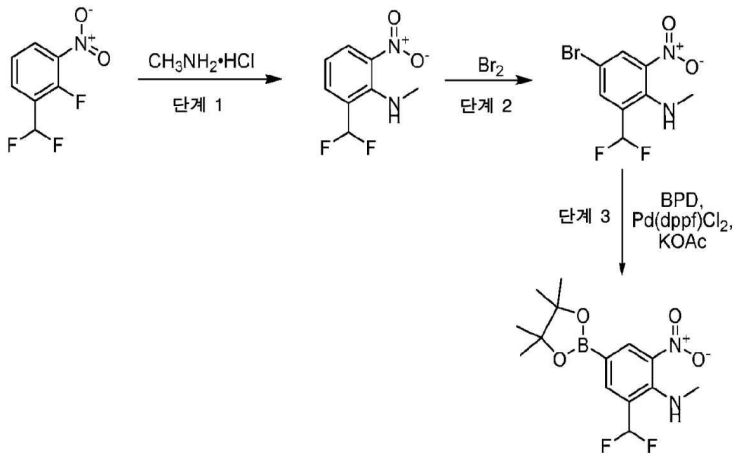
[0216] *단계 3:* 에틸 알콜 (30.0 mL) 및 물 (30.0 mL) 중의 3-브로모-6-플루오로-*N*2-메틸-벤젠-1,2-디아민 (2.00 g, 9.13 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 브로민화시아노겐 (3.87 g, 36.5 mmol, 4.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수산화나트륨 용액을 사용하여 2 M에 의해 pH = 12로 조정하고 고체를 생성하였다. 이어서 침전물을 여과하고 농축시켜 7-브로모-4-플루오로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민, 중간체 I (900 mg, 3.49 mmol, 38% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 244.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.97 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.68 (m, 3H), 3.76 (s, 3H)

[0217] *단계 4*: 톨루엔 (30.0 mL) 중의 7-브로모-4-플루오로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (600 mg, 2.46 mmol, 1.00 *eq.*), 헥산-2,5-디온 (1.40 g, 12.3 mmol, 1.44 mL, 5.00 *eq.*) 및 *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (93.5 mg, 492 μmol, 0.20 *eq.*)의 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 딘-스탁 트랩으로 교반하였다. 혼합물을 물 (30.0 mL)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (15 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-10%)에 의해 정제하여 7-브로모-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-4-플루오로-1-메틸-벤즈이미다졸, 중간체 J (400 mg, 1.19 mmol, 48% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 323.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 9.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

[0218] *단계 5*: 디메틸 포름아미드 (5 mL) 중의 중간체 J (300 mg, 931 μmol, 1.0 *eq.*)의 혼합물에 20℃에서 질소 분위기 하에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (85 mg, 93 μmol, 0.1 *eq.*), 시안화아연 (328 mg, 2.79 mmol, 3.0 *eq.*), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (103 mg, 186 μmol, 0.2 *eq.*) 및 아연 분말 (61 mg, 931 μmol, 1.0 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 이어서 반

응 혼합물을 물 (30 mL)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (15 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g 실리카 플래시 컬럼, 0 ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-7-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴, 중간체 J-1 (290 mg, 999 μmol, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 269.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.00 - 5.94 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 6H).

[0219] 중간체 K



중간체 K

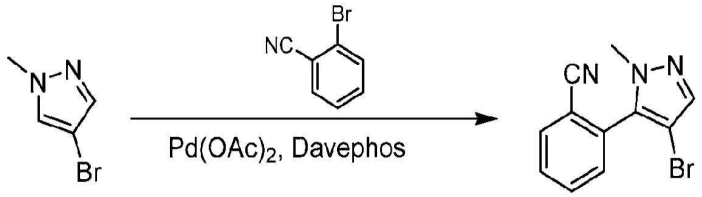
[0220]

[0221] *단계 1*: 에탄올 (5.00 mL) 중의 1-(디플루오로메틸)-2-플루오로-3-니트로-벤젠 (300 mg, 1.57 mmol, 1.00 *eq.*) 및 트리에틸아민 (318 mg, 3.14 mmol, 437 μL, 2.00 *eq.*)의 용액에 메틸아민 히드로클로라이드 (212 mg, 3.14 mmol, 2.00 *eq.*)를 서서히 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50.0 mL) 첨가에 의해 켄칭시켰다. 수성 상을 디클로로메탄 (20.0 mL X 3)으로 추출하고 조합된 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 2-(디플루오로메틸)-*N*-메틸-6-니트로아닐린 (280 mg, 1.39 mmol, 88% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 6.85 (m, 2H), 3.15 (s, 3H).

[0222] *단계 2*: 아세트산 (1.50 mL) 중의 2-(디플루오로메틸)-*N*-메틸-6-니트로아닐린 (140 mg, 693 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 25℃에서 브로민 (43.0 μL, 831 μmol, 1.20 *eq.*)을 서서히 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후 농축 수성 나트륨 티오술페이트 (10.0 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-*N*-메틸-6-니트로아닐린 (176 mg, 595 μmol, 86% 수율)을 적색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.49 (s br, 1H), 6.96 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H).

[0223] *단계 3*: 디옥산 (2.00 mL) 중의 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-*N*-메틸-6-니트로아닐린 (176 mg, 626 μmol, 1.00 *eq.*) 및 아세트산칼륨 (92.0 mg, 939 μmol, 1.50 *eq.*)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (191 mg, 752 μmol, 1.20 *eq.*) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (46.0 mg, 63.0 μmol, 0.10 *eq.*)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하고, 이어서 빙수 (10.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (10.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (10.0 mL X 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (SiO_2, 석유 에테르/ 에틸 아세테이트 10:1)에 의해 정제하여 2-(디플루오로메틸)-*N*-메틸-6-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린, 중간체 K (180 mg, 549 μmol, 88% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.96 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

[0224] 중간체 L

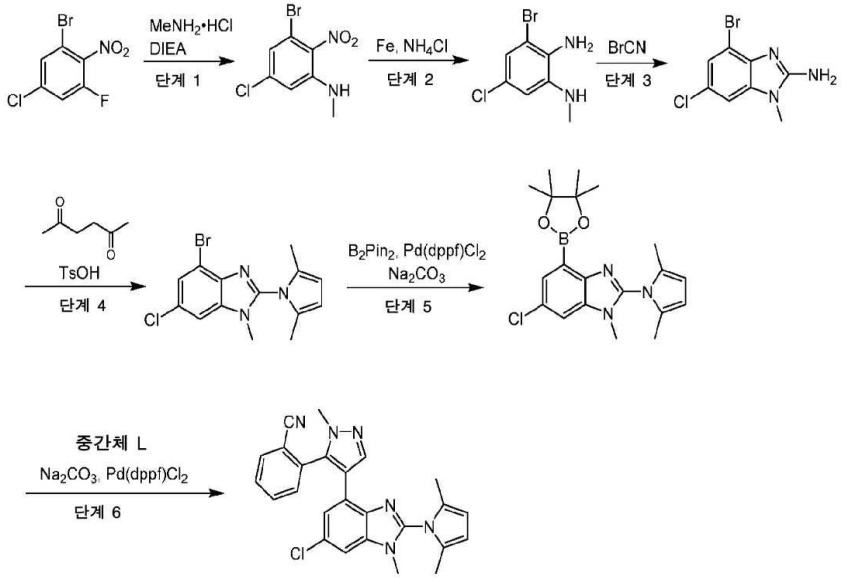


중간체 L

[0225]

[0226] N-메틸피롤리돈 (7 mL) 중의 4-브로모-1-메틸-피라졸 (500 mg, 3.11 mmol, 1.00 *eq.*) 및 2-브로모벤조니트릴 (565 mg, 3.11 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액을 질소로 탈기시켰다. 이어서, 아세트산팔라듐 (7.0 mg, 31.1 μmol, 0.01 *eq.*) 및 2-(2-디시클로헥실포스파닐페닐)-*N*,*N*-디메틸-아닐린 (DavePhos) (24.0 mg, 62.1 μmol, 0.02 *eq.*)을 첨가하였다. 생성된 암갈색 용액에, 테트라부틸암모늄 아세테이트 (1.87 g, 6.21 mmol, 2 mL, 2.00 *eq.*) 및 피발산 (82.1 mg, 932 μmol, 86.4 μL, 0.30 *eq.*)을 첨가하고 생성된 용액을 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 냉각시켰다. 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 염수 (3 X 100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 조 오일을 얻었다. 조 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 30%)에 의해 정제하여 2-(4-브로모-2-메틸-피라졸-3-일)벤조니트릴, 중간체 L (400 mg, 1.53 mmol, 49% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1] = 261.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.86 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

[0227] 중간체 M



중간체 M

[0228]

[0229] *단계 1*: *N*,*N*-디메틸포름아미드 (45.0 mL) 중의 1-브로모-5-클로로-3-플루오로-2-니트로-벤젠 (2.30 g, 9.04 mmol, 1.00 *eq.*) 및 메틸아민 히드로클로라이드 (671 mg, 9.94 mmol, 1.10 *eq.*)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (3.50 g, 27.1 mmol, 4.72 mL, 3.00 *eq.*)을 첨가하고 생성된 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (50.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 5-10%)에 의해 정제하여 3-브로모-5-클로로-*N*-메틸-2-니트로-아닐린 (1.10 g, 3.84 mmol, 42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^+$: 265.0/267.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.20 - 5.98 (m, 1H), 2.93 (s, 3H).

[0230] *단계 2*: 에탄올 (10.0 mL) 및 물 (2.00 mL) 중의 3-브로모-5-클로로-*N*-메틸-2-니트로-아닐린 (1.10 g, 4.14 mmol, 1.00 *eq.*), 철 분말 (1.16 g, 20.7 mmol, 5.00 *eq.*) 및 포화 염화암모늄 (1.11 g, 20.7 mmol, 5.00 *eq.*)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 10-20%)에 의해 정제하여 3-브로모-5-클로로-*N*1-메틸-벤젠-1,2-디아민 (460 mg, 1.89 mmol, 46% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 237.0/235.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =7.03 (br s, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.89 (br s, 3H).

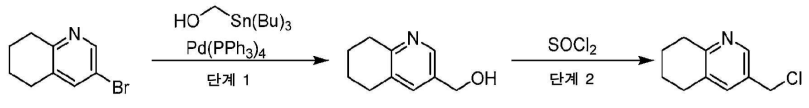
[0231] *단계 3*: 에탄올 (6.00 mL) 및 물 (6.00 mL) 중의 3-브로모-5-클로로-*N*1-메틸-벤젠-1,2-디아민 (570 mg, 2.42 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 브로민화시아노겐 (513 mg, 4.84 mmol, 356 μL, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 pH 8-9로 조정하고 에틸 아세테이트 (30.0 mL X 5)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 4-브로모-6-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (400 mg, 1.53 mmol, 63% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 262.0/260.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =7.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).

[0232] *단계 4*: N,N-디메틸포름아미드 (2.00 mL) 중의 톨루엔 (10.0 mL) 중의 4-브로모-6-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (400 mg, 1.54 mmol, 1.00 *eq.*), 헥산-2,5-디온 (876 mg, 7.68 mmol, 901 μL, 5.00 *eq.*) 및 4-메틸벤젠술폰산 수화물 (29.2 mg, 154 μmol, 0.10 *eq.*)의 혼합물을 145℃에서 24시간 동안 딘-스탁 트랩으로 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 톨루엔을 제거하고 잔류물을 물 (30.0 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (15.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20%)에 의해 정제하여 4-브로모-6-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸 (400 mg, 1.18 mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 338.0/340.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =7.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

[0233] *단계 5*: 디옥산 (3.00 mL) 중의 4-브로모-6-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸 (100 mg, 295 μmol, 1.00 *eq.*) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (75.0 mg, 295 μmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (21.6 mg, 29.5 μmol, 0.10 *eq.*) 및 아세트산칼륨 (72.5 mg, 738 μmol, 2.50 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 80℃에서 12시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 물 (15.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (10.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20-30%)에 의해 정제하여 6-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸 (108 mg, 264 μmol, 89% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M-82] $^{+}$: 304.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.32 (s, 12H).

[0234] *단계 6*: 디옥산 (2.00 mL) 및 물 (0.40 mL) 중의 6-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸 (108 mg, 280 μmol, 1.00 *eq.*) 및 2-(4-아이오도-2-메틸-피라졸-3-일)벤조니트릴 (86.6 mg, 280 μmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (20.5 mg, 28.0 μmol, 0.10 *eq.*) 및 탄산나트륨 (59.4 mg, 560 μmol, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 탈기시키고 80℃에서 12시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20-30%)에 의해 정제하여 2-[4-[6-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴, 중간체 M (50.0 mg, 108 μmol, 39% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^{-}$: 441.2.

[0235] 중간체 N



중간체 N

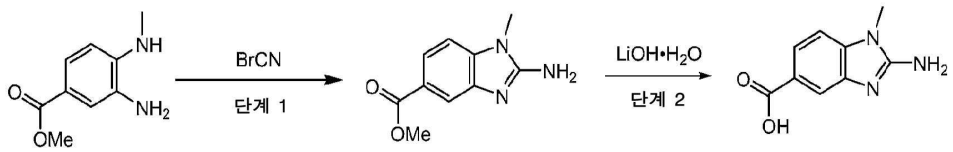
[0236]

[0237] *단계 1*: 디옥산 (2.00 mL) 중의 3-브로모-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린 (140 mg, 660 μmol, 1.00 *eq.*), 트리부틸스탄닐메탄올 (424 mg, 1.32 mmol, 2.00 *eq.*) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (76.3 mg, 66.0 μmol, 0.10 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 100℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 *prep*-TLC (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:100)에 의해 정제하여 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일메탄올 (65.0 mg, 339 μmol, 51% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[0238] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.53 (s br, 3H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.66 (br s, 2H).

[0239] *단계 2:* 디클로로메탄 (0.50 mL) 중의 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일메탄올 (40.0 mg, 246 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 티오닐 클로라이드 (58.3 mg, 490 μmol, 35.6 *μL*, 2.00 *eq.)* 및 디메틸포름아미드 (0.05 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-(클로로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린, 중간체 N (30.0 mg, 165 μmol, 67% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. LC-MS $[M+1]^+$ = 182.2.

[0240] 중간체 O



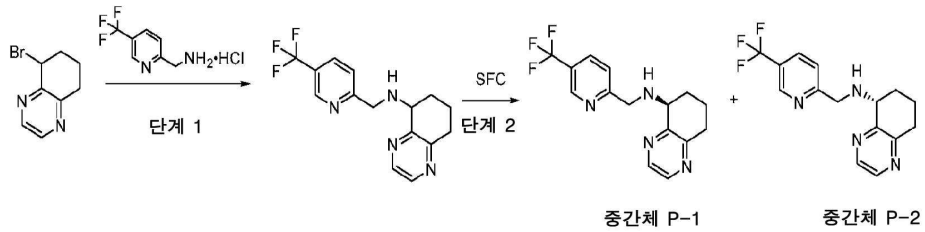
중간체 O

[0241]

[0242] *단계 1:* MeOH (10 mL) 중의 메틸 3-아미노-4-(메틸아미노)벤조에이트 (500 mg, 2.77 mmol, 1 *eq*)의 용액에 BrCN (588 mg, 5.55 mmol, 408 μL, 2.00 *eq.*)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 분쇄하였다. 고체를 여과를 통해 수집하고 진공에서 건조시켜 메틸 2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-카르복실레이트 (870 mg, 조물질)를 갈색 고체로서 생성하였다. LCMS $[M+1]^+$=206.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.74 (br s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

[0243] *단계 2:* MeOH (8 mL) 및 H_2O (2 mL) 중의 메틸 2-아미노-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (400 mg, 1.95 mmol, 1 *eq*)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (409 mg, 9.75 mmol, 5.00 *eq*)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고 pH를 1 N HCl 수용액으로 3으로 조정하고, 침전물을 여과를 통해 수집하고 진공에서 건조시켜 2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-카르복실산, 중간체 O (150 mg, 785 μmol, 40.3% 수율)를 적색 고체로서 생성하였다. LCMS $[M+1]^+$=192.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.72 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (br s, 2H), 3.55 (s, 3H).

[0244] 중간체 P-1 및 P-2



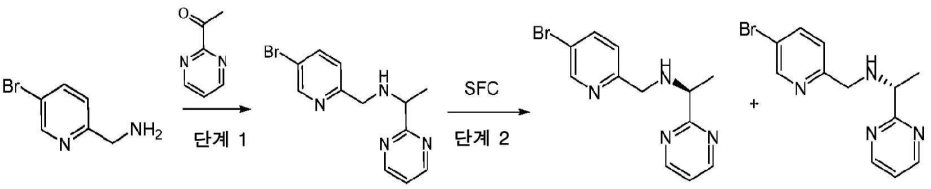
중간체 P-1 중간체 P-2

[0245]

[0246] *단계 1*: 디메틸 포름아미드 (15.0 mL) 중의 5-브로모-5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살린 (625 mg, 1.00 *eq.*), [5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메탄아민 히드로클로라이드 (748 mg, 3.00 mmol, 1.02 *eq.*) 및 탄산칼륨 (1.62 g, 11.7 mmol, 4.00 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 40℃에서 2시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (30.0 mL X 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 *prep*-HPLC (중성 조건)에 의해 정제하여 *N*-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살린-5-아민 (150 mg, 48.0% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, M+1): m/z =309.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 8.85 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.90 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H)

[0247] *단계 2*: 라세미 *N*-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살린-5-아민 (150 mg)을 SFC (조건: 컬럼: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm * 30 mm,5 um); 이동 상: [ACN/IPA(0.1%NH_3H_2O)]; B%: 20%-20%, 6 분)에 의해 분리하여 피크 1 (5*S*)-*N*-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살린-5-아민, 중간체 P-1 (50.0 g, 28.2% 수율, 84.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 309.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.85 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.90 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H) 및 백색 고체로서 피크 2 (5*R*)-*N*-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살린-5-아민, 중간체 P-2 ((50 mg, 26.7% 수율). LCMS (ESI, M+1): m/z =309.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 8.85 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.90 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.96 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 2H).

[0248] 중간체 R-1 및 R-2



중간체 R-1 중간체 R-2

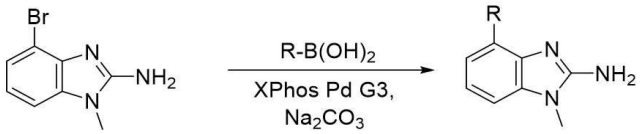
[0249]

[0250] *단계 1:* 디클로로메탄 (20 mL) 중의 (5-브로모-2-피리딜) 메탄아민 (1.60 g, 8.55 mmol, 1.0 equiv) 및 1-피리미딘-2-일에탄온 (1.25 g, 10.3 mmol, 1.2 equiv)의 용액에 아세트산칼륨 (1.26 g, 12.8 mmol, 1.5 equiv)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 $NaBH(OAc)_3$ (2.72 g, 12.8 mmol, 1.5 equiv)을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 pH를 HCl (수성, 1.0 M,)로 ~4로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL X 2)으로 세척하였다. 이어서 수성 상을 수산화나트륨 (수성, 10%)으로 pH 9로 염기성화시키고 디클로로메탄 (100 mL X 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL X 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 *N*-[(5-브로모-2-피리딜)메틸]-1-피리미딘-2-일-에탄아민 (2.12 g, 7.23 mmol, 84.5% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0251] *단계 2*: 라세미 *N*-[(5-브로모-2-피리딜)메틸]-1-피리미딘-2-일-에탄아민을 prep-SFC (컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm * 30 mm,10 um);이동 상: [0.1% NH_3H_2O ETOH];B%: 40%-40%,4분)에 의해 분리하여 피크 1 (S)-N-((5-

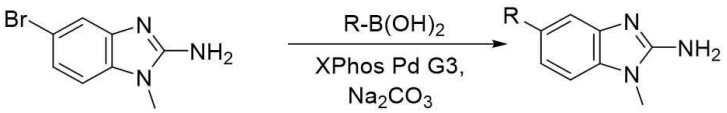
브로모피리딘-2-일)메틸)-1-(피리미딘-2-일)에탄-1-아민, 중간체 R-1, LCMS (ESI, M+1): m/z =293.1 및 피크 2 (R)-N-((5-브로모피리딘-2-일)메틸)-1-(피리미딘-2-일)에탄-1-아민, 중간체 R-2, LCMS (ESI, M+1): m/z = 293.1을 얻었다.

[0252] 라이브러리 실시예 1-1 내지 1-84의 제조를 위한 일반적 커플링 방법



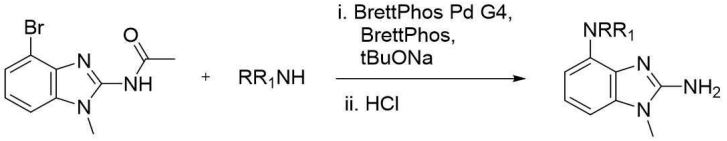
[0253]

[0254] **커플링 방법 1-A (CM1-A):** 건조 디옥산 (100 mg의 생성물 당 ~ 0.7 mL) 중의 보로네이트 또는 보론산 (1.5 *eq.*), 4-브로모-1-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-아민 (1 *eq.*)의 혼합물에 XPhos Pd G3 (0.05 *eq.*) (디옥산 중 0.2M 용액으로서) 및 탄산나트륨 (2.5 *eq.*) (물 중 1M 스톡 용액으로서)을 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 16시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 주변 온도까지 냉각시키고 pH ~ 7까지 TFA로 적가 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시키고 잔류물을 DMSO (100 mg의 생성물 당 ~ 1 mL) 중에 용해시켰다. DMSO 용액을 SiliaMetS DMT 스캐빈저로 처리하고, 여과하고 *prep*-HPLC (디수/메탄올 (+0.05% NH_4OH))에 의해 정제하여 생성물을 얻었다.



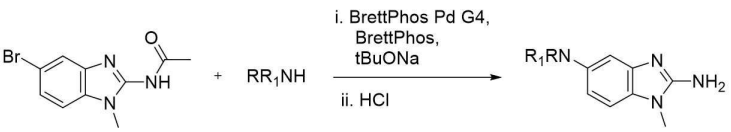
[0255]

[0256] **커플링 방법 1-B (CM1-B):** 건조 디옥산 (100 mg의 생성물 당 대략 0.7 mL) 중의 보로네이트 또는 보론산 (1.5 *eq.*), 5-브로모-1-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-아민 (1 *eq.*)의 혼합물에 XPhos Pd G3 (0.05 *eq.*) (디옥산 중 0.2M 용액으로서) 및 탄산나트륨 (2.5 *eq.*) (물 중 1M 스톡 용액)을 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 16시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 주변 온도까지 냉각시키고 pH ~ 7까지 TFA로 적가 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시키고 잔류물을 DMSO (100 mg의 생성물 당 ~ 1 mL) 중에 용해시켰다. DMSO 용액을 SiliaMetS DMT 스캐빈저로 처리하고, 여과하고 *prep*-HPLC (디수/메탄올 (+0.05% NH_4OH))에 의해 정제하여 생성물을 얻었다.



[0257]

[0258] **커플링 방법 1-C (CM1-C):** 건조 디옥산 (100 mg의 생성물 당 대략 0.5 mL) 중의 중간체 A (1 *eq.*) 및 아민 (1.3 *eq.*)의 혼합물에 BrettPhos Pd G4 (0.1 *eq.*, 100 mg의 생성물 당 디옥산 ~ 0.05 mL 중의 스톡 용액으로서), BrettPhos (0.1 *eq.*, 100 mg의 생성물 당 디옥산 ~ 0.05 mL 중의 스톡 용액으로서) 및 *t*-BuONa (2.5 *eq.*, 100 mg의 생성물 당 THF, ~ 0.15 mL 중의 스톡 용액으로서)를 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 15시간 동안 100℃에서 진탕시키며 가열하였다. 혼합물을 주변 온도까지 냉각시키고 진공에서 건조물로 농축시켰다. 잔류물을 농축 수성 HCl - MeOH 혼합물 (1:6, 4 mL)로 처리하고, 반응 완료까지 50℃에서 가열하고 (LCMS 제어, 16-48 h), 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 DMSO (100 mg의 생성물 당 ~ 1 mL) 중에 용해시키고 생성된 용액을 SiliaMetS DMT 스캐빈저로 처리하고, 여과하고 *prep*-HPLC (디수/메탄올 (+0.05% NH_4OH))에 의해 정제하여 생성물을 얻었다.



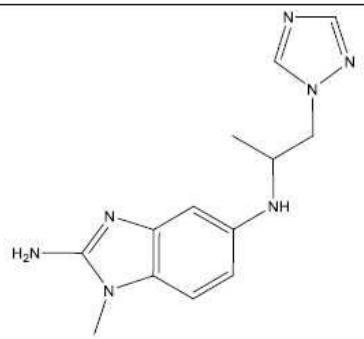
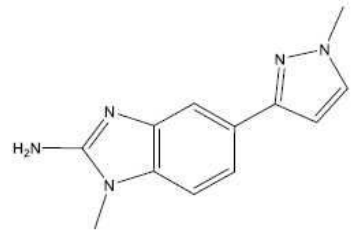
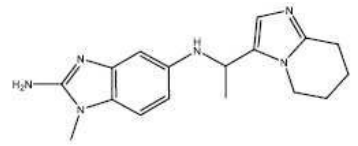
[0259]

[0260] **커플링 방법 1-D (CM1-D):** 건조 디옥산 (100 mg의 생성물 당 대략 0.5 mL) 중의 중간체 B (1 *eq.*) 및 아민

(1.3 *eq.*)의 혼합물에 BrettPhos Pd G4 (0.1 *eq.*, 100 mg의 생성물 당 디옥산 ~ 0.05 mL 중의 스톡 용액으로서), BrettPhos (0.1 *eq.*, 100 mg의 생성물 당 디옥산 ~ 0.05 mL 중의 스톡 용액으로서) 및 *t*-BuONa (2.5 *eq.*, 100 mg의 생성물 당 THF, ~ 0.15 mL 중의 스톡 용액으로서)를 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 15시간 동안 100℃에서 진탕시키며 가열하였다. 혼합물을 주변 온도까지 냉각시키고 진공에서 건조물로 농축시켰다. 잔류물을 농축 수성 HCl - MeOH 혼합물 (1:6, 4 mL)로 처리하고, 반응 완료까지 50℃에서 가열하고 (LCMS 제어, 16-48 h), 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 DMSO (100 mg의 생성물 당 ~ 1 mL) 중에 용해시키고 생성된 용액을 SiliaMetS DMT 스캐빈저로 처리하고, 여과하고 *prep*-HPLC (디수/메탄올 (+0.05% NH_4OH))에 의해 정제하여 생성물을 얻었다.

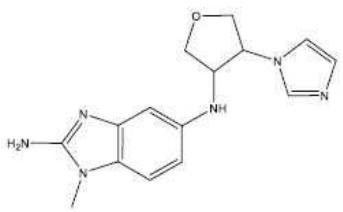
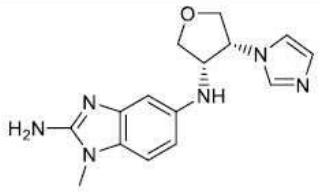
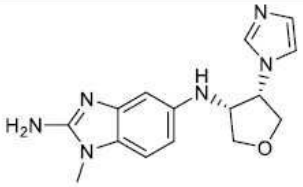
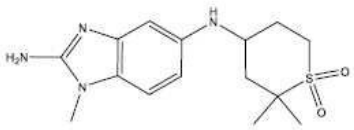
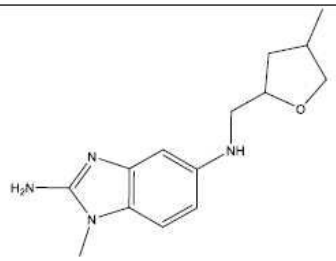
[0261] 상기에 제공된 반응식, 본원에 개시된 커플링 방법 CM1-A, CM1-B, CM1-C 및 CM1-D 및 중간체의 교시내용에 따라, 실시예 **1-1** 내지 **1-84**를 표 1에 나타낸 바와 같이, 또는 유사한 방법을 사용하여 제조하였다:

[0262] **표 1**

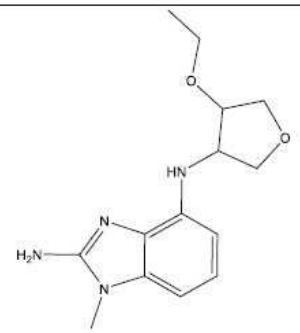
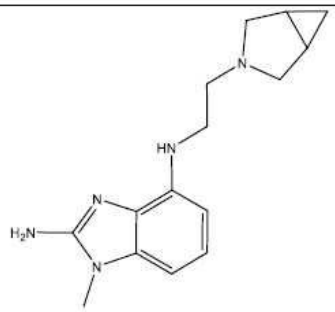
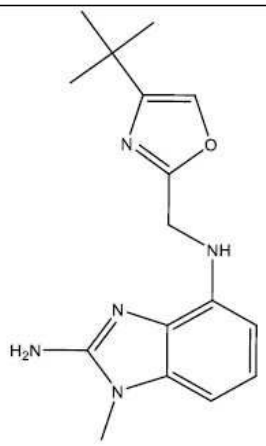
실시예	구조	커플링 방법	수율, %	화합물명 및 특성화
1-1		CM1-D	5	*rac*-*N*5-(1-(1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판-2-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 272.2
1-2		CM1-B	59	1-메틸-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 228.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).
1-3		CM1-D	2	*rac*-1-메틸-*N*5-(1-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 311.2

[0263]

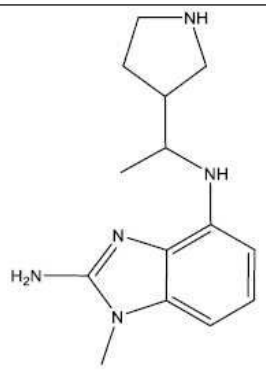
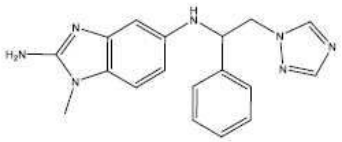
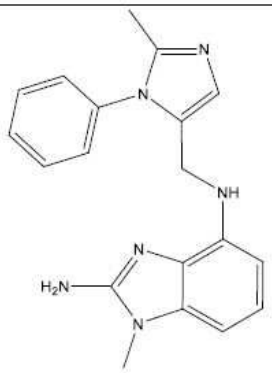
[0264]

1-4		CM1-D	4	*rac*-*N*5-((3*R*,4*S*)-4-(1*H*-이미다졸-1-일)테트라히드로푸란-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 299.2
1-4a				N5-((3S,4R)-4-(1H-이미다졸-1-일)테트라히드로푸란-3-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2,5-디아민
1-4b				N5-((3R,4S)-4-(1H-이미다졸-1-일)테트라히드로푸란-3-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2,5-디아민
1-5		CM1-D	2	*rac*-4-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)아미노)-2,2-디메틸테트라히드로-2*H*-티오피란 1,1-디옥시드. LCMS $[M+1]^+$ = 323.3
1-6		CM1-D	13	1-메틸-*N*5-((4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 261.2

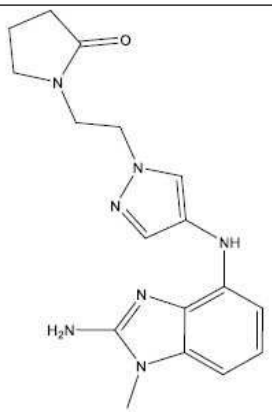
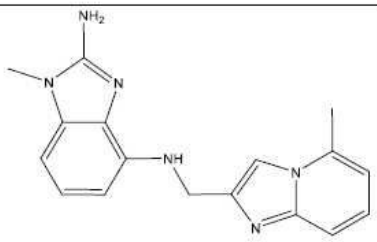
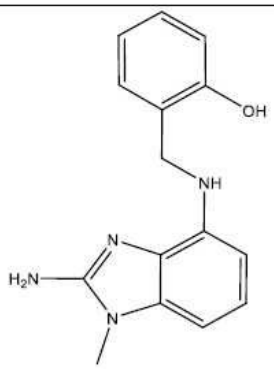
[0265]

1-7		CM1-C	14	*rac*-*N*4-((3*R*,4*S*)-4-에톡시테트라히드로푸란-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 277.2
1-8		CM1-C	14	*N*4-(2-(3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)에틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 272.2
1-9		CM1-C	6	*N*4-((4-(tert-부틸)옥사졸-2-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 300.2

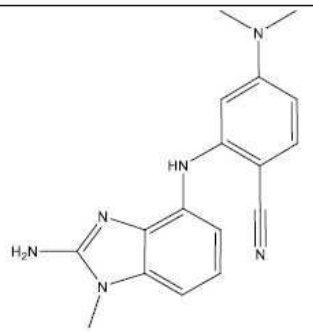
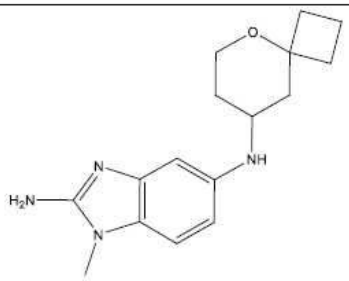
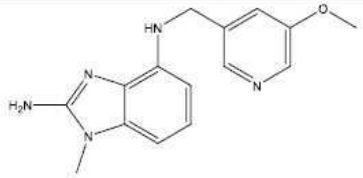
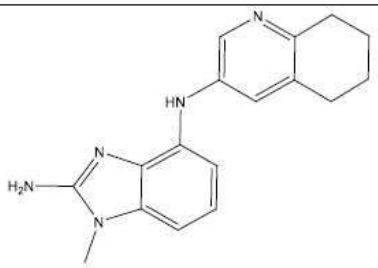
[0266]

1-10		CM1-C	2	*rac*-1-메틸-*N*4-(1-(피롤리딘-3-일)에틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 206.2
1-11		CM1-D	1	*rac*-(*R*)-1-메틸-*N*5-(1-메틸-2-(1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 334.2
1-12		CM1-C	14	1-메틸-*N*4-((2-메틸-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 333.2

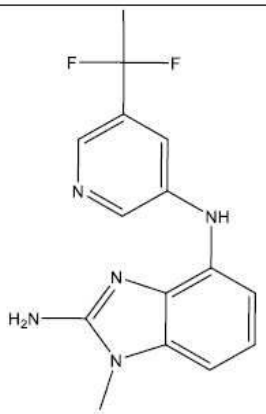
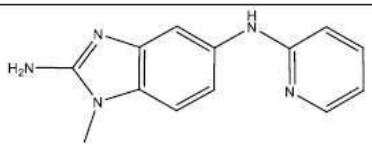
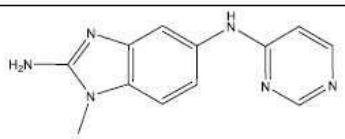
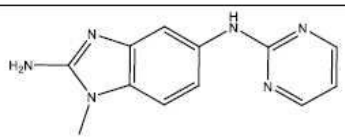
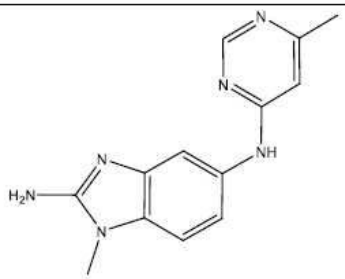
[0267]

1-13		CM1-C	11	1-(2-(4-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)아미노)-1*H*-피라졸-1-일)에틸)피롤리딘-2-온. LCMS $[M+1]^+$ = 340.2
1-14		CM1-C	8	1-메틸-*N*4-((5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 307.2
1-15		CM1-C	7	2-(((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)아미노)메틸)페놀. LCMS $[M+1]^+$ = 269.2

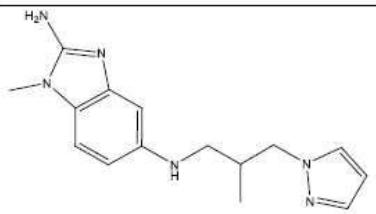
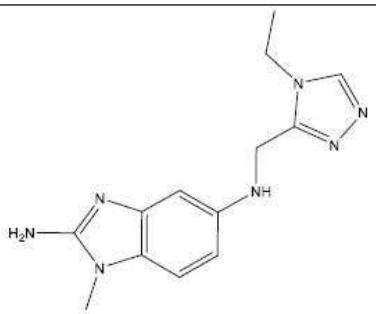
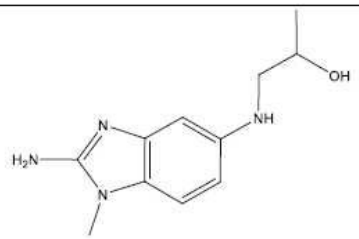
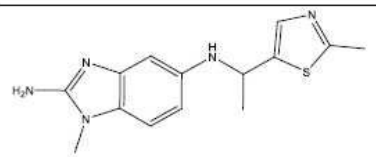
[0268]

1-16		CM1-C	11	2-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)아미노)-4-(디메틸아미노)벤조니트릴. LCMS $[M+1]^+$ = 307.4
1-17		CM1-D	9	*rac*-1-메틸-*N*5-(5-옥사스피로[3.5]노난-8-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 287.2
1-18		CM1-C	4	*N*4-((5-메톡시피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 284.1
1-19		CM1-C	46	1-메틸-*N*4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 294.2

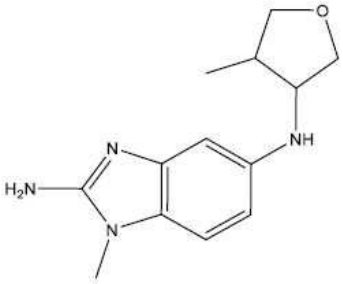
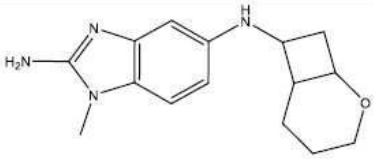
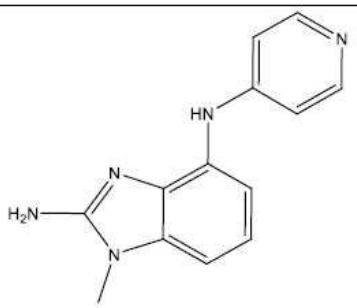
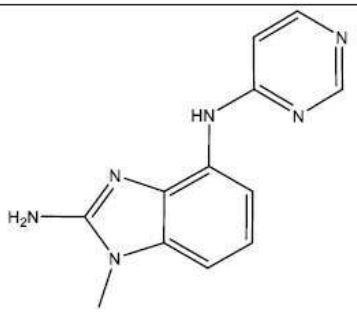
[0269]

1-20		CM1-C	21	*N*4-(5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 304.2
1-21		CM1-D	29	1-메틸-*N*5-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 240.2
1-22		CM1-D	18	1-메틸-*N*5-(피리미딘-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 241.2
1-23		CM1-D	19	1-메틸-*N*5-(피리미딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 241.2
1-24		CM1-D	2	1-메틸-*N*5-(6-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 255.2

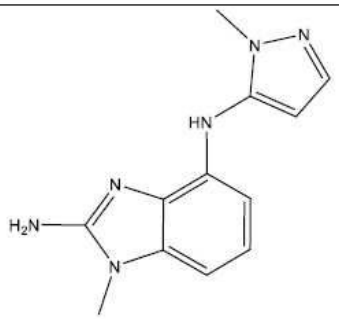
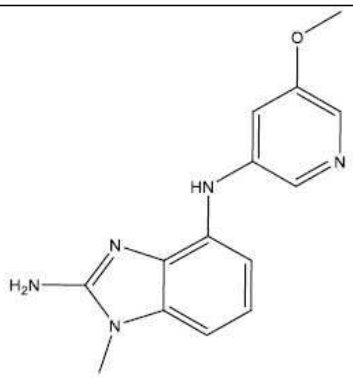
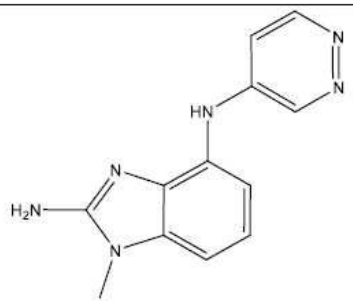
[0270]

1-25		CM1-D	8	*rac*-(1-메틸-*N*5-(2-메틸-3-(1*H*-피라졸-1-일)프로필)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 285.2
1-26		CM1-D	3	*N*5-((4-에틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 272.2
1-27		CM1-D	19	*rac*-1-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)아미노)프로판-2-올. LCMS $[M+1]^+$ = 221.2
1-28		CM1-D	4	*rac*-1-메틸-N5-(1-(2-메틸티아졸-5-일)에틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 288.2

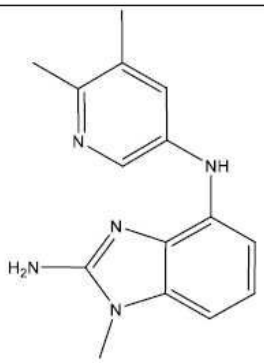
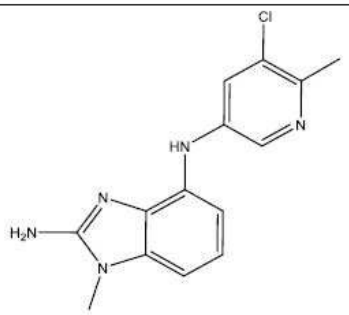
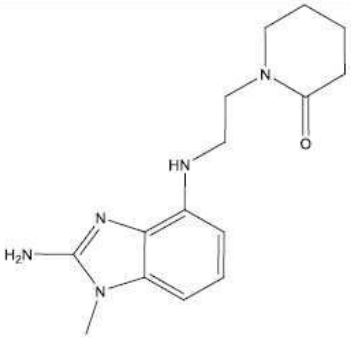
[0271]

1-29		CM1-D	2	1-메틸-*N*5-(4-메틸테트라히드로푸란-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 247.2
1-30		CM1-D	3	*N*5-(2-옥사비시클로[4.2.0]옥탄-7-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 273.4
1-31		CM1-C	37	1-메틸-*N*4-(피리딘-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 240.0
1-32		CM1-C	27	1-메틸-*N*4-(피리미딘-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 241.1

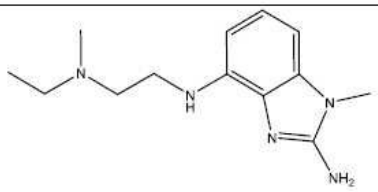
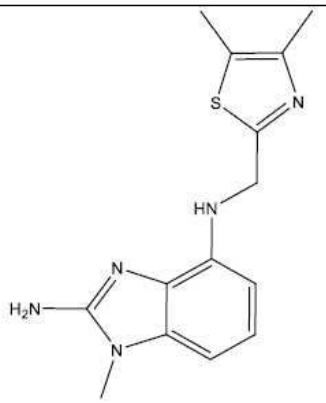
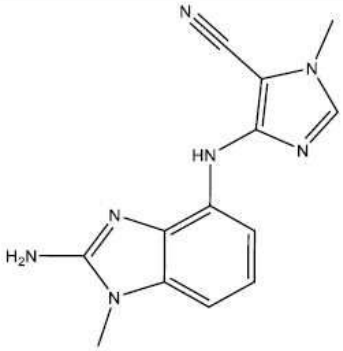
[0272]

1-33		CM1-C	27	1-메틸-*N*4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 243.2
1-34		CM1-C	9	*N*4-(5-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 270.1
1-35		CM1-C	12	1-메틸-*N*4-(피리다진-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 241.0

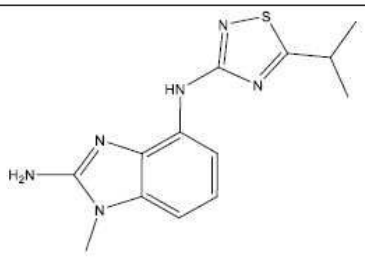
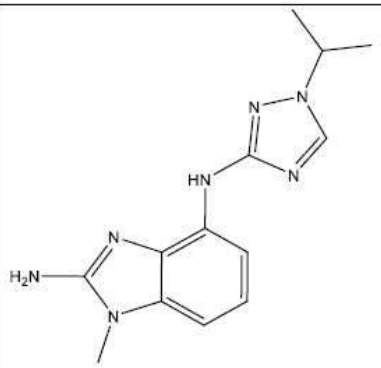
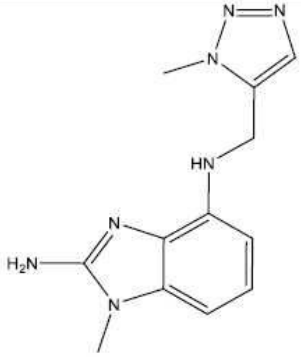
[0273]

1-36		CM1-C	31	*N*4-(5,6-디메틸피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 268.2. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.81 – 6.77 (m, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
1-37		CM1-C	24	*N*4-(5-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 288.2
1-38		CM1-C	5	1-(2-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)아미노)에틸)피페리딘-2-온. LCMS $[M+1]^+$ = 288.1

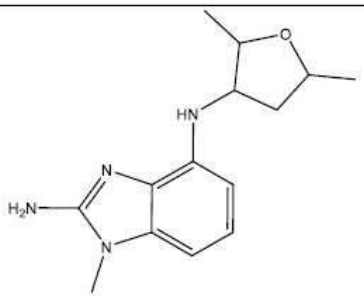
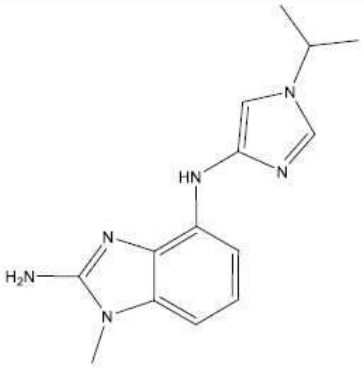
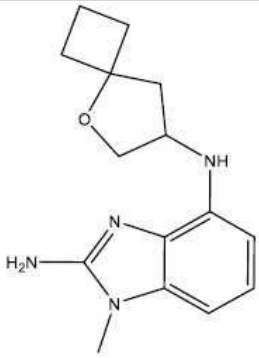
[0274]

1-39		CM1-C	13	*N*4-(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 248.4
1-40		CM1-C	21	*N*4-((4,5-디메틸티아졸-2-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 288.2
1-41		CM1-C	8	4-((2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)아미노)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르보니트릴. LCMS $[M+1]^+$ = 268.0

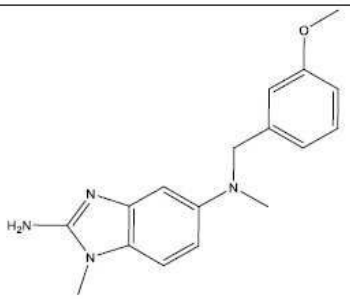
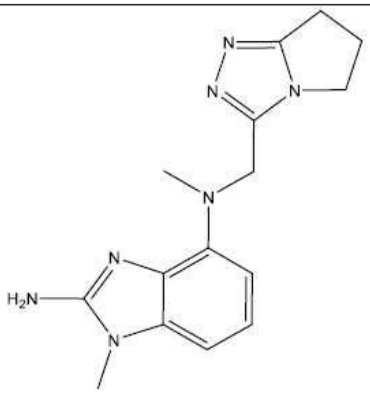
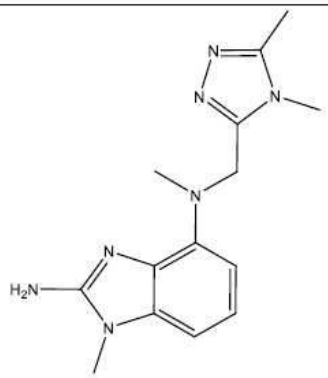
[0275]

1-42		CM1-C	26	*N*4-(5-이소프로필-1,2,4-티아디아졸-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 289.0
1-43		CM1-C	8	*N*4-(1-이소프로필-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 272.2
1-44		CM1-C	7	1-메틸-*N*4-((1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 258.2

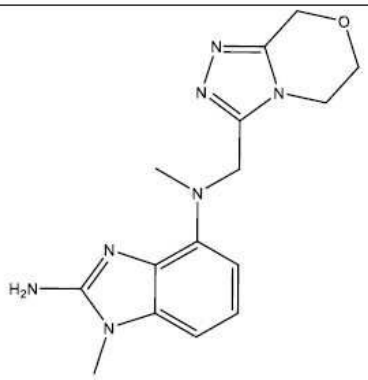
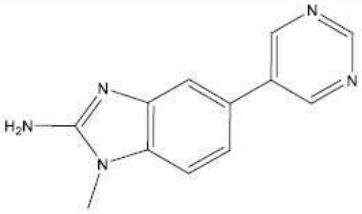
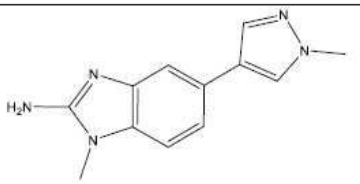
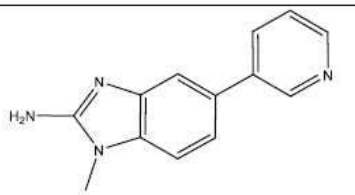
[0276]

1-45		CM1-C	2	*N*4-(2,5-디메틸테트라히드로푸란-3-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 261.2
1-46		CM1-C	8	*N*4-(1-이소프로필-1*H*-이미다졸-4-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 271.2
1-47		CM1-C	5	*rac*-(1-메틸-*N*4-(5-옥사스피로[3.4]옥탄-7-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 273.2

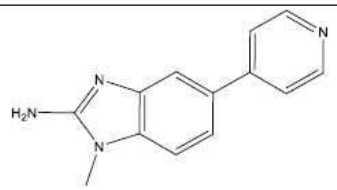
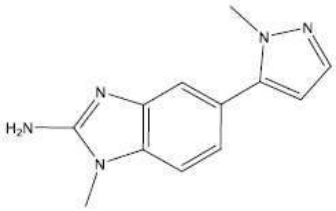
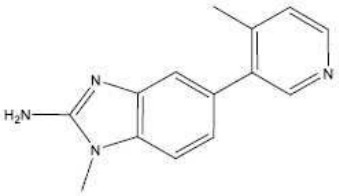
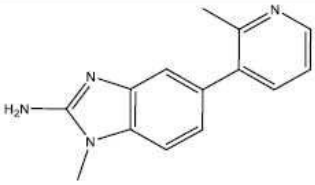
[0277]

1-48		CM1-C	33	*N*5-(3-메톡시벤질)-*N*5,1-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 297.1
1-49		CM1-C	4	*N*4-((6,7-디하이드로-5*H*-피롤로[2,1-*c*][1,2,4]트리아졸-3-일)메틸)-*N*4,1-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 298.2
1-50		CM1-C	32	*N*4-((4,5-디메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-*N*4,1-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민. LCMS $[M+1]^+$ = 286.0

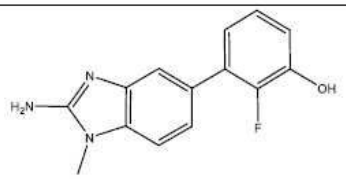
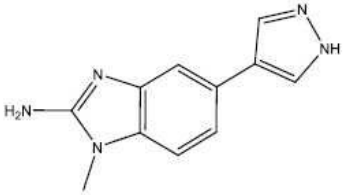
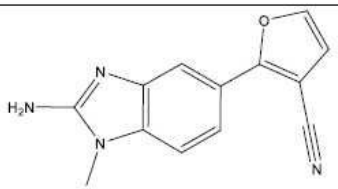
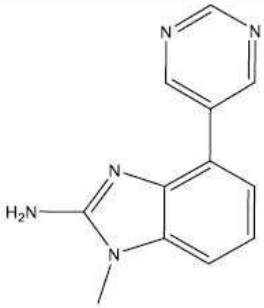
[0278]

1-51		CM1-C	14	*N*4-((5,6-디하드로-8*H*-[1,2,4]트리아졸로[3,4-c][1,4]옥사진-3-일)메틸)-*N*4,1-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 314.2
1-52		CM1-B	36	1-메틸-5-(피리미딘-5-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 226.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 3.54 (s, 3H).
1-53		CM1-B	24	1-메틸-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 228.1
1-54		CM1-B	34	1-메틸-5-(피리딘-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 225.0

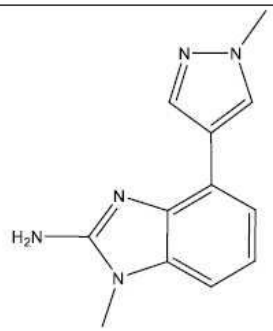
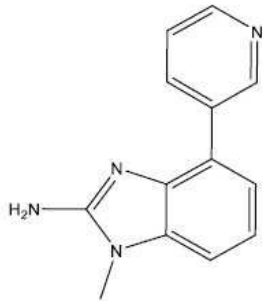
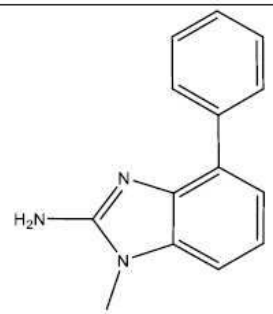
[0279]

1-55		CM1-B	2	1-메틸-5-(피리딘-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 225.2
1-56		CM1-B	54	1-메틸-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 228.1. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).
1-57		CM1-B	42	1-메틸-5-(4-메틸피리딘-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 239.1. 1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 – 8.26 (m, 2H), 7.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
1-58		CM1-B	32	1-메틸-5-(2-메틸피리딘-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 239.2

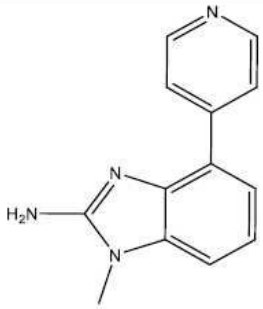
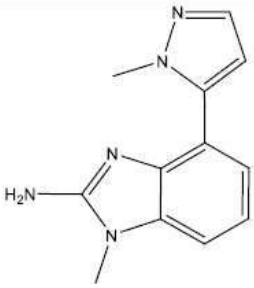
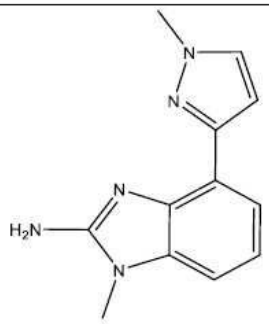
[0280]

1-59		CM1-B	26	3-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)-2-플루오로페놀. LCMS $[M+1]^+$ = 258.2
1-60		CM1-B	39	1-메틸-5-(1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 214.0
1-61		CM-1B	19	2-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)푸란-3-카르보니트릴. LCMS $[M+1]^+$ = 239.2
1-62		CM-1A	14	1-메틸-4-(피리미딘-5-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 226.2

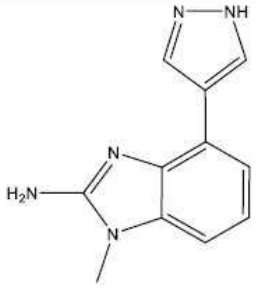
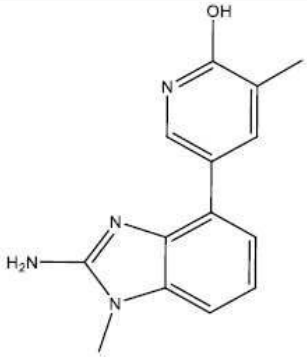
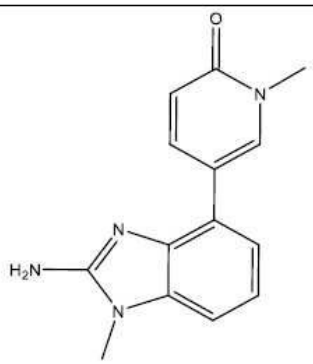
[0281]

1-63		CM-1A	28	1-메틸-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 228.2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).
1-64		CM-1A	46	1-메틸-4-(피리딘-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민 LCMS $[M+1]^+$ = 225.1. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (dt, *J* = 4.7, 2.3 Hz, 1H), 8.41 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).
1-65		CM1-A	50	1-메틸-4-페닐-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민. LCMS $[M+1]^+$ = 224.2.

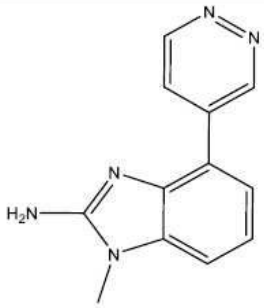
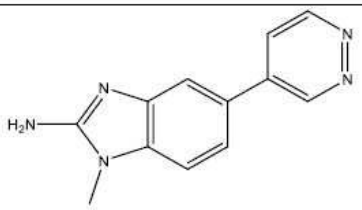
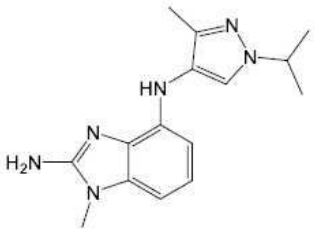
[0282]

1-66		CM1-A	46	1-메틸-4-(피리딘-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민 LCMS $[M+1]^+$ = 225.1
1-67		CM1-A	43	1-메틸-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민 LCMS $[M+1]^+$ = 228.2
1-68		CM1-A	40	1-메틸-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민 LCMS $[M+1]^+$ = 228.1

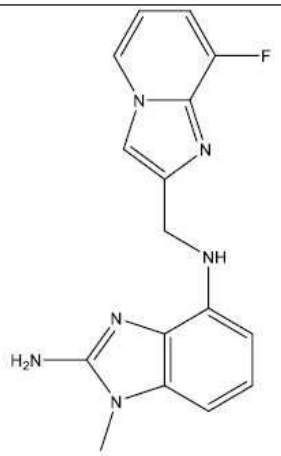
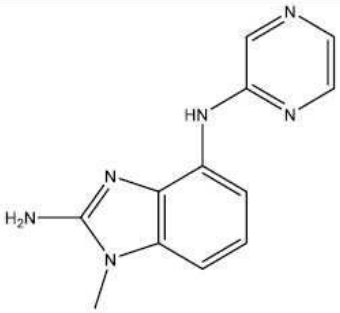
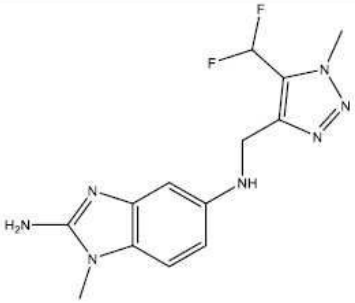
[0283]

1-69		CM1-A	41	1-메틸-4-(1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민 LCMS $[M+1]^+$ = 214.2
1-70		CM1-A	33	5-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)-3-메틸피리딘-2-올 LCMS $[M+1]^+$ = 255.1
1-71		CM1-A	36	5-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온 LCMS $[M+1]^+$ = 255.1

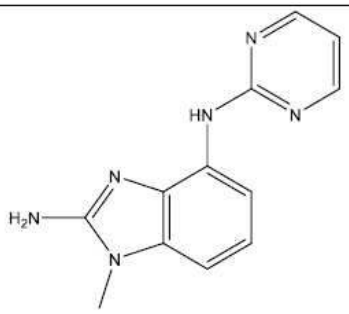
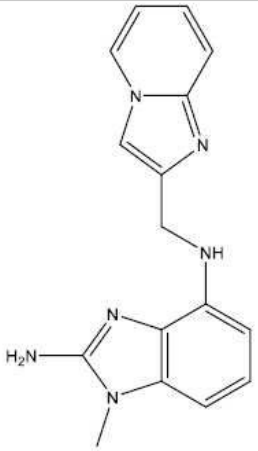
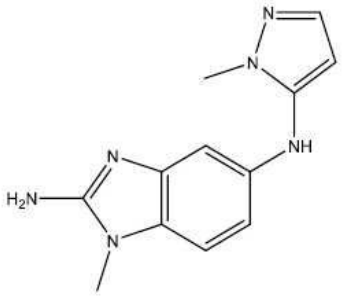
[0284]

1-72		CM1-A	18	*N*4-(2-(3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)에틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 226.2
1-73		CM1-B	40	1-메틸-5-(피리다진-4-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-아민 LCMS $[M+1]^+$ = 226.0
1-74		CM1-C	10	*N*4-(1-이소프로필-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 285.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.75 (br s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)

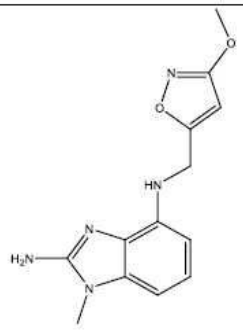
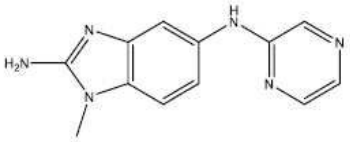
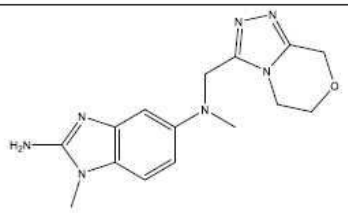
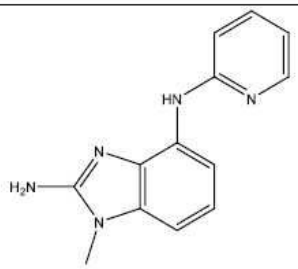
[0285]

1-75		CM1-C	11	*N*4-((8-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 311.2
1-76		CM1-C	21	1-메틸-*N*4-(피라진-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 341.2
1-77		CM1-D	19	*N*5-((5-(디플루오로메틸)-1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 308.1

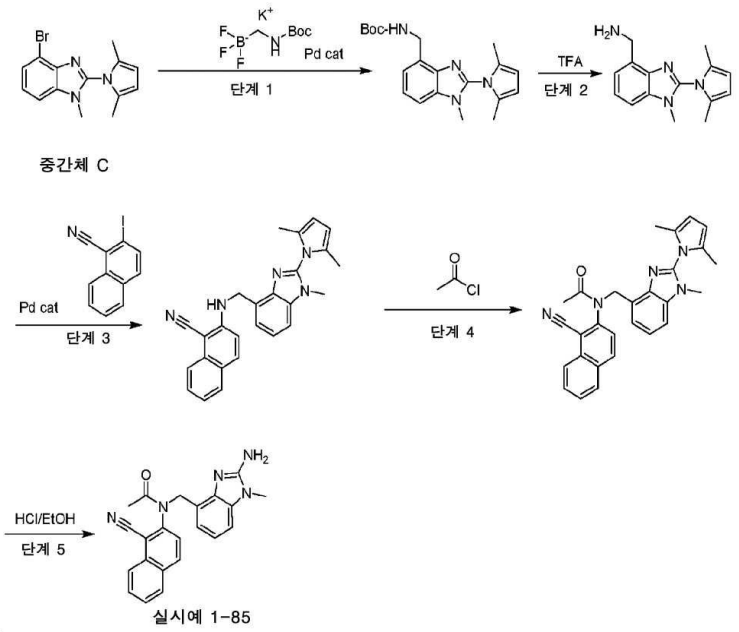
[0286]

1-78		CM1-C	13	1-메틸-*N*4-(피리미딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 241.2
1-79		CM1-C	7	*N*4-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 293.1
1-80		CM1-D	17	1-메틸-*N*5-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 243.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.34 (br s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 3H)

[0287]

1-81		CM1-C	4	*N*4-((3-메톡시이속사졸-5-일)메틸)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 274.2
1-82		CM1-D	7	1-메틸-*N*5-(피라진-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 241.2. H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.4, 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.32 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).
1-83		CM1-D	5	*N*5-((5,6-디하드로-8*H*-[1,2,4]트리아졸로[3,4-*c*][1,4]옥사진-3-일)메틸)-*N*5,1-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,5-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 314.2
1-84		CM1-C	7	1-메틸-*N*4-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 LCMS $[M+1]^+$ = 240.2

[0288] 실시예 1-85



실시예 1-85

[0289]

[0290] *단계 1:* 디옥산 (5.00 mL) 및 물 (1.00 mL) 중의 중간체 C (250 mg, 821 μmol, 1.00 *eq.*), 칼륨 (((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)트리플루오로보레이트 (487 mg, 2.05 mmol, 2.50 *eq.*), 탄산나트륨 (261 mg, 2.47 mmol, 3.00 *eq.*) 및 CataCXium A Pd G3 (59.9 mg, 82.2 μmol, 0.10 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 80℃에서 2시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-50%)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]카르바메이트 (100 mg, 264 μmol, 32% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1] + = 355.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.38 - 7.28 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 4.76 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.44 (s, 9H).

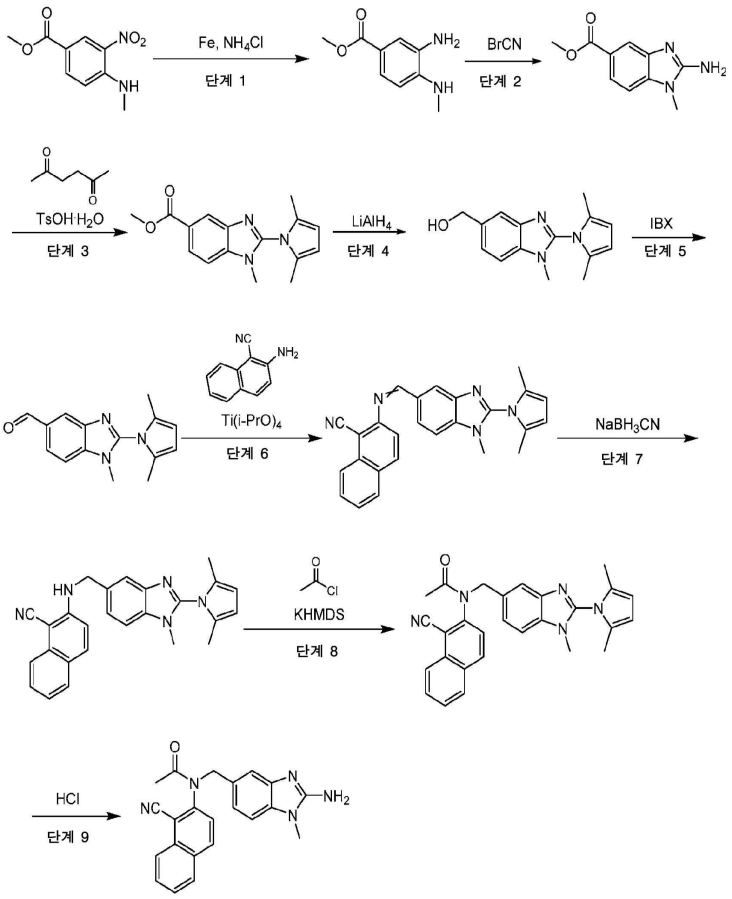
[0291] *단계 2*: 트리플루오로아세트산 (0.50 mL) 및 디클로로메탄 (1.50 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]카르바메이트 (90.0 mg, 254 μmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC (0.1% 포름산 조건)에 의해 정제하여 [2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메탄아민 (40.0 mg, 146 μmol, 58% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M-16] + = 238.0

[0292] *단계 3*: 디옥산 (2.00 mL) 중의 2-아이오도나프탈렌-1-카르보니트릴 (32.9 mg, 118 μmol, 1.20 *eq.*), [2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메탄아민 (25.0 mg, 98.3 μmol, 1.00 *eq.*), Pd(dppf)Cl_2 (7.19 mg, 9.83 μmol, 0.10 *eq.*), 나트륨 tert-부톡시드 (28.3 mg, 295 μmol, 3.00 eq.) 및 DPPF (16.35 mg, 29.49 μmol, 0.3 *eq*)의 혼합물을 탈기시키고 100℃에서 2시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 *prep*-TLC (SiO_2, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 5 :1)에 의해 정제하여 -[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸아미노]나프탈렌-1-카르보니트릴 (25.0 mg, 55.1 μmol, 56% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1] $^+$ = 406.2.

[0293] *단계 4*: 디메틸 포름아미드 (1.00 mL) 중의 2-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸아미노]나프탈렌-1-카르보니트릴 (25.0 mg, 61.7 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (7.40 mg, 185 μmol, 미네랄 오일 중 60.0%, 3.00 *eq.*), 그 후 아세틸 클로라이드 (14.5 mg, 185 μmol, 13.2 μL, 3.00 *eq.*)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (0.50 mL)에 의해 켄칭시키고, 10분 동안 교반하고, 이어서 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (0.1% 포름산 조건)에 의해 정제하여 *N*-(1-시아노-2-나프틸)-*N*-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]아세트아미드 (15.0 mg, 32.2 μmol, 65% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1] + = 448.3.

[0294] *단계 5*: 에틸 알콜 (2.00 mL) 중의 *N*-(1-시아노-2-나프틸)-*N*-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]아세트아미드 (10.0 mg, 22.3 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 농축 염산 (0.25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 마이크로파 반응기에서 3시간 동안 교반하고 이어서 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 prep-HPLC (0.1% 포름산 조건)에 의해 정제하여 N-[(2-아미노-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)메틸]-N-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드, 실시예 1-85 (2.71 mg, 7.28 μmol, 33% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^{+}$ = 370.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.56 - 8.43 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

[0295] 실시예 1-86



실시예 1-86

[0296]

[0297] *단계 1*: 에탄올 (60.0 mL) 및 물 (12.0 mL) 중의 메틸 4-(메틸아미노)-3-니트로-벤조에이트 (5.00 g, 23.8 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 철 분말 (6.64 g, 119 mmol, 5.00 *eq.*) 및 염화암모늄 (6.36 g, 119 mmol, 5.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 에틸 알콜을 제거하였다. 남아 있는 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (30.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 메틸 3-아미노-4-(메틸아미노)벤조에이트 (4.10 g, 20.2 mmol, 85% 수율)를 흑색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]: 181.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.61 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.34 - 3.06 (m, 3H), 2.91 (s, 3H).

[0298] *단계 2*: 에틸 알콜 (20.0 mL) 및 물 (20.0 mL) 중의 메틸 3-아미노-4-(메틸아미노)벤조에이트 (2.00 g, 11.1 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 브로민화시아노겐 (4.70 g, 44.4 mmol, 4.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성중탄산나트륨으로 pH=8로 조정하고 농축시켜 에틸 알콜을 제거하였다. 수성 잔류 혼합물을 동결건조시켰다. 조물질을 역상 HPLC (0.1% 수산화암모늄 조건)에 의해

정제하여 메틸 2-아미노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트 (1.90 g, 9.12 mmol, 82% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 206.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

[0299] *단계 3:* 톨루엔 (90.0 mL) 및 디메틸 포름아미드 (30.0 mL) 중의 메틸 2-아미노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트 (1.40 g, 6.82 mmol, 1.00 *eq.*), 헥산-2,5-디온 (3.89 g, 34.1 mmol, 4.00 mL, 5.00 *eq.*) 및 *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (259 mg, 1.36 mmol, 0.20 *eq.*)의 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 딘-스탁 트랩으로 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (40.0 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 구배 0-40%)에 의해 정제하여 메틸 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트 (1.90 g, 6.69 mmol, 98% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 284.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).

[0300] *단계 4:* 테트라히드로푸란 (30.0 mL) 중의 메틸 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트 (1.90 g, 6.71 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 수소화리튬알루미늄 (509 mg, 13.4 mmol, 2.00 *eq.*)을 0℃에서 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 황산나트륨 10수화물 (500 mg)에 의해 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (20.0 mL)에 의해 희석하고 여과하였다. 여액을 농축시켜 [2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메탄올 (1.40 g, 5.31 mmol, 80% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 256.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).

[0301] *단계 5*: 에틸 아세테이트 (10.0 mL) 중의 [2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메탄올 (600 mg, 2.35 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 1-히드록시-1,2-벤즈아이오독솔-3(1*H*)-온1-옥시드 (1.32 g, 4.70 mmol, 2.00 *eq.*)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-60%)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르브알데히드 (300 mg, 1.18 mmol, 50% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 254.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 10.11 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

[0302] *단계 6*: 톨루엔 (9.00 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르브알데히드 (300 mg, 1.18 mmol, 1.00 *eq.*) 및 2-아미노나프탈렌-1-카르보니트릴 (199 mg, 1.18 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (673 mg, 2.37 mmol, 699 μL, 2.00 *eq.*)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반한 후 농축시켜 2-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메틸렌아미노] 나프탈렌-1-카르보니트릴 (460 mg, 조물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

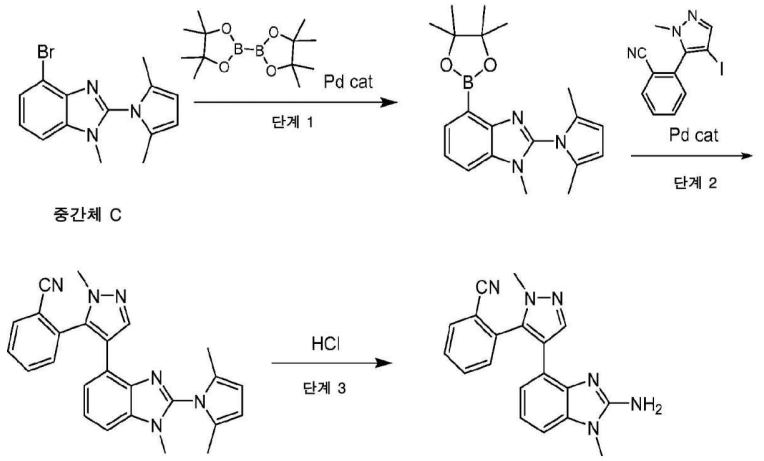
[0303] *단계 7*: 테트라히드로푸란 (10.0 mL) 중의 2-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메틸렌아미노]나프탈렌-1-카르보니트릴 (460 mg, 1.14 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 0℃에서 나트륨 시아노보로하이드라이드 (107 mg, 1.71 mmol, 1.50 *eq.*)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (15.0 mL)에 의해 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (10.0 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-60%)에 의해 정제하고 *prep*-HPLC (0.225% 포름산 조건)에 의해 추가로 정제하여 2-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메틸아미노]나프탈렌-1-카르보니트릴 (90.0 mg, 203 μmol, 18% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 406.3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.00 - 5.90 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H).

[0304] *단계 8*: 테트라히드로푸란 (1.50 mL) 중의 2-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메틸아미노]나프탈렌-1-카르보니트릴 (50.0 mg, 123 μmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 0℃에서 질소 분위기 하에 KHMDS (1.00 M, 493 μL, 4.00 *eq.*)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 아세틸 클로라이드 (48.4 mg, 616 μmol, 44.0 μL, 5.00 *eq.*)를 첨가하고 혼합물을 25℃까지 가온시키고 25℃에서 2

시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10.0 mL)에 의해 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (5.00 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-80%)에 의해 정제하여 *N*-(1-시아노-2-나프틸)-*N*-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메틸]아세트아미드 (20.0 mg, 44.7 μmol, 36% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 448.3.

[0305] *단계 9*: 에틸 알콜 (1.00 mL) 중의 *N*-(1-시아노-2-나프틸)-*N*-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메틸]아세트아미드 (20.0 mg, 44.7 μmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 12M 염산 (0.10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 0.5시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수산화암모늄으로 pH = 8로 조정하고 농축시켰다. 잔류물을 *Prep*-HPLC (중탄산암모늄 조건에 의해 정제하여 *N*-[(2-아미노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)메틸]-*N*-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드, 실시예 1-86 (1.90 mg, 4.78 μmol, 11% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]: 370.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.12 (dd, *J* = 8.4, 13.2 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

[0306] 실시예 1-87



[0307] 실시예 1-87

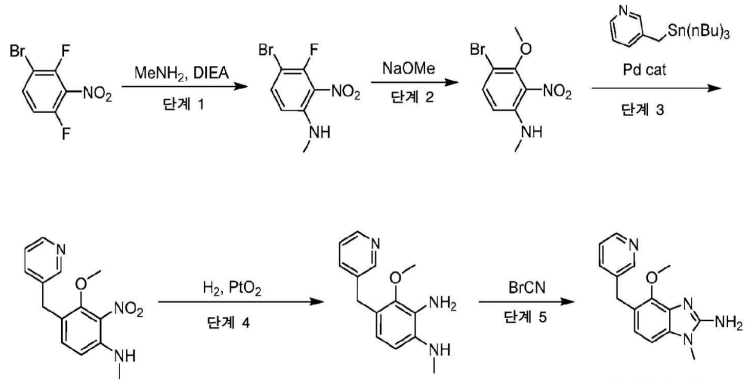
[0308] *단계 1*: 디옥산 (2.50 mL) 중의 중간체 C (100 mg, 329 μmol, 1.00 *eq.*) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (125 mg, 493 μmol, 1.50 *eq.*)의 용액에 아세트산칼륨 (80.7 mg, 822 μmol, 2.50 *eq.*) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (12.0 mg, 16.4 μmol, 0.05 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 5-20%)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸 (90.0 mg, 조물질)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$ = 270.2. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.08 - 2.06 (m, 6H), 1.42 (s, 3H).

[0309] *단계 2*: 디옥산 (1.50 mL) 및 물 (0.30 mL) 중의 중간체 L (50.0 mg, 162 μmol, 1.00 *eq.*) 및 2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸 (68.2 mg, 194 μmol, 1.20 *eq.*)의 용액에 탄산나트륨 (42.9 mg, 404 μmol, 2.50 *eq.*) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (11.8 mg, 16.2 μmol, 0.10 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 질소 분위기 하에 교반한 후 물 (30.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (10.0 mL X 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 5-20%)에 의해 정제하여 2-(4-(2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)벤조니트릴 (50.0 mg, 114 μmol, 71% 수율)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$ = 407.2.

[0310] *단계 3*: 에탄올 (2.00 mL) 중의 2-(4-(2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)-1-메틸-

1*H*-피라졸-5-일)벤조니트릴 (50.0 mg, 123 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 농축 염산 (12.0 M, 0.20 mL, 19.5 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-(4-(2-아미노-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)벤조니트릴 히드로클로라이드, 실시예 1-87 (28.3 mg, 77.4 μmol, 63% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^{+}$ = 329.2. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.80 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.95 - 7.83 (m, 3H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.68 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

[0311] 실시예 1-88

[0312] 

실시예 1-88

[0313] *단계 1*: 디메틸포름아미드 (80.0 mL) 중의 1-브로모-2,4-디플루오로-3-니트로-벤젠 (6.70 g, 28.2 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 디이소프로필 에틸 아민 (10.9 g, 84.5 mmol, 14.7 mL, 3.00 *eq.*) 및 메탄아민 (3.80 g, 56.3 mmol, 2.00 *eq.*, 히드로클로라이드)을 20℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (30.0 mL) 및 물 (30.0 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (80.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (60.0 mL X 3)로 추출하고 이어서 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-5%)에 의해 정제하였다. 잔류물을 prep-TLC (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 5:1)에 의해 추가로 정제하여 4-브로모-3-플루오로-*N*-메틸-2-니트로-아닐린의 화합물 (778 mg, 3.12 mmol, 11% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.20 (s br, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.98 (br, *J* = 4.8 Hz, 3H).

[0314] *단계 2*: 메탄올 (8.00 mL) 중의 4-브로모-3-플루오로-*N*-메틸-2-니트로-아닐린 (778 mg, 3.12 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 나트륨 메톡시드 (5.40 M, 5.79 mL, 10.0 *eq.*)를 20℃에서 첨가하고, 이어서 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL) 및 물 (20.0 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (30.0 mL)로 세척하고 이어서 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-50%)에 의해 정제하여 4-브로모-3-메톡시-*N*-메틸-2-니트로-아닐린 (760 mg, 2.91 mmol, 93% 수율)을 오렌지색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^{+}$: 263.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.05 (s, br 1H), 3.98 (s, 3H), 2.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

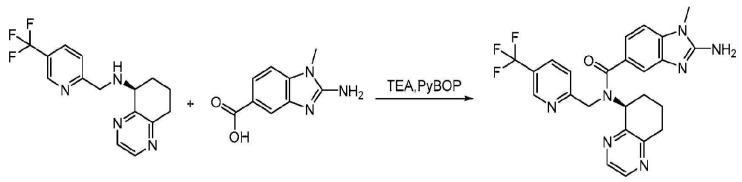
[0315] *단계 3:* 디메틸포름아미드 (2.00 mL) 중의 4-브로모-3-메톡시-*N*-메틸-2-니트로-아닐린 (100 mg, 383 μmol, 1.00 *eq.*), 트리부틸(3-피리딜메틸)스탄난 (190 mg, 498 μmol, 1.30 *eq.*) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (53.8 mg, 76.6 μmol, 0.20 *eq.*)의 용액을 탈기시키고 110℃까지 6시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 혼합물을 에틸 아세테이트 (10.0 mL) 및 물 (10.0 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (20.0 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)에 의해 정제하여 3-메톡시-*N*-메틸-2-니트로-4-(3-피리딜메틸)아닐린 (150 mg, 조물질)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^{+}$: 273.8. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 1.4,

4.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

[0316] *단계 4*: 메탄올 (2.00 mL) 중의 3-메톡시-*N*-메틸-2-니트로-4-(3-피리딜메틸)아닐린 (75.0 mg, 274 μmol, 1.00 *eq.*), 이산화백금 (75.0 mg, 330 μmol, 1.20 *eq.*)의 용액을 탈기시키고 수소로 3회 충전시키고 이어서 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 워크업 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS $[M+1]^+$: 244.0

[0317] *단계 5*: 메탄올 (2.00 mL) 중의 3-메톡시-*N*1-메틸-4-(3-피리딜메틸)벤젠-1,2-디아민 (66.0 mg, 272 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (57.5 mg, 543 μmol, 39.9 μL, 2.00 *eq.*)을 20℃에서 첨가하고 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 이어서 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 4-메톡시-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민 히드로클로라이드, 실시예 1-88 (6.54 mg, 23.9 μmol, 9% 수율)을 회백색 고체로서 얻었다. LCMS $[M+1]^+$: 268.9. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.77 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

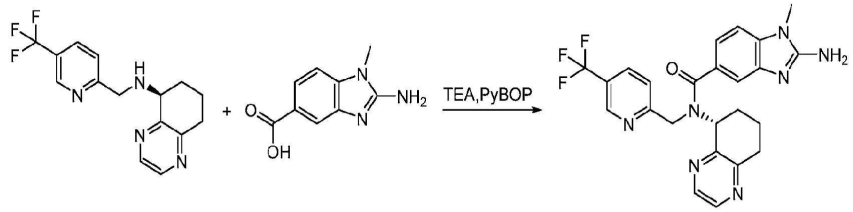
[0318] 실시예 1-89

[0319] 

중간체 P-1 중간체 O 실시예 1-89

[0320] *N,N*-디메틸 아세트아미드 (0.60 mL) 중의 중간체 O (30.0 mg, 1.00 *eq.*)의 용액에 중간체 P-1 (53.2 mg, 1.10 *eq.*), 트리에틸아민 (39.7 mg, 2.50 *eq.*) 및 PyBOP (98.0 mg, 1.20 *eq.*)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 X 10.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 (*S*)-2-아미노-1-메틸-*N*-(5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살린-5-일)-*N*-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-카르복스아미드, 실시예 1-89 (5.00 mg, 7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$ = 482.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.82 (s, 1H), 8.67 (br s, 2H), 8.49 - 8.41 (m, 2H), 8.12 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.45 (m, 3H), 5.28 - 5.09 (m, 1H), 4.81 (br d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.23 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 1H).

[0321] 실시예 1-90

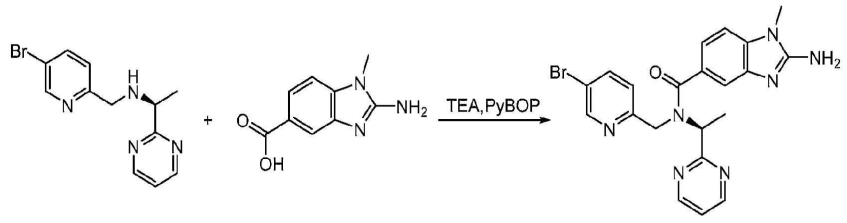
[0322] 

중간체 P-2 중간체 O 실시예 1-90

[0323] *N,N*-디메틸 아세트아미드 (1.10 mL) 중의 중간체 O (55.0 mg, 1.00 *eq.*)의 용액에 중간체 P-2 (97.6 mg, 1.10 *eq.*), 트리에틸아민 (72.8 mg, 2.50 *eq.*) 및 PyBOP (180 mg, 1.20 *eq.*)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 X 10.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 *prep*-HPLC (TFA 조건)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획을 수집하고 고체 중탄산나트륨으로 중화시키고 진공 하에 농축시켜 아세토니트릴을 제거하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 X 20.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 (*R*)-2-아미노-1-메틸-*N*-(5,6,7,8-테트

라히드로퀴녹살린-5-일)-*N*-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-카르복스아미드, 실시예 1-90 (5.90 mg, 4% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1]$^+$ = 482.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.91 - 8.69 (m, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.42 - 8.32 (m, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.74 (m, 1H), 7.63 - 7.15 (m, 3H), 5.41 - 5.05 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.16 (br d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 3H), 3.04 - 2.80 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H).

[0324] 실시예 1-91

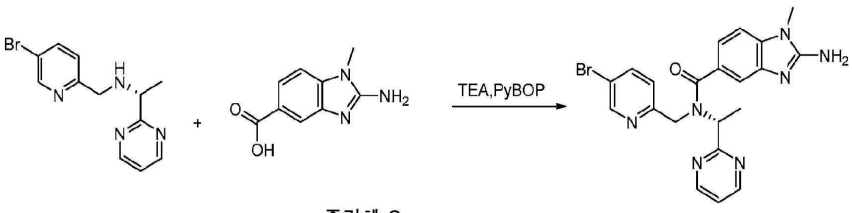


중간체 R-1 중간체 O 실시예 1-91

[0325]

[0326] *N*,*N*-디메틸 아세트아미드 (0.60 mL) 중의 중간체 O (30.0 mg, 157 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 중간체 R-1 (50.6 mg, 173 μmol, 1.10 *eq.*), 트리에틸아민 (39.7 mg, 392 μmol, 54.6 μL, 2.50 *eq.*) 및 PyBOP (98.0 mg, 188 μmol, 1.20 *eq.*)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10.0 mL) 첨가에 의해 켄칭시키고 에틸 아세테이트 (10.0 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 *prep*-HPLC (수산화암모늄 조건)에 의해 정제하여 (*S*)-2-아미노-*N*-((5-브로모피리딘-2-일)메틸)-1-메틸-*N*-(1-(피리미딘-2-일)에틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-카르복스아미드, 실시예 1-91 (6.30 mg, 8.50% 수율, 98.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1]$^+$ = 466.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.72 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.50 (br s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.25 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.70 - 5.44 (m, 1H), 4.94 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 3.57 (br s, 3H), 1.64 (br d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0327] 실시예 1-92

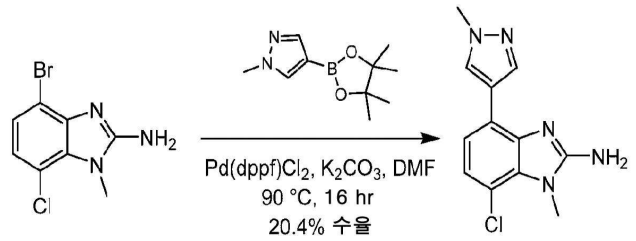


중간체 R-2 중간체 O 실시예 1-92

[0328]

[0329] DMA (0.60 mL) 중의 중간체 O (30.0 mg, 157 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 중간체 R-2 (50.6 mg, 172 μmol, 1.10 *eq*), Et_3N (39.7 mg, 392 μmol, 54.6 μL, 2.50 *eq.*) 및 PyBop (97.9 mg, 188 μmol, 1.20 *eq*)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 *prep*-HPLC (수산화암모늄 조건)에 의해 정제하여 (*R*)-2-아미노-*N*-((5-브로모피리딘-2-일)메틸)-1-메틸-*N*-(1-(피리미딘-2-일)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 실시예 1-92 (8.00 mg, 16.8 μmol, 10.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1]$^+$=466.0. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 8.75 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.52 (br s, 1H), 7.92 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.09 (m, 2H), 5.77 - 5.41 (m, 1H), 4.96 (br d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.45 (m, 1H), 3.59 (br s, 3H), 1.66 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

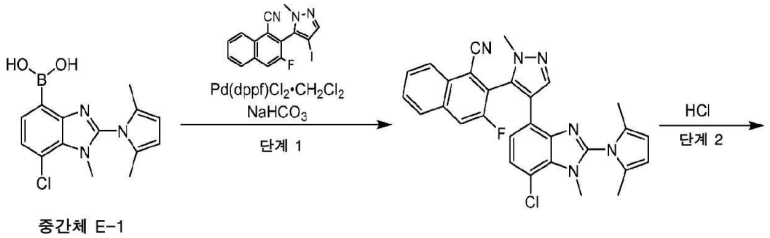
[0330] 실시예 2-1



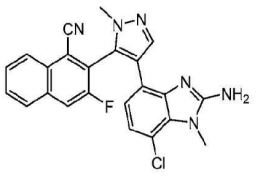
[0331]

[0332] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (2.00 mL) 중의 중간체 D (50.0 mg, 192 μmol, 1.00 *eq.*) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2- 디옥사보롤란-2-일)피라졸 (59.9 mg, 288 μmol, 1.50 *eq.*)의 용액에 탄산칼륨 (79.6 mg, 576 μmol, 3.00 *eq.*), 그 후 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (14.0 mg, 19.2 μmol, 0.10 *eq.*)을 10℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하고 이어서 *prep*-HPLC (중탄산암모늄 조건)에 의해 추가로 정제하여 7-클로로-1-메틸-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-2-아민 히드로클로라이드, 실시예 2-1 (10.4 mg, 39.2 μmol, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^{-}$: 262.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

[0333] 실시예 2-2



중간체 E-1



실시예 2-2

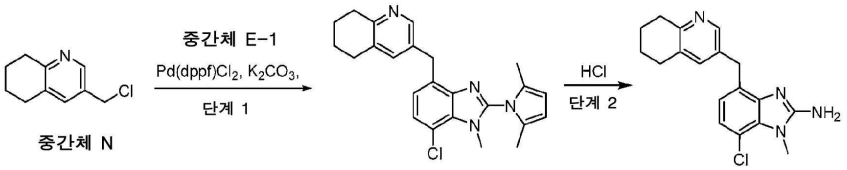
[0334]

[0335] *단계 1*: 디옥산 (0.90 mL) 및 물 (0.18 mL) 중의 중간체 E-1 (58.0 mg, 191 μmol, 1.00 *eq.*) 및 3-플루오로-2-(4-아이오도-2-메틸-피라졸-3-일)나프탈렌-1-카르보니트릴 (WO2021050915 참조) (108 mg, 287 μmol, 1.50 *eq.*)의 용액에 중탄산나트륨 (64.2 mg, 764 μmol, 29.7 μL, 4.00 *eq.*), 그 후 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 (31.2 mg, 38.2 μmol, 0.20 *eq.*)을 10℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 30%)에 의해 정제하여 2-[4-[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]-2-메틸-피라졸-3-일]-3-플루오로-나프탈렌-1-카르보니트릴 (52.0 mg, 87.8 μmol, 46% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^{+}$: 509.3.

[0336] *단계 2*: 2-[4-[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]-2-메틸-피라졸-3-일]-3-플루오로-나프탈렌-1-카르보니트릴 (24.0 mg, 47.2 μmol, 1.00 *eq.*), 염산 (12 M, 480 μL, 122 *eq.*) 및 에탄올 (9.40 mL)의 혼합물을 120℃에서 30 분 동안 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-[4-(2-아미노-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]-3-플루오로-나프탈렌-1-카르보니트릴 히드로클로라이드, 실시예 2-2 (23.4 mg, 49.9 μmol, 53% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^{+}$: 430.9. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ =8.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62

(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H).

[0337] 실시예 2-3

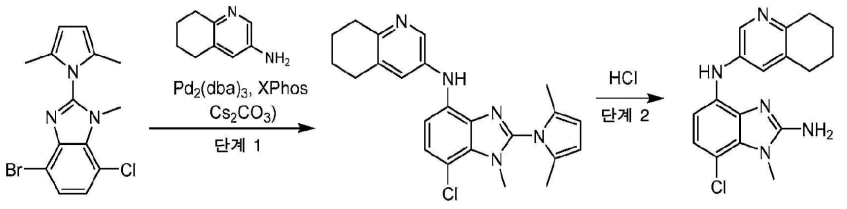


[0338] 실시예 2-3

[0339] *단계 1*: 디메틸포름아미드 (0.50 mL) 중의 중간체 N (30.0 mg, 165 μmol, 1 *eq.*), 중간체 E-1 (65.2 mg, 215 μmol, 1.30 *eq.*), 탄산칼륨 (45.7 mg, 332 μmol, 2.00 *eq.)* 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (12.1 mg, 16.5 μmol, 0.10 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 100℃에서 4시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 prep-TLC (SiO_2, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1:1)에 의해 정제하여 3-[[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린 (45.0 mg, 108 μmol, 66% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. LC-MS $[M+1]^+$ = 405.3. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ = 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 2H).

[0340] *단계 2*: 에틸 알콜 (0.50 mL) 중의 3-[[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린 (22.0 mg, 54.3 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 91 μL, 1.09 mmol, 20.0 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 7-클로로-1-메틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일메틸)벤즈이미다졸-2-아민 히드로클로라이드, 실시예 2-3 (10.0 mg, 30.0 *μmol*, 55% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS $[M+1]^+$ = 327.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ = 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H).

[0341] 실시예 2-4

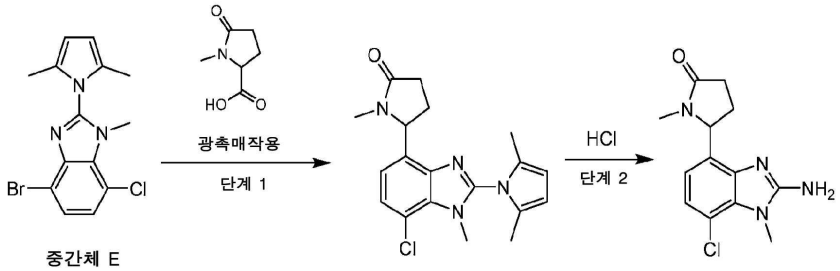


[0342] 실시예 2-4

[0343] *단계 1*: *tert*-부탄올 (6.00 mL) 중의 중간체 E (300 mg, 886 μmol, 1.00 *eq.*) 및 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-아민 (158 mg, 1.06 mmol, 1.20 *eq.*)의 용액에 2-(디시클로헥실포스피노)-2,4,6-트리이소프로필비페닐 (84.5 mg, 177 μmol, 0.20 *eq.*), 탄산세슘 (866 mg, 2.66 mmol, 3.00 *eq.*) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (81.1 mg, 88.6 μmol, 0.10 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 물 (30.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (10.0 mL X 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 5-30%)에 의해 정제하여 *N*-(7-클로로-2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-아민 (300 mg, 698 μmol, 79% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 406.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.92 (quin, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H).

[0344] *단계 2*: 에틸 알콜 (2.00 mL) 중의 *N*-(7-클로로-2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-아민 (60.0 mg, 148 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12.0 M, 0.20 mL, 16.2 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하고 동결건조시켜 7-클로로-1-메틸-N^4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2,4-디아민 히드로클로라이드, 실시예 2-4 (18.5 mg, 50.9 μmol, 34% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]: 328.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.37 (br s, 1H), 8.89 - 8.26 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.93 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.81 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H).

[0345] 실시예 2-5



중간체 E

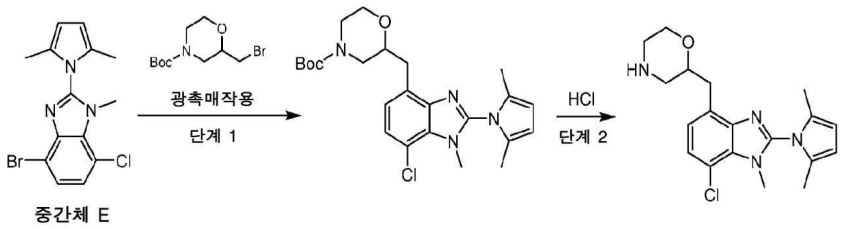
실시예 2-5

[0346]

[0347] *단계 1*: *N,N*-디메틸아세트아미드 (5.00 mL) 중의 중간체 E-1 (200 mg, 591 μmol, 1.00 *eq.*), 1-메틸-5-옥소-피롤리딘-2-카르복실산 (254 mg, 1.77 mmol, 3.00 *eq.*), Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy)(PF_6) (6.63 mg, 5.91 μmol, 0.01 *eq.*), $NiCl_2$.dtbbpy (11.8 mg, 29.5 μmol, 0.05 *eq.*) 및 탄산세슘 (288 mg, 886 μmol, 1.50 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 냉각 팬과 함께 광원으로부터 대략 7 cm 떨어져 2개의 34 W 청색 LED 램프로 조사하여 반응 온도를 25℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 유지하였다. 반응 혼합물을 물 (50.0 mL)에 붓고, 트리클로로메탄/이소프로필 알콜 = 3/1 (10.0 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-80%)에 의해 정제하여 5-[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]-1- 메틸-피롤리딘-2-온 (60.0 mg, 155 μmol, 26% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]: 357.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.26 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.35-5.33 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.64 - 2.49 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.14 (m, 1H), 2.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[0348] *단계 2*: 에틸 알콜 (2.00 mL) 중의 5-[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]-1-메틸-피롤리딘-2-온 (30.0 mg, 84.1 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 농축 염산 (12.0 M, 0.20 mL, 28.5 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 0.5시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조물질을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하고 동결건조시켜 5-(2-아미노-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-1-메틸-피롤리딘-2-온 히드로클로라이드, 실시예 2-5 (5.35 mg, 18.9 μmol, 23% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]: 279.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H).

[0349] 실시예 2-6



실시예 2-6

[0350]

[0351] *단계 1*: 교반 바가 장착된 40 mL 바이알에 *tert*-부틸 2-(브로모메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (827 mg, 2.95 mmol, 2.00 *eq.*), 중간체 E (500 mg, 1.48 mmol, 1.00 *eq.*), (4,4-디-tert-부틸-2,2-비피리딘)비스[3,5-디플루오로-2-[5-트리플루오로메틸-2-피리디닐-카파N)페닐-카파C]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트 (16.6 mg, 14.8 μmol, 0.01 *eq.*), [4,4'-비스(1,1-디메틸에틸)-2,2'-비피리딘] 니켈 (II) 디클로라이드 (2.94 mg, 7.38 μmol, 0.005 *eq*), 1,1,1,3,3,3-헥사메틸-2-(트리메틸실릴)트리실란 (367 mg, 1.48 mmol, 456 μL, 1.00 *eq.*), 탄산나트륨 (313 mg, 2.95 mmol, 2.00 *eq.*) 및 1,2-디메톡시에탄 (2.00 mL)을 첨가하였다. 바이알을 질소 분위기 하에 밀봉하였다. 반응물을 교반하고 냉각 팬과 함께 34 W 청색 LED 램프 (7 cm 떨어져 있음)로 조사하여 반응 온도를 25℃에서 14시간 동안 유지하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 22%)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-[[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]모르폴린-4-카르복실레이트 (500 mg, 796 μmol, 54% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^-$: 459.2.

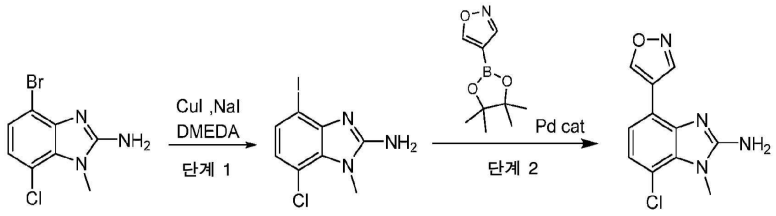
[0352] *단계 2*: 메탄올 (0.50 mL) 중의 *tert*-부틸 2-[[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]모르폴린-4-카르복실레이트 (60.0 mg, 95.5 μmol, 73.0% 순도, 1.00 *eq.*)의 용액에 HCl/메탄올 (4 M, 0.50 mL, 21.0 *eq.*)을 10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 1시간 동안 교반한 후 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (1.00 mL)로 희석하고 pH 8까지 포화 중탄산나트륨 고체로 염기성화시켰다. 혼합물을 여과하여 여액을 얻었다. 여액을 진공에서 농축시켜 2-[[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]모르폴린 (40.0 mg, 78.6 μmol, 82% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$: 359.2.

[0353] *단계 3*: 메탄올 (0.60 mL) 중의 2-[[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]모르폴린 (20.0 mg, 39.3 μmol, 70.5% 순도, 1.00 *eq.*)의 용액에 나트륨 시아노보로하이드라이드 (3.70 mg, 58.9 μmol, 1.50 *eq*), 아세트산 (5.90 mg, 98.2 μmol, 5.62 μL, 2.50 *eq.*) 및 포름알데히드 (37% 순도, 14.6 μL, 196 μmol, 5.00 *eq.*)를 10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올 / 에틸 아세테이트 8:1)에 의해 정제하여 2-[[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]-4-메틸-모르폴린 (30.0 mg, 60.5 μmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^-$: 373.2.

[0354] *단계 4*: 에틸 알콜 (1.50 mL) 중의 2-[[7-클로로-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]메틸]-4-메틸-모르폴린 (30.0 mg, 80.5 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 0.15 mL, 22.4 *eq.*)을 10℃에서 첨가하였다. 밀봉된 튜브를 120℃에서 2시간 동안 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 혼합물을 pH 8까지 수산화암모늄으로 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 Prep-HPLC (중탄산암모늄 조건)에 의해 정제하여 7-클로로-1-메틸-4-[(4-메틸모르폴린-2-일)메틸]벤즈이미다졸-2-아민, 실시예 2-6 (7.48 mg, 25.2 μmol, 42% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$: 295.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =6.91 - 6.82 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 3.60 (dt, *J* = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 6.8, 14.0 Hz, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H),

2.72 (br dd, *J* = 5.2, 11.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (dt, *J* = 3.2, 11.6 Hz, 1H), 1.98 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H).

[0355] 실시예 2-7



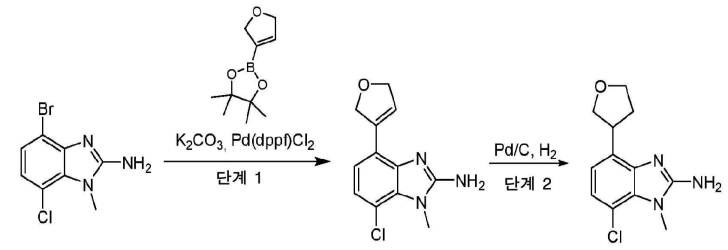
중간체 D 실시예 2-7

[0356]

[0357] *단계 1*: 디옥산 (4.00 mL) 중의 4-브로모-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (200 mg, 768 μmol, 1.00 *eq.*) 및 *N,N'*-디메틸에탄-1,2-디아민 (40.6 mg, 460 μmol, 49.6 μL, 0.60 *eq.*)의 용액에 아이오딘화구리 (43.9 mg, 230 μmol, 0.30 *eq.*) 및 아이오딘화나트륨 (575 mg, 3.84 mmol, 5.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10.0 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하고, 조합된 유기 층을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-100%)에 의해 정제하여 7-클로로-4-아이오도-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (180 mg, 585 μmol, 76% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

[0358] *단계 2*: 디옥산 (1.00 mL) 중의 7-클로로-4-아이오도-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (80.0 mg, 260 μmol, 1.00 *eq.*) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸 (254 mg, 1.30 mmol, 5.00 *eq.*)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (25.4 mg, 39.0 μmol, 0.15 *eq.*) 및 인산칼륨 (166 mg, 780 μmol, 3.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 메탄올 0-100%)에 의해 정제하고 이어서 *prep*-TLC (100% 에틸 아세테이트)에 의해 추가로 재정제하여 7-클로로-4-이속사졸-4-일-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민, 실시예 2-7 (4.38 mg, 16.8 μmol, 6% 수율)을 황색 검으로서 얻었다. LCMS [ESI, M+1]+ =249. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).

[0359] 실시예 2-8



중간체 D 실시예 2-8

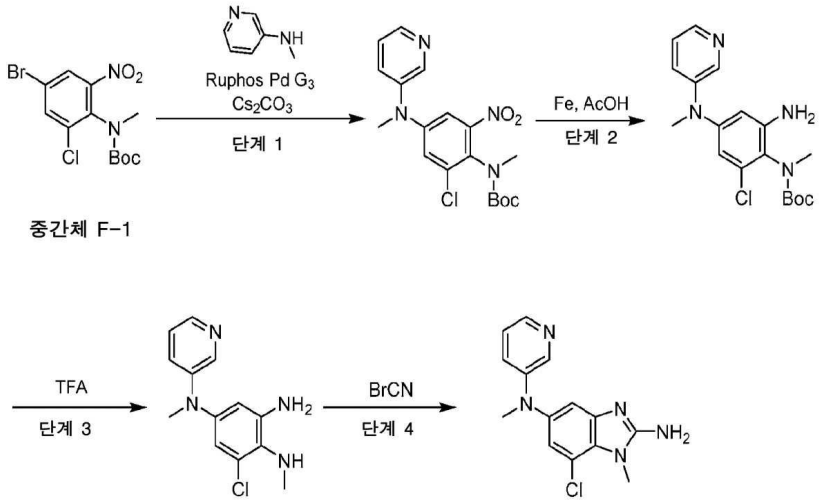
[0360]

[0361] *단계 1*: 디옥산 (0.50 mL) 및 물 (0.10 mL) 중의 중간체 D (180 mg, 690. μmol, 1.00 *eq.*), 2-(2,5-디히드로푸란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (203 mg, 1.04 mmol, 1.50 *eq.*), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)디클로로메탄 (75.8 mg, 103 μmol, 0.15 *eq.*), 탄산칼륨 (286 mg, 2.07 mmol, 3.00 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 90℃에서 3시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 물 (10.0 mL)에 붓고 디클로로메탄 (50.0 mL X 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 *Prep*-HPLC (TFA 조건)에 의해 정제하여 7-클로로-4-(2,5-디히드로푸란-3-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 트리플루오로아세테이트 (60.0 mg, 240 μmol, 35% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS [ESI, M+1]: 250.0.

[0362] *단계 2*: 에틸 아세테이트 (1.00 mL) 중의 7-클로로-4-(2,5-디히드로푸란-3-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (40.0 mg, 160.2 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 탄소 상 팔라듐 (10.0%, 10.0 mg)을 첨가하고 생성된 혼합물을 수

소 분위기 (1 atm) 하에 10 분 동안 교반한 후 여과하였다. 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하고 동결건조시켜 7-클로로-1-메틸-4-테트라히드로푸란-3-일-벤즈이미다졸-2-아민 히드로클로라이드, 실시예 2-8 (8.01 mg, 30.6 μmol, 19% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]:252.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.35 - 7.08 (m, 2H), 5.06 - 4.92 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 2.57 - 2.38 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 1H).

[0363] 실시예 2-9



실시예 2-9

[0364]

[0365] *단계 1*: 톨루엔 (5.00 mL) 중의 중간체 F-1 (400 mg, 1.09 mmol, 1.00 *eq.*), *N*-메틸피리딘-3-아민 (118 mg, 1.09 mmol,1.00 *eq.*), 메탄술포네이토(2-디시클로헥실포스피노-2,6-디-i-프로폭시-1,1-비페닐)(2-아미노-1,1-비페닐-2-일)팔라듐(II) (45.8 mg, 54.7 μmol, 0.05 *eq.*) 및 탄산세슘 (1.07 g, 3.28 mmol, 3.00 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 90℃에서 5시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL) 및 물 (20.0 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 X 20.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-50%)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[2-클로로-4-[메틸(3-피리딜)아미노]-6-니트로-페닐]-*N*-메틸-카르바메이트 (300 mg, 725 μmol, 66% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 8.54 - 8.49 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

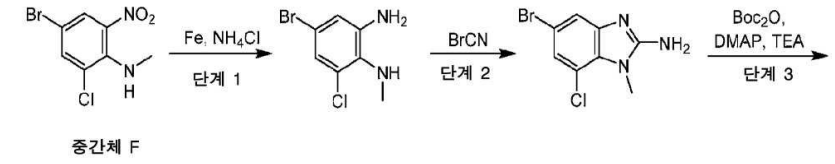
[0366] *단계 2*: 에틸 아세테이트 (5.00 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-클로로-4-[메틸(3-피리딜)아미노]-6-니트로-페닐]-*N*-메틸-카르바메이트 (150 mg, 381 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 철 분말 (128 mg, 2.29 mmol, 6.00 *eq.*), 아세트산 (1.00 mL) 및 물 (0.10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (30.0 mL)와 1 N 수성 수산화나트륨 (30. 0 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 X 20.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-6-클로로-4-[메틸(3-피리딜)아미노]페닐]-*N*-메틸-카르바메이트 (150 mg, 조물질)를 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 8.40 - 8.35 (m, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0367] *단계 3*: 디클로로메탄 (10.0 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-6-클로로-4-[메틸(3-피리딜)아미노]페닐]-*N*-메틸-카르바메이트 (150 mg, 413 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.54 g, 13.5 mmol, 1.00 mL, 32.7 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10.0 mL)으

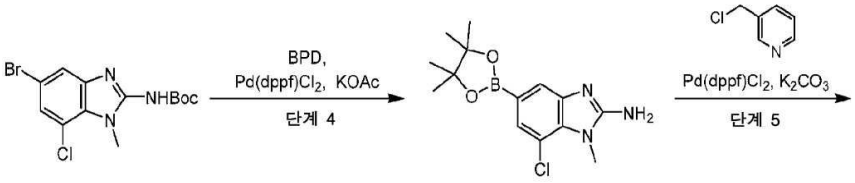
로 희석하고 포화 수성 중탄산나트륨 (20.0 mL)에 매우 서서히 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 X 20.0 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 6-클로로-*N*1,*N*4-디메틸-*N*4-(3-피리딜)벤젠-1,2,4-트리아민 (150 mg, 조물질)을 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 8.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.77 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

[0368] *단계 4*: 에탄올 (5.00 mL) 중의 6-클로로-*N*1, *N*4-디메틸-*N*4-(3-피리딜) 벤젠-1, 2, 4-트리아민 (150 mg, 571 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (121 mg, 1.14 mmol, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 3시간 동안 교반한 후 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하고 이어서 *prep*-HPLC (중탄산암모늄 조건)에 의해 추가로 재정제하여 7-클로로-*N*5-1-디메틸-*N*5-(3-피리딜)벤즈이미다졸-2,5-디아민 히드로클로라이드, 실시예 2-9 (6.29 mg, 21.64 μmol, 4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^+$ = 287.9. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

[0369] 실시예 2-10



중간체 F





실시예 2-10

[0370]

[0371] *단계 1*: 에틸 아세테이트 (15.0 mL) 중의 중간체 F (1.00 g, 3.77 mmol, 1.00 *eq.*), 철 분말 (1.26 g, 22.6 mmol, 6.00 *eq.*), 아세트산 (5.00 mL) 및 물 (0.50 mL)의 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (30.0 mL)와 1 N 수성 수산화나트륨 (30.0 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 X 20.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 5-브로모-3-클로로-*N*2-메틸-벤젠-1,2-디아민 (1 g, 조물질)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS [M+3]$^+$: 237.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 6.74 (d, *J* = 2.0, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.0, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.88 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H).

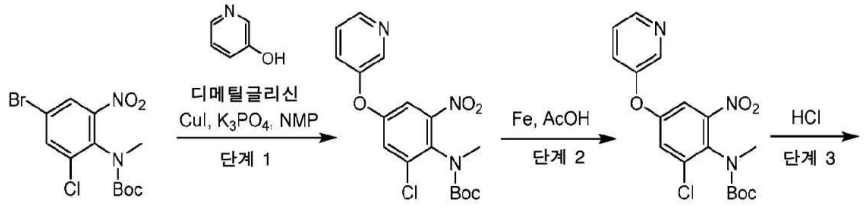
[0372] *단계 2*: 에탄올 (15.0 mL) 중의 5-브로모-3-클로로-*N*2-메틸-벤젠-1,2-디아민 (1.20 g, 5.10 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (811 mg, 7.66 mmol, 1.50 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 5-브로모-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (1.5 g, 조물질)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS [M+3]$^+$: 261.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 8.70 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0373] *단계 3:* 테트라히드로푸란 (20.0 mL) 중의 5-브로모-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (500 mg, 1.92 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 *N,N*-디메틸피리딘-4-아민 (46.9 mg, 384 μmol, 0.20 *eq.*), 트리에틸아민 (971 mg, 9.60 mmol, 1.34 mL, 5 *eq.*) 및 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (1.26 g, 5.76 mmol, 1.32 mL, 3.00 *eq.*)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10.0 mL) 및 물 (10.0 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 X 10.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 10-20%)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(5-브로모-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-일)카르바메이트 (530 mg, 1.47 mmol, 77% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+3]$^+$: 362.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.34 - 9.94 (m, 1H), 7.75 - 7.35 (m, 2H), 3.86 - 3.64 (m, 3H), 1.48 - 1.46 (m, 9H).

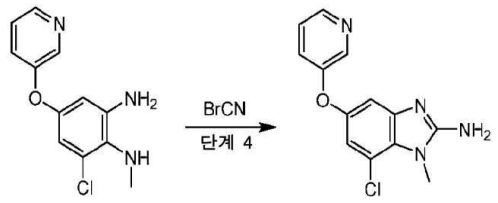
[0374] *단계 4*: 디옥산 (5.00 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(5-브로모-7-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-일)카르바메이트 (300 mg, 832 μmol, 1.00 *eq.*) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (253 mg, 998 μmol, 1.20 *eq.*)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2 (60.9 mg, 83.2 μmol, 0.10 *eq.*) 및 아세트산칼륨 (245 mg, 2.50 mmol, 3.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 90℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (5.00 mL)으로 켄칭시키고 이어서 에틸 아세테이트 (20.0 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 7-클로로-1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸-2-아민 (350 mg, 조물질)을 갈색 검으로서 생성하였다. LCMS [M+1]$^+$: 308.3.

[0375] *단계 5*: 디옥산 (5.00 mL) 및 물 (1.00 mL) 중의 3-(클로로메틸)피리딘 (70.5 mg, 553 μmol, 1.00 *eq.*), 7-클로로-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸-2-아민 (170 mg, 553 μmol, 1.00 *eq.*), Pd(dppf)Cl_2 (40.4 mg, 55.3 μmol, 0.10 *eq.*) 및 탄산칼륨 (229 mg, 1.66 mmol, 3.00 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30.0 mL) 및 물 (30.0 mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 이어서 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 메탄올 3-10%)에 의해 정제하여 조 생성물 (28 mg, 63% 순도)을 얻었고, 이를 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 추가로 재정제하여 7-클로로-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민 히드로클로라이드, 실시예 2-10 (10.7 mg, 33.8 μmol, 33% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+3]$^+$: 273.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

[0376] 실시예 2-11



중간체 F-1



실시예 2-11

[0377]

[0378] *단계 1*: *N*-메틸 피롤리돈 (10.0 mL) 중의 중간체 F-1 (600 mg, 1.64 mmol, 1.00 *eq.*), 피리딘-3-올 (312.14

mg, 3.28 mmol, 2.00 *eq.*), 아이오딘화구리 (31.3 mg, 164 μmol, 0.10 *eq.*), 인산칼륨 (1.05 g, 4.92 mmol, 3.00 *eq.*) 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (16.9 mg, 164 μmol, 0.10 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 120℃에서 4시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL) 및 물 (20.0 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 X 20.0 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 30-50%)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[2-클로로-6-니트로-4-(3-피리딜옥시) 페닐]-*N*-메틸-카르바메이트 (100 mg, 263.3 μmol, 16% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) = 8.57 - 8.46 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

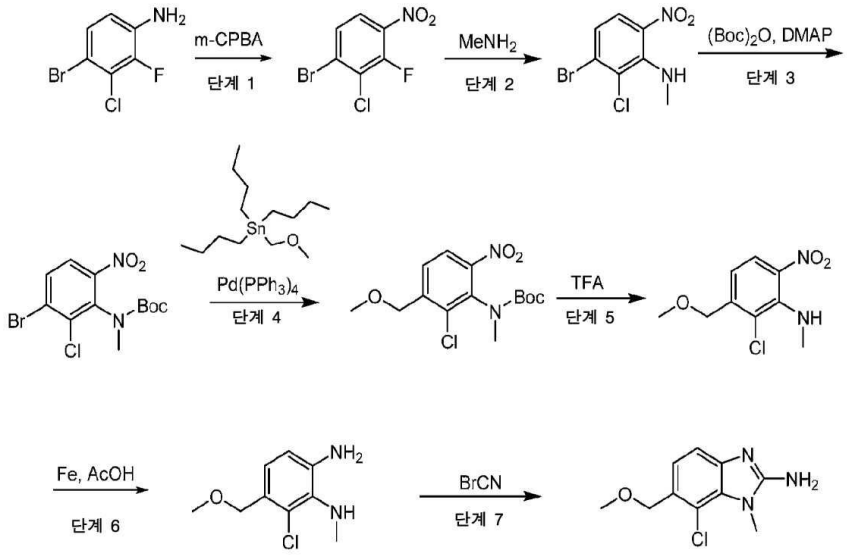
[0379] *단계 2*: 에틸 아세테이트 (5.00 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-클로로-6-니트로-4-(3-피리딜옥시)페닐]-*N*-메틸-카르바메이트 (80.0 mg, 211 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 철 분말 (70.0 mg, 1.25 mmol, 5.95 *eq.*), 아세트산 (1.00 mL) 및 물 (0.10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 여액을 에틸 아세테이트 (30.0 mL)와 1 N 수성 수산화나트륨 (30.0 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 X 20.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-6-클로로-4-(3-피리딜옥시)페닐]-*N*-메틸-카르바메이트 (100 mg, 조물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[0380] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 8.41 (s, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0381] *단계 3*: 디옥산 (2.00 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-6-클로로-4-(3-피리딜옥시)페닐]-*N*-메틸-카르바메이트 (100 mg, 286 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 디옥산 중의 HCl (4 M, 2 .00 mL, 27.9 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 3-클로로-N^2-메틸-5-(3-피리딜옥시)벤젠-1,2-디아민 (100 mg, 조물질)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS $[M+1]^+$ = 250.0.

[0382] *단계 4*: 에탄올 (2.00 mL) 중의 3-클로로-*N*2-메틸-5-(3-피리딜옥시)벤젠-1,2-디아민 (50.0 mg, 200 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (29.5 μL, 400 μmol, 2.00 *eq.*) 및 트리에틸아민 (40.5 mg, 400 μmol, 55.7 μL, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획을 수집하고, 동결건조시키고 *prep*-HPLC (중탄산암모늄 조건)에 의해 추가로 재정제하여 7-클로로-1-메틸-5-(3-피리딜옥시)벤즈이미다졸-2-아민, 실시예 2-11 (6 mg, 21.4 μmol, 11% 수율)을 백색 고체로서 생성하였다. LCMS $[M+1]^+$ = 275.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.30 - 8.22 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

[0383] 실시예 2-12



실시예 2-12

[0384]

[0385] *단계 1:* 디클로로메탄 (300 mL) 중의 *m*-클로로퍼옥시벤조산 (36.2 g, 178 mmol, 85.0% 순도, 4.00 *eq.*)의 용액에 디클로로메탄 (100 mL) 중의 4-브로모-3-클로로-2-플루오로-아닐린 (10.0 g, 44.6 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 85℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 아황산나트륨 (200 mL) 용액 첨가에 의해 켄칭시켰다. 수성 상을 디클로로메탄 (150 mL X 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 1-브로모-2-클로로-3-플루오로-4-니트로-벤젠 (10.5 g, 조물질)을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.10 (dd, *J* = 7.8, 8.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H).

[0386] *단계 2*: 에탄올 (50.0 mL) 중의 1-브로모-2-클로로-3-플루오로-4-니트로-벤젠 (5.00 g, 19.7 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 에탄올 중의 메탄아민 (33.0%, 41.5 mL, 333 mmol, 17.0 *eq.*)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30.0 mL)로 희석하고 5 분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (40.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (100% 디클로로메탄)에 의해 정제하여 3-브로모-2-클로로-*N*-메틸-6-니트로-아닐린 (5.00 g, 18.8 mmol, 96% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.93 (br s, 1H), 2.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

[0387] *단계 3*: 테트라히드로푸란 (30.0 mL) 중의 3-브로모-2-클로로-*N*-메틸-6-니트로-아닐린 (1.50 g, 5.65 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (2.47 g, 11.3 mmol, 2.60 mL, 2.00 *eq.*), *N*,*N*-디메틸피리딘-4-아민 (69.0 mg, 565 μmol, 0.10 *eq.*) 및 트리에틸아민 (1.14 g, 11.3 mmol, 1.57 mL, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 1-2%)에 의해 정제하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC (포름산 조건)에 의해 재정제하여 *tert*-부틸 *N*-(3-브로모-2-클로로-6-니트로-페닐)-*N*-메틸-카르바메이트 (1.60 g, 조물질)를 황색 고체로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0388] *단계 4*: 디옥산 (4.00 mL) 중의 트리부틸 (메톡시메틸) 스탄난 (289 mg, 862 μmol, 1.50 *eq.*)의 용액에 *tert*-부틸 *N*-(3-브로모-2-클로로-6-니트로-페닐)-*N*-메틸-카르바메이트 (210 mg, 574 μmol, 1.00 *eq.*), 염화리튬 (73.1 mg, 1.72 mmol, 3.00 *eq.*) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (66.4 mg, 57.4 μmol, 0.10 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고 100℃에서 12시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 플루오린화칼륨 (30.0 mL)의 용액 첨가에 의해 켄칭시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (20.0 mL)로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수 (30.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (SiO_2, 석유 에테르 / 에틸 아세

테이트 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[2-클로로-3-(메톡시메틸)-6-니트로-페닐]-*N*-메틸-카르바메이트 (157 mg, 456 μmol, 79% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 3H), 3.21 - 3.17 (m, 3H), 1.30 (s, 9H).

[0389] *단계 5*: 디클로로메탄 (1.00 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-클로로-3-(메톡시메틸)-6-니트로-페닐]-*N*-메틸-카르바메이트 (50.0 mg, 151 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 트리플루오로아세트산 (770 mg, 6.75 mmol, 0.50 mL, 44.7 *eq.*)을 첨가하였다. 반응물을 18℃에서 1시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 이어서 물 (20.0 mL)을 첨가하고 혼합물을 수성 중탄산나트륨으로 pH = 7~8로 중화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수 (20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 2-클로로-3-(메톡시메틸)-*N*-메틸-6-니트로-아닐린 (47.0 mg, 조물질)을 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 3H).

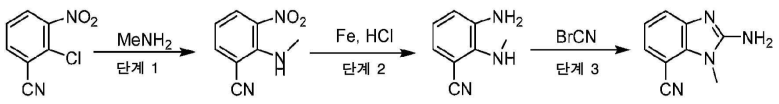
[0390] *단계 6*: 에틸 아세테이트 (1.50 mL) 중의 2-클로로-3-(메톡시메틸)-*N*-메틸-6-니트로-아닐린 (47.0 mg, 204 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 철 분말 (68.3 mg, 1.22 mmol, 6.00 *eq.*), 물 (0.10 mL) 및 아세트산 (0.50 mL)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트 (30.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수 (40.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 3-클로로-4-(메톡시메틸)-*N*2-메틸-벤젠-1,2-디아민 (48.0 mg, 조물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[0391] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 4.5 (s, 2H), 3.93 (br s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

[0392] *단계 7*: 에틸 알콜 (2.00 mL) 중의 3-클로로-4-(메톡시메틸)-*N*2-메틸-벤젠-1, 2-디아민 (40.0 mg, 127 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (26.9 mg, 254 μmol, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 조 생성물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 7-클로로-6-(메톡시메틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 히드로클로라이드, 실시예 2-12 (6.38 mg, 27.1 μmol, 21% 수율)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0393] LCMS [M+1]$^+$: 226.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 8.77 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.33 - 3.33 (m, 3H).

[0394] 실시예 3-1

[0395] 

실시예 3-1

[0396] *단계 1*: 에탄올 (2.50 mL) 중의 2-클로로-3-니트로-벤조니트릴 (250 mg, 1.37 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 에탄올 중의 메틸아민 (42.5 mg, 1.37 mmol, 2.5 M, 10.0 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (50.0 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 2-(메틸아미노)-3-니트로-벤조니트릴 (240 mg, 조물질)을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

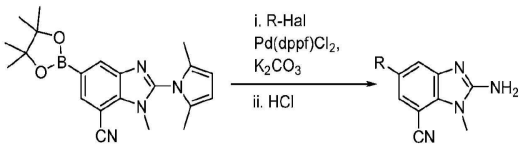
[0397] *단계 2:* 물 (3.00 mL) 중의 2-(메틸아미노)-3-니트로-벤조니트릴 (240 mg, 1.35 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 철 분말 (378 mg, 6.77 mmol, 5.00 *eq.*) 및 염산 (6.00 M, 903 μL, 4.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (50.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 3-아미노-2-(메틸아미노)벤조니트릴 (140 mg, 951 μmol, 70% 수율)을 흑색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ = 6.99 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 4.06 - 3.42 (m, 2H), 3.32 - 3.08 (m, 1H), 3.01 (s, 3H).

[0398] *단계 3*: 에탄올 (3.00 mL) 중의 3-아미노-2-(메틸아미노)벤조니트릴 (140 mg, 951 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (202 mg, 1.90 mmol, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고 잔류물을 물 (50.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-아미노-3-메틸-1,2-디히드로벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 히드로클로라이드, 실시예 3-1 (30.0 mg, 171 μmol, 18% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

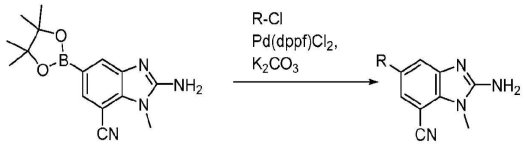
[0399] LCMS [M+3]$^{+}$: 173.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.26 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 7.78 - 7.60 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

[0400] 실시예 3-2 내지 3-10의 제조를 위한 일반적 커플링 방법



[0401] **중간체 H1**

[0402] **커플링 방법 3-A (CM3-A):** *N*,*N*-디메틸포름아미드 (2.00 mL) 중의 중간체 H-1 (120 mg, 319 μmol, 1.00 *eq.*) 및 R-Hal (Hal = Cl 또는 I) (478 μmol, 1.50 *eq.*)의 용액에 탄산칼륨 (132 mg, 957 μmol, 3.00 *eq.*), 그 후 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (35.0 mg, 47.8 μmol, 0.15 *eq.*)을 15℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 생성물을 수득하였다. 에탄올 (1.00 mL) 중의 이 중간체 생성물 (174 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 0.10 mL, 6.89 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 혼합물을 pH 8까지 수산화암모늄으로 염기성화시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 *Prep*-HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물을 얻었다.

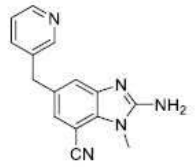
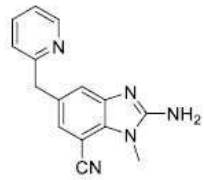
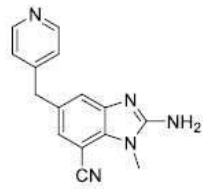


[0403] **중간체 H**

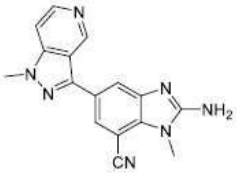
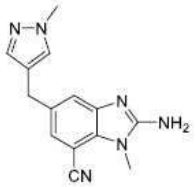
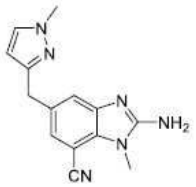
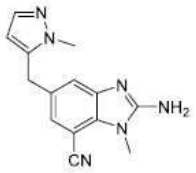
[0404] **커플링 방법 3-B (CM3-B):** 디옥산 (2.00 mL) 중의 중간체 H (100 mg, 335 μmol, 1.00 *eq.*), R-Cl (402 μmol, 1.20 *eq.*), 탄산칼륨 (139 mg, 1.01 mmol, 3.00 *eq.*), [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (24.5 mg, 33.5 μmol, 0.10 *eq.*) 및 물 (0.2 mL)의 혼합물을 탈기시키고 100℃에서 4시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC 및/또는 *prep*-TLC (디클로로메탄/ 메탄올 8 : 1)에 의해 정제하여 생성물을 얻었다.

[0405] 본원에서 제공된 반응식, 본원에 개시된 커플링 방법 CM3-A 및 CM3-B 및 중간체의 교시내용에 따라, 실시예 **3-2** 내지 **3-10**을 표 2에 나타낸 바와 같이, 또는 유사한 방법을 사용하여 제조하였다:

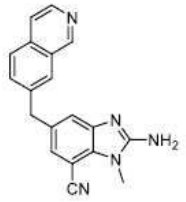
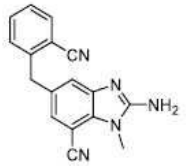
[0406] 표 2

실시예	구조	커플링 방법	수율, %	화합물명 및 특성화
3-2		CM3-B	9	2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜메틸) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴. LCMS $[M+1]^+$ = 264.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).
3-3		CM3-B	2	2-아미노-3-메틸-6-(2-피리딜메틸) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴. LCMS $[M+1]^+$ = 264.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
3-4		CM3-A	7	2-아미노-3-메틸-6-(4-피리딜메틸)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴. LCMS $[M+1]^+$: 264.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.77 - 7.52 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

[0407]

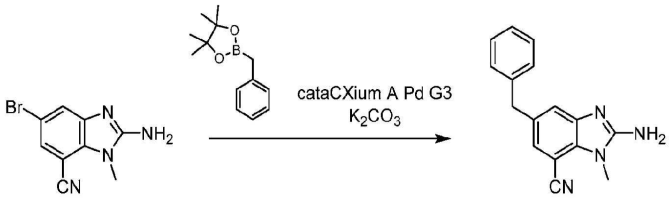
3-5		CM3-A	9	2-아미노-3-메틸-6-(1-메틸피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 304.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =9.40 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
3-6		CM3-A	11	2-아미노-3-메틸-6-[(1-메틸피라졸-4-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 267.1; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).
3-7		CM3-A	15	2-아미노-3-메틸-6-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 267.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
3-8		CM3-A	14	2-아미노-3-메틸-6-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 267.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s,

[0408]

				1H), 7.11 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).
3-9		CM3-A	25	2-아미노-6-(7-이소퀴놀릴메틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴. LCMS [M+1] $^+$=314.3 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ = 9.73 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).
3-10		CM3-A	44	2-아미노-6-[(2-시아노페닐)메틸]-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴. LC-MS [M+1]$^+$ = 288.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ = 7.73 (dd, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.45 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0409]

[0410] 실시예 3-11

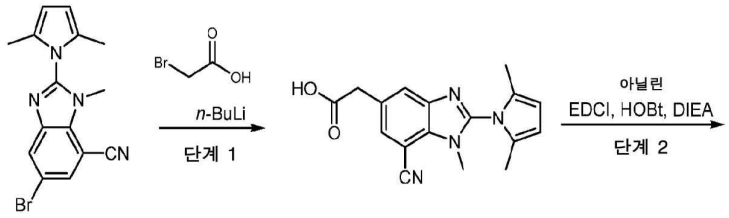


중간체 G **실시예 3-11**

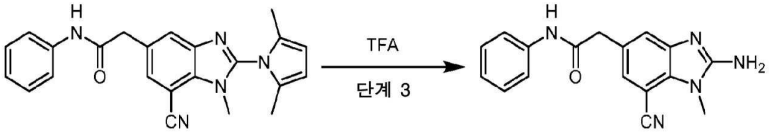
[0411]

[0412] 디옥산 (3.00 mL) 및 물 (0.60 mL) 중의 중간체 G (100 mg, 398 μmol, 1.00 *eq.*), 2-벤질-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (174 mg, 797 μmol, 2.00 *eq.*), cataCXium A Pd G3 (29.0 mg, 39.8 μmol, 0.10 *eq.*) 및 탄산칼륨 (165 mg, 1.19 mmol, 3.00 *eq.*)의 혼합물을 탈기시키고 90℃에서 12시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (30.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-아미노-5-벤질-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴 히드로클로라이드, 실시예 3-11 (11.2 mg, 37.5 μmol, 9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^+$ =263.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.12 (br s, 1H), 8.92 (br s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

[0413] 실시예 3-12



중간체 G-1



실시예 3-12

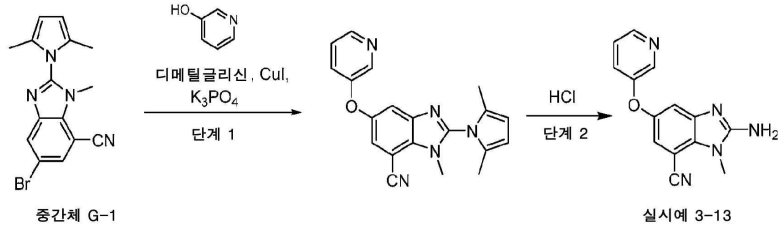
[0414]

[0415] *단계 1*: 테트라히드로푸란 (4.00 mL) 중의 중간체 G1 (300 mg, 911 μmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 -60℃에서 질소 분위기 하에 *n*-부틸리튬 (2.50 M, 729 μL, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 -60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 테트라히드로푸란 (1.00 mL) 중의 2-브로모아세트산 (506 mg, 3.65 mmol, 262 μL, 4.00 *eq.*)을 첨가하고 생성된 혼합물을 30℃까지 가온시키고 추가의 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1.00 mL)로 켄칭시키고 *Prep*-HPLC (포름산 조건)에 의해 정제하여 2-[7-시아노-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]아세트산 (35.0 mg, 106 μmol, 12% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 309.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.04 (s, 6H).

[0416] *단계 2*: 디메틸 포름아미드 (1.00 mL) 중의 2-[7-시아노-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]아세트산 (35.0 mg, 114 μmol, 1.00 *eq.*) 및 아닐린 (31.1 μL, 340 μmol, 3.00 *eq.*)의 혼합물에 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (32.6 mg, 170 μmol, 1.50 *eq.*), 1-히드록시벤조트리아졸 (23.0 mg, 170 μmol, 1.50 *eq.*) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (44.0 mg, 340 μmol, 59.3 μL, 3.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 *Prep*-TLC (SiO_2, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 3 : 1)에 의해 정제하여 2-[7-시아노-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]-*N*-페닐-아세트아미드 (40.0 mg, 100 μmol, 89% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 384.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

[0417] *단계 3*: 트리플루오로아세트산 (2.00 mL) 중의 2-[7-시아노-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]-*N*-페닐-아세트아미드 (30.0 mg, 78.2 μmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 조물질을 *Prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-(2-아미노-7-시아노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)-*N*-페닐-아세트아미드 히드로클로라이드, 실시예 3-12 (7.52 mg, 21.4 μmol, 27% 수율)를 밝은 녹색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]: 306.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.66 (dd, *J* = 1.2, 14.8 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 2H).

[0418] 실시예 3-13



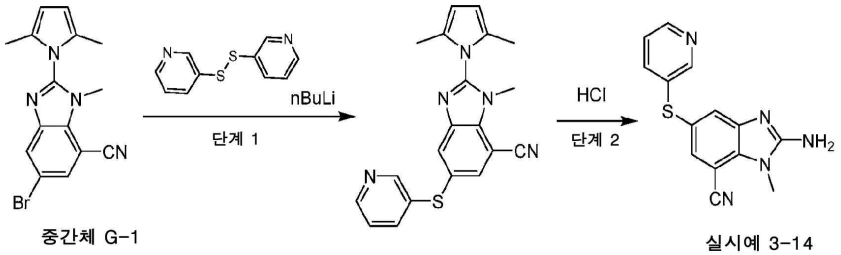
중간체 G-1 실시예 3-13

[0419]

[0420] *단계 1*: 디메틸술폭시드 (3.00 mL) 중의 중간체 G-1 (150 mg, 455 μmol, 1.00 *eq.*) 피리딘-3-올 (130 mg, 1.37 mmol, 3.00 *eq.*) 및 피리딘-3-올 (130 mg, 1.37 mmol, 3.00 *eq.*) 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (18.8 mg, 182 μmol, 0.40 *eq.*)의 용액에 아이오딘화구리 (17.4 mg, 91.1 μmol, 0.20 *eq.*) 및 인산칼륨 (290 mg, 1.37 mmol, 3.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16 hr 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20.0 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (50.0 mL X 3)로 추출하고, 조합된 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 구배 0-100%)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-(3-피리딜옥시)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (100 mg, 291 μmol, 64% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS [ESI, M+1]:344.2

[0421] *단계 2*: 에탄올 (1.50 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-(3-피리딜옥시)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (50.0 mg, 146 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12.0 M, 375 μL, 30.9 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2 hr 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 용액을 수산화암모늄 (0.10 mL)으로 처리하여 pH를 7로 조정하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 *prep*-HPLC (NH_4HCO_3 조건)에 의해 정제하여 2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜옥시)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴, 실시예 3-13 (8.28 mg, 30.6 μmol, 21% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS [ESI, M+1]: 266.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 1.6, 3.2 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

[0422] 실시예 3-14



중간체 G-1 실시예 3-14

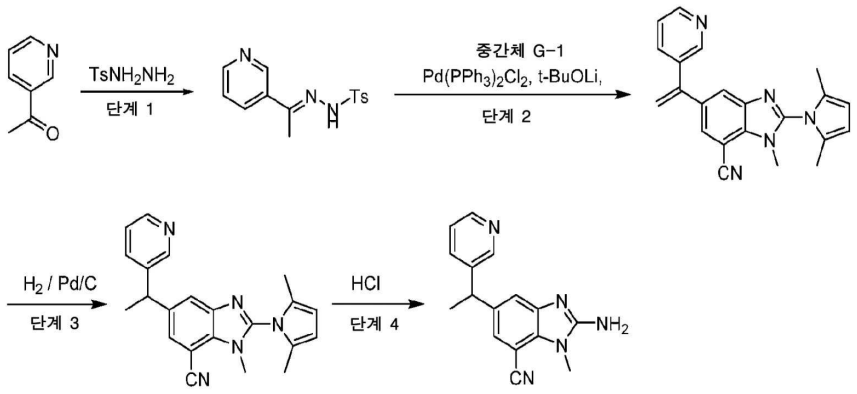
[0423]

[0424] *단계 1*: 테트라히드로푸란 (2.00 mL) 중의 중간체 G-1 (100 mg, 303 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 *n*-부틸리튬 (2.50 M, 145 μL, 1.20 *eq.*)을 -65℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -65℃에서 0.5h 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 (0.50 mL) 중의 3,3'-디티오디프리딘 (80.3 mg, 364 μmol, 1.20 *eq.*)을 -65℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -65℃에서 0.5h 동안 교반하고, 이어서 25℃까지 서서히 가온시키고 추가의 0.5h 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 (50.0 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-50%)로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-(3-피리딜술파닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (37.0 mg, 85.4 μmol, 28% 수율)을 황색 검으로서으로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$ = 360.

[0425] *단계 2*: 에틸 알콜 (0.50 mL) 중의 2-(2, 5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-(3-피리딜술파닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (32.0 mg, 89.0 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 12M 염산 (0.05 mL, 503 μmol, 5.60 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 마이크로파 반응기에서 1h 동안 교반하고 이어서 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-아미노-3-메틸-6-(3-피리딜술파닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 히드로클로라이드, 실시예 3-14 (13.9 mg, 43.1 μmol, 48% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]+ = 282. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.72 (s, 1H), 8.69 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H),

7.94 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

[0426] 실시예 3-15



[0427] 실시예 3-15

[0428] *단계 1*: 메탄올 (20.0 mL) 중의 1-(3-피리딜)에탄온 (1.30 g, 10.7 mmol, 1.18 mL, 1.00 *eq.*) 및 4-메틸벤젠술포노히드라지드 (2.00 g, 10.7 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물을 60℃까지 14시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 메탄올 (20.0 mL)로 세척하였다. 침전물을 진공에서 건조시켜 4-메틸-*N*-[(*E*)-1-(3-피리딜)에틸리덴아미노]벤젠술폰아미드 (2.00 g, 6.91 mmol, 64% 수율)를 백색 고체로서 생성하였다.

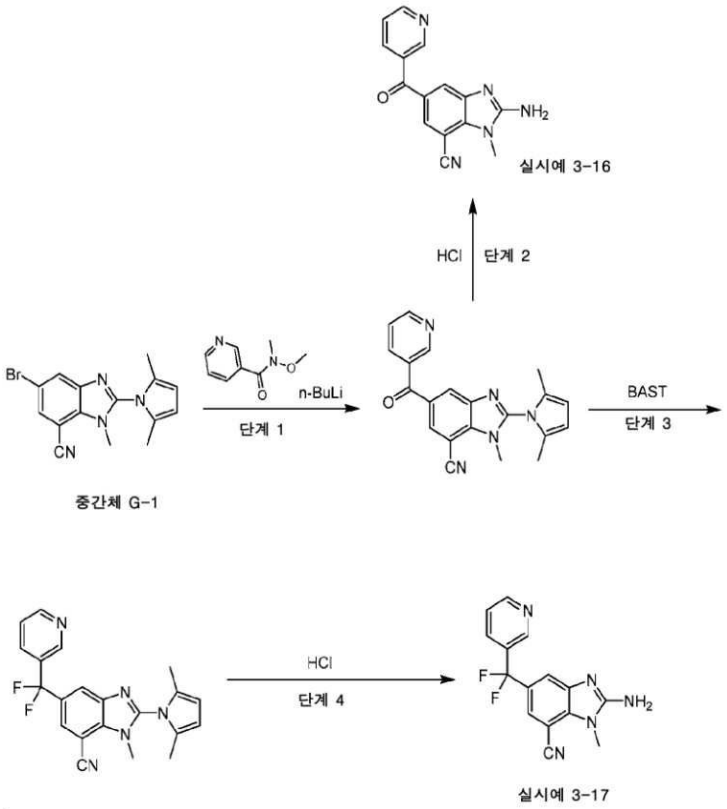
[0429] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.69 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

[0430] *단계 2:* 디옥산 (3.00 mL) 중의 4-메틸-*N*-[(*E*)-1-(3-피리딜)에틸리덴아미노]벤젠-술폰아미드 (65.9 mg, 228 μmol, 1.50 *eq.*), 중간체 G-1 (50.0 mg, 152 μmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (10.7 mg, 15.2 μmol, 0.10 *eq.*)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고 100℃까지 가열하였다. 이어서 *tert*-부틸 알콜 리튬 (48.6 mg, 606 μmol, 54.8 μL, 4.00 *eq.*)을 첨가하고 반응 혼합물을 100℃까지 2시간 동안 가열하였다. 물 (30.0 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 이어서 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 2 : 1)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-[1-(3-피리딜)비닐]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (35.0 mg, 99.0 μmol, 65% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 8.68 (s, 2H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.09 (s, 6H).

[0431] *단계 3*: 에틸 아세테이트 (5.00 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-[1-(3-피리딜)비닐]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (35.0 mg, 99.0 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 탄소 상 팔라듐 (10%, 35.0 mg)을 20℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 탈기시키고 수소로 3회 충전시키고 이어서 수소 1 atm) 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켜 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-[1-(3-피리딜)에틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (34.0 mg, 조물질)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^+$: 356.3.

[0432] *단계 4*: 에탄올 (1.50 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-[1-(3-피리딜)에틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (30.0 mg, 84.4 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12.0 M, 0.15 mL, 21.3 *eq.*)을 20℃에서 첨가하였다. 밀봉된 튜브를 120℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 혼합물을 중탄산나트륨으로 pH 8로 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켜 에탄올을 제거하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-아미노-3-메틸-6-[1-(3-피리딜)에틸]벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 히드로클로라이드, 실시예 3-15 (14.1 mg, 44.2 μmol, 52% 수율)를 회백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^+$: 278.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.88 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0433] 실시예 3-16 및 3-17



[0434]

[0435] *단계 1*: 테트라히드로푸란 (1.00 mL) 중의 중간체 G-1 (75.0 mg, 228 μmol, 1.00 *eq.*) 및 *N*-메톡시-*N*-메틸-피리딘-3-카르복스아미드 (41.7 mg, 251 μmol, 1.10 *eq.*)의 용액에 *n*-부틸리튬 (2.5 M, 182 μL, 2.00 *eq.*)을 -70℃에서 질소 분위기 하에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (5.00 mL) 중에 서서히 붓고 에틸 아세테이트 (3.00 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (5.00 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 / 석유 에테르 4 : 3)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-(피리딘-3-카르보닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (20.0 mg, 50.5 μmol, 22% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$: 356.1

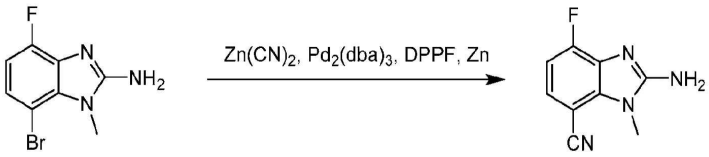
[0436] *단계 2*: 에탄올 (1.00 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-(피리딘-3-카르보닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (20.0 mg, 50.5 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 0.10 mL, 23.8 *eq.*)을 10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 혼합물을 수산화암모늄으로 pH 8까지 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켜 에탄올을 제거하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC (중탄산암모늄 조건)에 의해 정제하여 2-아미노-3-메틸-6-(피리딘-3-카르보닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴, 실시예 3-16 (6.08 mg, 21.8 μmol, 43% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$: 278.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.11 (td, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0437] *단계 3*: 디클로로메탄 (2.00 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-(피리딘-3-카르보닐)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (130 mg, 366 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 비스(2-메톡시에틸)아미노술퍼 트리플루오라이드 (809 mg, 3.66 mmol, 801 μL, 10.0 *eq.*)를 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하고 이어서 15℃에서 추가의 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (10.0 mL)에 붓고 디클로로메탄 (10.0 mL X 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 / 석유 에테르 1:2)에 의해 정제하여 6-[디플루오로(3-피리딜)메틸]-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (23.0 mg, 60.0 μmol, 16% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$: 378.1. ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ =8.82 - 8.69 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =-88.04 (s, 2F).

[0438] *단계 4*: 에탄올 (0.50 mL) 중의 6-[디플루오로(3-피리딜)메틸]-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (11.0 mg, 29.2 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 0.05 mL, 20.6 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 마이크로파 반응기에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 수산화암모늄 용액으로 pH 8까지 염기성화시켰다. 혼합물을 *Prep*-HPLC (중탄산암모늄 조건)에 의해 정제하여 2-아미노-6-[디플루오로(3-피리딜)메틸]-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴, 실시예 3-17 (5.43 mg, 17.8 μmol, 31% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 300.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =8.70 (br d, *J* = 19.6 Hz, 2H), 8.01 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.87 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = -89.55 (s, 2F).

[0439] 실시예 3-18

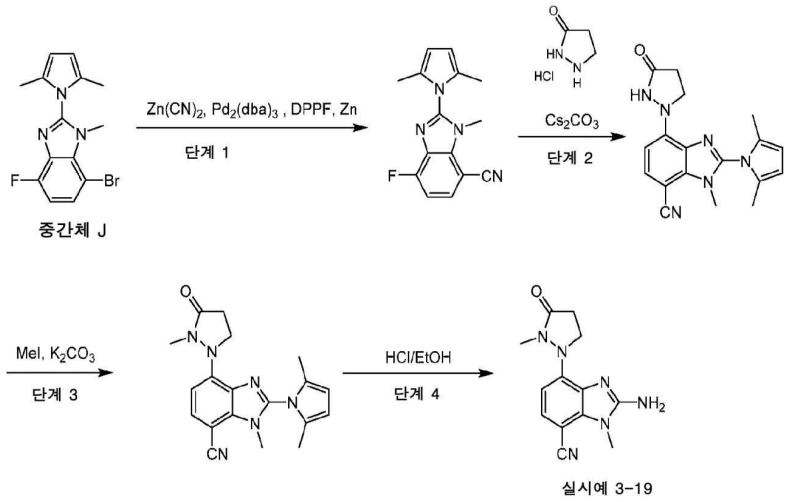


중간체 I 실시예 3-18

[0440]

[0441] 디메틸 포름아미드 (2.00 mL) 중의 중간체 I (100 mg, 410 μmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 질소 분위기 하에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (75.0 mg, 82.0 μmol, 0.20 *eq.*), 시안화아연 (385 mg, 3.27 mmol, 8.00 *eq.*), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (90.8 mg, 164 μmol, 0.40 *eq.*) 및 아연 분말 (21.4 mg, 246 μmol, 1.20 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 HPLC (포름산 조건)에 의해 정제하고 동결건조시켰다. 이어서 생성물을 역상 -HPLC (수산화암모니아 조건)에 의해 재정제하여 2-아미노-7-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴, 실시예 3-18 (11.4 mg, 58.5 μmol, 14% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]: 191.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.30 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 10.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

[0442] 실시예 3-19



실시예 3-19

[0443]

[0444] *단계 1:* 디메틸 포름아미드 (5.00 mL) 중의 중간체 J (300 mg, 931 μmol, 1.00 *eq.*)에 20℃에서 질소 분위기 하에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (85.3 mg, 93.1 μmol, 0.10 *eq.*), 시안화아연 (328 mg, 2.79 mmol, 3.00 *eq.*), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (103 mg, 186 μmol, 0.20 *eq.*) 및 아연 분말 (60.9 mg, 931 μmol, 1.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합

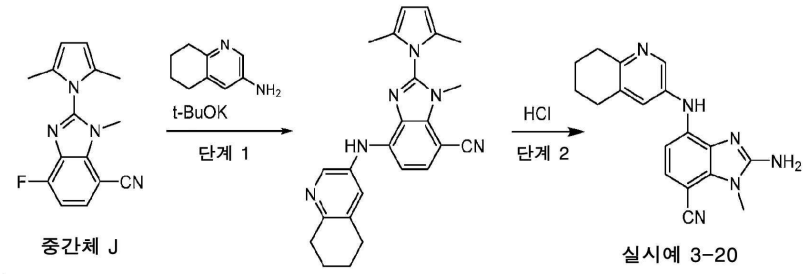
물을 물 (30.0 mL)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (15 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-30%)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-7-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (290 mg, 999 μmol, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 269.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.00 - 5.94 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 6H).

[0445] *단계 2*: 디메틸술폭시드 (2.00 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-7-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (130 mg, 484 μmol, 1.00 *eq.*) 및 탄산세슘 (474 mg, 1.45 mmol, 3.00 *eq.*)의 혼합물에 피라졸리딘-3-온 히드로클로라이드 (89.1 mg, 727 μmol, 1.50 *eq.*)를 첨가하고 100℃에서 16시간 동안 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 조물질을 역상 HPLC (포름산조건)에 의해 정제하고 동결건조시켜 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-7-(3-옥소피라졸리딘-1-일) 벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (110 mg, 329 μmol, 68% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.08 - 10.54 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.84 - 2.80 (m, 2H), 2.04 (s, 6H).

[0446] *단계 3*: 디메틸 포름아미드 (0.50 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-7-(3-옥소피라졸리딘-1-일)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (30.0 mg, 89.7 μmol, 1.00 *eq.*) 및 탄산칼륨 (16.1 mg, 116 μmol, 1.30 *eq.*)의 혼합물에 메틸 아이오다이드 (50.9 mg, 359 μmol, 22.3 μL, 4.00 *eq.*)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (3.00 mL)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (1.00 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 구배 0-60%)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-7-(2-메틸-3-옥소-피라졸리딘-1-일)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (20.0 mg, 57.4 μmol, 64% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 2.06 (s, 6H).

[0447] *단계 4*: 에틸 알콜 (1.00 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-7-(2-메틸-3-옥소-피라졸리딘-1-일)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (15.0 mg, 43.0 μmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 염산 (12 M, 0.10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 이어서 수산화암모늄으로 pH 8로 조정하였다. 조물질을 *Prep*-HPLC (0.1% 수산화암모니아 조건)에 의해 정제하고 동결건조시켜 2-아미노-3-메틸-7-(2-메틸-3-옥소-피라졸리딘-1-일)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴, 실시예 3-19 (3.41 mg, 12.3 μmol, 29% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]: 271.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 2H).

[0448] 실시예 3-20

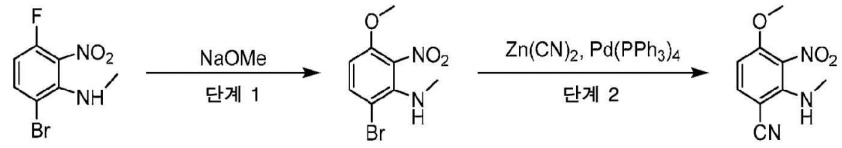
[0449] 

[0450] *단계 1*: 디메틸술폭시드 (2.00 mL) 중의 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-아민 (66.3 mg, 447 μmol, 1.50 *eq.*) 및 칼륨 tert-부톡시드 (60.2 mg, 537 μmol, 1.80 *eq.*)의 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 디메틸술폭시드 (2.00 mL) 중의 중간체 J (80.0 mg, 298 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액을 반응에 첨가하고 생성물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30.0 mL)로 희석하고 pH를 1M 수성 염산으로 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL X 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 /

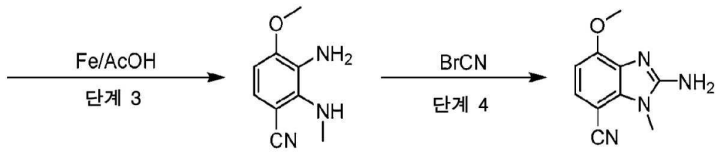
석유 에테르 0-30%)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-4-((5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)아미노)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴 (65.0 mg, 164 μmol, 55% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 397.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.44 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H).

[0451] *단계 2:* 에틸 알콜 (2.00 mL) 중의 2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-4-((5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)아미노)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴 (50.0 mg, 126 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12.0 M, 0.20 mL, 19.0 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하고 동결건조시켜 2-아미노-1-메틸-4-((5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)아미노)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴 히드로클로라이드, 실시예 3-20 (27.4 mg, 75.9 μmol, 60% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]: 319.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.05 (br s, 1H), 8.91 - 8.55 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H).

[0452] 실시예 3-21



중간체 I-1 중간체 I-2



[0453] 실시예 3-21

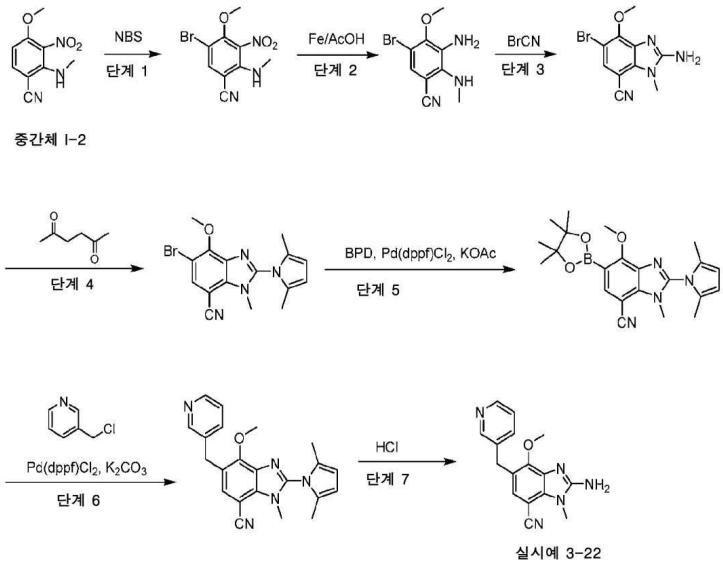
[0454] *단계 1*: 메탄올 (5.00 mL) 중의 중간체 I-1 (690 mg, 2.77 mmol, 1.00 eq)의 용액에 나트륨 메탄올레이트 (5.40 M, 5.13 mL, 10.0 *eq.*)를 20℃에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (60.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (40.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (60.0 mL)로 세척하고 이어서 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-20%)에 의해 정제하여 6-브로모-3-메톡시-*N*-메틸-2-니트로-아닐린, 중간체 I-2 (700 mg, 2.68 mmol, 97% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).

[0455] *단계 2*: 디메틸 포름아미드 (5.00 mL) 중의 6-브로모-3-메톡시-*N*-메틸-2-니트로-아닐린 (700 mg, 2.68 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 시안화아연 (630 mg, 5.36 mmol, 340 μL, 2.00 *eq.*) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (310 mg, 268 μmol, 0.10 *eq.*)을 20℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 탈기시키고 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차아염소산나트륨 용액 (5.00 mL)에 의해 20℃에서 켄칭시키고, 물 (50.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (30.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (60.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-20%)에 의해 정제하여 4-메톡시-2-(메틸아미노)-3-니트로-벤조니트릴 (550 mg, 2.58 mmol, 96% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)

[0456] *단계 3*: 에틸 아세테이트 (10.0 mL) 중의 4-메톡시-2-(메틸아미노)-3-니트로-벤조니트릴 (550 mg, 2.65 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 철 분말 (741 mg, 13.3 mmol, 5.00 *eq.*), 아세트산 (3.20 mL) 및 물 (0.32 mL)을 20℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 충전시키고 이어서 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 수산화나트륨 용액으로 pH 9로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 에틸 아세테이트 (30.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 3-아미노-4-메톡시-2-(메틸아미노)벤조니트릴 (376 mg, 조물질)을 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

[0457] *단계 4:* 에탄올 (4.00 mL) 중의 3-아미노-4-메톡시-2-(메틸아미노)벤조니트릴 (376 mg, 2.12 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (450 mg, 4.24 mmol, 312 μL, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (50.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-아미노-4-메톡시-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴 히드로클로라이드, 실시예 3-21 (10.8 mg, 44.7 μmol, 2% 수율)을 회백색 고체로서 생성하였다. LCMS [M+1]$^+$: 203.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.60 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

[0458] 실시예 3-22



[0459]

[0460] *단계 1*: 디메틸포름아미드 (10.0 mL) 중의 중간체 I-2 (1.36 g, 6.56 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 *N*-브로모숙신이미드 (1.17 g, 6.56 mmol, 1.00 *eq.*) 및 아세트산 (1.00 mL)을 20℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하고 이어서 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (30.0 mL)와 물 (30.0 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (60.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 중 에틸 아세테이트 0-20%)에 의해 정제하여 5-브로모-4-메톡시-2-(메틸아미노)-3-니트로-벤조니트릴 (1.65 g, 5.77 mmol, 88% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^+$: 288.0. ^{1}HNMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.84 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).

[0461] *단계 2*: 에틸 아세테이트 (15.0 mL) 중의 5-브로모-4-메톡시-2-(메틸아미노)-3-니트로-벤조니트릴 (800 mg, 2.80 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 철 분말 (781 mg, 14.0 mmol, 5.00 *eq.*), 아세트산 (3.20 mL) 및 물 (0.32 mL)을 20℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 탈기시키고 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. pH를 수성 중탄산나트륨으로 7-8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 3-아미노-5-브로모-4-메톡시-2-(메틸아미노)벤조니트릴 (700 mg,

조물질)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^+$: 258.0

[0462] *단계 3*: 에탄올 (10.0 mL) 중의 3-아미노-5-브로모-4-메톡시-2-(메틸아미노)벤조니트릴 (700 mg, 2.73 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (579 mg, 5.47 mmol, 402 μL, 2.00 *eq.*)을 20℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 중 에틸 아세테이트 0-100%)에 의해 정제하여 2-아미노-6-브로모-7-메톡시-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (731 mg, 2.60 mmol, 95% 수율)을 회백색 고체로서 얻었다.

[0463] LCMS [M+3]$^+$: 283.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.78 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

[0464] *단계 4*: 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 톨루엔 (4.00 mL) 중의 2-아미노-6-브로모-7-메톡시-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (200 mg, 711 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 헥산-2,5-디온 (122 mg, 1.07 mmol, 125 μL, 1.50 *eq.*) 및 4-메틸벤젠술폰산 (1.23 mg, 7.11 μmol, 0.01 *eq.*)을 20℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (30.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (10.0 mL X 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 중 에틸 아세테이트 0-50%)에 의해 정제하여 6-브로모-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-7-메톡시-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (120 mg, 334 μmol, 47% 수율)을 회백색 고체로서 생성하였다. LCMS [M+1]$^+$: 359.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.82 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.60 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.06 (s, 6H).

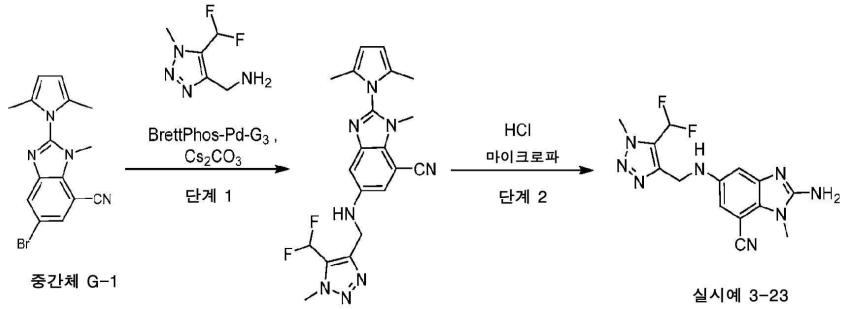
[0465] *단계 5*: 디옥산 (3.00 mL) 중의 6-브로모-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-7-메톡시-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (120 mg, 334 μmol, 1.00 *eq.*), 아세트산칼륨 (98.4 mg, 1.00 mmol, 3.00 *eq.*), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (127 mg, 501 μmol, 1.50 *eq.*), [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (24.4 mg, 33.4 μmol, 0.10 *eq.*)의 용액을 탈기시키고 95℃에서 4시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물 (40.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (10.0 mL X 3)로 세척하고 이어서 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 중 에틸 아세테이트 0-30%)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-7-메톡시-3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (140 mg, 조물질)을 갈색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^+$: 407.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.99 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.51 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.38 (s, 12H).

[0466] *단계 6*: 디옥산 (3.00 mL) 및 물 (0.10 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-7-메톡시-3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (140 mg, 345 μmol, 1.00 *eq.*) 및 3-(클로로메틸)피리딘 (65.9 mg, 517 μmol, 1.50 *eq.*)의 용액에 탄산칼륨 (143 mg, 1.03 mmol, 3.00 *eq.*) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (25.2 mg, 34.5 μmol, 0.10 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 90℃에서 2시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL)와 물 (20.0 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (20.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 3:1)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-7-메톡시-3-메틸-6-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (63.0 mg, 170 μmol, 49% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 8.63 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.49 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

[0467] *단계 7*: 에탄올 (2.00 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-7-메톡시-3-메틸-6-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (40.0 mg, 108 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 0.2 mL, 22.3 *eq.*)을 20℃에서 첨가하였다. 밀봉된 튜브를 120℃에서 40분 동안 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 혼합물을 수성 중탄산나트륨으로 pH 8로 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 농축시키고 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-아미노-7-메톡시-3-메틸-6-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 히드로클로라이드, 실시예 3-22 (2.27 mg, 6.84 μmol, 6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^+$: 294.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.81 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H),

4.35 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

[0468] 실시예 3-23

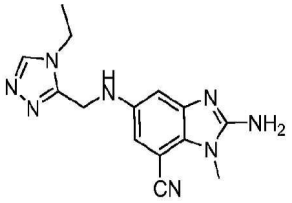


[0469]

[0470] *단계 1*: 디옥산 (1.00 mL) 중의 [5-(디플루오로메틸)-1-메틸-트리아졸-4-일]메탄아민 (37.0 mg, 186 μmol, 1.00 *eq.*, 히드로클로라이드) 및 중간체 G-1 (49.1 mg, 149 μmol, 0.80 *eq.*)의 용액에 탄산세슘 (182 mg, 559 μmol, 3.00 *eq.*) 및 메탄술포네이토 2-디시클로헥실포스피노-3,6-디메톡시-2-4-6-트리-i-프로필-1,1-비페니)(2-아미노-1,1-비페닐-2-일)팔라듐(II) (16.9 mg, 18.6 μmol, 0.10 *eq.*)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여액을 농축시키고 잔류물을 *prep*-HPLC (TFA 조건)에 의해 정제하고 동결건조시켜 5-(((5-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-2-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르보니트릴 (50.0 mg, 122 μmol, 65.4% 수율, 99.9% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] + = 411.1.

[0471] 단계 2: 에탄올 (2.00 mL) 중의 5-(((5-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-2-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르보니트릴 (50.0 mg, 122 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 0.20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 반응 용액의 pH를 디이소프로필에틸아민으로 ~ 7로 조정하고 농축시켰다. 조물질을 *prep*-HPLC (포름산)에 의해 정제하고 동결건조시켜 2-아미노-5-(((5-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르보니트릴, 실시예 3-23 (11.9 mg, 31.2 μmol, 25.7% 수율, 99.7% 순도, 포르메이트)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$ = 333.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.14 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.93 (br s, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)

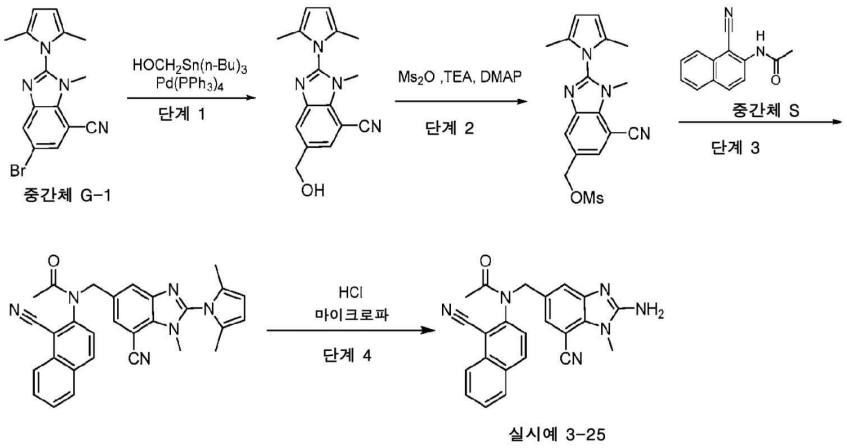
[0472] 실시예 3-24



[0473] **실시예 3-24**

[0474] 실시예 3-24를 실시예 3-23에 대해 기재된 2-단계 절차에 따라 중간체 G-1 및 (4-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄아민으로부터 합성하여 2-아미노-5-(((4-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르보니트릴, 실시예 3-24 (4.08 mg, 13.5 μmol, 2 단계에 걸쳐 14% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$ = 297.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.50 (s, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.13 (br s, 1H), 4.43 (br s, 2H), 4.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

[0475] 실시예 3-25



[0476]

[0477] *단계 1:* 디옥산 (14.0 mL) 중의 중간체 G-1(700 mg, 2.13 mmol, 1.00 *eq.*) 및 트리부틸스탄닐메탄올 (1.02 g, 3.19 mmol, 1.50 *eq.*)의 용액에 테트라키스[트리페닐포스핀]팔라듐(0) (246 mg, 213 μmol, 0.10 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:1)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-6-(히드록시메틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (280 mg, 999 μmol, 47.0% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

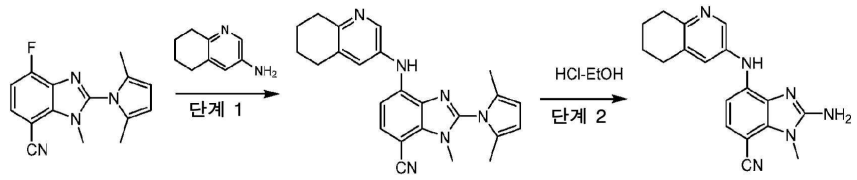
[0478] *단계 2:* 디클로로메탄 (4.00 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-6-(히드록시메틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-4-카르보니트릴 (120 mg, 428 μmol, 1.00 *eq.*), *N,N*-4-디메틸아미노피리딘 (5.23 mg, 42.8 μmol, 0.10 *eq.*) 및 메틸술포닐 메탄술포네이트 (89.5 mg, 514 μmol, 1.20 *eq.*)의 용액에 트리에틸아민 (108 mg, 1.07 mmol, 149 μL, 2.50 *eq.*)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20.0 mL)로 희석하고 디클로로메탄 (10.0 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (50% 석유 에테르 중 에틸 아세테이트)에 의해 빠르게 정제하여 [7-시아노-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메틸 메탄술포네이트 (120 mg, 335 μmol, 78.2% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0479] *단계 3:* 테트라히드로푸란 (2.00 mL) 중의 *N*-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드 (50.0 mg, 238 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 수소화나트륨 (9.51 mg, 238 μmol, 60% 순도, 1.00 *eq.*)을 0℃에서 첨가하고 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 테트라히드로푸란 (1.00 mL) 중의 [7-시아노-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메틸 메탄술포네이트 (111 mg, 309 μmol, 1.30 *eq.*)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 이어서 최대 20℃까지 가온시키고 10 - 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물 포화 염화암모늄 용액 (20.0 mL)으로 켄칭시키고 에틸 아세테이트 (10.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (50 - 70% 석유 에테르 중 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *N*-[[7-시아노-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일]메틸]-*N*-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드 (103 mg, 207 μmol, 87.0% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$ = 473.3.

[0480] *단계 4:* *N*-[[7-시아노-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일] 메틸]-*N*-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드 (50.0 mg, 106 μmol, 1.00 *eq.*)를 에탄올 (1.00 mL) 및 염산 (0.10 mL)을 갖는 마이크로파 튜브 내에 넣었다. 밀봉된 튜브를 120℃에서 1시간 동안 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 혼합물의 pH를 수산화나트륨 (4 M)으로 8로 조정하고 생성물을 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (포름산 조건)에 의해 정제하고 동결건조시켜 *N*-[(2-아미노-7-시아노-1-메틸-벤즈이미다졸-5-일)메틸]-*N*-(1-시아노-2-나프틸)아세트아미드, 실시예 3-25 (21.1 mg, 53.6 μmol, 50.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]$^+$ = 395.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.32 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 8.06 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (br t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.45 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (br s, 2H), 5.13 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H),

1.86 (s, 3H)

[0481] 실시예 3-30



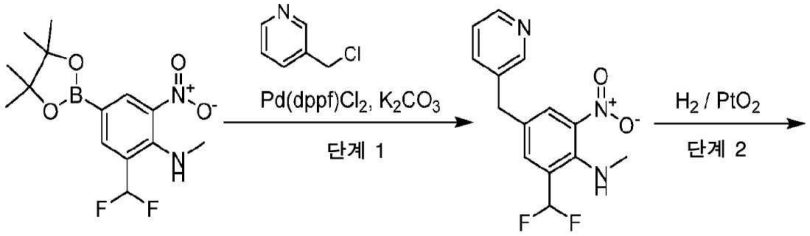
중간체 J-1 실시예 3-30

[0482]

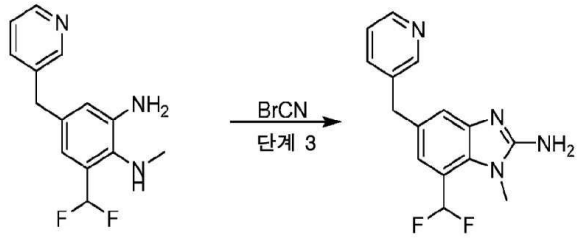
[0483] *단계 1*: DMSO (2.0 mL) 중의 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-아민 (66.3 mg, 447 μmol, 1.5 eq.) 및 칼륨 tert-부톡시드 (60 mg, 537 μmol, 1.8 *eq.*)의 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 DMSO (2.0 mL) 중의 중간체 J-1 (80 mg, 298 μmol, 1.0 *eq.*)의 용액을 첨가하고 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고 수성 염산 (1 M)으로 pH = 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL X 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (20 g 실리카, 10 ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-4-((5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)아미노)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴 (65 mg, 164 μmol, 55% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] : 397.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.44 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H).

[0484] *단계 2*: 에틸 알콜 (2.0 mL) 중의 2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-4-((5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)아미노)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴 (50 mg, 126 μmol, 1.0 *eq.*)의 용액에 염산 (12.0 M, 0.2 mL, 19 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 마이크로파 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (컬럼: YMC Triart 30 X 150 mm X 7 μm; 이동 상: [물(염산)- 아세토니트릴]; B%: 5% - 25%, 7 분)에 의해 정제하고 동결건조시켜 2-아미노-1-메틸-4-((5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일)아미노)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-카르보니트릴, 실시예 3-30 (27 mg, 75.9 μmol, 60% 수율, 염산 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]: 319.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.05 (br s, 1H), 8.91 - 8.55 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H).

[0485] 실시예 4-1



중간체 K



실시예 4-1

[0486]

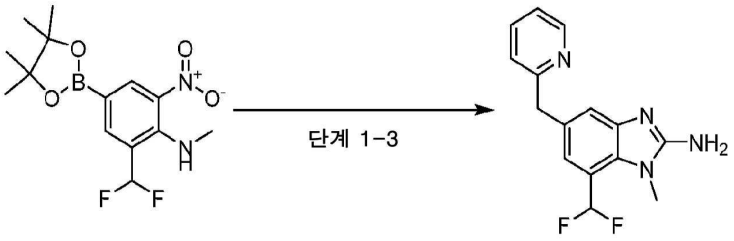
[0487] *단계 1*: 디옥산 (6.00 mL) 및 물 (2.00 mL) 중의 중간체 K (180 mg, 549 μmol, 1.00 *eq.*) 및 탄산칼륨 (228 mg, 1.65 mmol, 3.00 *eq.*)의 용액에 3-(클로로메틸)피리딘 (84.0 mg, 658 μmol, 1.20 *eq.*) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (40.0 mg, 55.0 μmol, 0.10 *eq.*)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하고, 이어서 물 (10.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (10.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (10.0 mL X 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (SiO_2, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 5:1)에 의해 정제하여 2-(디플루오로메틸)-*N*-메틸-6-니트로-4-(3-피리딜메틸)아닐린 (130 mg, 443 μmol, 81% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0488] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.51 - 8.37 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.01 (s, 3H).

[0489] *단계 2*: 메탄올 (2.00 mL) 중의 2-(디플루오로메틸)-*N*-메틸-6-니트로-4-(3-피리딜메틸)아닐린 (60.0 mg, 205 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 이산화백금 (46.0 mg, 205 μmol, 1.00 *eq.*)을 질소 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 수소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 수소 (1 atm) 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0490] *단계 3*: 메탄올 (2.00 mL) 중의 3-(디플루오로메틸)-질소-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤젠-1,2-디아민 (36.0 mg, 137 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (0.32 g, 3.02 mmol, 222 μL, 22.1 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC ($NH_3 \cdot H_2O$ 조건)에 의해 정제하여 7-(디플루오로메틸)-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민, 실시예 4-1 (2.86 mg, 9.48 μmol, 7% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS $[M+1]^+$ = 289.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 - 6.88 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

[0491] 실시예 4-2

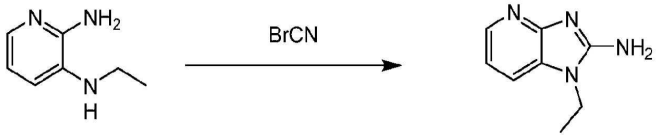


중간체 K 실시예 4-2

[0492]

[0493] 7-(디플루오로메틸)-1-메틸-5-(2-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민, 실시예 4-1을 실시예 4-1에서와 동일한 3-단계 절차에 따라 중간체 K (150 mg, 457 μmol, 1.00 *eq.*) 및 2-(클로로메틸)피리딘 (64.0 mg, 503 μmol, 1.10 *eq.*)으로부터 합성하여 요망되는 생성물 (3.20 mg, 10.79 μmol, 3 단계에 걸쳐 2% 수율)을 황색 고체로서 생성하였다. LCMS [ESI, M+1] : 289.2. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.50 - 8.43 (m, 1H), 7.77 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.20 - 6.88 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 1.6 Hz, 3H).

[0494] 실시예 5-1



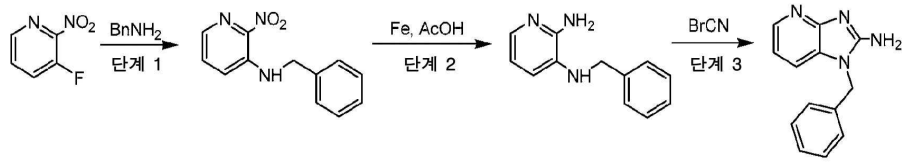
실시예 5-1

[0495]

[0496] 에탄올 (1.00 mL) 및 물 (1.00 mL) 중의 *N*3-에틸피리딘-2,3-디아민 (70.0 mg, 510 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (162 mg, 1.53 mmol, 113 μL, 3.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 pH를 2 M 수산화나트륨 용액으로 12로 조정하고 트리클로로메탄/이소프로필 알콜 = 3/1

(5.00 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 *prep*-HPLC (수산화암모니아 조건)에 의해 정제하고 이어서 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 추가로 재정제하여 1-에틸-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-아민 히드로클로라이드, 실시예 5-1 (36.6 mg, 226 μmol, 44% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]:163.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.0, 7.6 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0497] 실시예 5-2



실시예 5-2

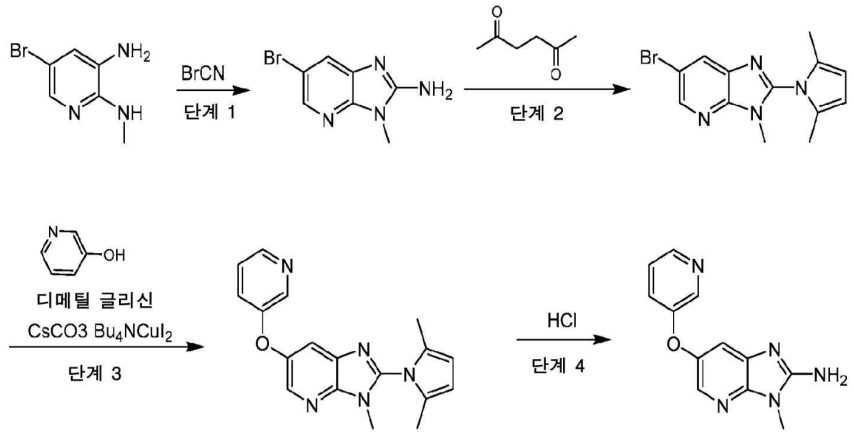
[0498]

[0499] *단계 1*: 에틸 알콜 (50.0 mL) 중의 3-플루오로-2-니트로-피리딘 (2.00 g, 14.1 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 벤질아민 (7.54 g, 70.4 mmol, 7.67 mL, 5.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 공기 건조시키고 *N*-벤질-2-니트로-피리딘-3-아민 (2.80 g, 12.2 mmol, 87% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]:230.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.14 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.2, 4.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 7H), 4.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

[0500] *단계 2*: 에틸 아세테이트 (10.0 mL) 및 물 (0.36 mL) 중의 *N*-벤질-2-니트로-피리딘-3-아민 (1.00 g, 4.36 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 아세트산 (5.24 g, 87.2 mmol, 4.99 mL, 20.0 *eq.*)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃까지 가온시키고 철 분말 (974 mg, 17.4 mmol, 4.00 *eq.*)을 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 포화 중탄산나트륨 용액에 의해 pH 8로 조정하고 트리클로로메탄/이소프로필 알콜 = 3/1 (10.0 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 *N*3-벤질피리딘-2,3-디아민 (800 mg, 3.47 mmol, 80% 수율)을 녹색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]:200.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.53 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 5H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 5.26 - 4.39 (m br, 2H), 4.31 (s, 2H).

[0501] *단계 3*: 에틸 알콜 (5.00 mL) 및 물 (5.00 mL) 중의 *N*3-벤질피리딘-2,3-디아민 (400 mg, 1.73 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물에 브로민화시아노겐 (551 mg, 5.20 mmol, 383 μL, 3.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2M 수산화나트륨으로 pH 12로 조정하고 트리클로로메탄/이소프로필 알콜 = 3/1 (10.0 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조물질을 *Prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 1-벤질이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-아민 히드로클로라이드, 실시예 5-2 (39.1 mg, 165 μmol, 9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]:225.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 5.42 (s, 2H).

[0502] 실시예 5-3



[0503] 실시예 5-3

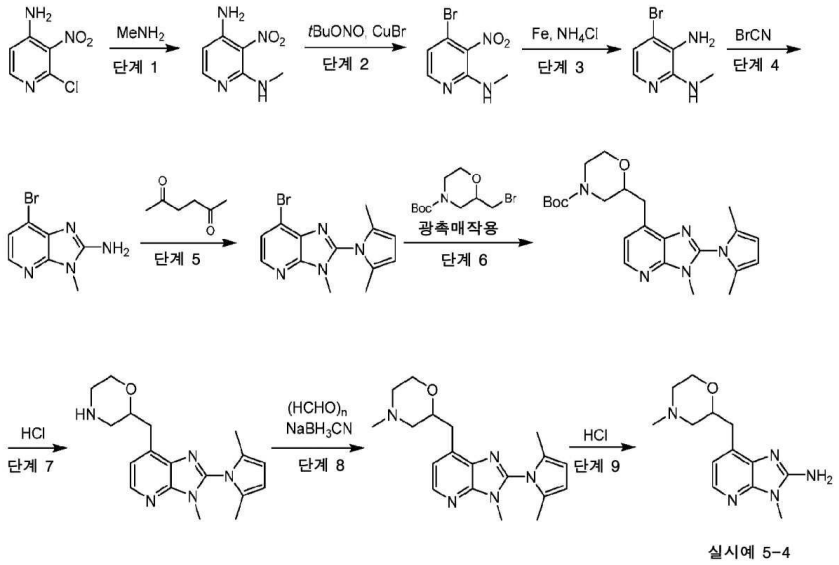
[0504] *단계 1*: 물 (20.0 mL) 및 테트라히드로푸란 (2.00 mL) 중의 5-브로모-*N*2-메틸-피리딘-2, 3-디아민 (1.00 g, 4.95 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (1.82 mL, 24.7 mmol, 5.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16h 동안 교반하였다. 생성된 용액을 포화중탄산나트륨 (300 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-100%)에 의해 정제하여 6-브로모-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 (1.80 g, 53% 수율)을 분홍색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]+ = 229. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.57 (s, 3H).

[0505] *단계 2:* 톨루엔 (10.0 mL) 및 디메틸 포름아미드 (2.00 mL) 중의 6-브로모-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민 (800 mg, 3.52 mmol, 1.00 *eq.*) 및 헥산-2,5-디온 (4.02 g, 35.2 mmol, 4.13 mL, 10.0 *eq.*)의 용액에 p-톨루엔술폰산 일수화물 (67.0 mg, 352 μmol, 0.10 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 16h 동안 딘-스탁 트랩으로 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (포름산 조건)에 의해 정제하여 6-브로모-2-(2, 5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-이미다조 [4, 5-*b*] 피리딘 (800 mg, 2.46 mmol, 70% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]+ = 307.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 8.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.07 -2.04 (m, 6H).

[0506] *단계 3*: 디메틸아세트아미드 (8.00 mL) 중의 6-브로모-2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘 (300 mg, 983 μmol, 1.00 *eq.*) 및 피리딘-3-올 (140 mg, 1.47 mmol, 1.50 *eq.*)의 용액에 2-(디메틸아미노)아세트산 (40.5 mg, 393 μmol, 0.40 *eq.*), 탄산세슘 (960 mg, 2.95 mmol, 3.00 *eq.*) 및 비스[(테트라부틸암모늄 아이오다이드)구리(I) 아이오다이드] (220 mg, 196 μmol, 0.20 *eq.*)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16h 동안 교반한 후 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-80%)에 의해 정제하여 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-(3-피리딜옥시)이미다조[4,5-b]피리딘 (100 mg, 288 μmol, 29% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]+ = 320.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 8.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.09 - 2.08 (m, 6H).

[0507] *단계 4*: 에틸 알콜 (2.00 mL) 중의 2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-6-(3-피리딜옥시)이미다조[4,5-b]피리딘 (80.0 mg, 250 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 0.20 mL, 2.01 mmol, 8.04 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 밀봉된 튜브 내에서 1.5 h 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (수산화암모니아 조건)에 의해 정제하여 3-메틸-6-(3-피리딜옥시)이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민, 실시예 5-3 (15.5 mg, 63.0 μmol, 25% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]+ = 242.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.29 (s, 1H), 8.26 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).

[0508] 실시예 5-4



실시예 5-4

[0509]

[0510] *단계 1:* 에탄올 중의 메탄아민 (30%, 30.0 mL, 17.3 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 2-클로로-3-니트로-피리딘-4-아민 (3.00 g, 17.3 mmol, 1.00 *eq.*)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 *tert*-부틸 메틸 에테르 (15.0 mL)로 25℃에서 10분 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 *tert*-부틸 메틸 에테르 (3.00 mL X 3)로 세척하고 이어서 필터 케이크를 진공에서 건조시켜 *N*2-메틸-3-니트로-피리딘-2,4-디아민 (3.45 g, 조물질)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 169.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =8.75 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (br s, 2H), 7.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

[0511] *단계 2*: 아세토니트릴 (70.0 mL) 중의 *N*2-메틸-3-니트로-피리딘-2,4-디아민 (2.45 g, 14.6 mmol, 1.00 *eq.*) 및 브로민화구리(I) (4.18 g, 29.1 mmol, 888 μL, 2.00 *eq.*)의 용액에 *tert*-부틸 니트라이트 (3.76 g, 36.4 mmol, 4.33 mL, 2.50 *eq.*)를 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 디클로로메탄 (10.0 mL X 3)으로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 (포름산 조건)에 의해 정제하고 수집된 용리액을 진공에서 농축시켜 아세토니트릴을 제거하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 4-브로모-*N*-메틸-3-니트로-피리딘-2-아민 (1.40 g, 5.85 mmol, 40% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 232.1/234.1.

[0512] *단계 3*: 에탄올 (25.0 mL) 및 물 (5.00 mL) 중의 4-브로모-*N*-메틸-3-니트로-피리딘-2-아민 (1.40 g, 6.03 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 철 분말 (1.68 g, 30.2 mmol, 5.00 *eq.*) 및 포화 염화암모늄 (1.61 g, 30.2 mmol, 5.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반한 후 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10.0 mL)로 희석하고 이어서 여과하였다. 필터 케이크를 메탄올 (5.00 mL X 2)로 세척하였다. 조합된 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 (포름산 조건)에 의해 정제하여 -브로모-*N*2-메틸-피리딘-2, 3-디아민 (300 mg, 1.41 mmol, 28% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 201.9/203.9.

[0513] *단계 4*: 물 (5.00 mL) 및 테트라히드로푸란 (1.00 mL) 중의 4-브로모-*N*2-메틸-피리딘-2,3-디아민 (300 mg, 1.48 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (328 μL, 4.45 mmol, 3.00 *eq.*)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주변 온도까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액 (2N)으로 pH 10까지 서서히 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (5.00 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (10.0 mL) 및 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올 / 에틸 아세테이트 4:1)에 의해 정제하였다. 수집된 혼합물을 진공에서 농축시켜 7-브로모-3-메틸-이미다조 [4,5-*b*] 피리딘-2-아민 (160 mg, 510 μmol, 34%

수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 227.0/229.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =7.76 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).

[0514] *단계 5:* 톨루엔 (20.0 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (6.00 mL) 중의 7-브로모-3-메틸-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-아민 (250 mg, 1.10 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 4-메틸벤젠술폰산 수화물 (12.6 mg, 66.1 μmol, 0.06 *eq.*) 및 헥산-2,5-디온 (628 mg, 5.51 mmol, 646 μL, 5.00 *eq.*)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 140℃ (환류)에서 딘-스탁 트랩으로 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 톨루엔을 제거하였다. 생성된 혼합물을 물 (20.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (15.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (20.0 mL)로 세척하였다. 분리된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 18%)에 의해 정제하였다. 수집된 혼합물을 진공에서 농축시켜 7-브로모-2-(2, 5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-이미다조[4,5-*b*]피리딘 (145 mg, 471 μmol, 43% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 305.0/307.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =8.33 - 8.19 (m, 1H), 7.63 - 7.42 (m, 1H), 6.01 - 5.85 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 6H).

[0515] *단계 6*: 교반 바가 장착된 15 mL 바이알에 7-브로모-2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘 (145 mg, 475 μmol, 1.00 *eq.*), *tert*-부틸 2-(브로모메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (173 mg, 618 μmol, 1.30 *eq.*), (4,4-디-tert-부틸-2,2-비피리딘)비스[3,5-디플루오로-2-[5-트리플루오로메틸-2-피리디닐-카파N)페닐-카파C]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트 (5.33 mg, 4.75 μmol, 0.01 *eq.*), [4,4'-비스(1,1-디메틸에틸)-2,2'-비피리딘] 니켈 (II) 디클로라이드 (946 ug, 2.38 μmol, 0.005 *eq.*), 1,1,1,3,3,3-헥사메틸-2-(트리메틸실릴)트리실란 (118 mg, 475 μmol, 147 μL, 1.00 *eq.*), 탄산나트륨 (101 mg, 950 μmol, 2.00 *eq.*) 및 1,2-디메톡시에탄 (2.00 mL)을 첨가하였다. 바이알을 질소 분위기 하에 밀봉하였다. 반응물을 교반하고 냉각 팬과 함께 34 W 청색 LED 램프 (7 cm 떨어져 있음)로 조사하여 반응 온도를 25℃에서 14시간 동안 유지하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 57%)에 의해 정제하였다. 수집된 혼합물을 진공에서 농축시켜 *tert*-부틸 2-((2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (58.0 mg, 112 μmol, 24% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 426.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.01 - 5.93 (m, 2H), 5.19 - 5.07 (m, 1H), 3.96 (br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.74 (br t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 4H), 2.07 (s, 6H), 1.47 (s, 6H), 1.44 (s, 9H).

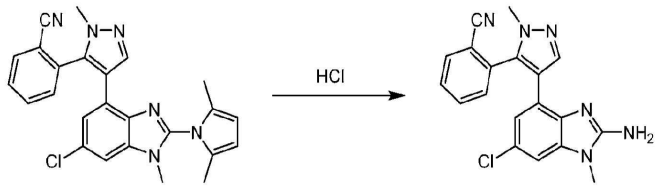
[0516] *단계 7*: 메탄올 (1.00 mL) 중의 *tert*-부틸 2-((2-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)-3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (58.0 mg, 112 μmol, 82.3% 순도, 1.00 *eq.*)의 용액에 메탄올 중의 HCl (4 M, 1.00 mL, 35.7 *eq.*)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (3.00 mL)으로 희석하고 중탄산나트륨 고체로 pH 8까지 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 디클로로메탄 (3.00 mL X 2)으로 세척하였다. 조합된 여액을 진공에서 농축시켜 2-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일]메틸]모르폴린 (50.0 mg, 조물질)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 326.1.

[0517] *단계 8*: 메탄올 (1.00 mL) 중의 2-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일]메틸]모르폴린 (30.0 mg, 65.0 μmol, ~ 70% 순도, 1.00 *eq.*)의 용액에 파라포름알데히드 (100 mg, 65.0 μmol, 1.00 *eq.*), 나트륨 시아노보로하이드라이드 (6.13 mg, 97.5 μmol, 1.50 *eq.*) 및 아세트산 (9.76 mg, 162 μmol, 9.29 μL, 2.50 *eq.*)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올 / 에틸 아세테이트 8:1)에 의해 정제하여 2-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일]메틸]-4-메틸-모르폴린 (20.0 mg, 58.4 μmol, 54% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 340.2

[0518] *단계 9*: 에탄올 (1.50 mL) 중의 2-[[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-3-메틸-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일]메틸]-4-메틸-모르폴린 (15.0 mg, 44.2 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 0.10 mL, 27.2 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (2.00 mL)로 희석하고 이어서 수산화암모늄 용액으로 pH 8까지 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 *prep*-HPLC (중탄산암모늄 조건)에 의해 정제하여 3-메틸-7-[(4-메틸모르폴린-2-일)메틸]이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-아

민 (3.57 mg, 13.5 μmol, 23% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 262.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =7.85 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 3.00 (dq, *J* = 6.8, 14.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (dt, *J* = 3.2, 11.6 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J* = 10.4, 11.6 Hz, 1H).

[0519] 실시예 6-1

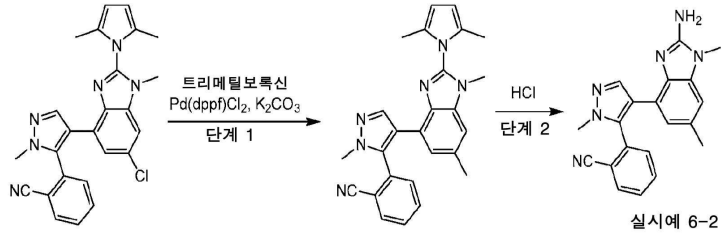


중간체 M 실시예 6-1

[0520]

[0521] *단계 1*: 에탄올 (0.70 mL) 중의 중간체 M (35.0 mg, 79.4 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 233 μL, 35.3 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 이어서 수산화암모늄 용액으로 pH 8까지 염기성화시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (중탄산암모늄 조건)에 의해 정제하여 2-[4-(2-아미노-6-클로로-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴 (10.4 mg, 27.0 μmol, 24% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 363.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =8.11 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

[0522] 실시예 6-2



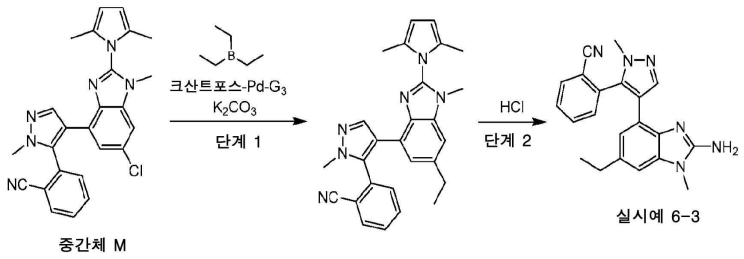
중간체 M 실시예 6-2

[0523]

[0524] *단계 1:* 디옥산 (1.20 mL) 중의 중간체 M (100 mg, 227 μmol, 1.00 *eq.*) 및 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (285 mg, 1.13 mmol, 317 μL, 50% 순도, 5.00 *eq.*)의 용액에 탄산칼륨 (94.0 mg, 680 μmol, 3.00 *eq.*), 그 후 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (33.2 mg, 45.4 μmol, 0.20 *eq.*)을 25℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10.0 mL)에 붓고 이어서 에틸 아세테이트 (5.00 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (5.00 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 65%)에 의해 정제하였다. 수집된 혼합물을 진공에서 농축시켜 2-[4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1,6-디메틸-벤즈이미다졸-4-일]-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴 (120 mg, 267 μmol, 59% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 421.2.

[0525] *단계 2*: 에탄올 (1.00 mL) 중의 2-[4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-1,6-디메틸-벤즈이미다졸-4-일]-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴 (120 mg, 285 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 0.10 mL, 4.21 *eq.*)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 하에 교반하였다. 혼합물을 수산화암모늄 용액으로 pH 8까지 염기성화시키고 이어서 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-[4-(2-아미노-1,6-디메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴 히드로클로라이드, 실시예 6-2 (27.7 mg, 72.5 μmol, 25% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1] $^{+}$: 343.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[0526] 실시예 6-3

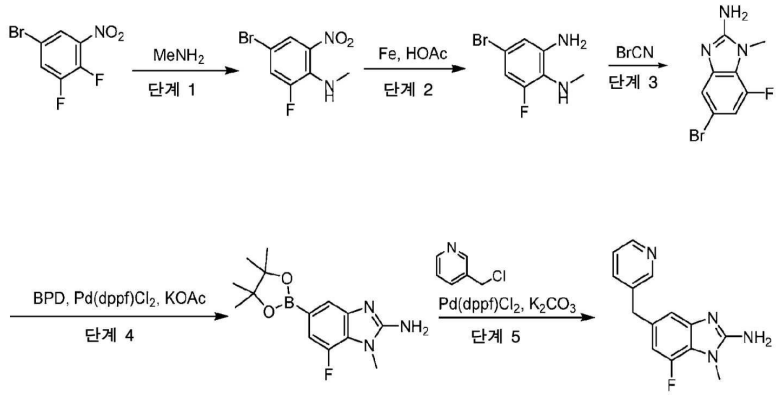


[0527]

[0528] *단계 1*: 디옥산 (2.00 mL) 및 물 (0.40 mL) 중의 중간체 M (100 mg, 226 μmol, 1.00 *eq.*) 및 트리에틸보란 (1.00 M, 1.13 mL, 5.00 *eq*)의 용액에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (18.4 mg, 22.6 μmol, 0.10 *eq.*) 및 탄산칼륨 (94.0 mg, 680 μmol, 3.00 *eq.*)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16h 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0-70%)에 의해 정제하여 d2-[4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-6-에틸-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴 (70.0 mg, 146 μmol, 65% 수율)을 무색 검으로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]+ = 435.3.

[0529] *단계 2*: 에틸 알콜 (2.00 mL) 중의 2-[4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)-6-에틸-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일]-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴 (65.0 mg, 149 μmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 염산 (12 M, 0.20 mL, 1.96 mmol, 13.0 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 마이크로파 반응기에서 1.5h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하여 2-[4-(2-아미노-6-에틸-1-메틸-벤즈이미다졸-4-일)-2-메틸-피라졸-3-일]벤조니트릴 히드로클로라이드, 실시예 6-3 (17.6 mg, 42.1 μmol, 28% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [ESI, M+1]+ = 357.2. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.89 (s, 1H), 7.86 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H),7.19 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.53 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0530] 실시예 7-1



[0531]

[0532] *단계 1*: 5-브로모-1,2-디플루오로-3-니트로-벤젠 (5.00 g, 21.0 mmol, 1.00 *eq.*) 및 메탄아민 에틸 알콜 (33%, 50.0 mL, 21.0 mmol, 1.00 *eq.*)의 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축시켜 4-브로모-2-플루오로-*N*-메틸-6-니트로-아닐린 (5.00 g, 19.9 mmol, 95% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS $[M+1]^+$ = 250.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.98 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.4, 13.6 Hz, 1H), 3.33 (br s, 3H).

[0533] *단계 2*: 에틸 아세테이트 (15.0 mL) 및 물 (1.00 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로-*N*-메틸-6-니트로-아닐린 (2.30 g, 9.24 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 철 분말 (3.09 g, 55.4 mmol, 6.00 *eq.*) 및 아세트산 (5.00 mL)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 수성 중탄산나트륨 용액으로 pH 7로 중화시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (30.0 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (40.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 5-브로모-3-플루오로-*N*2-메틸-벤젠

-1, 2-디아민 (1.38 g, 조물질)을 황색 오일로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.57 (dd, *J* = 1.6, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 2.4, 11.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H).

[0534] *단계 3:* 에탄올 (20.0 mL) 중의 5-브로모-3-플루오로-*N*2-메틸-벤젠-1, 2-디아민 (1.38 g, 6.30 mmol, 1.00 *eq.*)의 용액에 브로민화시아노겐 (1.33 g, 12.6 mmol, 2.00 *eq.*)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축시켜 5-브로모-7-플루오로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (916 mg, 3.57 mmol, 56% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^+$ = 244.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.74 (s, 2H), 7.48 (dd, *J* = 1.2, 10.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

[0535] *단계 4*: 디옥산 (10.0 mL) 중의 5-브로모-7-플루오로-1-메틸-벤즈이미다졸-2-아민 (500 mg, 2.05 mmol, 1.00 *eq.*), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (624 mg, 2.46 mmol, 1.20 *eq.*)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2 (150 mg, 205 μmol, 0.10 *eq.*) 및 아세트산칼륨 (603 mg, 6.15 mmol, 3.00 *eq.*)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 90℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (20.0 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (20.0 X 3 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 50-100%)에 의해 정제하여 7-플루오로-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸-2-아민 (400 mg, 1.37 mmol, 67% 수율)을 암갈색 검으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.26 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.70 (s br, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).

[0536] *단계 5*: 3-(클로로메틸)피리딘 (92.0 mg, 721 μmol, 1.05 *eq.*), 7-플루오로-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸-2-아민 (200 mg, 687 μmol, 1.00 *eq.*), Pd(dppf)Cl_2 (50.3 mg, 68.7 μmol, 0.10 *eq.*), 탄산칼륨 (285 mg, 2.06 mmol, 3.00 *eq.*), 디옥산 (5.00 mL) 및 물 (1.00 mL의 혼합물을 탈기시키고 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 에틸 아세테이트 (30.0 mL)와 물 (30.0 mL) 사이에서 분리하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 이어서 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 메탄올 10-20%)에 의해 정제하고 이어서 *prep*-HPLC (HCl 조건)에 의해 추가로 정제하여 7-플루오로-1-메틸-5-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-2-아민 히드로클로라이드, 실시예 7-1 (25.6 mg, 85.6 μmol, 15% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS [M+1]$^+$ = 257.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 0.8, 12.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

[0537] 실시예 A

[0538] 본 실시예는 본 발명에서의 화학식 (I)의 화합물이 MTA의 존재 하에 PRMT5에 결합할 수 있음을 보여준다.

[0539] 본 발명의 화합물의 PRMT5 결합 활성을 HTRF 결합 검정 또는 SPR 검정을 사용하여 결정하였다.

[0540] HTRF 결합 검정

[0541] 재조합 인간 이중 발현 Avi PRMT5/His-MEP50) 단백질 (바쿨로바이러스에서 발현된 PRMT5에 대한 아미노산 2-637 및 MEP50에 대한 2-342에 상응함)을 최종 완충액 (25 mM ADA pH 7.2, 30 μM MTA, 1 mM TCEP, 50 mM NaCl, 0.002% Tween, 내부 제조된 5 nM 독점 추적자 결합 화합물) 중에서 표적 단편과 2-8℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 밤새 인큐베이션 후 RT에서 1 hr 후 0.5 nM 항-His-Tb (Cisbio)의 첨가 후 결합을 모니터링한다 (~20-24 hr 총 결합 시간). HTRF 신호를 Clariostar 판독기 (BMG) 여기 필터 (Ex Tr), 이색성 필터 (LP TP) 및 방출 필터 (F 665-10 및 F 620-10) 제조업자의 지시를 사용하여 측정하였다. HTRF 비율을 식: [방출 665/방출 620] * 10000을 사용하여 계산하였다. 1로 고정된 Hill 등식 (핏 백그라운드 + Bmax/(1 + ((x/IC50)^Hill)))으로 Xlfit 소프트웨어 (IDBS)를 사용하여 IC50을 핏팅하였고 대표적 화학식 (I)의 화합물에 대한 결과가 표 A1에 나타나 있다.

[0542] **표 A1**

[0543] HTRF 검정에서 MTA의 존재 하에 대표적 화학식 (I)의 화합물에 의한 PRMT5 결합 활성에 대한 IC_{50} 값

실시예	IC_{50} (nM)	실시예	IC_{50} (nM)
1-1	25140	1-7	>100000
1-10	>100000	1-70	>100000
1-11	36416	1-71	>100000
1-12	7274	1-72	>100000
1-13	>100000	1-73	>100000
1-14	8018	1-74	>100000
1-15	45585	1-75	>100000
1-16	46832	1-76	>100000
1-17	11054	1-77	546
1-18	90160	1-78	72786
1-19	13535	1-79	9790
1-2	40459	1-8	>100000
1-20	29061	1-80	15418
1-21	27827	1-81	13146
1-22	>100000	1-82	>100000
1-23	61631	1-83	13674
1-24	>100000	1-84	>100000
1-25	23760	1-85	20680
1-26	5101	1-86	29
1-27	86560	1-87	875
1-28	18559	1-88	23543
1-29	37670	1-9	1527
1-3	29984	2-1	956759
1-30	30501	2-10	942
1-31	>100000	2-11	13766
1-32	>100000	2-3	4209
1-33	>100000	2-4	17155
1-34	86372	2-5	>100000

[0544]

[0545]

실시예	IC_{50} (nM)	실시예	IC_{50} (nM)
1-35	>100000	2-6	>100000
1-36	20003	2-7	>100000
1-37	10089	2-8	33763
1-38	>100000	2-9	58326
1-39	>100000	3-1	2732
1-4	>100000	3-10	17
1-40	18177	3-11	691
1-41	29037	3-12	92.5
1-42	42708	3-13	1142
1-43	5382	3-14	1762
1-44	>100000	3-15	875
1-45	>100000	3-16	13831
1-46	2248	3-17	493
1-47	>100000	3-18	23973
1-48	22593	3-19	11401
1-49	>100000	3-2	711
1-5	87362	3-21	9426
1-50	>100000	3-22	12900
1-51	>100000	3-3	260
1-52	>100000	3-30	15637
1-53	96776	3-4	2078
1-54	>100000	3-5	2187
1-55	>100000	3-6	260
1-56	47912	3-7	249
1-57	21469	3-8	4.38E+3
1-58	>100000	3-9	524
1-59	40406	3-23	35
1-6	4394	3-24	53
1-60	>100000	3-25	2

실시예	IC_{50} (nM)	실시예	IC_{50} (nM)
1-61	3678	4-1	14391
1-62	>100000	4-2	4995
1-63	2.23E+4	5-1	2.72E+5
1-64	>100000	5-2	2.46E+5
1-65	>100000	5-3	82669
1-66	>100000	5-4	>100000
1-67	>100000	6-1	288
1-68	>100000	6-2	224
1-69	26026	6-3	215
2-12	7058	7-1	3749
2-2	25	1.7	>100000
1-70	>10000	1-71	>10000
1-72	>100000	1-73	>100000
1-74	>100000	1-75	>100000
1-76	>100000	1-77	545
1-78	72785	1-79	9789
1-8	>100000	1-80	15417
1-81	13146	1-82	>100000
1-83	13673	1-84	>100000
1-85	20680	1-86	24
1-87	875		

[0546]

[0547] SPR 결합 검정

[0548] 생체내 비오티닐화된 PRMT5-MEP50을 25 mM Bicine pH 7.6, 100 mM NaCl, 1 mM TCEP, 및 0.05% Tween-20 중에서 4.5 μM로 희석하고 5 μl/분 유속으로 Biacore T200에서 또는 Biacore 8K 플러스 (Cytiva)에서의 시리즈 S 센서 칩 SA (Cytiva)의 유동 셀 2 (FC2) 내로 주입하였다. SPR 스크리닝을 MTA 진행 완충제 (25 mM Bicine pH 7.6, 100 mM NaCl, 1 mM TCEP, 20 μM MTA, 0.05% Tween-20 및 2% DMSO)에서 수행하였다. 비오티닐화된 PRMT5-MEP50 표면을 시작 전에 12시간 동안 MTA 진행 완충제로 평형화하였다. 시험 화합물 친화도를 30 μl/분의 유속 및 각각 20 및 60초의 회합 및 해리 시간으로 PRMT5·MTA 상에서 0.001 내지 500 μM의 각각의 단편의 다중-사이클 주입을 사용하여 결정하였다. PRMT5·MTA 표면 활성을 EPZ015666 (각각 K_D = 11 및 13 mM)의 적정에 의해 진행 개시 및 종료시에 확인하였다. 이어서, 화합물 적정을 SAM-진행 완충제 (25 mM Bicine pH 7.6, 100 mM NaCl, 1 mM TCEP, 20 μM SAM, 0.05% Tween-20, 및 2% DMSO)에서 반복하였다. PRMT5·SAM 표면을 화합물 적정 전에 적어도 5시간 동안 평형화하고 PRMT5·SAM 표면 활성을 EPZ015666 (K_D < 1 nM)의 적정에 의해 단편 적정 진행 종료시에 확인하였다. 이중 참조 후, 각각의 단편 농도에 대한 정상-상태 반응을 추출하고 Langmuir 등온선 등식으로 핏팅하여 평형 해리 상수 (K_D)를 결정하였다.

[0549] 표면 플라스몬 공명 ("SPR") 결합 검정을 사용하여 표 A2에서의 데이터를 생성하였다.

[0550] **표 A2**

[0551] SPR 검정에서 MTA 및 SAM의 존재 하에 대표적 화학식 (I)의 화합물에 의한 PRMT5 결합 활성에 대한 K_D 값

실시예	K_D μM	
	MTA	SAM
1-12	2.447	19.7
1-16	152.4	165
1-19	74.2	203
1-2	49.0	65.8
1-20	55.2	423
1-23	33.6	104
1-37	13.951	94.7
1-21	17.02	56.5
1-27	52.57	62.4
1-36	7.35	55.2
1-40	12.011	62.3
1-42	20.766	-
1-48	39.078	108
1-53	44.616	187
1-56	24.467	51.9
1-57	14.607	37.8
1-59	53.3	68.7
1-63	13.562	57
1-69	16.005	58.5
1-80	15.4	60.2
1-83	0.089	41.8
1-87	0.512	1.67
1-88	10.776	48
2-10	1.524	48.4
2-11	15.2	65.6
2-12	3.638	58.032
2-2	0.151	0.679

[0552]

실시예	K_D μM	
	MTA	SAM
2-3	13.198	95
2-4	26.76	40.9
2-8	24.74	-
2-9	65.7	175
2-10	1.524	48.4
3-1	2.204	11.58
3-10	0.008	0.519
3-11	1.191	18.436
3-12	0.057	0.128
3-13	1.483	1.657
3-14	1.018	3.36
3-15	0.519	7.72
3-16	7.512	23.6
3-18	11.242	57.4
3-2	0.513	35.587
3-21	7.965	9.674
3-22	16.28	79.6
3-3	0.187	2.747
3-30	16.915	32.5
3-5	1.14	2.77
3-6	0.179	1.94
3-7	0.208	1.017
3-8	4.43	10.226
3-9	0.879	3.67
5-2	-	176
6-1	0.322	0.816
6-2	0.047	-
7-1	0.443	6.004

[0553]

[0554] 실시예 B

[0555] 본 실시예는 본 발명의 화학식 (I)의 화합물이 MTA의 존재 하에 PRMT5 효소 활성을 협동적으로 억제함을 보여준다.

[0556] 본 발명의 화합물의 PRMT5 억제 활성은 PRMT5:MEP50 FlashPlate 검정 및 PRMT5:MEP50 HotSpot 검정 (Reaction Biology Corporation)을 사용하여 결정하였다.

[0557] PRMT5:MEP50 FlashPlate 검정

[0558] 검정은 S-아데노실-L-[메틸-^{3}H]메티오닌 플러스 히스톤 H4 L-아르기닌을 S-아데노실-L-호모시스테인 플러스 히스톤 H4 [메틸-^{3}H]-L-아르기닌으로 전환시키도록 정제된 인간, PRMT5 효소를 사용한다. 검정은 플레이트의 플라스틱에 내장된 섬광제를 함유하는 스트렙타비딘-코팅된 FlashPlates (Perkin Elmer)를 사용하여 수행하였다. 히스톤 H4 펩티드 기질을, H4 펩티드를 측면 웰 및 섬광제에 근접하게 배치하여, 플레이트의 스트렙타비딘-코팅된 웰에 결합하는 비오틴과 컨쥬게이션시켰다. S-아데노실-L-[메틸-^{3}H]메티오닌으로부터 결합된 히스톤 H4 펩티드로의 삼중수소화된 메틸 기의 전달은 방사성라벨링된 히스톤 H4를 생성하였고, 이를 섬광 계수기에서 측정하여 정량하여 화합물의 존재 및 부재 하에 PRMT5 효소의 활성을 결정하였다. 검정 반응을 또한 MTA의 존재 및

부재 하에 수행하여 화합물이 MTA-협동 활성을 나타내는지의 여부를 결정하였다. 요약하면, 본 발명의 화합물을 10 mM의 최고 농도로 100% DMSO 중에 가용화시켰다. IC_{50} 결정을 위해, 각 화합물의 연속 희석을 위한 초기 시작 농도는 50 μM이었다. 화합물이 결여된 대조군 샘플, PRMT5/MEP50 복합체 또는 다양한 반응 성분을 또한 제조하였고 화합물 시험 샘플과 병행하여 처리하였다. SAH를 검정 검증을 위한 양성 대조군으로서 사용하였다. PRMT5 억제 활성을 측정하기 위해, 3 nM PRMT5/MEP50 복합체 (Reaction Biology Corporation)를 실온에서 20 분 동안 40 nM 히스톤 H4 펩티드 (아미노 산 1-15)-비오틴 컨쥬게이트를 함유하는 검정 완충제 중에서 시험 화합물과 사전인큐베이션하였다. 1 μM 삼중수소화된 S-아데노실 메티오닌 (최종 농도)을 첨가함으로써 효소 반응을 개시하였고, 반응이 20 분 동안 진행되도록 허용된다. 반응을 중지시키고 각 샘플 중의 결합된, 삼중수소화된 H4 펩티드의 양을 섬광 계수기를 사용하여 결정하였다. 각 화합물에 대한 IC_{50} 값을 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 MTA 유무 하에 샘플에 대한 각각의 10-점 용량-반응 곡선으로부터 계산하였고, 대표적 화학식 (I)의 화합물에 대한 결과가 표 B1에 나타나 있다.

[0559] **표 B1**

[0560] FlashPlate 검정에서 MTA의 존재 및 부재 하에 대표적 화학식 (I)의 화합물에 의한 PRMT5-매개된 효소 활성에 대한 IC_{50} 값

실시예	IC_{50} + 2 μM MTA (μM)	IC_{50} (μM)	실시예	IC_{50} + 2 μM MTA (μM)	IC_{50} (μM)
1-87	17.9	>300	3-18	251	>300
1-88	>300	>300	3-2	110	>300
2-1	>300	>300	3-21	>300	>300
2-10	97.6	>300	3-3	17.6	134
2-12	>300	>300	3-4	>300	>300
2-2	0.527	10.7	3-5	>300	>300
2-4	>300	>300	3-6	44.4	>300
2-5	>300	>300	3-7	27.9	222
2-6	>300	>300	3-8	>300	>300
2-7	>300	>300	3-9	16.9	219
2-8	>300	>300	3-23	0.43	155
2-9	>300	>300	3-24	0.73	280
3-1	248	>300	3-25	0.006	2.48
3-10	0.069	>300	4-2	122	>300
3-11	>300	>300	5-1	>300	>300
3-12	10.9	114	5-2	76.2	>300
3-13	165	>300	5-3	>300	>300
3-14	>300	>300	6-1	14	>300
3-15	198	>300	6-2	29.3	>300
3-16	>300	>300	6-3	17.8	198
3-17	>300	>300	7-1	34.7	>300
1-12	>300	-	1-19	>300	-
1-13	>300	-	1-2	>300	-
1-16	>300	-	1-20	>300	-
1-21	>300	-	1-32	>300	-
1-23	>300	-	1-36	>300	-
1-27	188	-	1-37	>300	-
1-31	>300	-	1-40	>300	-

[0561]

실시예	IC_{50} + 2 μM MTA (μM)	IC_{50} (μM)	실시예	IC_{50} + 2 μM MTA (μM)	IC_{50} (μM)
1-42	>300	-	1-50	>300	-
1-51	>300	-	1-52	>300	-
1-53	>300	-	1-54	>300	-
1-56	>300	-	1-57	>300	-
1-58	>300	-	1-59	226	-
1-60	>300	-	1.61	34.5	-
1-62	>300		1-63	>300	
1-64	>300		1-65	>300	
1-66	>300		1-67	>300	
1-68	>300		1-69	>300	
1-7	>300		1-70	>300	
1-71	>300		1-72	>300	
1-73	>300		1-74	>300	
1-75	180		1-76	>300	
1-78	>300		1-8	>300	
1-82	50.7		1-83	>300	

[0562]

[0563] PRMT5:MEP50 HotSpot 검정

[0564] 검정은 PRMT5 기질로서 재조합 전장 히스톤 H2A를 사용한다. S-아데노실-L-[메틸-3H]메티오닌으로부터 히스톤 H2A 단백질로의 삼중수소화된 메틸 기의 효소 전달은 방사성라벨링된 히스톤 H2A4를 생성하였고, 이를 섬광 계수기에서 측정하여 화합물의 존재 및 부재 하에 PRMT5 효소의 활성을 결정하였다. 검정 반응을 또한 MTA의 존재 하에 수행하여 화합물이 MTA-협동 활성을 나타내는지의 여부를 결정하였다. 요약하면, 본 발명의 화합물을 10 mM의 최고 농도로 100% DMSO 중에 가용화시켰다. IC_{50} 결정을 위해, 각 화합물의 연속 희석을 위한 초기 시작 농도는 50 μM이었다. 화합물이 결여된 대조군 샘플, PRMT5/MEP50 복합체 또는 다양한 반응 성분을 또한 제조하였고 화합물 시험 샘플과 병행하여 처리하였다. SAH를 검정 검증을 위한 양성 대조군으로서 사용하였다. PRMT5 억제 활성을 측정하기 위해, 1 nM PRMT5/MEP50 복합체 (Reaction Biology Corporation)를 실온에서 20 분 동안 5 μM 전장 히스톤 H2A를 함유하는 검정 완충제 중에서 시험 화합물과 사전인큐베이션하였다. 1 μM 삼중수소화된 S-아데노실 메티오닌 (최종 농도)을 첨가함으로써 효소 반응을 개시하였고, 반응이 60 분 동안 진행되도록 허용하였다. 반응을 중지시키고 검출을 위해 여과지로 옮겼다. 각 샘플 중의 삼중수소화된 H2A의 양을 섬광 계수기를 사용하여 결정하였다. 각 화합물에 대한 IC_{50} 값을 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 각각의 10-점 용량-반응 곡선으로부터 계산하였고, 대표적 화학식 (I)의 화합물에 대한 결과가 표 B2에 나타나 있다.

[0565] **표 B2**

[0566] HotSpot 검정에서 MTA의 존재 하에 대표적 화학식 (I)의 화합물에 의한 PRMT5-매개된 효소 활성에 대한 IC_{50} 값

실시예	IC_{50} + 2 μM MTA (μM)
1-89	7.58
1-90	12
1-91	0.12
1-92	0.09
3-10	>10
3-23	>10
3-25	4.03

[0567]

[0568] 본 발명을 구체적 구현예와 관련하여 설명하였지만, 이는 추가의 수정이 가능하며, 본 출원은, 하기 첨부된 청구범위의 범주에서와 같이, 일반적으로 본 발명의 원리에 따르는, 또한 본 발명이 속하는 기술분야 내에서 공지

된 또는 관례적 관행 내에 있고 상기에 기재된 필수적 특징에 적용될 수 있는 본 개시내용으로부터의 이탈을 포함하는 임의의 변형, 사용, 또는 적용을 포괄하도록 의도됨이 이해될 것이다.