



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월25일
(11) 등록번호 10-2709804
(24) 등록일자 2024년09월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 235/06 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 235/10 (2006.01) C07D 235/12 (2006.01)
C07D 235/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 235/06 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7032236
(22) 출원일자(국제) 2019년05월03일
심사청구일자 2022년04월26일
(85) 번역문제출일자 2020년11월06일
(65) 공개번호 10-2021-0005880
(43) 공개일자 2021년01월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/030526
(87) 국제공개번호 WO 2019/213470
국제공개일자 2019년11월07일
(30) 우선권주장
62/666,312 2018년05월03일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US03075991 A1*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자
지양수 헨그루이 파마슈티컬스 컴퍼니 리미티드
중국, 지양수 222047, 리안원강, 이코노믹 앤드
테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤륜산 로드
상하이 헨그루이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로
드, 279
(72) 발명자
안, 인파
미국, 07921 뉴저지, 베드미니스터, 렌 라인 362
장, 민성
미국, 07059 뉴저지, 워렌, 슈어만 테라스 31
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

(54) 발명의 명칭 레티노이드-관련 희귀 수용체 감마(ROR γ)의 조절제로서 벤즈이미다졸 유도체 및 이의 약학적 용도

심사관 : 성다운

(57) 요약

본 발명은 레티노이드-관련 희귀 수용체 감마(ROR γ) 단백질의 억제제로서의 식 (I)의 벤즈이미다졸 유도체, 이 화합물을 함유하는 약학 조성물, 이의 제조 방법, 및 ROR γ -매개성 질환 또는 장애의 치료를 위한 치료제로서의 화합물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/445 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 235/10 (2013.01)
C07D 235/12 (2013.01)
C07D 235/14 (2013.01)

(72) 발명자

리우, 동

미국, 07920 뉴저지, 베스킹 릿지, 엘더 레인 78

장, 평치

미국, 뉴저지, 에디슨, 오거스타 애비뉴 10

리우, 수싱

미국, 08820 뉴저지, 에디슨, 매킨리 애비뉴 301

장, 루민

미국, 08820 뉴저지, 에디슨, 테본 로드 4

히, 평

중국, 201315, 상하이, 빌딩 29, 캉차오 로드 1118

타오, 웨이강

미국, 08902 뉴저지, 노스 브런즈윅, 노스 옥스 블러바드 3202

(56) 선행기술조사문헌

US20110190364 A1
US20130065896 A1*
US20150152065 A1
WO2015066241 A1
WO2015159233 A1
WO2016014918 A1
WO2016097394 A1
WO2017132432 A1

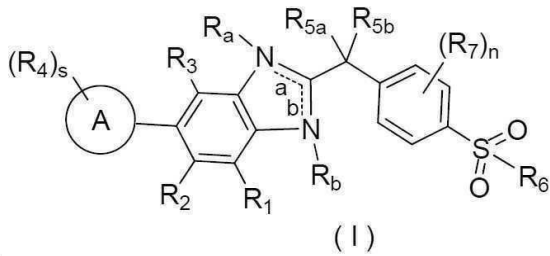
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물:



또는 이의 호변 이성질체(tautomer), 메소머(mesomer), 라세미체(racemate), 거울상 이성질체(enantiomer) 또는 부분입체 이성질체(diastereomer), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서,

상기 식에서:

---^{a} 는 단일 결합 또는 이중 결합이고; ---^{a} 가 이중 결합인 경우 ---^{b} 는 단일 결합이고, R_a 는 부재하며, R_b 는 수소이고; ---^{b} 가 이중 결합인 경우 ---^{a} 는 단일 결합이고, R_a 는 수소이며, R_b 는 부재하고;

고리 A는 5 또는 6원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_1 , R_2 및 R_3 은 각각 수소, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 경우 R_4 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알콕시, 시아노, 아미노, 하이드록시, 하이드록시 C_{1-6} 알킬 및 $-NR_{11}R_{12}$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 하나의 C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환되고;

R_{5a} 및 R_{5b} 는 각각 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 하이드록시, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노, $-(CH_2)_xNR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_xC(O)OR_8$, $-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$ 및 $-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-6} 알킬은 하나의 5 또는 6원 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환되거나;

또는 R_{5a} 및 R_{5b} 는 함께 $\begin{matrix} N^{\text{+}}OR_8 \\ || \end{matrix}$ 을 형성하고;

R_6 은 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬 및 $-NR_{11}R_{12}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 경우 R_7 은 수소, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_8 은 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_9 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 5 또는 6원 헤테로아릴은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

R_{10} 은 수소이고;

R_{11} 및 R_{12} 는 각각 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고

x는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

여기에서,

"5 또는 6원 헤테로사이클릴"은 고리 원자로서 N, O 및 S(O)_m(여기에서, m은 0 내지 2로부터 선택되는 정수임)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하고,

"5 또는 6원 헤테로아릴"은 고리 원자로서 O, S 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하는,

화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 2

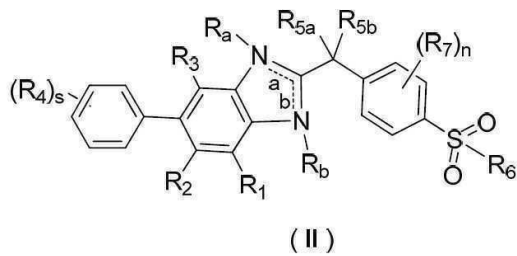
제1항에 있어서,

고리 A는 피페리디닐, 페닐, 티에닐, 푸릴 또는 피리디닐인, 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

하기 식 (II)의 구조를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



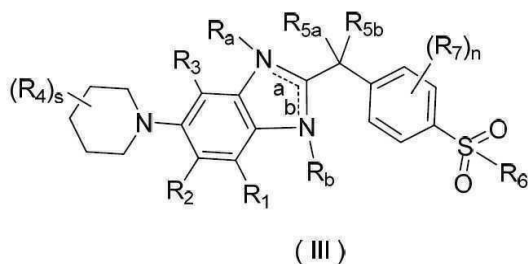
상기 식에서:

a, b, R_a, R_b, R₁ ~ R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n 및 s는 제1항에서 정의된 바와 같음.

청구항 4

제1항에 있어서,

하기 식 (III)의 구조를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

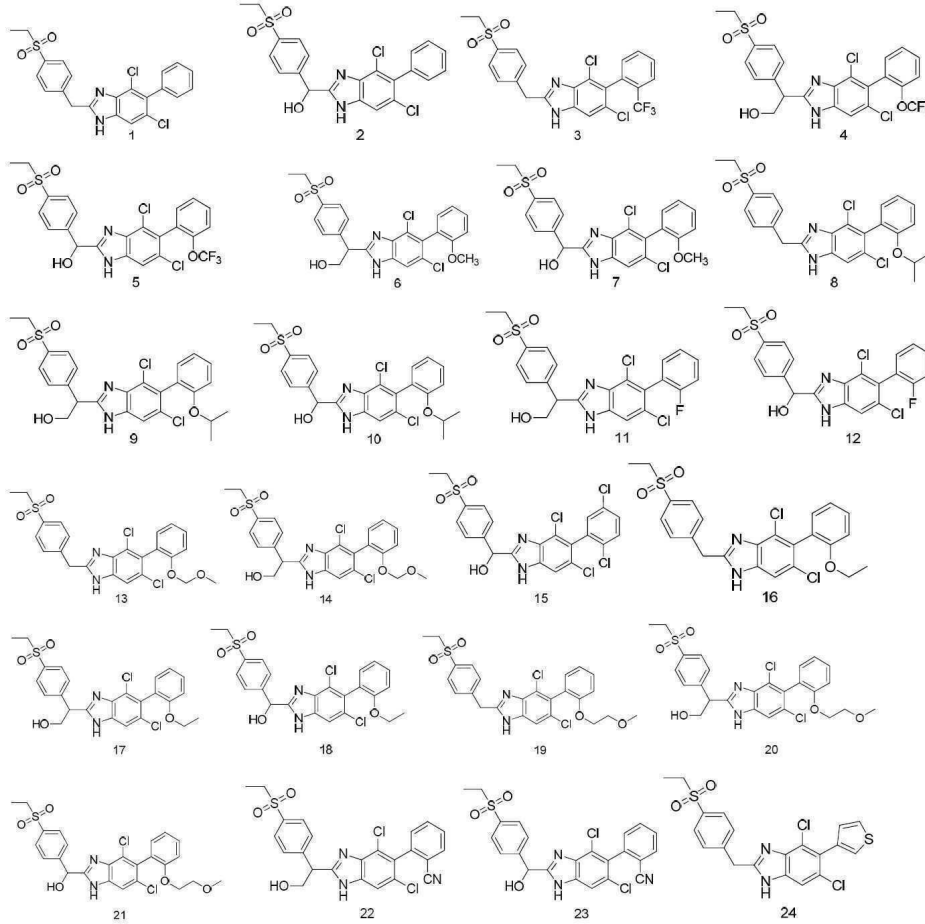


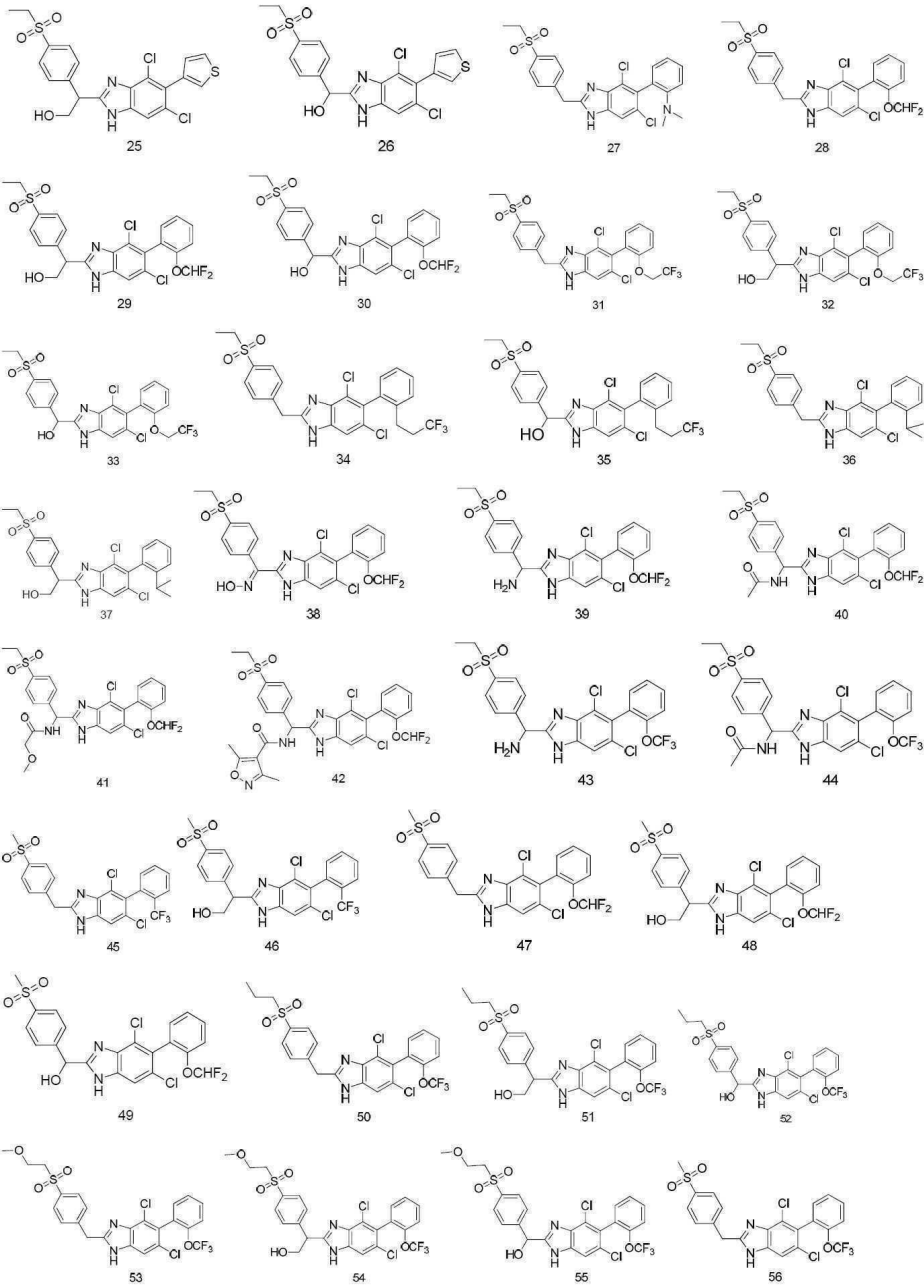
상기 식에서:

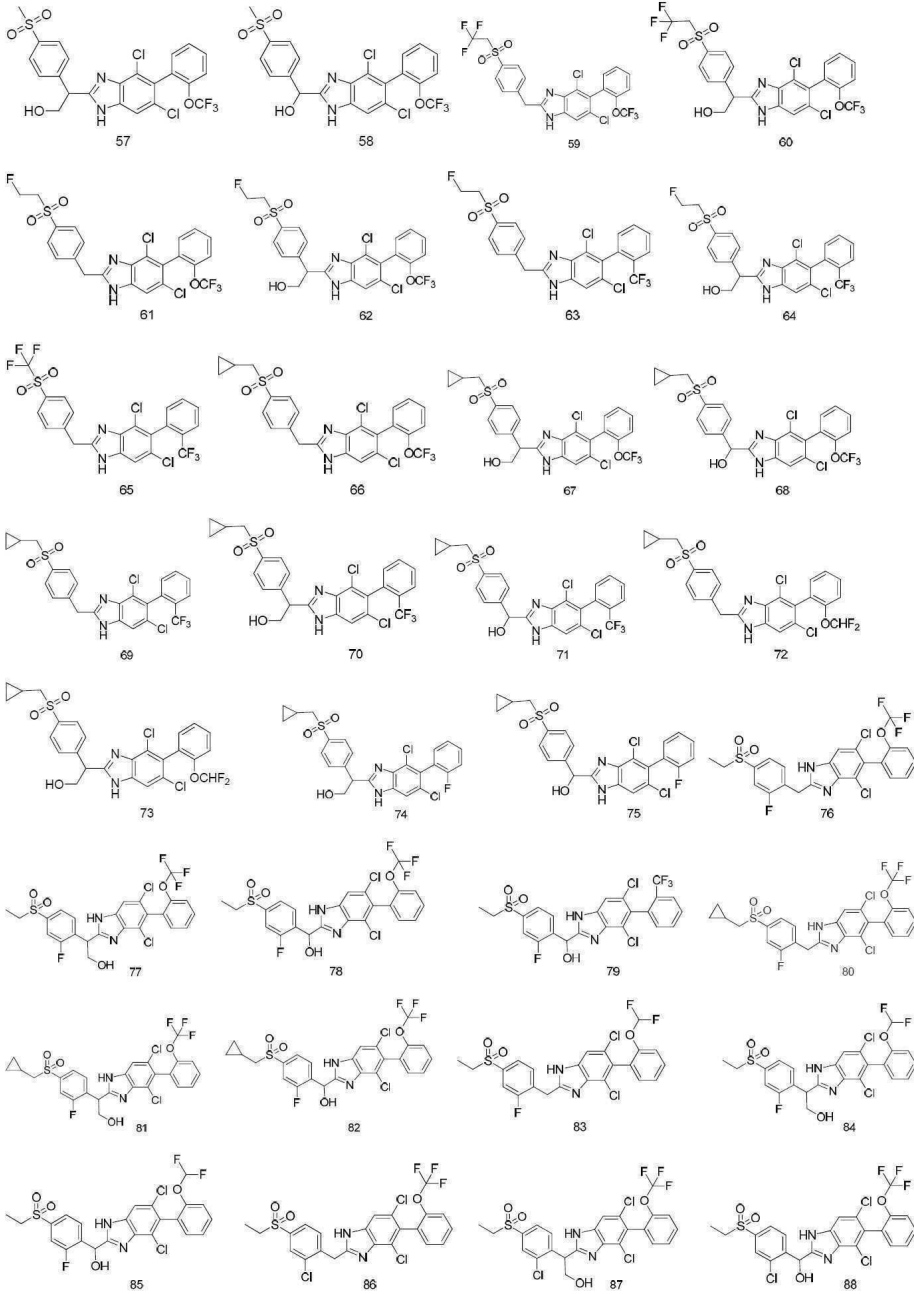
a, b, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n 및 s 는 제1항에서 정의된 바와 같음.

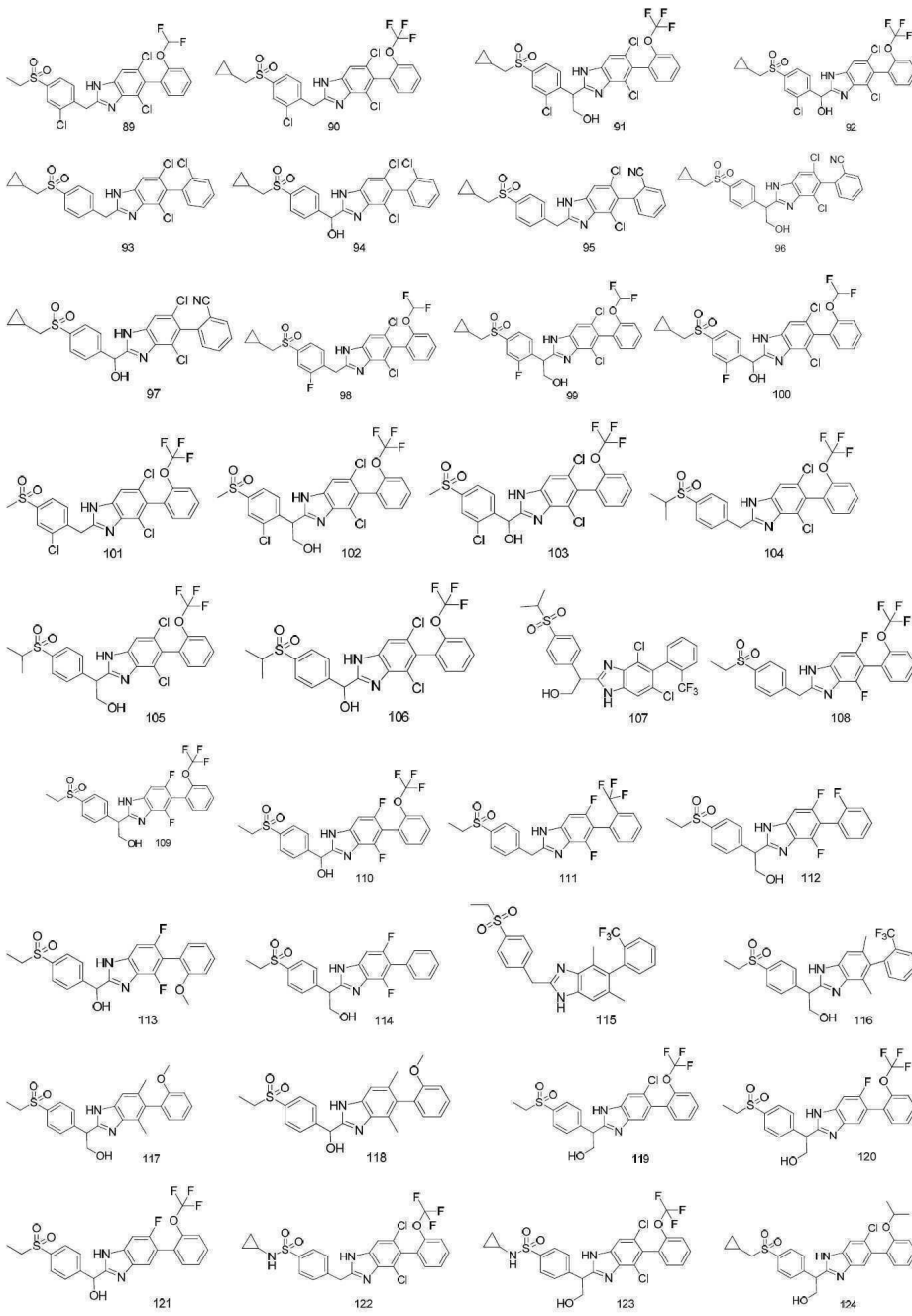
청구항 5

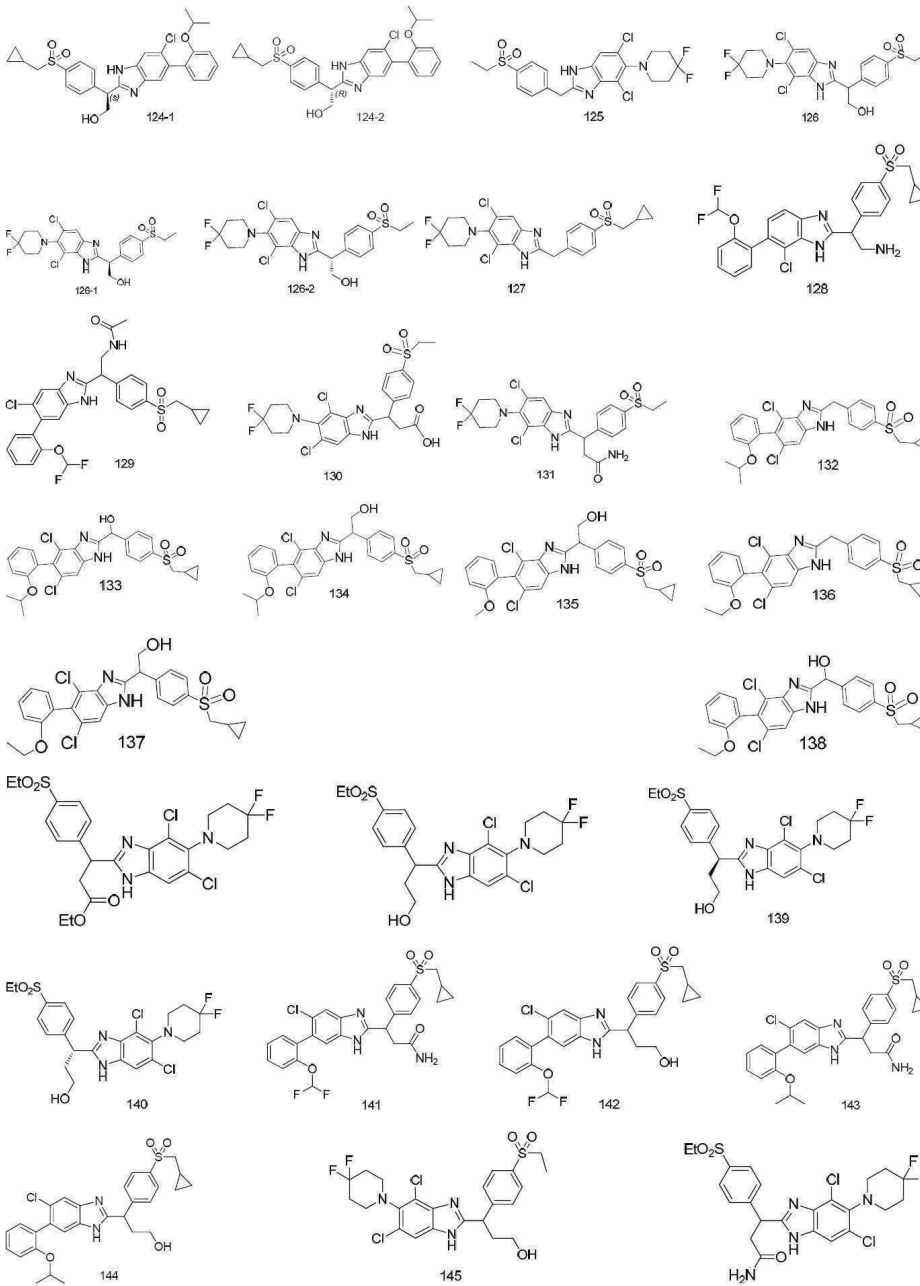
다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

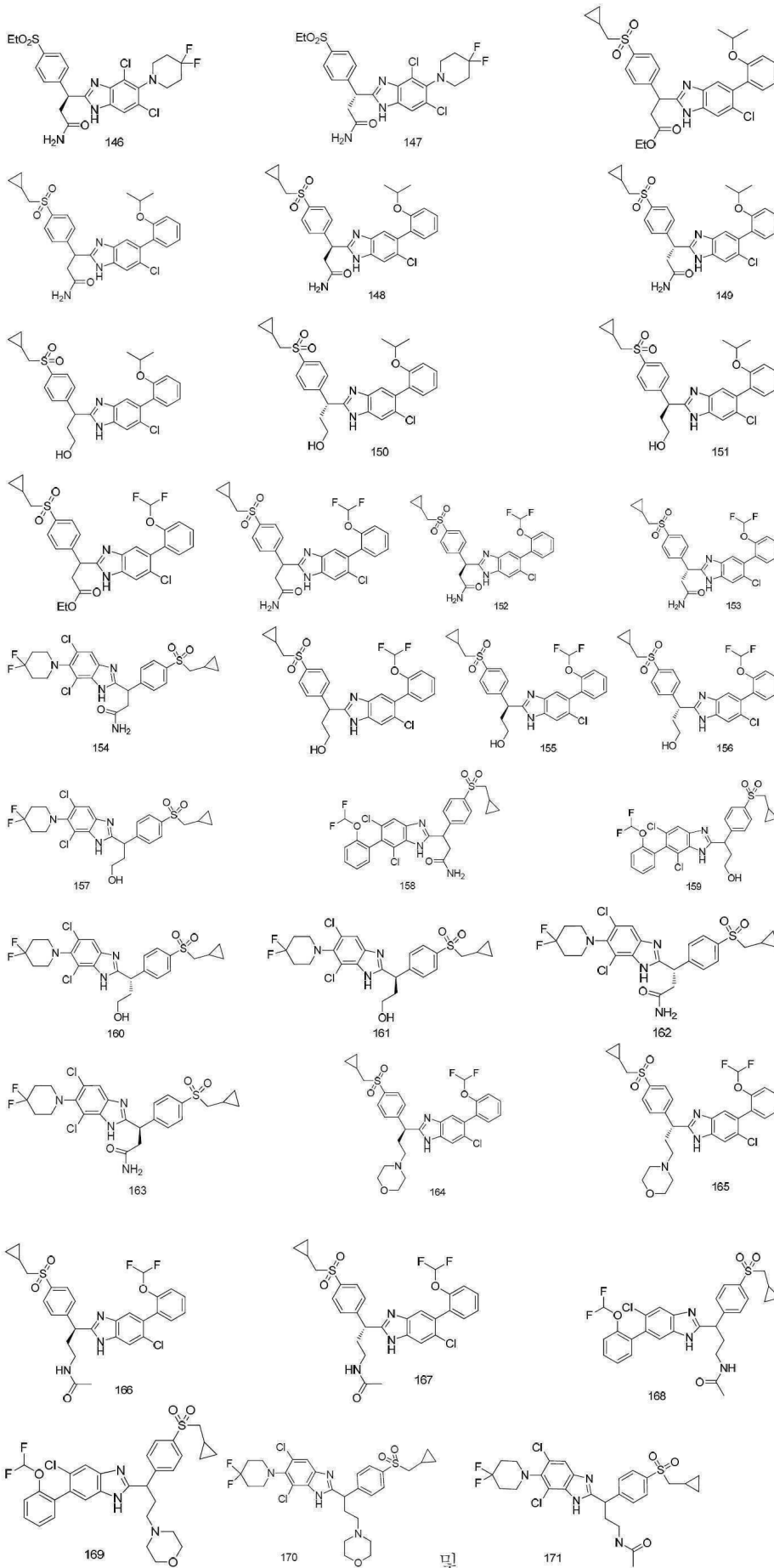








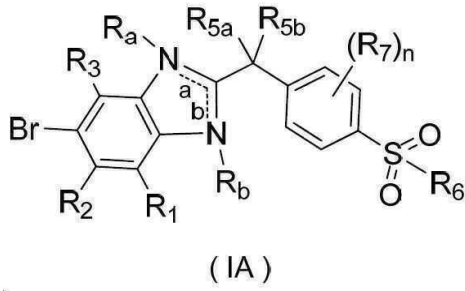




및

청구항 6

식 (IA)의 화합물:



또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서,

상기 식에서:

$\overset{\text{a}}{\text{---}}$ 는 단일 결합 또는 이중 결합이고, $\overset{\text{a}}{\text{---}}$ 가 이중 결합인 경우 $\overset{\text{b}}{\text{---}}$ 는 단일 결합이고, R_a 는 부재하며, R_b 는 수소이고; $\overset{\text{b}}{\text{---}}$ 가 이중 결합인 경우 $\overset{\text{a}}{\text{---}}$ 는 단일 결합이고, R_a 는 수소이며, R_b 는 부재하고;

R_1 , R_2 및 R_3 은 각각 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_{5a} 및 R_{5b} 는 수소이고;

R_6 은 C_{1-6} 알킬이고, 여기에서 상기 C_{1-6} 알킬은 하나의 C_{3-6} 사이클로알킬로 선택적으로 치환되고;

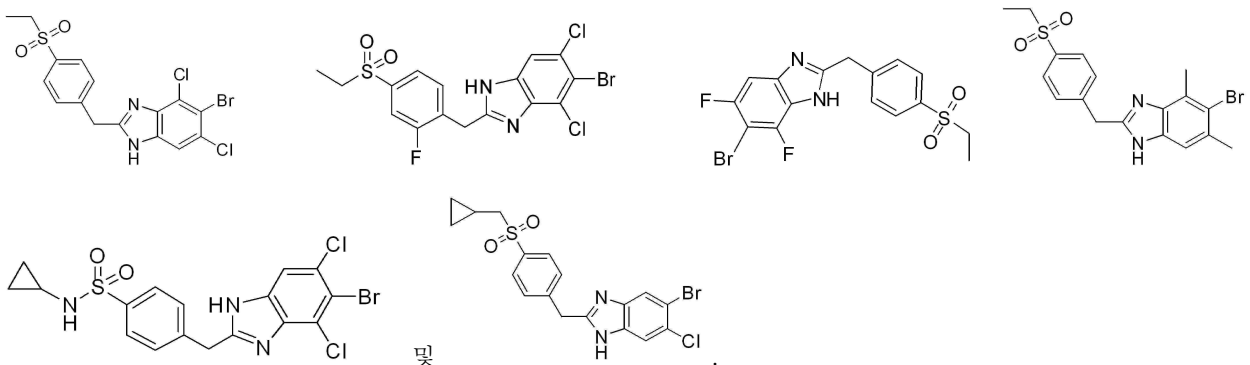
각각의 경우 R_7 은 수소, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

n 은 0, 1, 2, 3, 또는 4인,

화합물 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

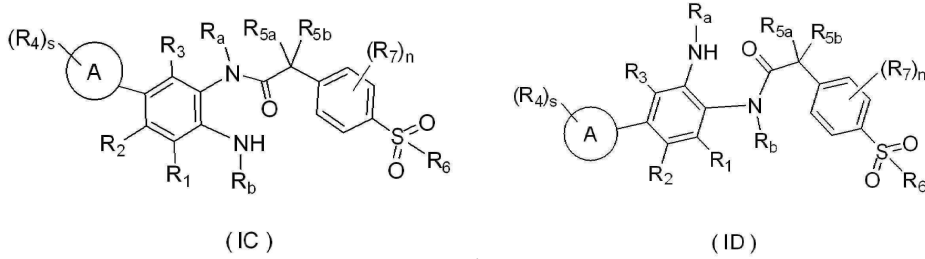
청구항 7

다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



청구항 8

식 (IC) 또는 식 (ID)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서,



상기 식에서:

R_a 및 R_b 는 수소이고;

고리 A는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_1, R_2 및 R_3 은 각각 수소, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 경우 R_4 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 및 할로 C_{1-6} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_{5a} 및 R_{5b} 는 각각 수소, 하이드록시 C_{1-6} 알킬 및 $-(CH_2)_x C(O)OR_8$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_6 은 C_{1-6} 알킬이고, 여기에서 상기 C_{1-6} 알킬은 하나의 C_{3-6} 사이클로알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 경우 R_7 은 수소, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_8 은 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

n 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

s 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고

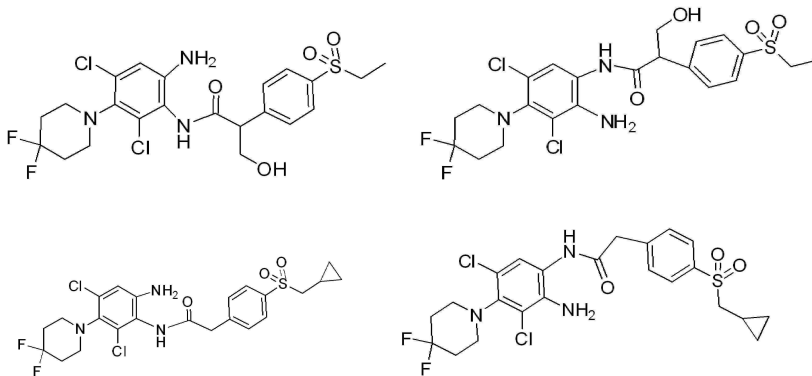
x 는 0, 1, 2, 3 또는 4인

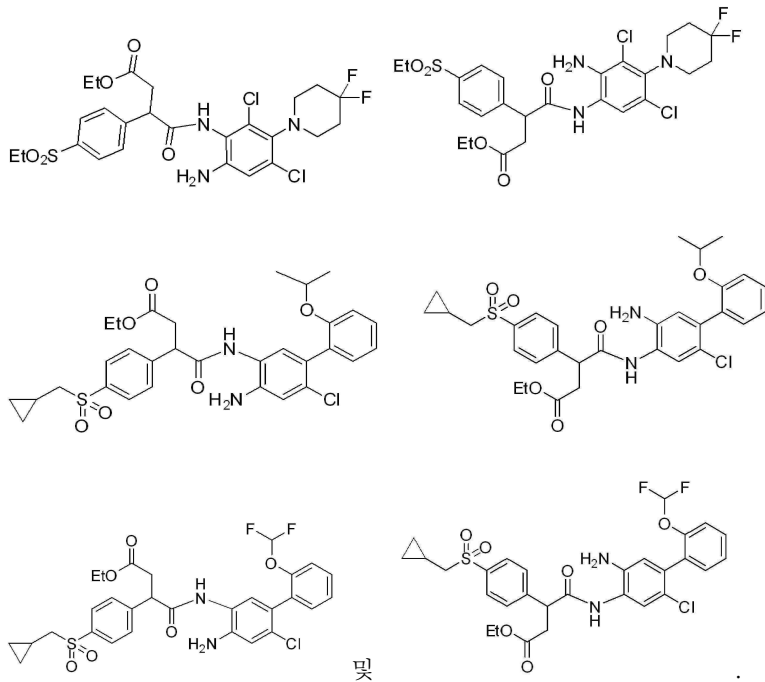
화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 9

제8항에 있어서,

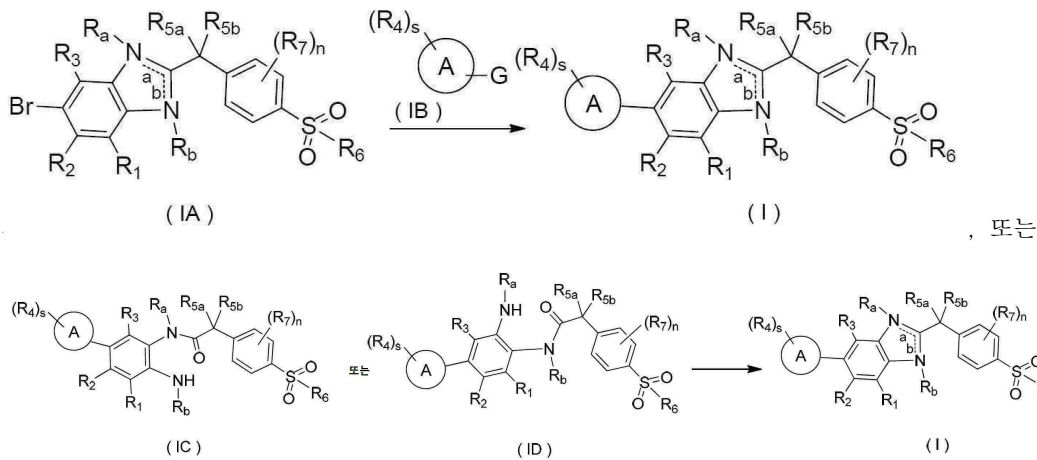
화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:





청구항 10

촉매의 존재하에서 알칼리성 조건하에 식 (IB)의 화합물과 식 (IA)의 화합물을 결합시키는 단계를 포함하거나; 또는 식 (IC) 또는 (ID)의 화합물을 고리화시키는 단계를 포함하는, 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서:

G는 이탈기이고; 그리고

고리 A, a, b, R_a, R_b, R₁ ~ R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n 및 s는 제1항에서 정의된 바와 같음.

청구항 11

제10항에 있어서, G는 보론산 또는 붕산염인, 방법.

청구항 12

레티노이드-관련 희귀 수용체 감마(retinoid-related orphan receptor gamma, ROR γ) 매개성 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한,

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 하나 이상의 약학적

으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물로서,

여기에서 ROR γ 매개성 질환 또는 장애는 염증성 질환, 자가면역 질환 및 암으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 염증성 및 자가면역 질환은 관절염, 류마티스성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 골관절염, 국소성 장염, 궤양성 대장염, 강직성 척추염, 자가면역성 당뇨병, 제1형 당뇨병, 자가면역성 안질환, 자가면역성 갑상선 질환, 제1형 자가면역성 다선 증후군, 제2형 자가면역성 다선 증후군, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 염증성 장 증후군, 소아 특발성 관절염, 쇼그렌 증후군, 크론병, 천식, 가와사키병, 하시모토 갑상선염, 감염성 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 폐질환, 사구체 신염, 심근염, 갑상선염, 안구건조증, 포도막염, 베체트병, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 동종이식 거부반응, 다발성 근염, 이식편대 숙주질환, 여드름, 전신 홍반성 루푸스, 피부 경화증, 기관지염, 피부 근육염 및 알레르기성 비염을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 13

ROR γ 매개성 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한,

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서,

여기에서 ROR γ 매개성 질환 또는 장애는 염증성 질환, 자가면역 질환 및 암으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 염증성 및 자가면역 질환은 관절염, 류마티스성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 골관절염, 국소성 장염, 궤양성 대장염, 강직성 척추염, 자가면역성 당뇨병, 제1형 당뇨병, 자가면역성 안질환, 자가면역성 갑상선 질환, 제1형 자가면역성 다선 증후군, 제2형 자가면역성 다선 증후군, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 염증성 장 증후군, 소아 특발성 관절염, 쇼그렌 증후군, 크론병, 천식, 가와사키병, 하시모토 갑상선염, 감염성 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 폐질환, 사구체 신염, 심근염, 갑상선염, 안구건조증, 포도막염, 베체트병, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 동종이식 거부반응, 다발성 근염, 이식편대 숙주질환, 여드름, 전신 홍반성 루푸스, 피부 경화증, 기관지염, 피부 근육염 및 알레르기성 비염을 포함하는 것인, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 5월 3일자로 출원된 미국 가특허 출원번호 62/666,312에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권을 주장하며, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 레티노이드-관련 희귀 수용체 감마(retinoid-related orphan receptor gamma, ROR γ)의 조절제, 및 다양한 염증과 자가면역 질환과 암을 포함하는 ROR γ -매개성 질환 또는 상태의 치료를 위한 치료제로서의 그 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 핵 수용체(nuclear receptor)는 인간 질병에 대한 약물 표적의 주요 분류 중 하나인, 발달, 면역 및 세포 대사를 조절하는 리간드-조절 전사 인자이다. 레티노이드-관련 희귀 수용체 감마(ROR γ) 단백질은 핵 수용체의 NR1 서브패밀리의 구성원이며, DNA 결합 도메인; 리간드 결합 도메인; 힌지 도메인 및 활성화 기능 2 도메인으로 구성되는 전형적인 핵 수용체 도메인 구조를 나타낸다(Benoit G, et al, *Pharmacological Reviews*, 58 (4):798-836, 2006; Zhang, Y., et al., *Acta Pharmacologica Sinica*, 36:71-87, 2015). ROR γ 는 이량체로서 결합하는 대부분의 다른 핵 수용체와는 대조적으로 단량체로서 인식하고 결합한다. 이는 전형적으로 ROR 반응 요소(ROR response element, RORE)라 불리는 TAAA/TNTAGGTC로 구성되는 특정 DNA 서열에 결합한다.

[0006] ROR γ 1과 ROR γ 2인 ROR γ 의 두 가지 동형(isoform)이 있으며, 이는 아마도 대체 프로모터(alternative promoter)의 선택에 의해 동일한 RORC 유전자로부터 생성된다(Villey I, et al, *Eur. J. Immunol.*, 29(12):4072-80, 1999). ROR γ 2(ROR γ t로도 알려져 있음)는 대체 엑손(alternative exon)을 두 개의 5'-말단 엑손(5'-most exon)으로 대체하는 것을 제외하고는 ROR γ 1의 mRNA와 동일한 mRNA로부터 생성되어 절단된 형태(truncated form)의 ROR γ 1을 생성한다. 두 개의 동형은 뚜렷이 구별되는 패턴의 조직-특이적 발현을 나타낸다. ROR γ t는 흉선 및 면역계의 여러 다른 세포 유형에서 우선적으로 발현되는 반면, ROR γ 1은 많은 조직, 흉선, 폐, 신장, 근육 및 간에서 발현된다.

[0007] ROR γ t는 T 헬퍼 17 세포(T helper 17 cell)(Th17 세포) 발달의 핵심 조절자(master regulator)이다(Ruan, Q., et al., *J. Exp. Med.*, 208(11):2321-2333, 2011; Ivanov, I. I. et al., *Cell*, 126:1121-1133, 2006). Th17 세포는 염증 과정을 강화시키는 것으로 알려진 인터루킨-17(IL-17)을 포함한 수많은 사이토카인을 생산한다. 또한, ROR γ t의 중요한 역할은 Thy1, SCA-1 및 IL-23R 단백질을 발현하는 비-Th17 림프성 세포에서 나타났다(Buonocore, S., et al., *Nature*, 464:1371-1375, 2010). ROR γ t는 2차 림프성 조직의 발달, 흉선 형성, 림프구 발달에 중요한 역할을 한다(Jetten, A. M., *Nucl. Recep. Signal*, 7:e300, DOI:10.1621/nrs.07003, 2009). ROR γ 1은 생체 리듬의 조절에 관여하는 것으로 보인다(Guillaumond, F. et al, *J. Biol. Rhythms*, 20 (5):391-403, 2005; Akashi M and Takumi T., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 12 (5):441-448, 2005).

[0008] ROR γ 는 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 건선(psoriasis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 크론병(Crohn's disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome) 및 천식(asthma) 등과 같은 여러 질환의 발병에서 핵심 매개체로서 확인되었다(Louten et al, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 123 : 1004-1011, (2009); Annuziato, F., et al, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 5(6): 325-331,2009; Lizuka, M., et al., *J. Immunol.*, 194:56-67, 2014). 만성 안구 건조증(chronic dry eye disease), 가와사키 병(Kawasaki Disease), 점막 리슈만편모충증(mucosal leishmaniasis) 및 하시모토병(Hashimoto's thyroiditis)과 같은 몇몇 다른 질환은 Th17의 비율 증가 및/또는 IL-17, IL-22 및 IL-23과 같은 Th17 특징 사이토카인(Th17 hallmark cytokine)의 높은 수준을 특징으로 한다(Chen, Y., et al., *Mucosal. Immunol.*, 7(1):38-45, 2014; Jia, S., et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 162:131-137, 2010; Boaventura, V. S., et al, *Eur. J. Immunol.*, 40: 2830-2836, 2010; Figueroa-Vega, N., et al, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 95: 953-62, 2010). 위의 각각의 예에서, 억제제는 ROR α 의 동시 억제에 의해 강화될 수 있다. ROR γ t 억제제는 현재 건선과 류마티스성 관절염과 같은 자가면역 질환의 치료를 위해 개발중이다. Jun R. Huh and Dan R. Littman, *Eur. J. Immunol.*, 42(9): 2232-2237 (2012), WO 2012/027965, WO 2013/029338, 및 US 2015/291607을 참조.

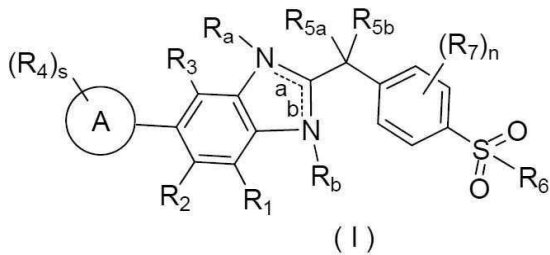
발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 ROR γ 에 대해 강력한 억제제를 나타내므로, ROR γ -매개성 질환 또는 상태에 대한 잠재적인 치료적 접근법을 제공할 수 있는 일련의 새로운 화합물을 기술한다.

과제의 해결 수단

[0010] 일 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물:



[0011] 또는 이의 호변 이성질체(tautomer), 메소머(mesomer), 라세미체(racemate), 거울상 이성질체(enantiomer), 부분입체 이성질체(diastereomer) 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에 관한 것으로,

[0013] 상기 식에서:

[0014] ---a--- 는 단일 결합 및 이중 결합으로부터 선택되고, ---a--- 가 이중 결합인 경우 ---b--- 는 단일 결합이고, R_a 는 부재하며, R_b 는 수소이고; ---b--- 가 이중 결합인 경우 ---a--- 는 단일 결합이고, R_a 는 수소이며, R_b 는 부재하고;

[0015] 고리 A는 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0016] R_1 , R_2 및 R_3 은 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] 각각의 R_4 는 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이

클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0018] R_{5a} 및 R_{5b}는 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 시아노, 아미노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -OR₈, -NR₁₀COR₉, -NR₁₀COCH₂OR₈, -(CH₂)_xC(O)OR₈, -(CH₂)_xCONR₁₁R₁₂ 및 -(CH₂)_xNR₁₁R₁₂로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, -CONR₁₁R₁₂, -NR₁₀COR₉, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나;

[0019] 또는 R_{5a} 및 R_{5b}는 함께 $\begin{matrix} \text{N}^{\sim}\text{OR}_8 \\ || \end{matrix}$ 을 형성하고;

[0020] R₆은 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 NR₁₁R₁₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0021] 각각의 R₇은 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -OR₈, -C(O)OR₈, -COR₉, -NR₁₀COR₉, -S(O)₂R₉, -NR₁₀S(O)₂R₉, -CONR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂ 및 -S(O)₂NR₁₁R₁₂로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기(들)에 의해 선택적으로 치환되고;

[0022] R₈은 수소, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠 및 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0023] R₉는 수소, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

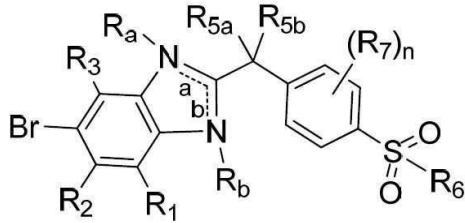
[0024] R₁₀은 수소, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0025] R₁₁ 및 R₁₂는 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -COR₁₃, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나;

[0026] 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로사이클릴은 O, N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖고, 알킬, 할로알킬, 할로젠, 아미노, 니트로, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0027] R₁₃은 수소, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

- [0028] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0029] s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고
- [0030] x는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.
- [0031] 다른 양태에서, 본 발명은 식 (IA)의 화합물,



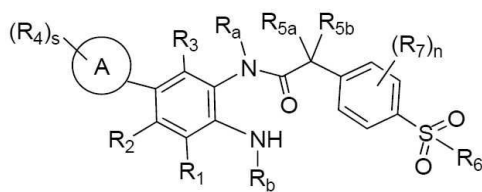
(IA)

- [0032] 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에 관한 것으로, 이는 식 (I)의 화합물의 합성을 위한 중간체이고,
- [0034] 상기 식에서:

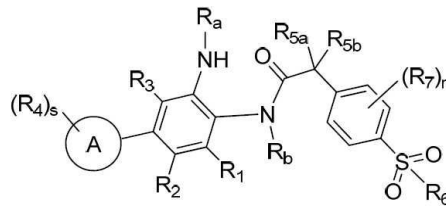


- [0035] $\overset{\text{a}}{\text{---}}$, $\overset{\text{b}}{\text{---}}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_3$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 및 n 은 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

- [0036] 다른 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물의 합성을 위한 중간체로서 식 (IC) 또는 식 (ID)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에 관한 것으로,



(IC)



(ID)

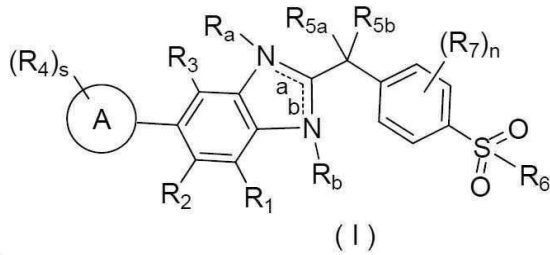
- [0037] 상기 식에서:
- [0038] R_a 및 R_b 는 수소이고;
- [0039] R_a 및 R_b 는 수소이고;
- [0040] 고리 A, $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n 및 s 는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

- [0041] 다른 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 다양한 방법에 관한 것이다.
- [0042] 다른 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0043] 다른 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 사용하여 대상체에서 레티노이드-관련 회귀 수용체 감마(ROR γ)를 억제하거나 또는 레티노이드-관련 회귀 수용체 감마(ROR γ)를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

- [0044] 본 발명의 또 다른 양태 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 청구범위를 고려하여 더 잘 인식될 것이다.

[0045] **발명의 상세한 설명**

[0046] 일 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물:



[0047]

[0048] 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에 관한 것으로,

[0049] 상기 식에서:

[0050] --- 는 단일 결합 및 이중 결합으로부터 선택되고, ---^a 가 이중 결합인 경우 ---^b 는 단일 결합이고, R_a 는 부재하며, R_b 는 수소이고; ---^b 가 이중 결합인 경우 ---^a 는 단일 결합이고, R_a 는 수소이며, R_b 는 부재하고;

[0051] 고리 A는 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0052] R_1 , R_2 및 R_3 은 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0053] 각각의 R_4 는 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0054] R_{5a} 및 R_{5b} 는 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 시아노, 아미노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COCH}_2\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 및 $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나;

[0055] 또는 R_{5a} 및 R_{5b} 는 함께 ---^a 를 형성하고;

[0056] R_6 은 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0057] 각각의 R_7 은 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선

택되고, 여기에서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기(들)에 의해 선택적으로 치환되고;

[0058] R₈은 수소, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠 및 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0059] R₉는 수소, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0060] R₁₀은 수소, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0061] R₁₁ 및 R₁₂는 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -COR₁₃, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나;

[0062] 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로사이클릴은 O, N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖고, 알킬, 할로알킬, 할로젠, 아미노, 니트로, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

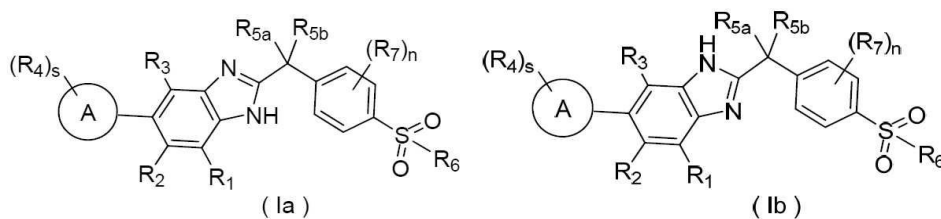
[0063] R₁₃은 수소, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0064] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0065] s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고

[0066] x는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0067] 본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그는 식 (Ia) 또는 식 (Ib)의 화합물이고:

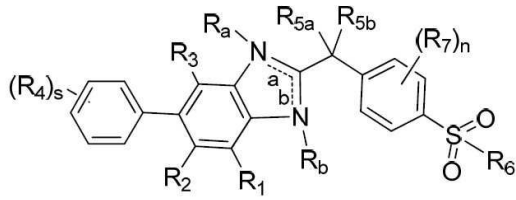


[0068] .
 [0069] 상기 식에서:

[0070] R₁ ~ R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n 및 s는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0071] 본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에서, 고리 A는 페닐, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴, 바람직하게는 피페리디닐, 페닐, 티에닐, 푸릴 및 피리디닐로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0072] 본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그는 식 (II)의 화합물이고:



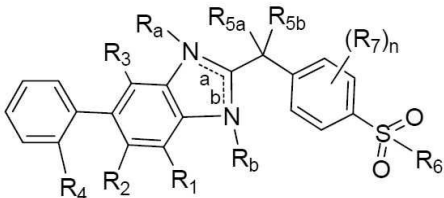
(II)

[0073]

[0074] 상기 식에서:

[0075] $\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n 및 s 는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0076] 본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그는 식 (IIa)의 화합물이고:



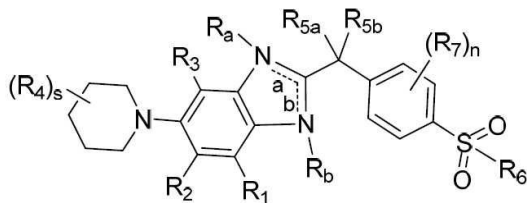
(IIa)

[0077]

[0078] 상기 식에서:

[0079] $\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 및 n 은 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0080] 본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그는 식 (III)의 화합물이고:



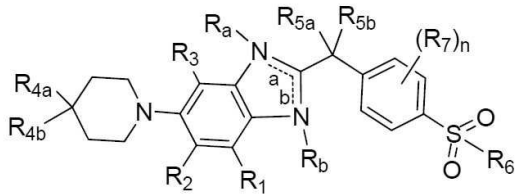
(III)

[0081]

[0082] 상기 식에서:

[0083] $\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n 및 s 는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0084] 본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그는 식 (IIIa)의 화합물이고:



(IIIa)

[0085]

[0086]

상기 식에서:

[0087]

R_{4a} 및 R_{4b}는 동일하거나 상이하며, 각각은 할로젠, 수소, 알킬 및 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0088]

$\overset{\text{a}}{\text{---}}$, $\overset{\text{b}}{\text{---}}$, R_a, R_b, R₁ ~ R₃, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇ 및 n은 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0089]

본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에서, 각각의 R₄는 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 아미노, -OR₈ 및 -NR₁₁R₁₂로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0090]

R₈, R₁₁ 및 R₁₂는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0091]

본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에서, R₁, R₂, 및 R₃은 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 할로젠 및 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0092]

본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에서, R_{5a} 및 R_{5b}는 동일하거나 상이하며, 각각은 수소, 하이드록시, 하이드록시알킬, -OR₈, -NR₁₀COR₉, -NR₁₀COCH₂OR₈, -(CH₂)_xC(O)OR₈, -(CH₂)_xCONR₁₁R₁₂ 및 -(CH₂)_xNR₁₁R₁₂로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0093]

또는 R_{5a} 및 R_{5b}는 함께 N^{OR_8} 을 형성하고; R₈ 내지 R₁₂ 및 x는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

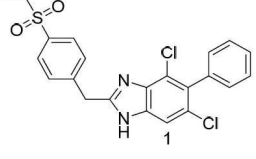
[0094]

본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에서, R₆은 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 -NR₁₁R₁₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 상기 알킬은 알콕시 및 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

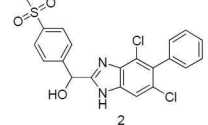
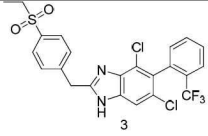
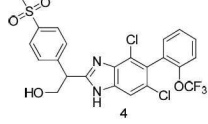
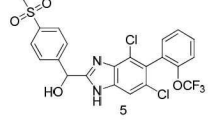
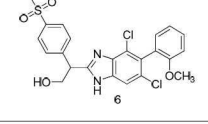
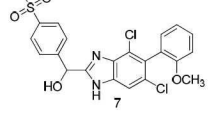
[0095]

본 발명의 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에서, R₇은 수소, 할로젠 및 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

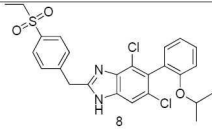
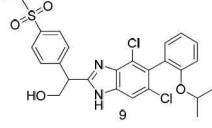
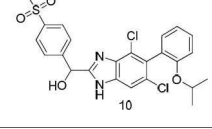
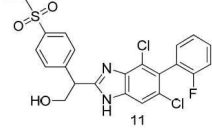
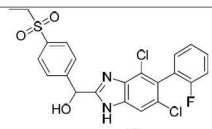
[0096] 본 발명의 전형적인 화합물은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

실시예 번호	화합물명
1	 <p>4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-5-페닐-1H-벤조[d]이미다졸</p>

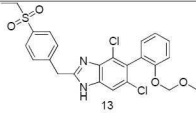
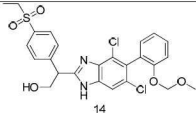
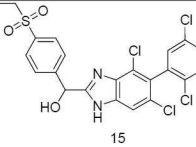
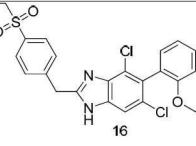
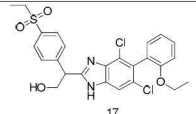
[0097]

2	 <p>(4,6-디클로로-5-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올</p>
3	 <p>4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
4	 <p>2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
5	 <p>(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올</p>
6	 <p>2-(4,6-디클로로-5-(2-메톡시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
7	 <p>(4,6-디클로로-5-(2-메톡시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-</p>

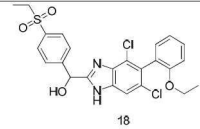
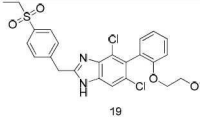
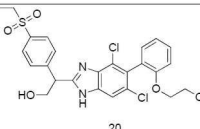
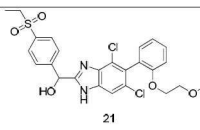
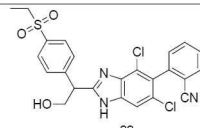
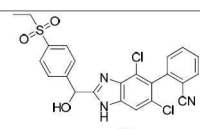
[0098]

	(에틸설폰닐)페닐메탄올
8	 <p>4,6-디클로로-2-(4-(에틸설폰닐)벤질)-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
9	 <p>2-(4,6-디클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설폰닐)페닐)에탄올</p>
10	 <p>(4,6-디클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설폰닐)페닐)메탄올</p>
11	 <p>2-(4,6-디클로로-5-(2-플루오로페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설폰닐)페닐)에탄올</p>
12	 <p>(4,6-디클로로-5-(2-플루오로페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설폰닐)페닐)메탄올</p>

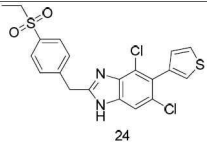
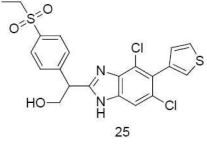
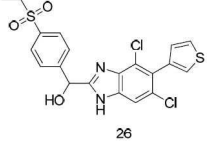
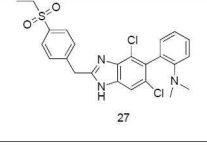
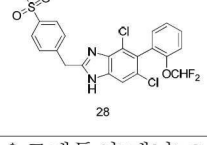
[0099]

13	 <p>4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(메톡시메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
14	 <p>2-(4,6-디클로로-5-(2-(메톡시메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
15	 <p>(4,6-디클로로-5-(2,5-디클로로페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올</p>
16	 <p>4,6-디클로로-5-(2-에톡시페닐)-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
17	 <p>2-(4,6-디클로로-5-(2-에톡시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>

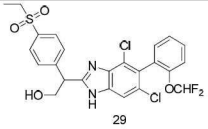
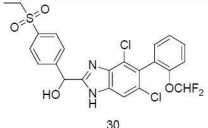
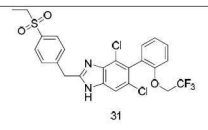
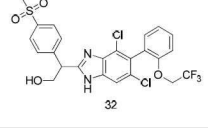
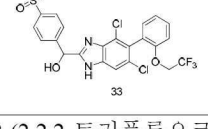
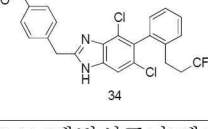
[0100]

18	 <p style="text-align: center;">18</p>
	<p>(4,6-디클로로-5-(2-에톡시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-에틸설포닐)페닐)메탄올</p>
19	 <p style="text-align: center;">19</p>
	<p>4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
20	 <p style="text-align: center;">20</p>
	<p>2-(4,6-디클로로-5-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
21	 <p style="text-align: center;">21</p>
	<p>(4,6-디클로로-5-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-에틸설포닐)페닐)메탄올</p>
22	 <p style="text-align: center;">22</p>
	<p>2-(4,6-디클로로-2-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)벤조니트릴</p>
23	 <p style="text-align: center;">23</p>

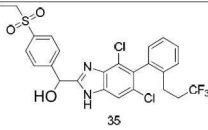
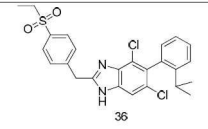
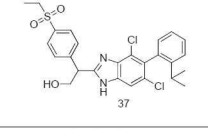
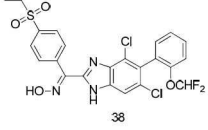
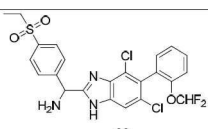
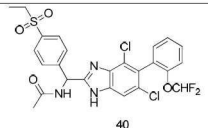
[0101]

	2-(4,6-디클로로-2-((4-(에틸설포닐)페닐)(하이드록시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)벤조니트릴
24	 <p>4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(티오펜-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
25	 <p>2-(4,6-디클로로-5-(티오펜-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
26	 <p>(4,6-디클로로-5-(티오펜-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올</p>
27	 <p>2-(4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N,N-디메틸아닐린</p>
28	 <p>4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸</p>

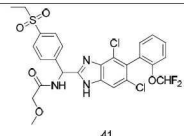
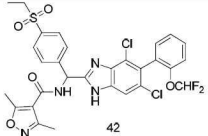
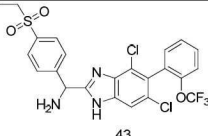
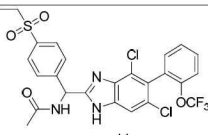
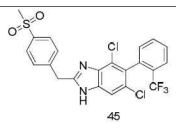
[0102]

29	
	2-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올
30	
	(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올
31	
	4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸
32	
	2-(4,6-디클로로-5-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올
33	
	(4,6-디클로로-5-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올
34	
	4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(3,3,3-

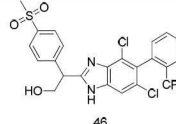
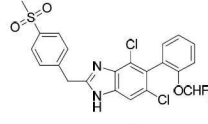
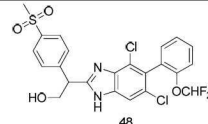
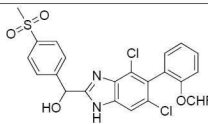
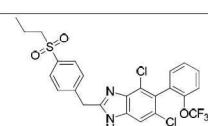
[0103]

	트리플루오로프로필페닐)-1H-벤조[d]이미다졸
35	 <p>(4,6-디클로로-5-(2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올</p>
36	 <p>4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-이소프로필페닐)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
37	 <p>2-(4,6-디클로로-5-(2-이소프로필페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
38	 <p>(E,Z)-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올 옥심</p>
39	 <p>(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄아민</p>
40	

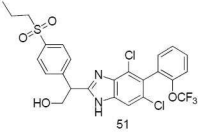
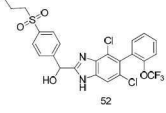
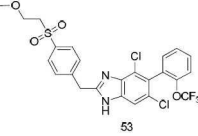
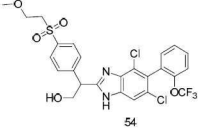
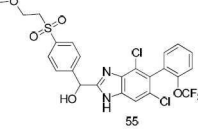
[0104]

	N-((4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메틸)아세트아미드
41	
	N-((4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메틸)-2-메톡시아세트아미드
42	
	N-((4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메틸)-3,5-디메틸이속사졸-4-카복사마이드
43	
	(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄아민
44	
	N-((4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메틸)아세트아미드
45	
	4,6-디클로로-2-(4-(메틸설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-

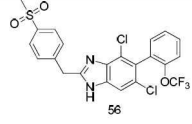
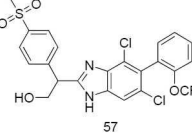
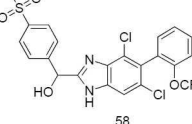
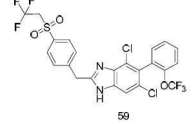
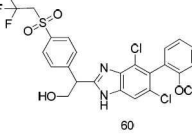
[0105]

	<p>벤조[d]이미다졸</p>
46	 <p>46</p>
	<p>2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(메틸설포닐)페닐)에탄올</p>
47	 <p>47</p>
	<p>4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-(메틸설포닐)벤질)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
48	 <p>48</p>
	<p>2-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(메틸설포닐)페닐)에탄올</p>
49	 <p>49</p>
	<p>(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올</p>
50	 <p>50</p>
	<p>4,6-디클로로-2-(4-(프로필설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>

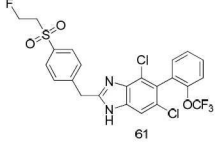
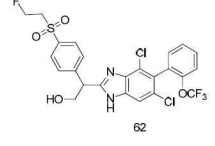
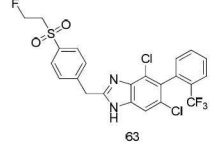
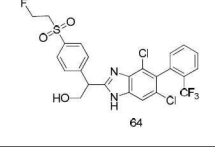
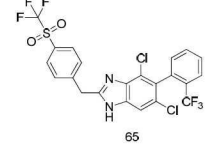
[0106]

51	
	2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(프로필설포닐)페닐)에탄올
52	
	(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(프로필설포닐)페닐)메탄올
53	
	4,6-디클로로-2-(4-((2-메톡시에틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸
54	
	2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((2-메톡시에틸)설포닐)페닐)에탄올
55	
	(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-2-일)(4-((2-메톡시에틸)설포닐)페닐)메탄올

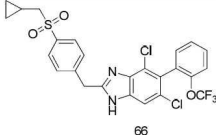
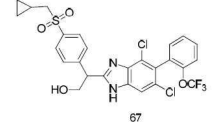
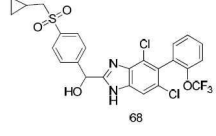
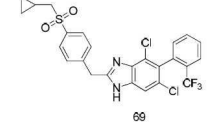
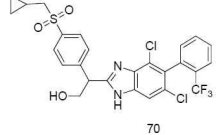
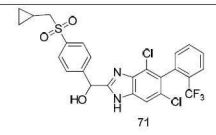
[0107]

56	
	<p>4,6-디클로로-2-(4-(메틸설포닐)페닐)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
57	
	<p>2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(메틸설포닐)페닐)에탄올</p>
58	
	<p>(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올</p>
59	
	<p>4,6-디클로로-2-(4-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)페닐)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
60	
	<p>2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)페닐)에탄올</p>

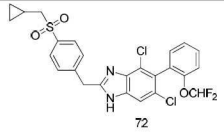
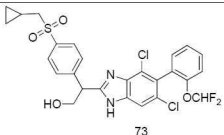
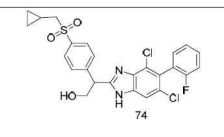
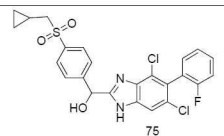
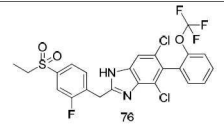
[0108]

61	 <p style="text-align: center;">61</p>
	<p style="text-align: center;">4,6-디클로로-2-(4-((2-플루오로에틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
62	 <p style="text-align: center;">62</p>
	<p style="text-align: center;">2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((2-플루오로에틸)설포닐)페닐)에탄올</p>
63	 <p style="text-align: center;">63</p>
	<p style="text-align: center;">4,6-디클로로-2-(4-((2-플루오로에틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
64	 <p style="text-align: center;">64</p>
	<p style="text-align: center;">2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((2-플루오로에틸)설포닐)페닐)에탄올</p>
65	 <p style="text-align: center;">65</p>
	<p style="text-align: center;">4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(4-((트리플루오로메틸)설포닐)벤질)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>

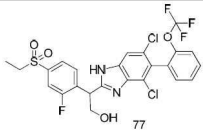
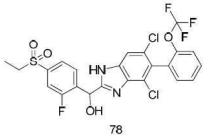
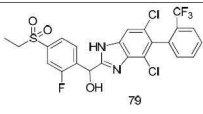
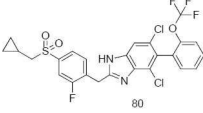
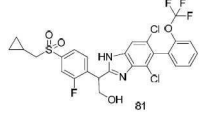
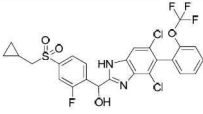
[0109]

66	 <p style="text-align: center;">66</p>
	<p>4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
67	 <p style="text-align: center;">67</p>
	<p>2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올</p>
68	 <p style="text-align: center;">68</p>
	<p>(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올</p>
69	 <p style="text-align: center;">69</p>
	<p>4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
70	 <p style="text-align: center;">70</p>
	<p>2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올</p>
71	 <p style="text-align: center;">71</p>

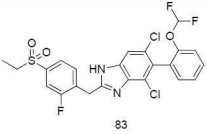
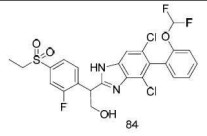
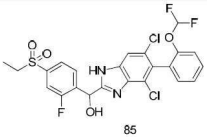
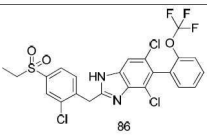
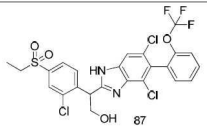
[0110]

	(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올
72	 72
	4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)벤질)-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸
73	 73
	2-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올
74	 74
	2-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-플루오로페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올
75	 75
	(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-플루오로페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올
76	 76
	4,6-디클로로-2-(4-(에틸설폰닐)-2-플루오로벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸

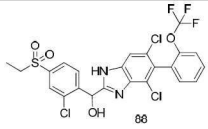
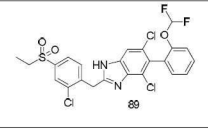
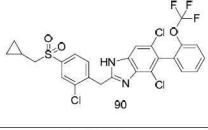
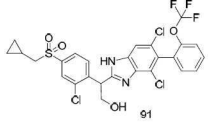
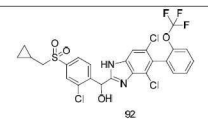
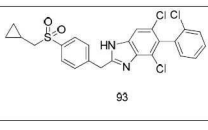
[0111]

77	
	2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)에탄올
78	
	(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)메탄올
79	
	(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)메탄올
80	
	4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)-2-플루오로벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸
81	
	2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)-2-플루오로페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올
82	
	(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)-2-플루오로페닐)(4,6-디클로로-5-(2-

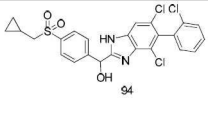
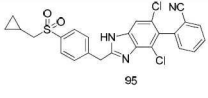
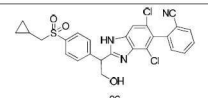
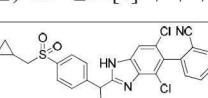
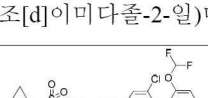
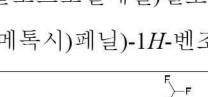
[0112]

	(트리플루오로메톡시)페닐)-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올
83	 <p>4,6-디클로로-5-(2-(2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로벤질)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)에탄올</p>
84	 <p>2-(4,6-디클로로-5-(2-(2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)에탄올</p>
85	 <p>(4,6-디클로로-5-(2-(2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)에탄올</p>
86	 <p>4,6-디클로로-2-(2-(2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
87	 <p>2-(2-(2-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올</p>

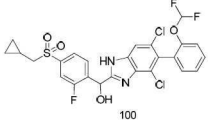
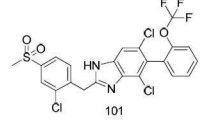
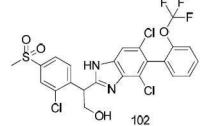
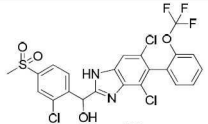
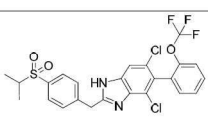
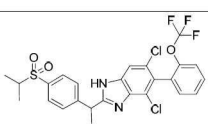
[0113]

88	
	<p>(2-클로로-4-(에틸설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올</p>
89	
	<p>4,6-디클로로-2-(2-클로로-4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
90	
	<p>4,6-디클로로-2-(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
91	
	<p>2-(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)에틸설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올</p>
92	
	<p>(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올</p>
93	
	<p>4,6-디클로로-2-(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-클로로페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>

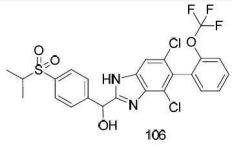
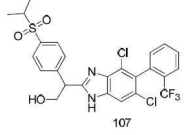
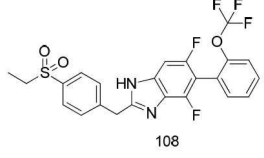
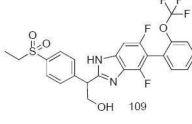
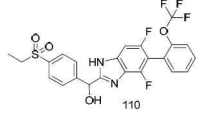
[0114]

94	
	<p>(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-클로로페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올</p>
95	
	<p>4,6-디클로로-2-(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)벤질)-5-(2-시아노페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
96	
	<p>2-(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)에틸설폰닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-시아노페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올</p>
97	
	<p>(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-시아노페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올</p>
98	
	<p>4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)-2-플루오로벤질)-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
99	
	<p>2-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)-2-플루오로페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올</p>

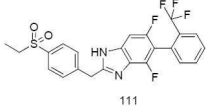
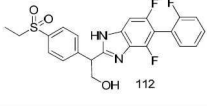
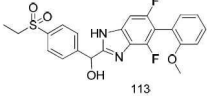
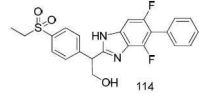
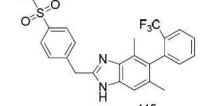
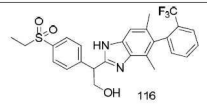
[0115]

100	
	<p>(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)-2-플루오로페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올</p>
101	
	<p>4,6-디클로로-2-(2-클로로-4-(메틸설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
102	
	<p>2-(2-클로로-4-(메틸설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올</p>
103	
	<p>(2-클로로-4-(메틸설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올</p>
104	
	<p>4,6-디클로로-2-(4-((이소-프로필)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
105	

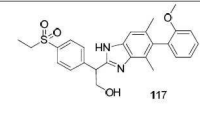
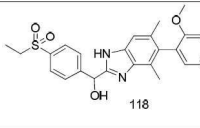
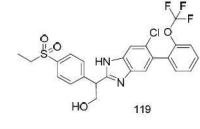
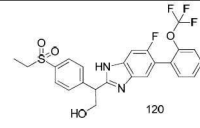
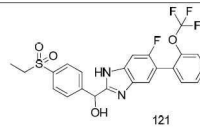
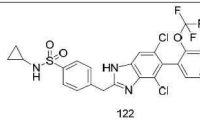
[0116]

	2-(4-((이소-프로필)설폰닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올
106	 <p>106</p>
	(4-((이소-프로필)설폰닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올
107	 <p>107</p>
	2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((이소-프로필)설폰닐)페닐)에탄올
108	 <p>108</p>
	2-(4-(에틸설폰닐)벤질)-4,6-디플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸
109	 <p>109</p>
	2-(4,6-디플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설폰닐)페닐)에탄올
110	 <p>110</p>
	(4,6-디플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설폰닐)페닐)메탄올

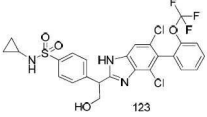
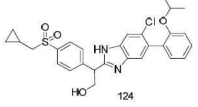
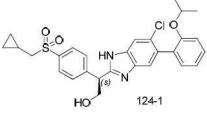
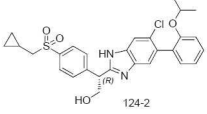
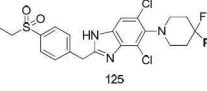
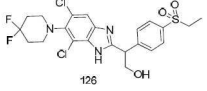
[0117]

<p>111</p>	 <p>111</p> <p>2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디플루오로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
<p>112</p>	 <p>112</p> <p>2-(4,6-디플루오로-5-(2-플루오로페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
<p>113</p>	 <p>113</p> <p>(4,6-디플루오로-5-(2-메톡시페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올</p>
<p>114</p>	 <p>114</p> <p>2-(4,6-디플루오로-5-페닐-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
<p>115</p>	 <p>115</p> <p>2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디메틸-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸</p>
<p>116</p>	 <p>116</p> <p>2-(4,6-디메틸-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>

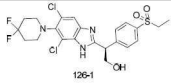
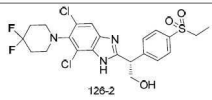
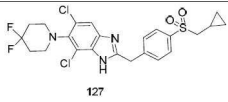
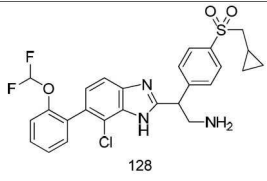
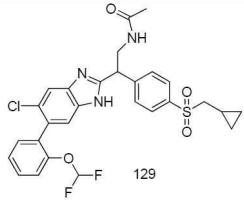
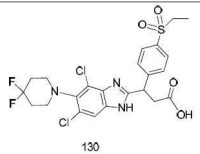
[0118]

117	
	<p>2-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-(5-(2-메톡시페닐)-4,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올</p>
118	
	<p>(4-(에틸설포닐)페닐)(5-(2-메톡시페닐)-4,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올</p>
119	
	<p>2-(6-클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
120	
	<p>2-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-(6-플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올</p>
121	
	<p>(4-(에틸설포닐)페닐)(6-플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올</p>
122	
	<p>N-사이클로프로필-4-((4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)벤젠설포나미드</p>

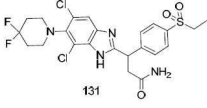
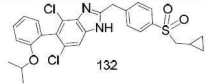
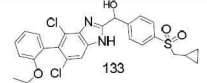
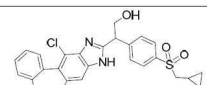
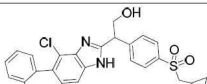
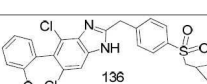
[0119]

123	
	<p>N-사이클로프로필-4-(1-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-하이드록시에틸)벤젠설포나미드</p>
124	
	<p>2-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄올</p>
124-1	
	<p>(S)-2-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄올</p>
124-2	
	<p>(R)-2-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄올</p>
125	
	<p>4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
126	
	<p>2-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>

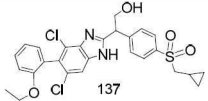
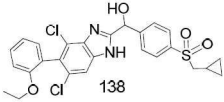
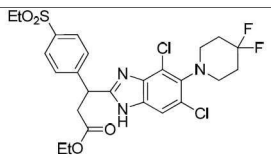
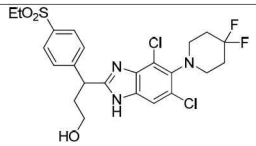
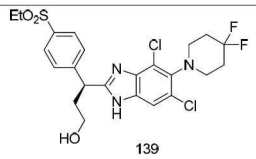
[0120]

<p>126-1</p>	 <p>(R)-2-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
<p>126-2</p>	 <p>(S)-2-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올</p>
<p>127</p>	 <p>5,7-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
<p>128</p>	 <p>2-(7-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄아민</p>
<p>129</p>	 <p>N-(2-(7-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에틸)아세트아미드</p>
<p>130</p>	

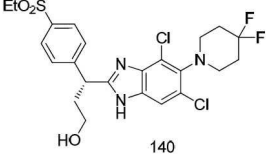
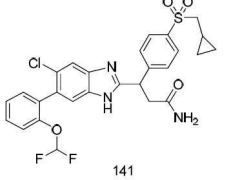
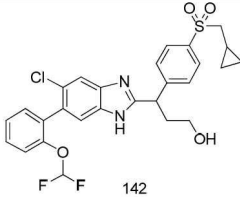
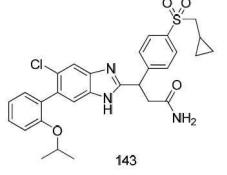
[0121]

	3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로파논산
131	 <p>131</p>
	3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판아미드
132	 <p>132</p>
	4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸
133	 <p>133</p>
	(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)(5,7-디클로로-6-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올
134	 <p>134</p>
	2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올
135	 <p>135</p>
	2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-메톡시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올
136	 <p>136</p>
	4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-에톡시페닐)-

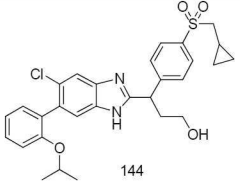
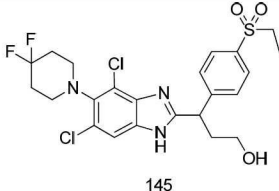
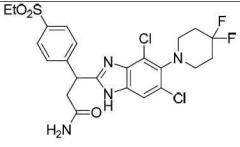
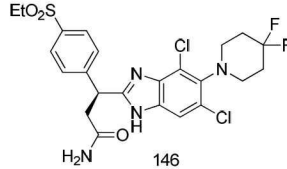
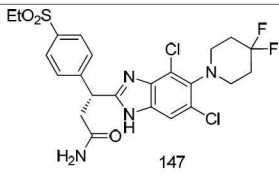
[0122]

	1H-벤조[d]이미다졸
137	 <p>2-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-에톡시페닐))-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올</p>
138	 <p>(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-에톡시페닐))-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올</p>
	 <p>에틸 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일))-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로파노에이트</p>
	 <p>3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일))-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판-1-올</p>
139	 <p>(S)-3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일))-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판-1-올</p>

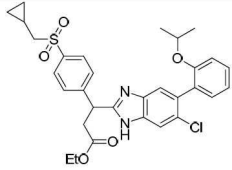
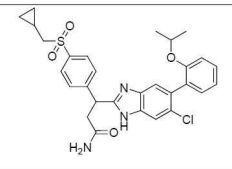
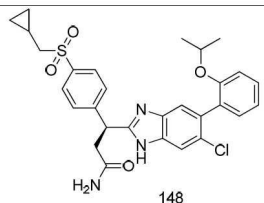
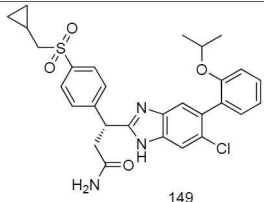
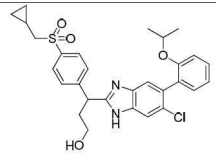
[0123]

<p>140</p>	 <p style="text-align: center;">140</p>
	<p>(R)-3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐) 프로판-1-올</p>
<p>141</p>	 <p style="text-align: center;">141</p>
	<p>3-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드</p>
<p>142</p>	 <p style="text-align: center;">142</p>
	<p>3-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-올</p>
<p>143</p>	 <p style="text-align: center;">143</p>
	<p>3-(5-클로로-6-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드</p>

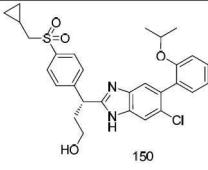
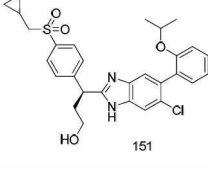
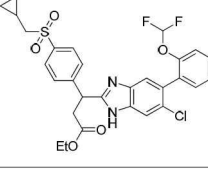
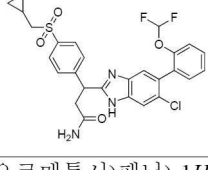
[0124]

<p>144</p>	 <p>144</p> <p>3-(5-클로로-6-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4- ((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판-1-올</p>
<p>145</p>	 <p>145</p> <p>3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2- 일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판-1-올</p>
	 <p>146</p> <p>3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2- 일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판아미드</p>
<p>146</p>	 <p>146</p> <p>(S)-3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H- 벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판아미드</p>
<p>147</p>	 <p>147</p> <p>(R)-3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-</p>

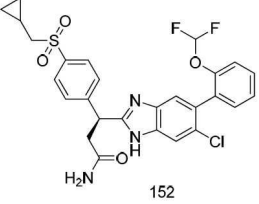
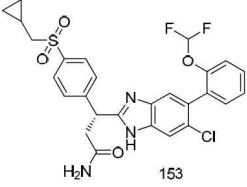
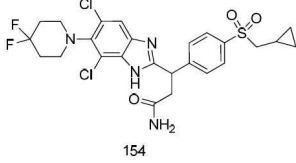
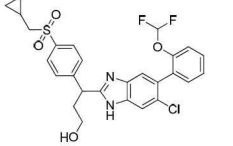
[0125]

	벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판아미드
	
	에틸 3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로파노에이트
	
	3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드
148	 <p style="text-align: center;">148</p>
	(S)-3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드
149	 <p style="text-align: center;">149</p>
	(R)-3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드
	

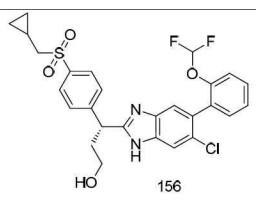
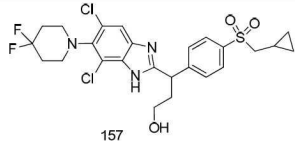
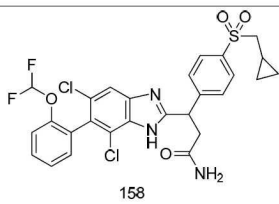
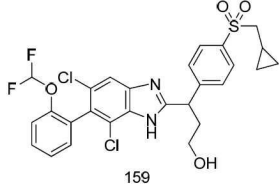
[0126]

	3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판-1-올
150	 <p>150</p>
	(R)-3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판-1-올
151	 <p>151</p>
	(S)-3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판-1-올
	
	에틸 3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판오에이트
	
	3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판아미드

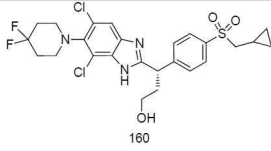
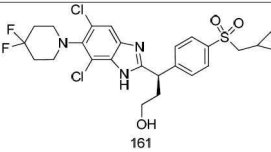
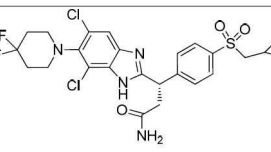
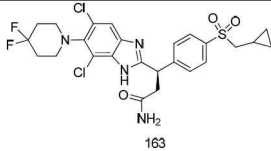
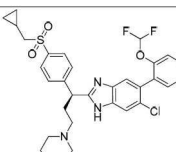
[0127]

<p>152</p>	 <p>152</p> <p>(S)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드</p>
<p>153</p>	 <p>153</p> <p>(R)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드</p>
<p>154</p>	 <p>154</p> <p>3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판아미드</p>
<p>155</p>	 <p>155</p> <p>3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-올</p>

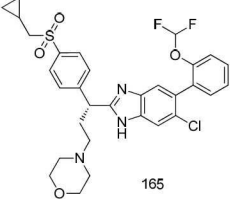
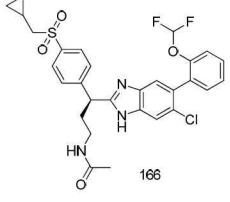
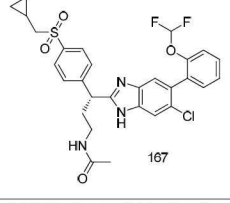
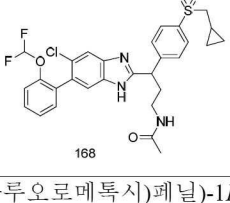
[0128]

	(S)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판-1-올
156	 <p style="text-align: center;">156</p>
	(R)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판-1-올
157	 <p style="text-align: center;">157</p>
	3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판-1-올
158	 <p style="text-align: center;">158</p>
	3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판아미드
159	 <p style="text-align: center;">159</p>
	3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판-1-올

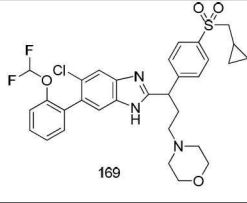
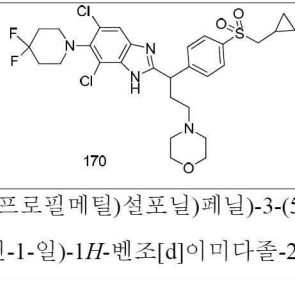
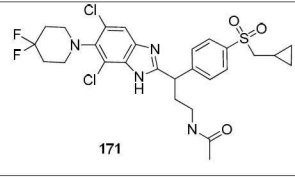
[0129]

160	 <p style="text-align: center;">160</p>
	<p>(S)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판-1-올</p>
161	 <p style="text-align: center;">161</p>
	<p>(R)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판-1-올</p>
162	 <p style="text-align: center;">162</p>
	<p>(S)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판아미드</p>
163	 <p style="text-align: center;">163</p>
	<p>(R)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판아미드</p>
164	 <p style="text-align: center;">164</p>
	<p>(S)-4-(3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)모르폴린</p>

[0130]

<p>165</p>	 <p>165</p>
<p>166</p>	 <p>166</p>
<p>167</p>	 <p>167</p>
<p>168</p>	 <p>168</p>

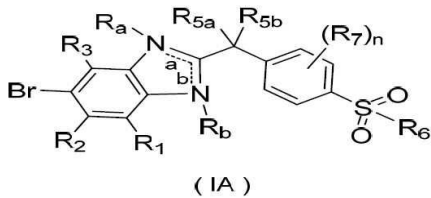
[0131]

169	 <p style="text-align: center;">169</p>
	<p style="text-align: center;">4-(3-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로필)모르폴린</p>
170	 <p style="text-align: center;">170</p>
	<p style="text-align: center;">4-(3-(4-(사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)모르폴린</p>
171	 <p style="text-align: center;">171</p>
	<p style="text-align: center;">N-(3-(4-(사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)아세트아미드</p>

[0132]

[0133]

다른 양태에서, 본 발명은 식 (IA)의 화합물,



[0134]

[0135]

또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에 관한 것으로, 이는 식 (I)의 화합물의 합성을 위한 중간체이고,

[0136]

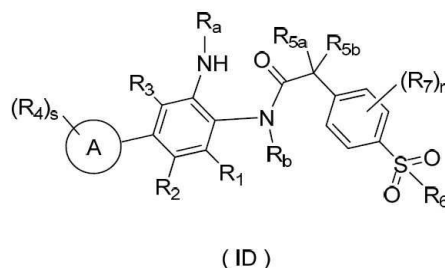
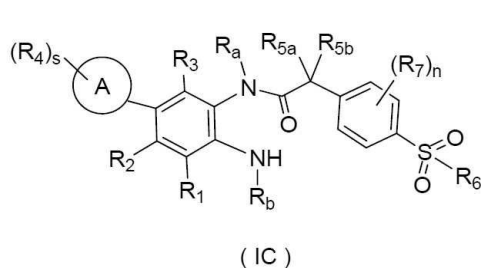
상기 식에서:

[0137]

$\overset{\text{a}}{\text{---}}$, $\overset{\text{b}}{\text{---}}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_3$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 및 n 은 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0138]

다른 양태에서, 본 발명은 식 (IC) 또는 식 (ID)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에 관한 것으로,

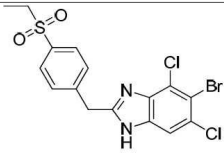
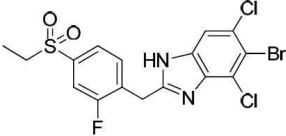
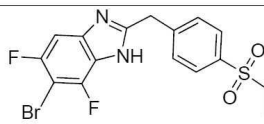
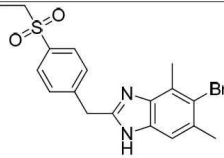


[0139]

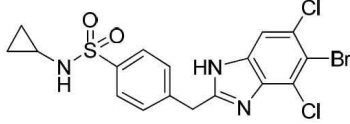
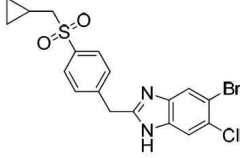
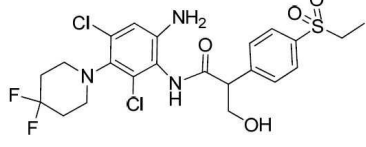

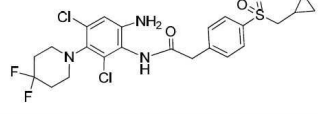
- [0140] 상기 식에서:
- [0141] R_a 및 R_b 는 수소이고;
- [0142] 고리 A, $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n 및 s는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0143] 본 발명의 일부 구현예에서, 식 (IC) 또는 식 (ID)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그에서, 고리 A는 페닐, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴, 바람직하게는 피페리디닐, 페닐, 티에닐, 푸릴 및 피리디닐로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

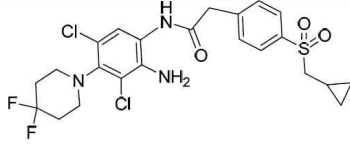
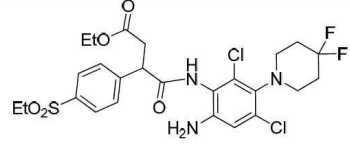
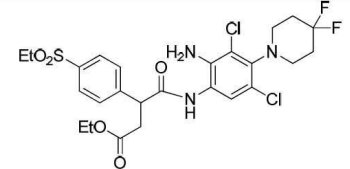
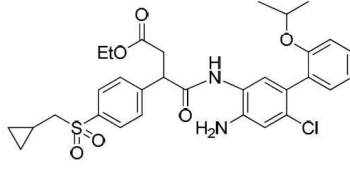
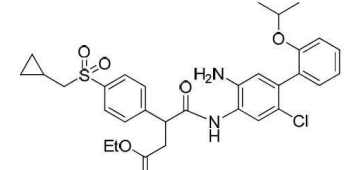
[0144] 본 발명의 전형적인 중간체 화합물은 다음 표에 열거된 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

실시예 번호	화합물명
	
	5-브로모-4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸
	
	5-브로모-4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로벤질)-1H-벤조[d]이미다졸
	
	6-브로모-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸
	
	5-브로모-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸

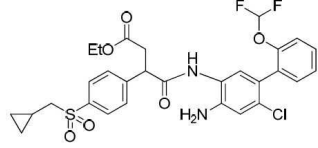
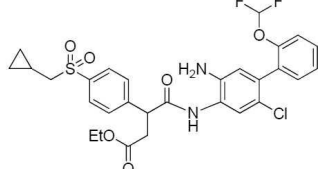
[0145]

	 <p>4-((5-브로모-4,6-디클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-N-사이클로프로필벤젠설포나미드</p>
	 <p>5-브로모-6-클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸</p>
	 <p>N-(6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-3-하이드록시프로판아미드</p>
	 <p>N-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-3-하이드록시프로판아미드</p>
	 <p>N-(6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트아미드</p>

[0146]

	 <p>N-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트아미드</p>
	 <p>에틸 4-((6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)아미노)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트</p>
	 <p>에틸 4-((2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)아미노)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트</p>
	 <p>에틸 4-((4-아미노-6-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-3-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트</p>
	

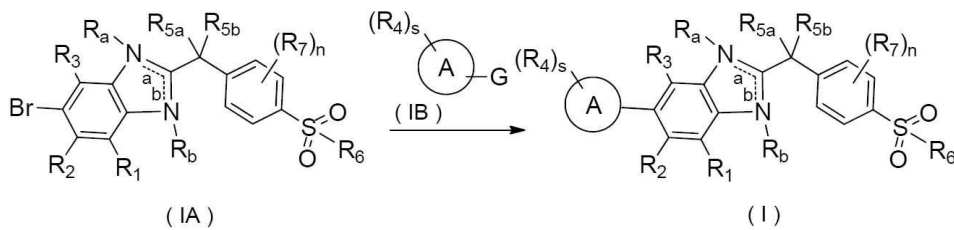
[0147]

	<p>에틸 4-((5-아미노-2-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-4-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-4-옥소부타노에이트</p>
	
	<p>에틸 4-((4-아미노-6-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-4-옥소부타노에이트</p>
	
	<p>에틸 4-((5-아미노-2-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-4-옥소부타노에이트</p>

[0148]

[0149]

다른 양태에서, 본 발명은 촉매의 존재하에서 알칼리성 조건하에 식 (IB)의 화합물과 식 (IA)의 화합물을 결합시켜 식 (I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로:


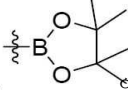


[0150]



[0151]

상기 식에서:

[0152]

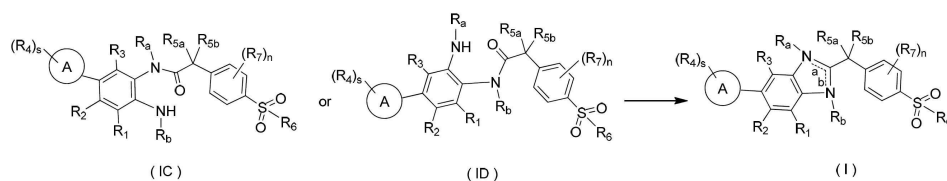
G는 이탈기, 바람직하게는 보론산 또는 붕산염, 더욱 바람직하게는  또는  이고;

[0153]

고리 A, , , R_a, R_b, R₁ ~ R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n 및 s는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0154]

다른 양태에서, 본 발명은 식 (IC) 또는 (ID)의 화합물을 고리화시켜 식 (I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로:





[0155]

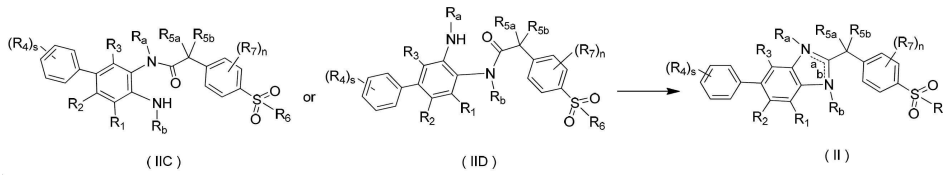
[0156]

상기 식에서:

[0157]

고리 A, , , R_a, R_b, R₁ ~ R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n 및 s는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0158] 다른 양태에서, 본 발명은 식 (IIC) 또는 (IID)의 화합물을 고리화시켜 식 (II)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 식 (II)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로:

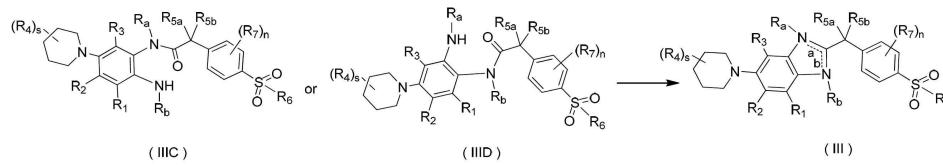


[0159]

[0160] 상기 식에서:

[0161] $\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a, R_b, R₁ ~ R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n 및 s는 식 (II)에서 정의된 바와 같다.

[0162] 다른 양태에서, 본 발명은 식 (IIIC) 또는 식 (IIID)의 화합물을 고리화시키고 분자 내 반응을 거쳐 식 (III)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 식 (III)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로:



[0163]

[0164] 상기 식에서:

[0165] $\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a, R_b, R₁ ~ R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n 및 s는 식 (III)에서 정의된 바와 같다.

[0166] 다른 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0167] 다른 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 레티노이드-관련 회귀 수용체 감마(ROR γ)를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0168] 다른 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 레티노이드-관련 회귀 수용체 감마(ROR γ) 단백질 매개성 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0169] 다른 양태에서, 본 발명은 ROR γ 를 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.

[0170] 다른 양태에서, 본 발명은 ROR γ 단백질 매개성 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.

[0171] 다른 양태에서, 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0172] 다른 양태에서, 본 발명은 또한 ROR γ 억제제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0173] 다른 양태에서, 본 발명은 또한 ROR γ 단백질 매개성 질환 또는 장애를 치료용 약제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0174] ROR γ 단백질 매개성 질환 또는 장애는 염증성 및 자가면역 질환 및 암을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 여기에서 염증성 및 자가면역 질환은 관절염(arthritis), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 소아 류마티스성 관절염(juvenile rheumatoid arthritis), 건선(psoriasis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 골관절염(osteoarthritis), 국소성 장염(regional enteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 자가면역성 당뇨병(autoimmune diabetes), 제1형 당뇨병(type I diabetes), 자가면역성 안질환(autoimmune ocular disease), 자가면역성 갑상선 질환(autoimmune thyroid disease), 제1형 자가면역성 다선 증후군(autoimmune polyendocrine syndrome type I), 제2형 자가면역성 다선 증후군(autoimmune polyendocrine syndrome type II), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 염증성 장 증후군(inflammatory bowel syndrome), 소아 특발성 관절염(juvenile idiopathic arthritis), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 크론병(Crohn's disease), 천식(asthma), 가와사키병(Kawasaki Disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 감염성 질환(infectious diseases), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 폐질환(pulmonary disease), 사구체 신염(glomerulonephritis), 심근염(myocarditis), 갑상선염(thyroiditis), 안구건조증(dry eye), 포도막염(Uveitis), 베체트병(Behcet's disease), 천식(asthma), 아토피성 피부염(atopic dermatitis), 접촉성 피부염(contact dermatitis), 동종이식 거부반응(allograft rejection), 다발성 근염(polymyositis), 이식편대 숙주질환(graft versus host disease), 여드름(acne), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 피부 경화증(scleroderma), 기관지염(bronchitis), 피부 근육염(dermatomyositis) 및 알레르기성 비염(allergic rhinitis)을 포함하지만 이에 한정되지 않고, 여기에서 암은 비호지킨성 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma), 소포성 림프종(follicular lymphoma), 활막 육종(synovial sarcoma), 유방암(breast cancer), 자궁 경부암(cervical cancer), 결장암(colon cancer), 폐암(lung cancer), 위암(stomach cancer), 직장암(rectal cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 뇌암(brain cancer), 피부암(skin cancer), 구강암(oral cancer), 전립선암(prostate cancer), 골암(bone cancer), 신장암(kidney cancer), 난소암(ovarian cancer), 방광암(bladder cancer), 간암(liver cancer), 난관암(fallopian tube tumor), 난소 종양(ovarian tumor), 복막 종양(peritoneal tumor), 흑색종(melanoma), 고형 종양(solid tumor), 신경교종(glioma), 신경교모세포종(nerve Glioblastoma), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 유양돌기성 신장 종양(mastoid renal tumor), 두경부 종양(head and neck tumor), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 골수종(myeloma) 및 비-소세포 폐암(non-small cell lung cancer)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0175] 정의

[0176] 달리 언급하지 않는 한, 본원에 사용된 용어는 다음의 의미를 갖는다.

[0177] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 포화 지방족 탄화수소기, 바람직하게는 C₁-C₁₂ 알킬, 더욱 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬, 때때로 더욱 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬을 나타낸다. 비제한적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, n-헵틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,2-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, n-옥틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, n-노닐, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, n-데실, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 및 이들의 분지형 이성질체를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬(lower alkyl)이고, 비제한적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다. 알킬기는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기(들)는 임의의

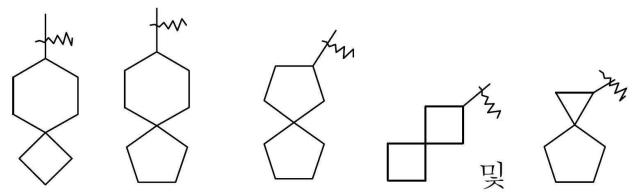
이용 가능한 연결 지점에서 치환될 수 있다. 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 할로겐, 티올, 하이드록시, 니트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릴티오, 옥소, 카복실 및 카복실산 에스테르로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기이다.

[0178] "알킬렌"은 추가로 치환된 알킬의 수소 원자를 나타낸다. 예를 들어, 메틸렌(-CH₂-), 1,2-에틸렌(-CH₂CH₂-), 1,3-프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-부틸렌(-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등.

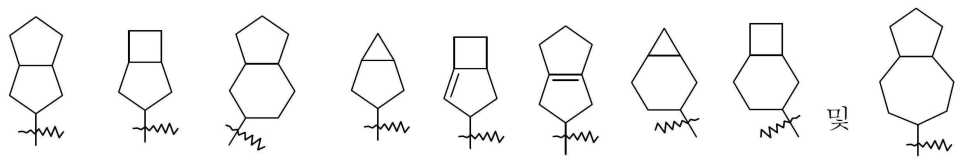
[0179] "알케닐"은 적어도 2개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자, 때때로 더욱 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자와 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 위와 같이 정의된 알킬, 예를 들어 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 또는 3-부테닐 등을 나타낸다. 알케닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 할로겐, 티올, 하이드록실, 니트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕실, 헤테로사이클릭 알콕실, 사이클로알킬티오 및 헤테로사이클릴티오로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기이다.

[0180] "사이클로알킬"은 3 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 12개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자 및 가장 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 및/또는 부분적으로 불포화된 단일 고리형(monocyclic) 또는 다중 고리형(polycyclic) 탄화수소기를 나타낸다. 단일 고리형 사이클로알킬의 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵타트리에닐, 사이클로옥틸 등을 포함한다. 다중 고리형 사이클로알킬은 스피로 고리(spiro ring), 융합 고리(fused ring) 또는 가교 고리(bridged ring)를 갖는 사이클로알킬을 포함한다.

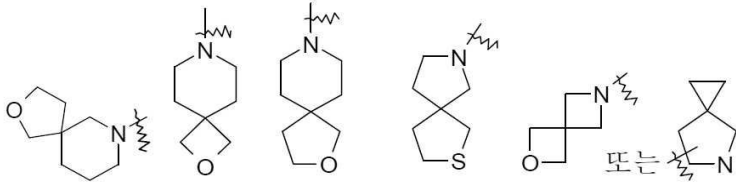
[0181] "스피로 사이클로알킬"은 하나의 공유되는 탄소 원자(스피로 원자로 지칭됨)를 통해 연결된 고리를 갖는 5 내지 20원의 다중 고리형 기를 나타내고, 여기에서 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리 중 어느 것도 완전하게 컨주게이트된 파이-전자계를 갖지 않고, 바람직하게는 6 내지 14원 스피로 사이클로알킬, 더욱 바람직하게는 7 내지 10원 스피로 사이클로알킬이다. 공유되는 스피로 원자의 수에 따라, 스피로 사이클로알킬은 모노-스피로 사이클로알킬, 디-스피로 사이클로알킬 또는 폴리-스피로 사이클로알킬로 나누어질 수 있고, 바람직하게는 모노-스피로 사이클로알킬 또는 디-스피로 사이클로알킬이고, 더욱 바람직하게는 4-원/4-원, 4-원/5-원, 4-원/6-원, 5-원/5-원 또는 5-원/6-원 모노-스피로 사이클로알킬이다. 스피로 사이클로알킬의 비제한적인 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:



[0182] [0183] "융합(fused) 사이클로알킬"은 5 내지 20원의 모든 탄소 다중 고리형 기를 나타내고, 여기에서 시스템 내의 각 고리는 다른 고리와 탄소 원자의 인접한 쌍을 공유하고, 여기에서 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리 중 어느 것도 완전하게 컨주게이트된 파이-전자계를 갖지 않고, 바람직하게는 6 내지 14원의 융합 사이클로알킬, 더욱 바람직하게는 7 내지 10원의 융합 사이클로알킬이다. 구성된(membered) 고리의 수에 따라, 융합 사이클로알킬은 이중 고리형(bicyclic), 삼중 고리형(tricyclic), 사중 고리형(tetracyclic) 또는 다중 고리형 융합 사이클로알킬로 나누어질 수 있고, 바람직하게는 이중 고리형, 삼중 고리형 또는 사중 고리형 융합 사이클로알킬이고, 더욱 바람직하게는 이중 고리형 또는 삼중 고리형 융합 사이클로알킬이다. 융합 사이클로알킬의 비제한적인 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:



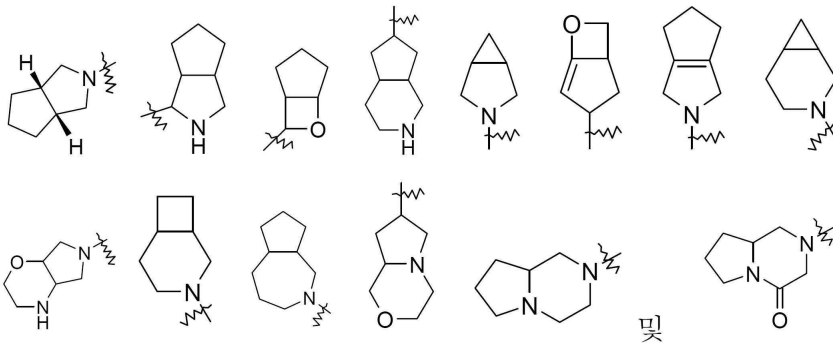
[0184]



[0190]

[0191]

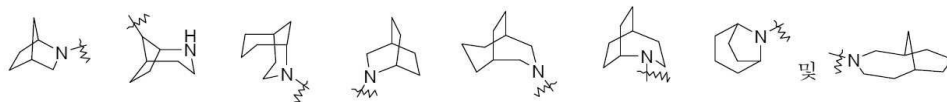
"융합 헤테로사이클릴"은 5 내지 20원의 다중 고리형 헤테로사이클릴기를 나타내고, 여기에서 시스템 내의 각 고리는 다른 고리와 원자의 인접한 쌍을 공유하고, 여기에서 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리 중 어느 것도 완전하게 컨쥬게이트된 파이-전자계를 갖지 않고, 여기에서 상기 고리는 고리 원자로서 N, O 및 S(O)_m(여기에서, m은 0 내지 2로부터 선택되는 정수임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자이고; 바람직하게는 6 내지 14원의 융합 헤테로 사이클릴이고, 더욱 바람직하게는 7 내지 10원의 융합 헤테로사이클릴이다. 구성된 고리의 수에 따라, 융합 헤테로사이클릴은 이중 고리형, 삼중 고리형, 사중 고리형 또는 다중 고리형 융합 헤테로사이클릴로 나누어질 수 있고, 바람직하게는 이중 고리형 또는 삼중 고리형 융합 헤테로사이클릴이고, 더욱 바람직하게는 5-원/5-원 또는 5-원/6-원 이중 고리형 융합 헤테로사이클릴이다. 융합 헤테로사이클릴의 비제한적인 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:



[0192]

[0193]

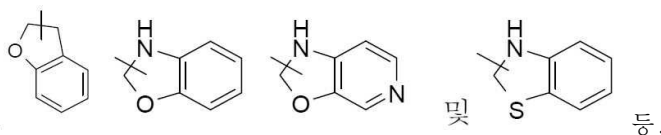
"가교 헤테로사이클릴"은 5 내지 14원의 다중 고리형 헤테로사이클릴기를 나타내고, 여기에서 시스템 내의 2개의 모든 고리는 2개의 연결되지 않은 원자를 공유하고, 여기에서 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있지만, 고리 중 어느 것도 완전하게 컨쥬게이트된 파이-전자계를 갖지 않고, 고리는 고리 원자로서 N, O 및 S(O)_m(여기에서, m은 0 내지 2로부터 선택되는 정수임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자이고; 바람직하게는 6 내지 14원의 가교 헤테로사이클릴이고, 더욱 바람직하게는 7 내지 10 원의 가교 헤테로사이클릴이다. 구성된 고리의 수에 따라, 가교 헤테로사이클릴은 이중 고리형, 삼중 고리형, 사중 고리형 또는 다중 고리형 가교 헤테로사이클릴로 나누어질 수 있고, 바람직하게는 이중 고리형, 삼중 고리형 또는 사중 고리형 가교 헤테로사이클릴이고, 더욱 바람직하게는 이중 고리형 또는 삼중 고리형 가교 헤테로사이클릴이다. 가교 헤테로사이클릴의 비제한적인 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:



[0194]

[0195]

상기 헤테로사이클릴은 아릴, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬에 융합된 위의 헤테로사이클릴을 포함하고, 여기에서 모 구조에 결합된 고리는 헤테로사이클릴이다. 비제한적인 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:



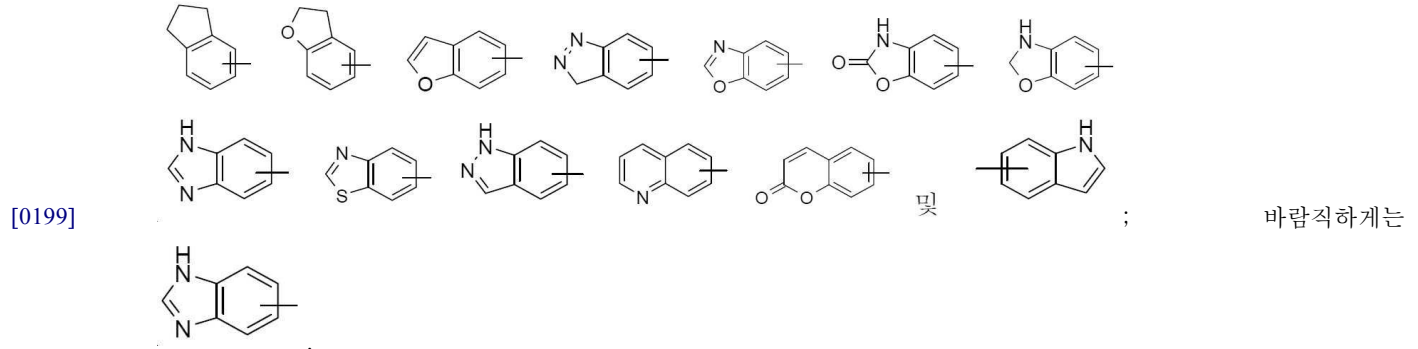
[0196]

[0197]

헤테로사이클릴은 선택적으로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 니트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릴티

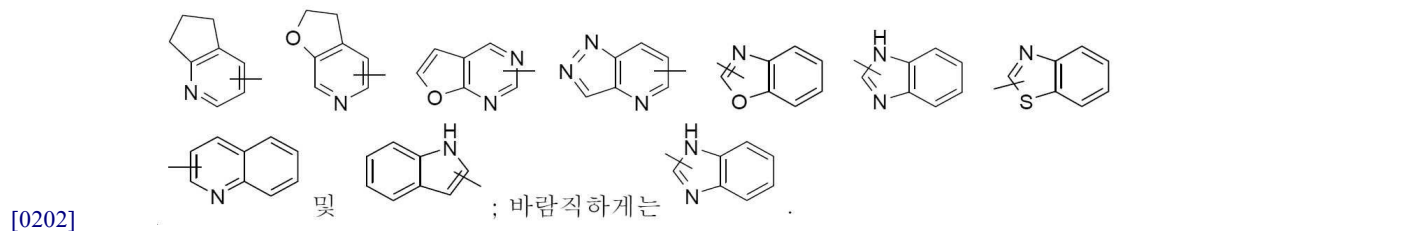
오, 옥소, 카복실, 카복실산 에스테르로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)이다.

[0198] "아릴"은 완전하게 컨쥬게이트된 파이-전자계를 갖는 6 내지 14원의 모든 탄소 단일 고리형 고리 또는 다중 고리형 융합 고리(즉, 시스템 내의 각 고리는 시스템 내의 다른 고리와 탄소 원자의 인접한 쌍을 공유함)를 나타내고; 바람직하게는 6 내지 10원 아릴이고, 더욱 바람직하게는 페닐과 나프틸이고, 가장 바람직하게는 페닐이다. 아릴은 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬에 융합된 위의 아릴을 포함하고, 여기에서 모 구조에 결합되는 고리는 아릴이다. 비제한적인 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:



[0200] 아릴은 선택적으로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 니트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릴티오, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 카복실 및 카복실산 에스테르로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)이다.

[0201] "헤테로아릴"은 고리 원자로서 O, S 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자인 5 내지 14원의 아릴을 나타내고; 바람직하게는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 더욱 바람직하게는 이미다졸릴, 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 티아디아졸, 피라지닐 등과 같은 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 바람직하게는 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리미디닐 또는 티아디아졸이고; 더욱 바람직하게는 피라졸릴이다. 헤테로아릴은 아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬에 융합된 위의 헤테로아릴을 포함하고, 여기에서 모 구조에 결합되는 고리는 헤테로아릴이다. 비제한적인 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:



[0203] 헤테로아릴은 선택적으로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 니트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릴티오, 카복실 및 카복실산 에스테르로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)이다.

[0204] "알콕시"는 -O-(알킬) 또는 -O-(비치환된 사이클로알킬) 기를 나타내고, 여기에서 알킬은 위에 정의된 바와 같다. 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 알콕시는 선택적으로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 니트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릴티오, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 카복실 및 카복실산 에스테르로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기(들)이다.

[0205] "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알킬을 나타내고, 여기에서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0206] "할로알콕시"는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알콕시를 나타내고, 여기에서 알콕시는 위에 정의된 바와 같다.

- [0207] "하이드록시알킬"은 하이드록시로 치환된 알킬을 나타내고, 여기에서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.
- [0208] "하이드록시"는 -OH기를 나타낸다.
- [0209] "할로겐"은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.
- [0210] "아미노"는 -NH₂기를 나타낸다.
- [0211] "시아노"는 -CN기를 나타낸다.
- [0212] "니트로"는 -NO₂기를 나타낸다.
- [0213] "옥소"는 =O를 나타낸다.
- [0214] "카복실"은 -C(O)OH기를 나타낸다.
- [0215] "카복실산 에스테르"는 -C(O)O(알킬) 또는 -C(O)O(사이클로알킬)기를 나타내고, 여기에서 알킬과 사이클로알킬은 위에 정의된 바와 같다.
- [0216] "선택적인(optional)" 또는 "선택적으로(optionally)"는 나중에 기술되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있지만 일어날 필요는 없음을 의미하고, 이러한 기술은 사건 또는 상황이 일어나거나 또는 일어나지 않은 상황을 포함한다. 예를 들어, "알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릭"은 알킬기가 존재할 수 있지만 존재할 필요는 없음을 의미하고, 이러한 설명은 헤테로사이클릭기가 알킬로 치환되고 헤테로사이클릭기가 알킬로 치환되지 않은 상황을 포함한다.
- [0217] "치환된"은 상응하는 수의 치환기에 의해 독립적으로 치환된 기(group)에서 하나 이상의 수소 원자, 바람직하게는 최대 5개, 및 더욱 바람직하게는 1 내지 3개의 수소 원자를 나타낸다. 치환기가 이들의 가능한 화학적 위치에만 존재한다는 것은 말할 필요도 없다. 당업자는 과도한 노력을 들이지 않고도 실험 또는 이론에 의해 치환이 가능한지 여부를 결정할 수 있다. 예를 들어, 유리 수소를 갖는 아미노 또는 하이드록시가 불포화 결합(예컨대, 올레핀)을 갖는 탄소 원자에 결합될 때 불안정할 수 있다.
- [0218] 출원 전반에 걸쳐 언급된 임의의 치환기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릴티오 및 카복실산 에스테르의 경우, 임의의 알킬은 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬, 때때로 더욱 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬이고; 임의의 알케닐은 바람직하게는 C₂-C₆ 알케닐, 때때로 더욱 바람직하게는 C₁-C₄ 알케닐이고; 임의의 알키닐은 바람직하게는 C₂-C₆ 알키닐, 때때로 더욱 바람직하게는 C₁-C₄ 알키닐이고; 임의의 사이클로알킬은 바람직하게는 C₃-C₆ 사이클로알킬이고; 임의의 헤테로사이클릴은 바람직하게는 5 내지 10원, 때때로 더욱 바람직하게는 5 또는 6원 헤테로사이클릴이고; 임의의 아릴은 바람직하게는 C₆-C₁₀ 아릴, 더욱 바람직하게는 페닐이고; 임의의 헤테로아릴은 5 내지 10원, 때때로 더욱 바람직하게는 5 또는 6원 헤테로아릴이고; 임의의 카복실산 에스테르는 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬 에스테르, 때때로 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸 에스테르이다.
- [0219] "약학 조성물"은 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물 또는 생리학적/약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그와 생리학적/약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제와 같은 다른 화학 성분과의 혼합물을 나타낸다. 약학 조성물의 목적은 화합물을 유기체에 투여하고 활성 성분의 흡수를 촉진하여 생물학적 활성을 나타내도록 하는 것이다.
- [0220] 본 개시내용의 화합물은 약학적으로 허용 가능함 염 또는 용매화물로서 존재할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (I)의 화합물과 인산, 황산, 염산, 브롬화수소산, 시트르산, 말레산, 말론산, 만델산, 숙신산, 푸마르산, 아세트산, 락트산, 질산, 설펡산, p-톨루엔 설펡산, 메탄 설펡산 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 염에 의해 형성된 임의의 산 부가 염일 수 있다.
- [0221] "용매화물"은 본 발명의 화합물과 유기 또는 무기의 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 용매 분자와의 물리적 결합(physical association)을 나타낸다. 이 물리적 결합은 수소 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예를 들어, 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자에 혼입될 때 단리될 수 있을 것이다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트 및 이소프로판올레이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 용매화 방법은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

[0222] "치료학적 유효량"은 의미 있는 환자 이익, 예를 들어, 바이러스 수치(viral load)의 지속적인 감소를 보여주기
에 충분한 각각의 활성 성분의 총량을 나타낸다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분에 적용될 때, 용어는 그 성
분만을 나타낸다. 조합으로 투여될 때, 용어는 조합으로, 연속적으로 또는 동시에 투여되는지에 관계없이 치료
효과를 초래하는 활성 성분의 조합된 양을 나타낸다.

[0223] "약학적으로 허용 가능"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 합리적인
이익/위험 비율에 상응하는 다른 문제 또는 합병증 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 그 의도
된 용도에 효과적인 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형(dosage form)을 나타낸다.

[0224] "환자" 또는 "대상체"는 고양이, 개, 소, 말 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 인간 및 기타 포유동물 모두
를 포함한다.

[0225] "치료하는" 또는 "치료"는: (i) 질환, 장애 또는 상태를 억제하는 것, 즉 그것의 발병을 정지시키는 것; 및
(ii) 질환, 장애 또는 상태를 완화시키는 것, 즉 질환, 장애 및/또는 상태의 퇴행(regression)을 유발하는 것을
나타낸다. 일부 구현예에서, 본 발명은 또한 질환, 장애 및/또는 상태에 취약할 수 있지만 이를 갖는 것으로 아
직 진단되지 않는 환자에서 발생하는 질환, 장애 또는 상태를 예방하기 위한, 개시된 임의의 구현예에 따른
화합물의 용도를 포함한다.

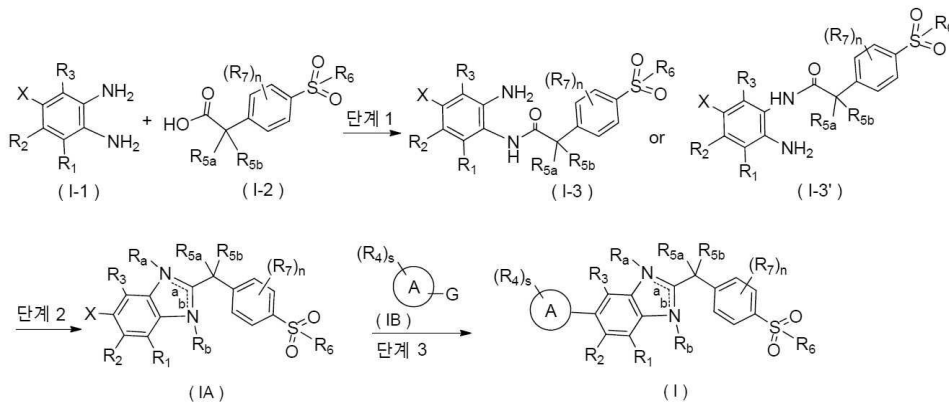
[0226] 특별히 정의되지 않는 한, 본 출원의 임의의 용어는 당업자에 의해 이해되는 일반적인 의미를 취할 것이다. 본
원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전체가 참조로 포함된다.

[0227] **본 발명의 화합물의 합성 방법**

[0228] 본 발명의 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 다음의 합성 기술 해결책을 적용한다:

[0229] 본 발명의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질
체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법은, 다음의 단계를 포함한다:

[0230] 반응식 I



[0231] .

[0232] 제1 단계에서, 식 (I-1)의 화합물을 알칼리성 조건하에서 식 (I-2)와 축합 반응시켜 식 (I-3) 또는 식 (I-3')의
화합물을 수득하고;

[0233] 제2 단계에서, 식 (I-3) 또는 식 (I-3')를 산의 존재하에 분자내 반응시켜 식 (IA)의 화합물을 수득하고;

[0234] 제3 단계에서, 식 (IA)의 화합물을 촉매의 존재하에 알칼리성 조건하에서 식 (IB)와 커플링 반응시켜 식 (I)을
수득하고;

[0235] 상기 식에서:

[0236] X는 할로젠, 바람직하게는 브롬이고;

[0237] G는 이탈기, 바람직하게는 보론산 또는 붕산염, 더욱 바람직하게는 이고;

[0238] 고리 A, $\overset{\text{a}}{\text{---}}$, $\overset{\text{b}}{\text{---}}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n 및 s 는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

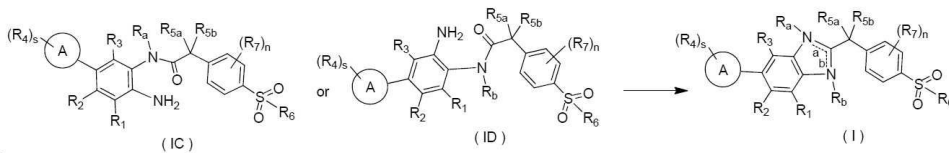
[0239] 알칼리성 시약은 유기 염기와 무기 염기를 포함하고, 여기에서 상기 유기 염기는 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민, *n*-부틸리튬, 리튬 디이소프로필아미드, 아세트산 칼륨, *tert*-부톡시화 나트륨 및 *tert*-부톡시화 칼륨을 포함하지만 이에 한정되지 않고, 여기에서 무기 염기는 수소화 나트륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 탄산세슘을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0240] 포스핀 팔라듐-기반 촉매는 2-디사이클로헥실포스피노-2,4,6-트리이소프로필비페닐, (\pm)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 팔라듐 디아세테이트, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐, 트리페닐포스핀 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0241] 위의 반응은 용매에서 수행되는 것이 바람직하다. 사용되는 용매는 아세트산, 메탄올, 에탄올, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 석유 에테르, 아세트산 에틸, *n*-헥산, 디메틸 설펝사이드, 1,4-디옥산, 물, *N,N*-디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0242] 본 발명의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법은, 다음의 단계를 포함한다:

[0243] 반응식 2



[0244] 식 (IC) 또는 식 (ID)를 산의 존재하에 분자내 반응시켜 식 (I)의 화합물을 수득하고;

[0245] 상기 식에서:

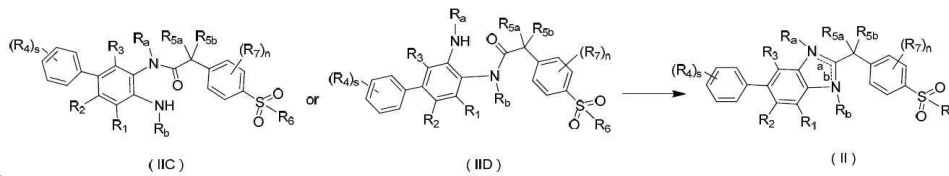
[0247] 고리 A, $\overset{\text{a}}{\text{---}}$, $\overset{\text{b}}{\text{---}}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n 및 s 는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0248] 산성 조건을 제공하는 시약은 아세트산, 피리딘 브롬화수소산염, 트리플루오로아세트산, 포름산, 염산 및 메탄설폰산을 포함하지만 이에 한정되지 않고, 바람직하게는 피리딘 브롬화수소산염 또는 염산이다.

[0249] 위의 반응은 용매에서 수행되는 것이 바람직하다. 사용되는 용매는 아세트산, 메탄올, 에탄올, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 석유 에테르, 아세트산 에틸, *n*-헥산, 디메틸 설펝사이드, 1,4-디옥산, 물, *N,N*-디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0250] 본 발명의 식 (II)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법은, 다음의 단계를 포함한다:

[0251] 반응식 3



[0252] 식 (IIC) 또는 식 (IID)를 산의 존재하에 분자내 반응시켜 식 (II)의 화합물을 수득하고;

[0253] 상기 식에서:

[0255] $\overset{\text{a}}{\text{---}}$, $\overset{\text{b}}{\text{---}}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n 및 s 는 식 (II)에서 정의된 바와 같다.

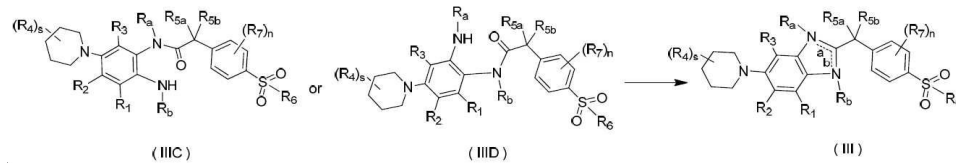
[0256] 산성 조건을 제공하는 시약은 아세트산, 피리딘 브롬화수소산염, 트리플루오로아세트산, 포름산, 염산 및

메탄설폰산을 포함하지만 이에 한정되지 않고, 바람직하게는 피리딘 브롬화수소산염 또는 염산이다.

[0257] 위의 반응은 용매에서 수행되는 것이 바람직하다. 사용되는 용매는 아세트산, 메탄올, 에탄올, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 석유 에테르, 아세트산 에틸, n-헥산, 디메틸 설폭시드, 1,4-디옥산, 물, N,N-디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0258] 본 발명의 식 (III)의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법은, 다음의 단계를 포함한다:

[0259] 반응식 3



[0260] 식 (IIIC) 또는 식 (IIID)를 산의 존재하에 분자내 반응시켜 식 (III)의 화합물을 수득하고;
 [0261] 상기 식에서:

[0263] $\overset{\text{a}}{\text{---}}$, $\overset{\text{b}}{\text{---}}$, R_a, R_b, R₁ ~ R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n 및 s는 식 (III)에서 정의된 바와 같다.

[0264] 산성 조건을 제공하는 시약은 아세트산, 피리딘 브롬화수소산염, 트리플루오로아세트산, 포름산, 염산, 황산 및 메탄설폰산을 포함하지만 이에 한정되지 않고, 바람직하게는 피리딘 브롬화수소산염 또는 염산이다.

[0265] 위의 반응은 용매에서 수행되는 것이 바람직하다. 사용되는 용매는 아세트산, 메탄올, 에탄올, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 석유 에테르, 아세트산 에틸, n-헥산, 디메틸 설폭시드, 1,4-디옥산, 물, N,N-디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0266] 본 발명은 다음 실시예로 추가로 설명될 것이지만, 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되지 않아야 한다.

실시예

[0268] 화합물의 구조는 핵자기 공명(NMR) 및/또는 질량 분석법(MS)에 의해 확인하였다. NMR은 Bruker AVANCE-400 또는 AVANCE III 500에 의해 결정하였다. 용매는 중수소화(deuterated)-디메틸 설폭시드(DMSO-d₆), 중수소화-클로로포름(CDCl₃) 및 중수소화-메탄올(CD₃OD)과 내부 표준물질(internal standard)로서 테트라메틸실란(TMS)이었다. NMR 화학적 이동(chemical shift)(δ)은 10⁻⁶ (ppm) 단위로 제공된다.

[0269] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 Agilent HPLC 1200DAD 고압 액체 크로마토그래피 분광기(Sunfire C18 150 × 4.6 mm 크로마토그래피 컬럼) 및 Waters 2695-2996 고압 액체 크로마토그래피 분광기(Gimini C18 150 × 4.6 mm 크로마토그래피 컬럼)에서 결정하였다.

[0270] 키랄(Chiral) 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 LC-10A vp(Shimadzu) 또는 SFC-analytical(Berger Instruments Inc.)에서 결정하였다.

[0271] MS는 SHIMADZU(ESI) 액체 크로마토그래피-질량 분광기(제조사: Shimadzu, type: LC-20AD, LCMS-2020)에 의해 결정하였다.

[0272] 본 발명의 공지된 원료는 당해 분야에 통상적인 합성 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 Aldrich Chemical Company, Fisher Scientific 또는 Combi-Blocks 등으로부터 구입할 수 있다.

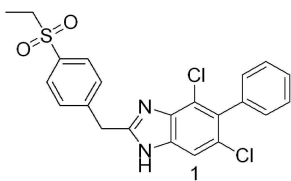
[0273] 달리 언급하지 않는 한, 반응은 질소 대기 또는 아르곤 대기하에서 수행하였다.

[0274] "아르곤 대기" 또는 "질소 대기"라는 용어는 반응 플라스크에 IL의 질소 또는 아르곤 풍선이 장착되어 있음을 의미한다.

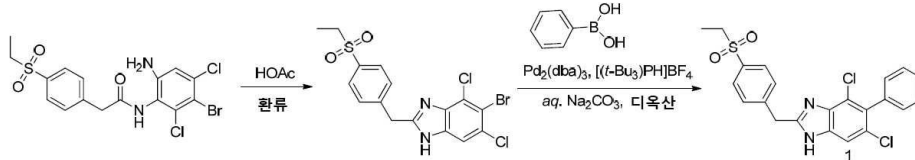
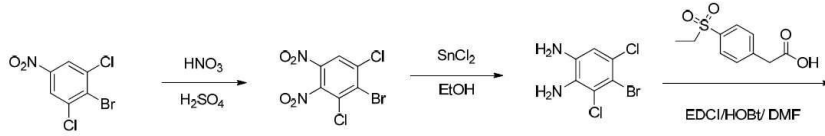
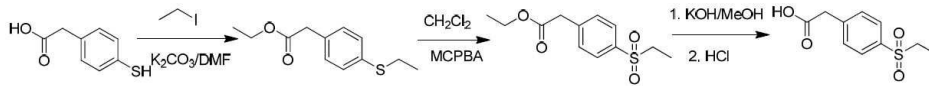
- [0275] "수소 대기"라는 용어는 반응 플라스크에 1L의 수소 풍선이 장착되어 있음을 의미한다.
- [0276] 달리 언급하지 않는 한, 반응에서 반응 온도는 실온을 나타내고, 온도 범위는 20℃ 내지 30℃였다.
- [0277] 반응 방법은 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링하였고, 전개 용매(developing solvent) 시스템은 A: 디클로로메탄 및 메탄올, B: 헥산 및 아세트산 에틸을 포함한다. 용매의 부피비는 화합물의 극성에 따라 조절하였다.
- [0278] 컬럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 및 *CombiFlash* 기구에 의한 화합물의 정제를 위한 용리 시스템은 A: 디클로로메탄 및 메탄올, B: 헥산 및 아세트산 에틸을 포함한다. 용매의 부피비는 화합물의 극성에 따라 조절하였고, 때때로 소량의 암모니아와 같은 염기성 시약 또는 아세트산과 같은 산성 시약을 첨가하였다.
- [0279] 최종 화합물을 용리 시스템: C: 물 중 0.075% TFA 및 MeOH 중 0.075% TFA 또는 D: 물 중 0.075% TFA 및 CH₃CN 중 0.075% TFA를 사용하는 Shimadzu (LC-20AD, SPD20A) 분취 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 5uM C18 21.2×100 mm 컬럼)로 정제하였다.
- [0280] 다음의 약어가 사용된다:
- [0281] TEA는 트리에틸아민이고,
- [0282] DIPEA는 N,N-디이소프로필에틸아민이고,
- [0283] EDCI는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드이고,
- [0284] HOBt는 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물이고,
- [0285] DCM은 디클로로메탄이고,
- [0286] HBTU는 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이고,
- [0287] DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고,
- [0288] NMR은 양성자 핵자기 공명법이고,
- [0289] MS는 일반적으로 M + 1(또는 M + H) 흡수(여기서 M = 분자 질량임)를 제공하는 양성 모드를 지칭하는 (+)를 갖는 질량 분광법이다.
- [0290] Prep HPLC는 분취 고성능 액체 크로마토그래피이다.

[0291] **실시예 1**

[0292] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-페닐-1H-벤조[d]이미다졸



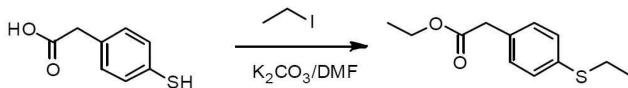
[0293]



[0294]

[0295]

제1 단계: 에틸 2-(4-(에틸티오)페닐)아세테이트의 제조



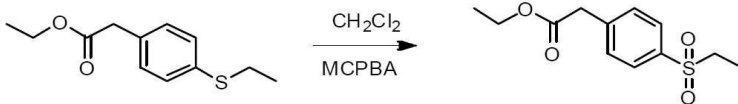
[0296]

[0297]

N,N-디메틸포름아미드(DMF)(20 ml) 중 2-(4-메르캅토펜일) 아세트산(3.4 g, 0.02 mol)의 용액에 K₂CO₃(11 g, 0.04 mol)와 요오드에탄(6.4 g, 0.06 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2.5시간 후, 출발 물질이 완전히 소모되었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 ml)와 물(30 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 물(30 ml) 및 염수(20 ml)로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 담황색 고체로서 원하는 생성물 에틸 [4-(에틸티오)페닐]아세테이트(3.6 g, 80%)를 수득하였다, MS (+) ES: 225(M+H)⁺.

[0298]

제2 단계: 에틸 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세테이트의 제조



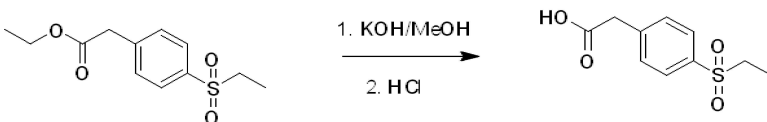
[0299]

[0300]

250 ml의 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2-(4-(에틸티오)페닐)아세테이트(5.5 g, 0.0245 mol)와 디클로로메탄(82.5 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 동일한 플라스크에 *m*-클로로퍼벤조산(12.6 g, 0.073 mol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 물로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척한 후 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 정치시 응고되는 오일로서 표제 화합물(4.7 g, 75%)을 수득하였다, MS (+) ES: 257 (M+H)⁺.

[0301]

제3 단계: 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트산의 제조

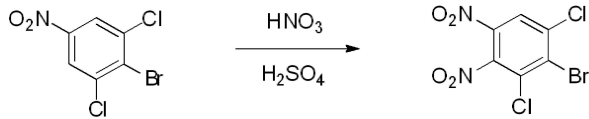


[0302]

[0303]

50 mL의 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세테이트(2.56 g, 0.01 mol)와 에탄올(18 ml)을 첨가하였다. 동일한 플라스크에 물 중 수산화나트륨 용액(1.42 g, 18 ml의 물 중 0.0355 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 1N HCl로 pH 5.0으로 산성화시키고, 아세트산 에틸(15 ml×3)로 추출하였다. 유기 층을 분리하여 합하고, 염수로 세척하고 황산 나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 정치시 응고되는 무색 오일로서 표제 화합물(2.0 g, 85%)을 수득하였다, MS (+) ES: 229 (M+H)⁺.

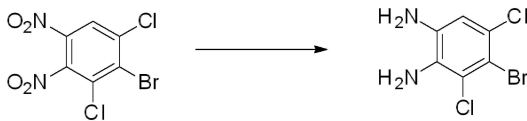
[0304] 제4 단계: 2-브로모-1,3-디클로로-4,5-디니트로벤젠의 제조



[0305]

[0306] 2-브로모-1,3-디클로로-5-니트로벤젠(2.7 g, 0.01 mol)을 사전에 준비된 발연 질산(10 ml)과 진한 황산(10 ml)의 용액에 조심스럽게 교반하면서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 반응이 완료 될 때까지(LCMS 모니터) 2시간 동안 수조에서 50℃로 가열하였다. 그 다음, 혼합물을 냉각시키고, 얼음 위에 부었다. 황색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 완전히 세척하고 건조시켜 황색 고체로서 생성물(3 g, 95%)을 수득하였다, MS (+) ES: 314 (M+H)⁺.

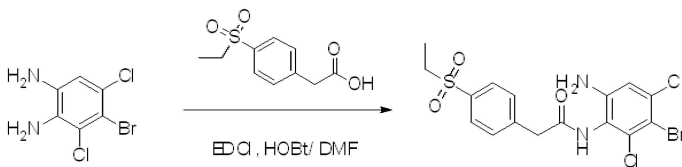
[0307] 제5 단계: 4-브로모-3,5-디클로로벤젠-1,2-디아민의 제조



[0308]

[0309] AcOH(50 ml)와 EtOH(100 ml)의 교반된 혼합물에 2-브로모-1,3-디클로로-4,5-디니트로벤젠(3.1 g, 0.01 mol)과 철 분말(4.4 g, 0.08 mol)을 현탁시켰다. 반응 혼합물을 서서히 가열하여 부드럽게 환류시키고, 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르(50 ml)와 물(50 ml)을 첨가하였다. 고체 탄산나트륨을 첨가하여 용액을 조심스럽게 중화시켰다. 유기 상을 분리하고, 수 상(water phase)을 아세트산 에틸(20 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 NaHCO₃(2×30 ml), H₂O(2×30 ml) 및 염수(1×30 ml)로 세척한 다음, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 회백색 고체로서 표제 화합물(2.0 g, 78%)을 수득하였다, MS (+) ES: 255 (M+H)⁺.

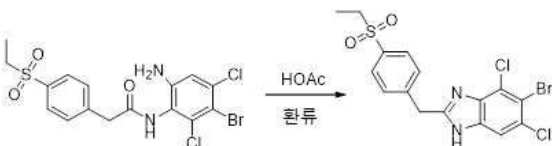
[0310] 제6 단계: N-(6-아미노-3-브로모-2,4-디클로로페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드의 제조



[0311]

[0312] DMF(10 ml) 중 4-브로모-3,5-디클로로벤젠-1,2-디아민(2.55 g, 0.01 mol)과 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트산(제3 단계, 2.28 g, 0.01 mol)의 냉각된 용액(얼음 수조)에 1-에틸-(3-(3-디메틸아미노)프로필)-카보다이미드 하이드로클로라이드(2.0 g, 0.01 mol)와 벤조트리아졸-1-올(1.35 g, 0.01 mol)을 30분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 60분 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(50 ml)과 아세트산 에틸(50 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 회백색 고체를 남기고, 이를 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체로서 생성물(3.5 g, 75%)을 수득하였다, MS (+) ES: 466 (M+H)⁺.

[0313] 제7 단계: 5-브로모-4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조

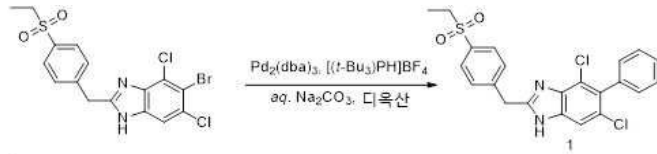


[0314]

[0315] N-(6-아미노-3-브로모-2,4-디클로로페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드(제6 단계)(3.5 g, 0.0075 mol)를 아세트산(25 ml)과 혼합하고, 혼합물을 4시간 동안 100℃로 가열하고, 냉각시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 이 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 생성물(2.7 g, 80%)을

수득하였다, MS (+) ES: 448 (M+H)⁺.

[0316] 제8 단계: 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조

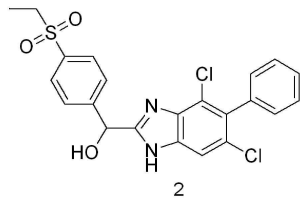


[0317]

[0318] 5-브로모-4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸(제7 단계)(448 mg, 1 mmol), 페닐보론산 (363 mg, 3 mmol), 트리스-(디벤질리튬아세톤)디팔라듐(0)(60 mg), 트리(*tert*-부틸)포스포늄테트라플루오로보로 네이트(60 mg) 및 1,4-디옥산(3 ml) 중 탄산 나트륨(2M 용액)의 혼합물을 탈기시키고, 밀봉하고 마이크로파 조 사하에 1시간 동안 100°C로 가열하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 ISCO 고체 카트리지에 직접 로딩하고, 헥산/아세트산 에틸로 플래싱하여 백색 고체 생성물 230 mg을 수득하였다, MS (+) ES: 445 (M+H)⁺.

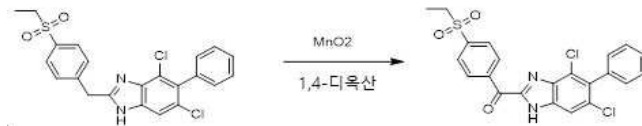
[0319] 실시예 2

[0320] (4,6-디클로로-5-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



[0321]

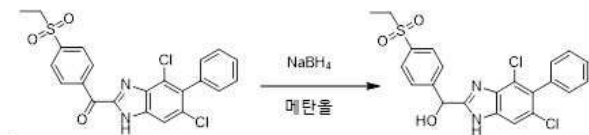
[0322] 제1 단계: (4,6-디클로로-5-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



[0323]

[0324] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸(실시예 1)(4.5 mg, 0.01 mmol)을 1,4-디옥산 (0.5 ml)에 용해시키고, MnO₂(5 mg, 0.058 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 완료 될 때까지 (LCMS 모니터) 60분 동안 60°C로 가열하였다. 냉각 후, 고체를 여과하고, 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체(4 mg, 87%)를 수득하였다, MS (+) ES: 459 (M+H)⁺.

[0325] 제2 단계: (4,6-디클로로-5-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조

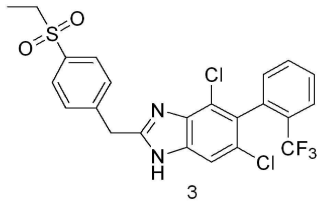


[0326]

[0327] (4,6-디클로로-5-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올(실시예 3, 제1 단계)(4 mg, 0.0087 mmol)을 메탄올(0.5 ml)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(1.6 mg, 0.044 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 완료 될 때까지 30분 동안 교반하였다. 생성물을 용리 시스템 C를 이용하여 Prep HPLC로 정제하여 백색 고체 (3.3 mg, 82%)를 수득하였다, MS (+) ES: 461 (M+H)⁺.

[0328] 실시예 3

[0329] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조

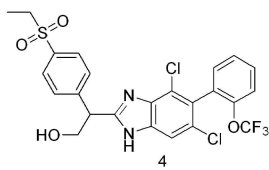


[0330]

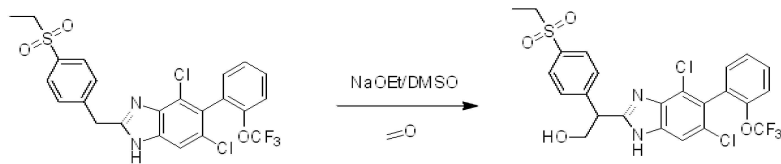
[0331] 실시예 1의 합성 경로에 따라, 제8 단계의 출발 물질인 페닐보론산을 2-트리플루오로메틸페닐보론산으로 대체하였고, 따라서 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다, MS (+) ES: 513 (M+H)⁺.

[0332] 실시예 4

[0333] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



[0334]

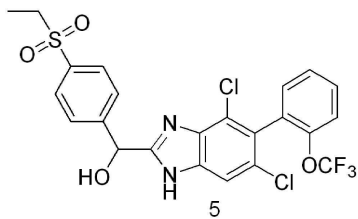


[0335]

[0336] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸(5.3 mg, 0.01 mmol)을 0.1 ml 무수 DMSO에 용해시키고, 파라포름알데하이드(0.6 mg, 0.02 mmol)를 교반하면서 첨가한 후, 분말 나트륨 에톡사이드(1.2 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 혼합물을 소량의 묽은 HCl로 처리하고, 용리 시스템 C를 이용하여 Prep HPLC로 직접 정제하여 백색 고체로서 생성물(3.8mg, 70% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

[0337] 실시예 5

[0338] (4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐))-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조

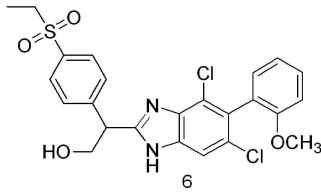


[0339]

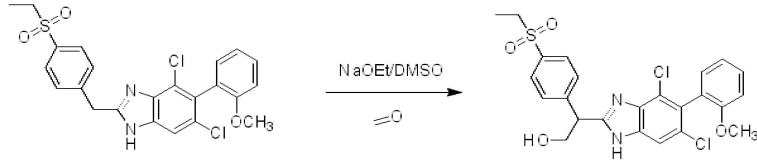
[0340] 이 생성물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

[0341] 실시예 6

[0342] 2-(4,6-디클로로-5-(2-메톡시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



[0343]

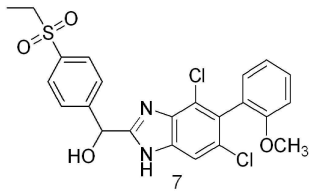


[0344]

[0345] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 505 (M+H)⁺.

[0346] **실시예 7**

[0347] (4,6-디클로로-5-(2-메톡시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조

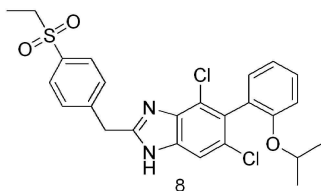


[0348]

[0349] 이 생성물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 491 (M+H)⁺.

[0350] **실시예 8**

[0351] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-이소프로폭시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조

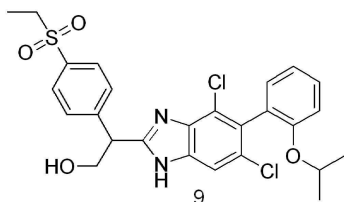


[0352]

[0353] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 제8 단계의 페닐보론산 대신 2-이소프로필옥시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 동일한 범위(scope)의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 503 (M+H)⁺.

[0354] **실시예 9**

[0355] 2-(4,6-디클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조

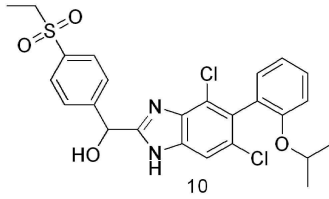


[0356]

[0357] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 533 (M+H)⁺.

[0358] 실시예 10

[0359] (4,6-디클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조

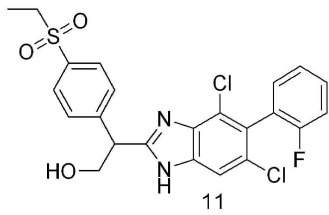


[0360]

[0361] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 519 (M+H)⁺.

[0362] 실시예 11

[0363] 2-(4,6-디클로로-5-(2-플루오로페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조

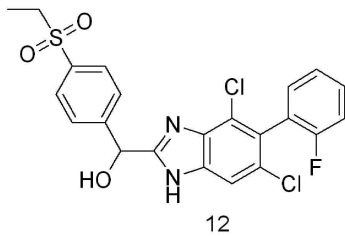


[0364]

[0365] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 493 (M+H)⁺.

[0366] 실시예 12

[0367] (4,6-디클로로-5-(2-플루오로페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조

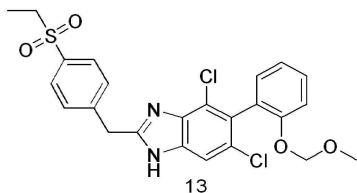


[0368]

[0369] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 479 (M+H)⁺.

[0370] 실시예 13

[0371] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(메톡시메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조

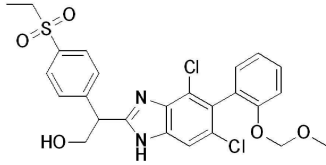


[0372]

[0373] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 제8 단계의 페닐보론산 대신 2-메톡시메톡시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다. MS (+) ES: 505 (M+H)⁺.

[0374] 실시예 14

[0375] 2-(4,6-디클로로-5-(2-메톡시메톡시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



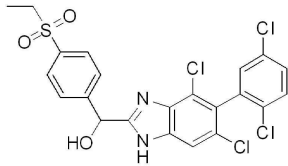
14

[0376]

[0377] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 535 (M+H)⁺.

[0378] **실시예 15**

[0379] (4,6-디클로로-5-(2,5-디클로로페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



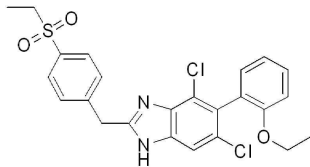
15

[0380]

[0381] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 534(M+H)⁺.

[0382] **실시예 16**

[0383] 4,6-디클로로-5-(2-에톡시페닐)-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



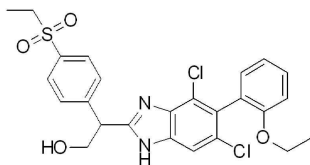
16

[0384]

[0385] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 제8 단계의 페닐보론산 대신 2-에톡시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 489 (M+H)⁺.

[0386] **실시예 17**

[0387] 2-(4,6-디클로로-5-(2-에톡시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



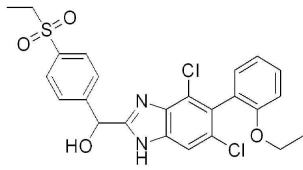
17

[0388]

[0389] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 519 (M+H)⁺.

[0390] **실시예 18**

[0391] (4,6-디클로로-5-(2-에톡시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



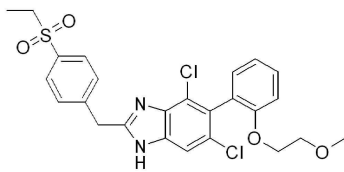
18

[0392]

[0393] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 505 (M+H)⁺.

[0394] **실시예 19**

[0395] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



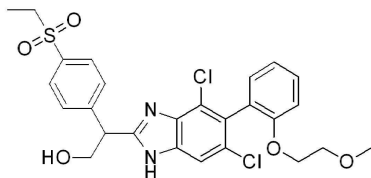
19

[0396]

[0397] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 제8 단계의 페닐보론산 대신 (2-(2-메톡시에톡시)페닐)보론산을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 519 (M+H)⁺.

[0398] **실시예 20**

[0399] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



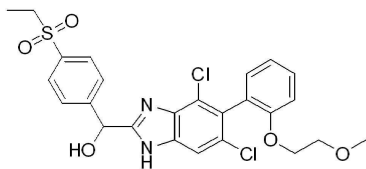
20

[0400]

[0401] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 549 (M+H)⁺.

[0402] **실시예 21**

[0403] (4,6-디클로로-5-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



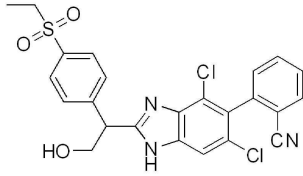
21

[0404]

[0405] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 535 (M+H)⁺.

[0406] **실시예 22**

[0407] 2-(4,6-디클로로-2-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)벤조니트릴의 제조



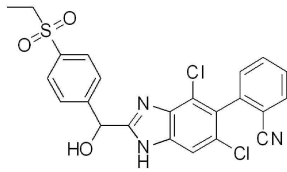
22

[0408]

[0409] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 500 (M+H)⁺.

[0410] **실시예 23**

[0411] 2-(4,6-디클로로-2-((4-(에틸설포닐)페닐)(하이드록시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)벤조니트릴의 제조



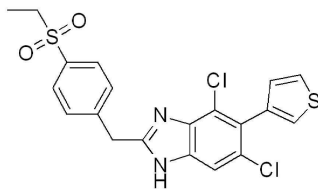
23

[0412]

[0413] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 486 (M+H)⁺.

[0414] **실시예 24**

[0415] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(티오펜-3-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



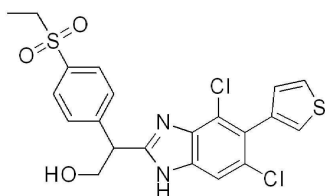
24

[0416]

[0417] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 제8 단계의 페닐보론산 대신 3-티오펜보론산을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 451 (M+H)⁺.

[0418] **실시예 25**

[0419] 2-(4,6-디클로로-5-(티오펜-3-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



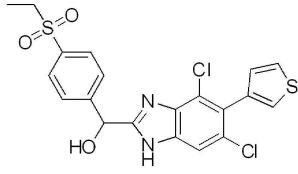
25

[0420]

[0421] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 481 (M+H)⁺.

[0422] **실시예 26**

[0423] (4,6-디클로로-5-(티오펜-3-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



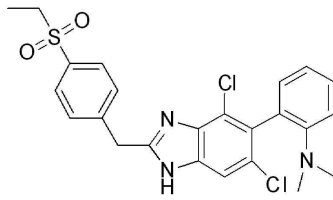
26

[0424]

[0425] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 467 (M+H)⁺.

[0426] 실시예 27

[0427] 2-(4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)-*N,N*-디메틸알라닌의 제조



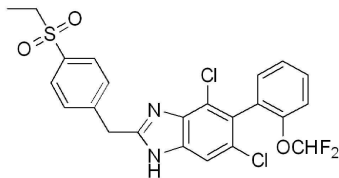
27

[0428]

[0429] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 제8단계의 페닐보론산 대신 (2-(디메틸아미노)페닐)보론산을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 488 (M+H)⁺.

[0430] 실시예 28

[0431] 4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



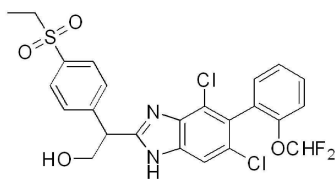
28

[0432]

[0433] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 제8 단계의 페닐보론산 대신 2-디플루오로메톡시페닐보론산 피나콜 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 511 (M+H)⁺.

[0434] 실시예 29

[0435] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



29

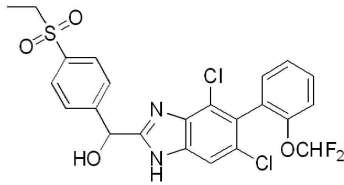
[0436]

[0437] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다,

MS (+) ES: 541 (M+H)⁺.

[0438] **실시예 30**

[0439] (4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



30

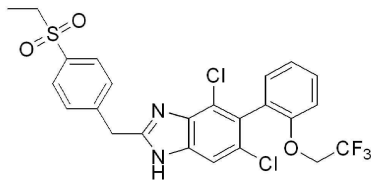
[0440]

[0441] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다,

MS (+) ES: 527 (M+H)⁺.

[0442] **실시예 31**

[0443] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(2,2,2-트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



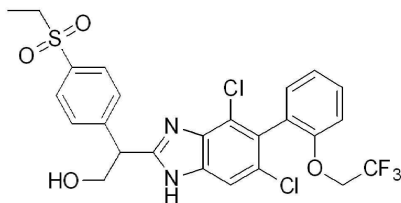
31

[0444]

[0445] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 제8 단계의 페닐보론산 대신 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-(2,2,2-트리플루오로메톡시)페닐)-1,3,2-디옥사보로란을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 543 (M+H)⁺.

[0446] **실시예 32**

[0447] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(2,2,2-트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



32

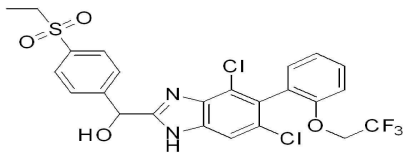
[0448]

[0449] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다,

MS (+) ES: 573 (M+H)⁺.

[0450] **실시예 33**

[0451] (4,6-디클로로-5-(2-(2,2,2-트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



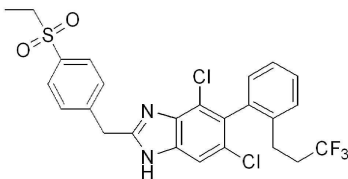
33

[0452]

[0453] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

[0454] **실시예 34**

[0455] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



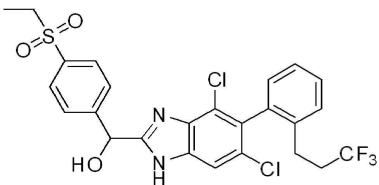
34

[0456]

[0457] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 제8 단계의 페닐보론산 대신 4,4,5,5-테트라메틸-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)-1,3,2-디옥사보로란을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 541 (M+H)⁺.

[0458] **실시예 35**

[0459] (4,6-디클로로-5-(2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



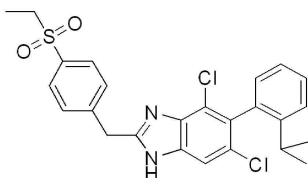
35

[0460]

[0461] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 557 (M+H)⁺.

[0462] **실시예 36**

[0463] 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-이소프로필페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



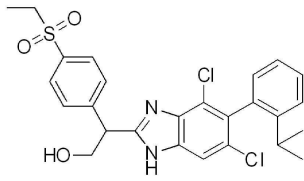
36

[0464]

[0465] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 제8 단계의 페닐보론산 대신 2-이소프로필페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 487 (M+H)⁺.

[0466] **실시예 37**

[0467] 2-(4,6-디클로로-5-(2-에틸설포닐)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



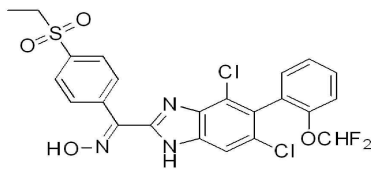
37

[0468]

[0469] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 517 (M+H)⁺.

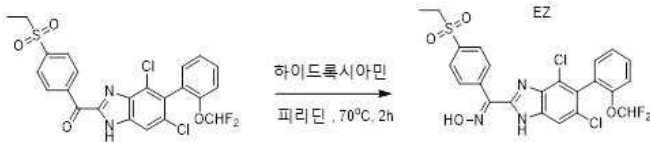
[0470] **실시예 38**

[0471] (E,Z)-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올 옥심의 제조



38

[0472]

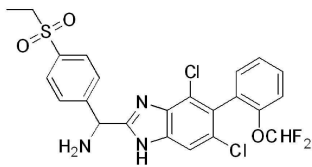


[0473]

[0474] (4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올(52 mg, 0.1 mmol)과 무수 피리딘(1 ml) 중 하이드록실아민 하이드로클로라이드의 혼합물을 2시간 동안 70°C로 가열하였다. 냉각 후, 용매를 감압하에 증발 건조시켰다. 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 생성물(42 mg, 78%)을 수득하였다, MS (+) ES: 540 (M+H)⁺.

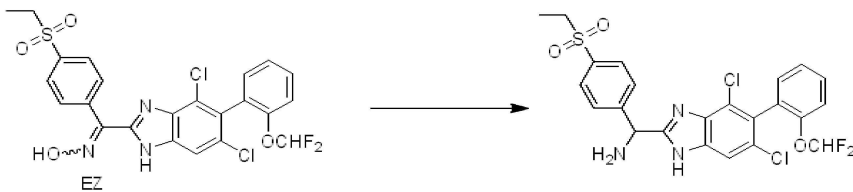
[0475] **실시예 39**

[0476] (4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄아민의 제조



39

[0477]

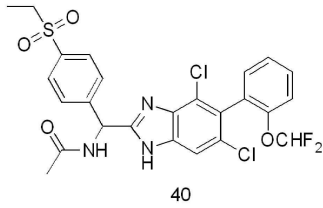


[0478]

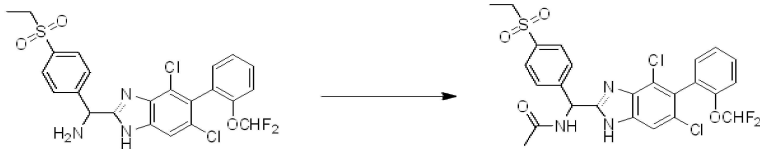
[0479] (E,Z)-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올 옥심(42 mg, 0.078 mmol)의 혼합물을 무수 THF(2 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 보란 1M THF 용액(4 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 용리 시스템 C를 이용하여 Prep HPLC로 직접 정제하여 백색 고체(18 mg, 45%)를 수득하였다, MS (+) ES: 526 (M+H)⁺.

[0480] 실시예 40

[0481] *N*-((4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메틸)아세트아미드의 제조



[0482]

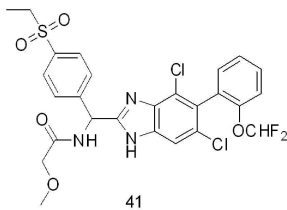


[0483]

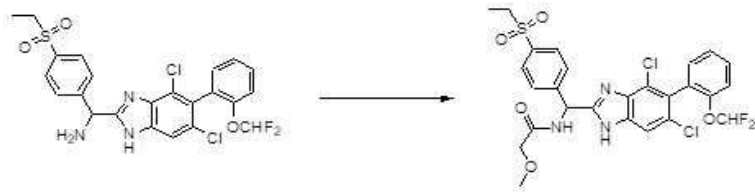
[0484] 아세트일 클로라이드 용액(DCM 중)(1 당량)을 (4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄아민(실시예 39)(4 mg, 0.0076 mmol)과 디클로로메탄(0.5 ml) 중 트리에틸 아민(1 당량)의 냉각된 용액(얼음물 수조)에 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후 디클로로메탄을 증발시켰다. 잔류물을 용리 시스템 C를 이용하여 Prep HPLC로 직접 분리하여 백색 고체(2.6 mg, 42%)를 수득하였다, MS (+) ES: 568 (M+H)⁺.

[0485] 실시예 41

[0486] *N*-((4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메틸)-2-메톡시아세트아미드의 제조



[0487]

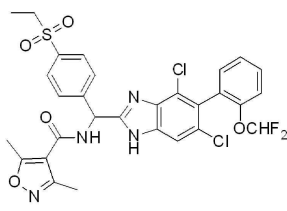


[0488]

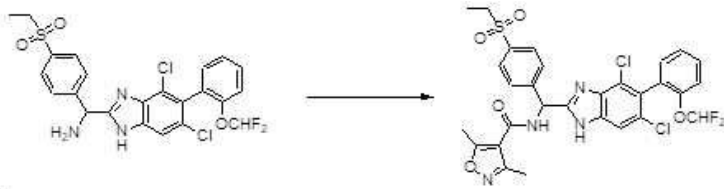
[0489] 실시예 40과 유사한 방법을 적용하여 백색 고체로서 생성물을 수득하였다, MS (+) ES: 598 (M+H)⁺.

[0490] 실시예 42

[0491] *N*-((4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메틸)-3,5-디메틸이소옥사졸-4-카복사마이드



[0492]

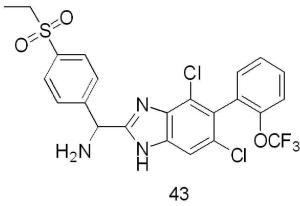


[0493]

[0494] 실시예 40과 유사한 방법을 적용하여 백색 고체로서 생성물을 수득하였다, MS (+) ES: 649 (M+H)⁺.

[0495] **실시예 43**

[0496] (4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄아민의 제조

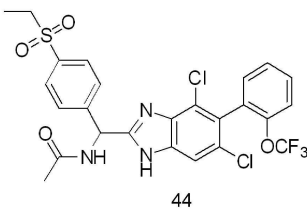


[0497]

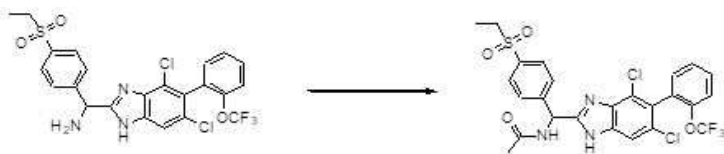
[0498] 실시예 39와 유사한 방법을 적용하여 백색 고체로서 생성물을 수득하였다, MS (+) ES: 544 (M+H)⁺.

[0499] **실시예 44**

[0500] *N*-((4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메틸)아세트아미드의 제조



[0501]

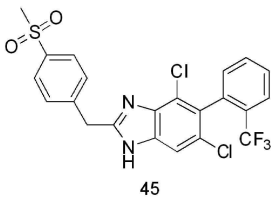


[0502]

[0503] 실시예 40과 유사한 방법을 적용하여 백색 고체로서 생성물을 수득하였다, MS (+) ES: 586 (M+H)⁺.

[0504] **실시예 45**

[0505] 4,6-디클로로-2-(4-(메틸설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



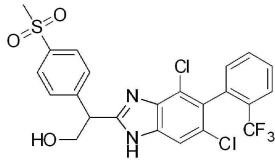
[0506]

[0507] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 499 (M+H)⁺.

[0508] **실시예 46**

[0509] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(메틸설포닐)페닐)에탄올의 제조

조



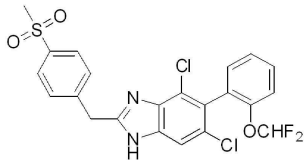
46

[0510]

[0511] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 529 (M+H)⁺.

[0512] **실시예 47**

[0513] 4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-(메틸설포닐)벤질)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸의 제조



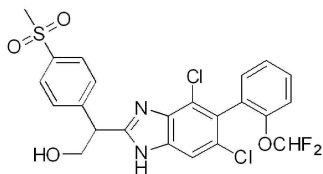
47

[0514]

[0515] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 28을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 497 (M+H)⁺.

[0516] **실시예 48**

[0517] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(4-(메틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



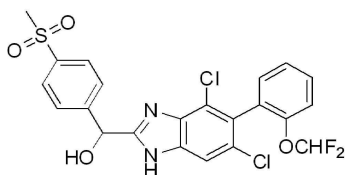
48

[0518]

[0519] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 29와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 527 (M+H)⁺.

[0520] **실시예 49**

[0521] (4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



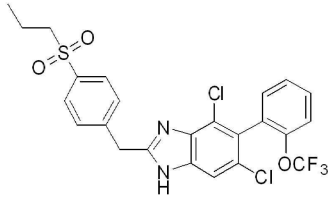
49

[0522]

[0523] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 30과 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 513 (M+H)⁺.

[0524] **실시예 50**

[0525] 4,6-디클로로-2-(4-(프로필설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



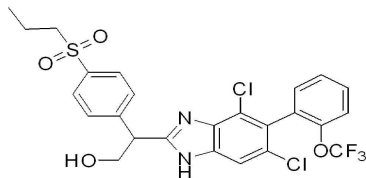
50

[0526]

이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 543 (M+H)⁺.

[0528] 실시예 51

[0529] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(프로필설포닐)페닐)에탄올의 제조



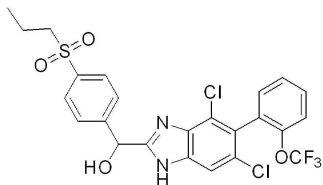
51

[0530]

[0531] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 6과 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 573 (M+H)⁺.

[0532] 실시예 52

[0533] (4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(프로필설포닐)페닐)메탄올의 제조



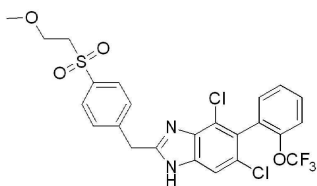
52

[0534]

[0535] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 7과 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

[0536] 실시예 53

[0537] 4,6-디클로로-2-(4-((2-메톡시에틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



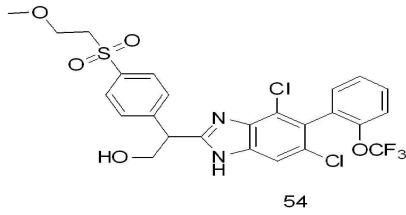
53

[0538]

[0539] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

[0540] 실시예 54

[0541] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((2-메톡시에틸)설폰닐)페닐)에탄올의 제조

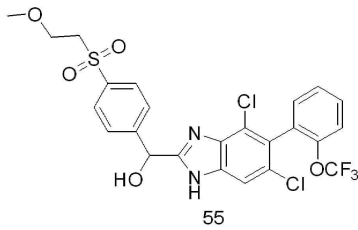


[0542]

[0543] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 6과 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 589 (M+H)⁺.

[0544] 실시예 55

[0545] (4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-((2-메톡시에틸)설폰닐)페닐)메탄올의 제조

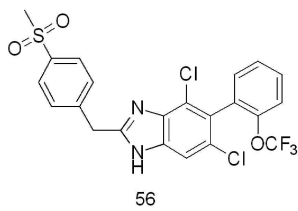


[0546]

[0547] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 7과 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 575 (M+H)⁺.

[0548] 실시예 56

[0549] 4,6-디클로로-2-(4-(메틸설폰닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조

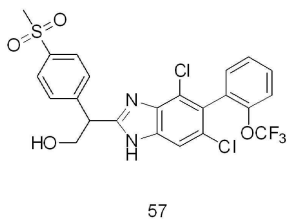


[0550]

[0551] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 515 (M+H)⁺.

[0552] 실시예 57

[0553] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(메틸설폰닐)페닐)에탄올의 제조



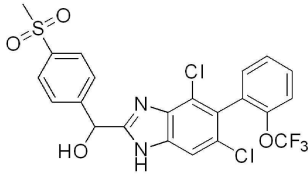
[0554]

[0555] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 6과 동일한 방법에 의해 제조하였다,

MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

[0556] 실시예 58

[0557] (4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



58

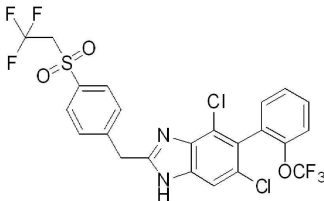
[0558]

[0559] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 7과 동일한 방법에 의해 제조하였다,

MS (+) ES: 531 (M+H)⁺.

[0560] 실시예 59

[0561] 4,6-디클로로-2-(4-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



59

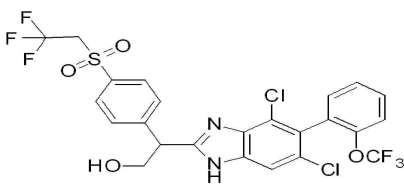
[0562]

[0563] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 1과 동일한 방법에 의해 제조하였다,

MS (+) ES: 583 (M+H)⁺.

[0564] 실시예 60

[0565] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)페닐)에탄올의 제조



60

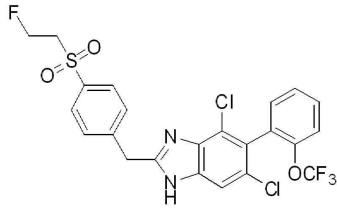
[0566]

[0567] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 6과 동일한 방법에 의해 제조하였다,

MS (+) ES: 613 (M+H)⁺.

[0568] 실시예 61

[0569] 4,6-디클로로-2-(4-((2-플루오로에틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



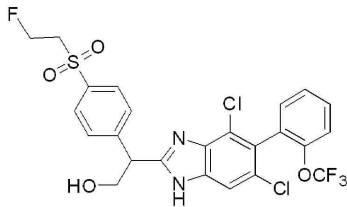
61

[0570]

[0571] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 547 (M+H)⁺.

[0572] **실시예 62**

[0573] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((2-플루오로에틸)설포닐)페닐)에탄올의 제조



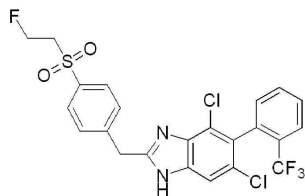
62

[0574]

[0575] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 577 (M+H)⁺.

[0576] **실시예 63**

[0577] 4,6-디클로로-2-(4-((2-플루오로에틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



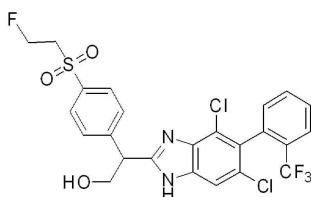
63

[0578]

[0579] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 531 (M+H)⁺.

[0580] **실시예 64**

[0581] 3-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((2-플루오로에틸)설포닐)페닐)에탄올의 제조



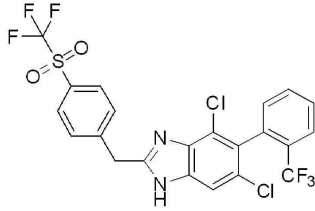
64

[0582]

[0583] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조였다, MS (+) ES: 561 (M+H)⁺.

[0584] 실시예 65

[0585] 4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(4-((트리플루오로메틸)설포닐)벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



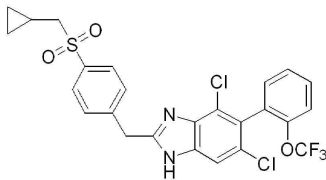
65

[0586]

[0587] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 553 (M+H)⁺.

[0588] 실시예 66

[0589] 4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



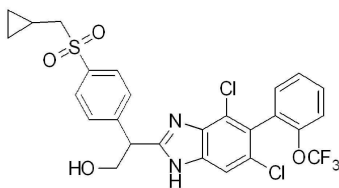
66

[0590]

[0591] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 555 (M+H)⁺.

[0592] 실시예 67

[0593] 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



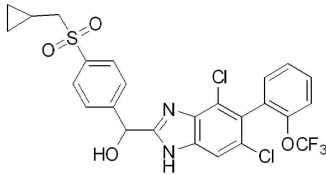
67

[0594]

[0595] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 585 (M+H)⁺.

[0596] 실시예 68

[0597] (4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올의 제조



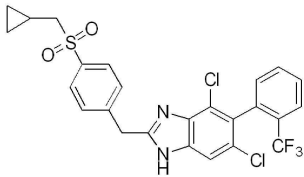
68

[0598]

[0599] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 571 (M+H)⁺.

[0600] **실시예 69**

[0601] 4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸의 제조



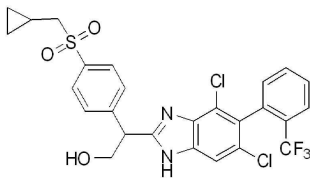
69

[0602]

[0603] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 539 (M+H)⁺.

[0604] **실시예 70**

[0605] 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



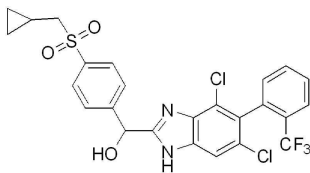
70

[0606]

[0607] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 569 (M+H)⁺.

[0608] **실시예 71**

[0609] (4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)메탄올의 제조



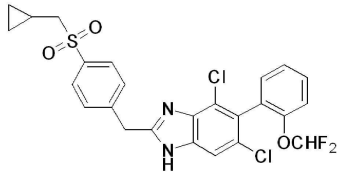
71

[0610]

[0611] 이 생성물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 555 (M+H)⁺.

[0612] 실시예 72

[0613] 4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)벤질)-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조

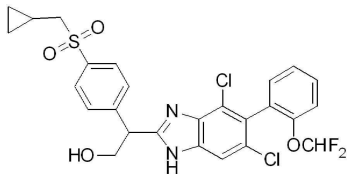


72

[0614] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 동일한 범위의 실시예 1을 사용하여 제조하였다, MS (+) ES: 537 (M+H)⁺.

[0616] 실시예 73

[0617] 2-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조

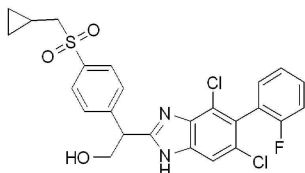


73

[0618] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 567 (M+H)⁺.

[0620] 실시예 74

[0621] 2-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-플루오로페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



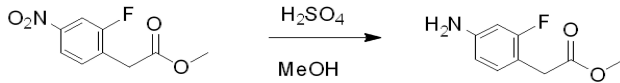
74

[0622] 이 화합물은 생성물을 백색 고체로서 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 519 (M+H)⁺.

[0624] 실시예 75

[0625] (4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-플루오로페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조

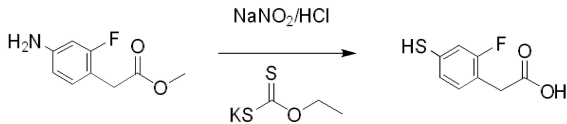
[0635] 제2 단계: 메틸 2-(4-아미노-2-플루오로페닐)아세테이트의 제조



[0636]

[0637] 50 ml의 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-(2-플루오로-4-니트로페닐)아세테이트(3.8 g, 0.018 mol)와 아세트산 에틸(30 ml)을 첨가하였다. 동일한 플라스크에 활성 탄소(0.5 g) 상의 10 퍼센트 팔라듐을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 가스(블래더를 사용) 분위기하에 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압하에 증발시켜 표제 화합물(2.8 g, 86%)을 수득하였다, MS (+) ES: 184 (M+H)⁺.

[0638] 제3 단계: 2-(2-플루오로-4-메르캅토페닐)아세트산의 제조



[0639]

[0640] 16 ml의 물 중 아질산나트륨 용액(1.06 g, 0.015 mol)을 50 ml의 물 중 메틸 2-(4-아미노-2-플루오로페닐)아세테이트와 3.8 ml의 진한 염산의 교반된 현탁액에 0°C에서 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 추가로 60분 동안 교반하였다. 그 다음, 이 차가운 디아조늄 염 용액을 실온에서 칼륨 0-에틸 카보노디티오에이트(2.8 g), 50 ml의 물 및 16 ml의 2 M 탄산나트륨 용액의 혼합물에 적가하고, 가스 발생(gas evolution)이 멈출 때까지 45°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, pH를 진한 염산을 이용하여 1로 조절하였다. 오일화된 잔토게네이트 에스테르를 에테르로 추출하였다. 용매를 증발시켜 암적색 액체 2-(4-(에톡시카보노티오일)틸리오)-2-플루오로페닐)아세트산 메틸 에스테르(3.5 g)를 수득하였다, MS (+) ES: 288 (M+H)⁺.

[0641]

위의 오일화된 생성물을 에탄올(10 ml)에 용해시키고, 물(10 ml) 중 KOH(1.8 g) 용액을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류로 가열하였다. 혼합물을 소량으로 농축시키고, 진한 HCl로 산성화시켰다. 생성물을 아세트산 에틸(10 ml × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO₄상에서 건조시키고, 고체를 여과하였다. 용매를 증발시켜 미정제 생성물(2.5 g, 89%)을 수득하였다, MS (+) ES: 187 (M+H)⁺.

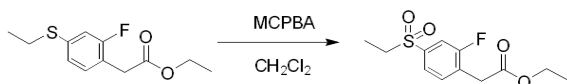
[0642] 제4 단계: 에틸 2-(4-에틸티오)-2-플루오로프로필)아세테이트의 제조



[0643]

[0644] 2-(2-플루오로-4-메르캅토페닐)아세트산(2.5 g, 0.013 mol)을 DMF(25 ml)에 용해시킨 후, 세슘 카보네이트(13.0 g, 0.039 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반한 후 요오드에탄(6g, 0.039 mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(20 ml)과 물(30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 용매를 증발 건조시켰다. 이 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오일(2.8 g, 86%)을 수득하였다, MS (+) ES: 243 (M+H)⁺.

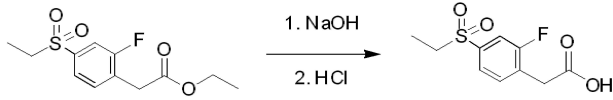
[0645] 제5 단계: 에틸 2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)아세테이트의 제조



[0646]

[0647] 에틸 2-(4-(에틸티오)-2-플루오로페닐)아세테이트(2.8 g, 0.012 mol)를 DCM(50 ml)에 용해시켰다. 용액을 얼음 수조를 이용하여 0°C로 냉각시켰다. MCPBA(6.0 g)를 소량씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 여과하여 고체를 제거하였다. 여과액을 포화 탄산나트륨 용액(30 ml × 2), 물(30 ml), 염수(30 ml)로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 화합물 에틸 2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)아세테이트(2.0 g, 64%)를 수득하였다, MS (+) ES: 275 (M+H)⁺.

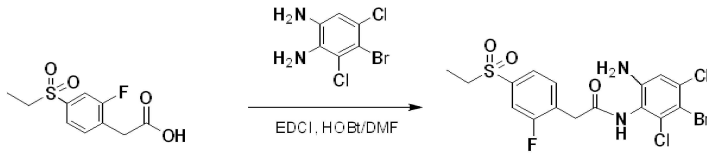
[0648] 제6 단계: 2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)아세트산의 제조



[0649]

[0650] 에탄올(30 ml) 중 에틸 2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)아세테이트(2.0 g, 7.3 mmol) 용액에 물(10 ml) 중 NaOH(1.0 g) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에탄올을 감압하에 제거하고, 20 mL의 물을 첨가하였다. 수 상을 6 M HCl을 이용하여 pH = 1로 조절한 다음, 아세트산 에틸(50 ml × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 ml)로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 농축하여 정지시 응고되는 오일(1.6 g, 90%)을 수득하였다, MS(+): ES: 247 (M+H)⁺.

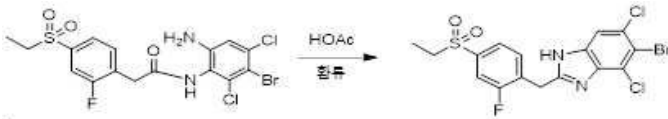
[0651] 제7 단계: N-(6-아미노-3-브로모-2,4-디클로로페닐)-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)아세트아미드의 제조



[0652]

[0653] 1-에틸-(3-(3-디메틸아미노)프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(1.0 g, 5 mmol)와 벤조트리아졸-1-올(0.7 g, 5 mmol)을 조금씩 4-브로모-3,5-디클로로벤젠-1,2-디아민(1.28 g, 5 mmol)과 DMF(10 ml) 중 2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)아세트산(실시예 93, 제6 단계, 1.23 g, 5 mmol)의 차가운 용액(얼음물 수조)으로 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 60분 동안 교반하고 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(50 ml)과 아세트산 에틸(50 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 희박색 고체를 남기고, 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 생성물(1.7 g, 70%)을 수득하였다, MS (+): ES: 484 (M+H)⁺.

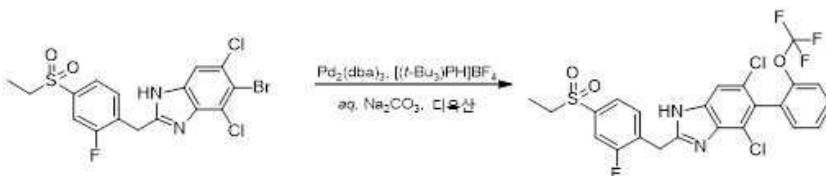
[0654] 제8 단계: 5-브로모-4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로벤질)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



[0655]

[0656] N-(6-아미노-3-브로모-2,4-디클로로페닐)-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)아세트아미드(제7 단계)(1.7 g, 3.5 mmol)를 아세트산(10 ml)과 혼합하고, 혼합물을 4시간 동안 100°C로 가열하고, 냉각하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 이 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 생성물(1.2 g, 73%)을 수득하였다, MS (+): ES: 466 (M+H)⁺.

[0657] 제9 단계: 4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



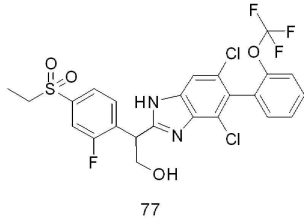
[0658]

[0659] 5-브로모-4,6-디클로로-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로벤질)-1H-벤조[d]이미다졸(제8 단계)(47 mg, 0.1 mmol), 2-트리플루오로메톡시페닐보론산(62 mg, 0.3 mmol), 트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(6 mg), 트리(tert-부틸)포스포늄테트라플루오로보로네이트(6 mg) 및 1,4- 디옥산(0.6 ml) 중 탄산나트륨(2 M 용액)의 혼합물을 탈기시키고, 마이크로파 조사하에 1시간 동안 100°C로 가열하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 ISCO 고체 카트리지에 직접 로딩하고, 헥산/아세트산 에틸로 플래싱하여 백색 고체 생성물(38 mg, 70% 수율)을

수득하였다, MS (+) ES: 547 (M+H)⁺.

[0660] 실시예 77

[0661] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)에탄올의 제조

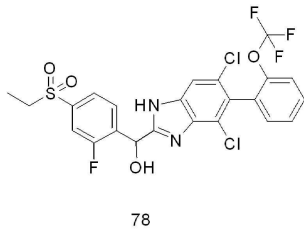


[0662]

[0663] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 577 (M+H)⁺.

[0664] 실시예 78

[0665] (4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)메탄올의 제조

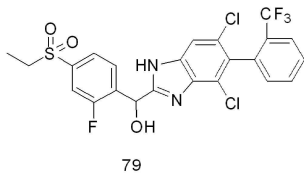


[0666]

[0667] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 563 (M+H)⁺.

[0668] 실시예 79

[0669] (4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)메탄올의 제조

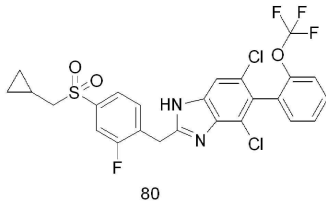


[0670]

[0671] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 547 (M+H)⁺.

[0672] 실시예 80

[0673] 4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)-2-플루오로벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조

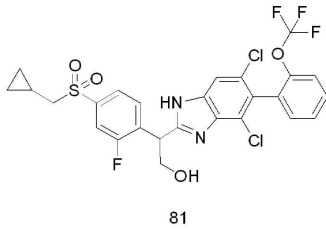


[0674]

[0675] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 76과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 573 (M+H)⁺.

[0676] **실시예 81**

[0677] 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)-2-플루오로페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조

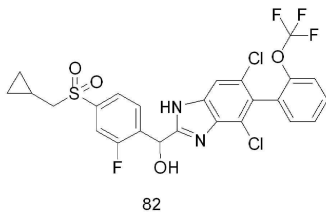


[0678]

[0679] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 603 (M+H)⁺.

[0680] **실시예 82**

[0681] (4-((사이클로프로필메틸)설포닐)-2-플루오로페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올의 제조

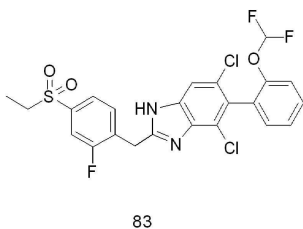


[0682]

[0683] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 589 (M+H)⁺.

[0684] **실시예 83**

[0685] 4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로벤질)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조

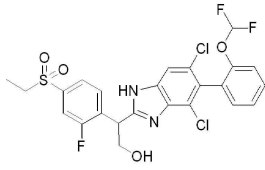


[0686]

[0687] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 제9 단계의 2-트리플루오로메톡시페닐보론산 대신 2-디플루오로페닐보론산을 사용하여 본질적으로 실시예 76과 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 529 (M+H)⁺.

[0688] **실시예 84**

[0689] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)에탄올의 제조



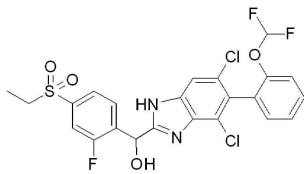
84

[0690]

[0691] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다.
MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

[0692] **실시예 85**

[0693] (4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)메탄올의 제조



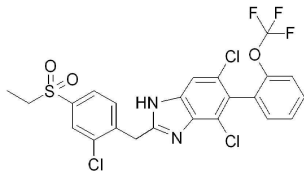
85

[0694]

[0695] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다.
MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

[0696] **실시예 86**

[0697] 4,6-디클로로-2-(2-클로로-4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



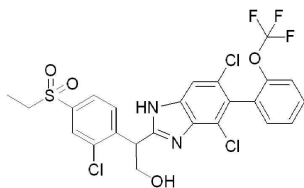
86

[0698]

[0699] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 76과 유사한 방법에 의해 제조하였다.
MS (+) ES: 563 (M+H)⁺.

[0700] **실시예 87**

[0701] 2-(2-클로로-4-(에틸설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



87

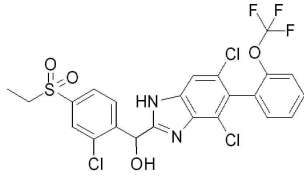
[0702]

[0703] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

MS (+) ES: 593 (M+H)⁺.

[0704] **실시예 88**

[0705] (2-클로로-4-(에틸설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올의 제조



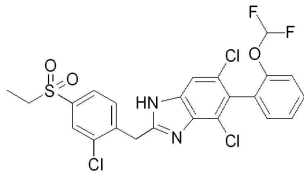
88

[0706]

[0707] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 579 (M+H)⁺.

[0708] **실시예 89**

[0709] 4,6-디클로로-2-(2-클로로-4-(에틸설포닐)벤질)-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



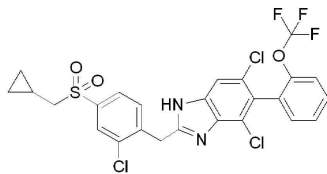
89

[0710]

[0711] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 76과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

[0712] **실시예 90**

[0713] 4,6-디클로로-2-(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



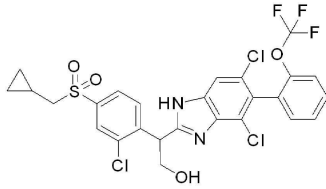
90

[0714]

[0715] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 76과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 589 (M+H)⁺.

[0716] **실시예 91**

[0717] 2-(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



91

[0718]

[0719]

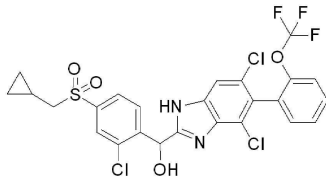
이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 619 (M+H)⁺.

[0720]

실시예 92

[0721]

(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올의 제조



92

[0722]

[0723]

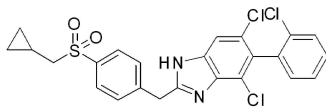
이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 605 (M+H)⁺.

[0724]

실시예 93

[0725]

4,6-디클로로-5-(2-클로로페닐)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



93

[0726]

[0727]

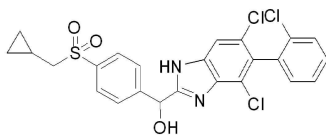
이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 76과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 505 (M+H)⁺.

[0728]

실시예 94

[0729]

(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-클로로페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올의 제조



94

[0730]

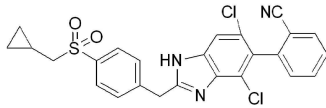
[0731]

이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 521 (M+H)⁺.

[0732]

실시예 95

[0733] 2-(4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)벤조니트릴의 제조



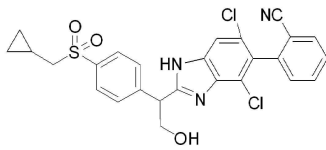
95

[0734]

[0735] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 76과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 496 (M+H)⁺.

[0736] **실시예 96**

[0737] 2-(4,6-디클로로-2-(1-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)벤조니트릴의 제조



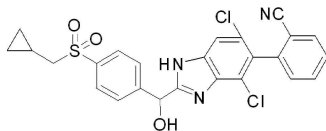
96

[0738]

[0739] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 526 (M+H)⁺.

[0740] **실시예 97**

[0741] 2-(4,6-디클로로-2-((4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)(하이드록시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)벤조니트릴의 제조



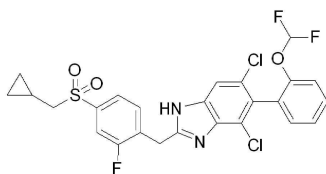
97

[0742]

[0743] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 512 (M+H)⁺.

[0744] **실시예 98**

[0745] 4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)-2-플루오로벤질)-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



98

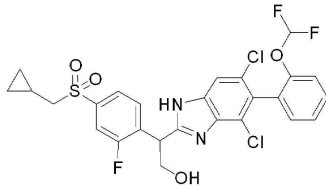
[0746]

[0747] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 76과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 555 (M+H)⁺.

[0748] **실시예 99**

[0749] 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)-2-플루오로페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조

[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



99

[0750]

[0751]

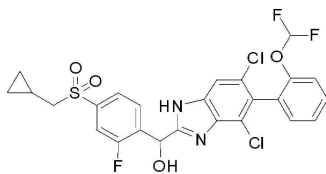
이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 585 (M+H)⁺.

[0752]

실시예 100

[0753]

(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)-2-플루오로페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



100

[0754]

[0755]

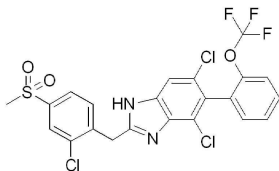
이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 571 (M+H)⁺.

[0756]

실시예 101

[0757]

4,6-디클로로-2-(2-클로로-4-(메틸설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



101

[0758]

[0759]

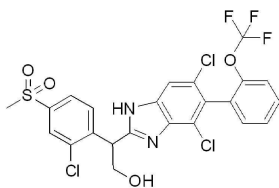
이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 76과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 549 (M+H)⁺.

[0760]

실시예 102

[0761]

2-(2-클로로-4-(메틸설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



102

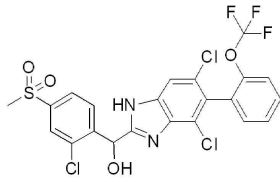
[0762]

[0763]

이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 579 (M+H)⁺.

[0764] 실시예 103

[0765] (2-클로로-4-(메틸설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올의 제조



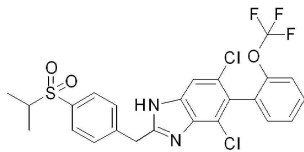
103

[0766]

[0767] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 565 (M+H)⁺.

[0768] 실시예 104

[0769] 4,6-디클로로-2-(4-(이소프로필설포닐)벤질)-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



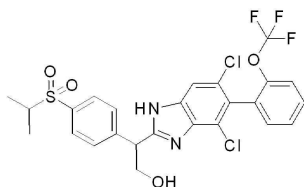
104

[0770]

[0771] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 76과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 543 (M+H)⁺.

[0772] 실시예 105

[0773] 2-(4-(이소-프로필)설포닐)페닐)-2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



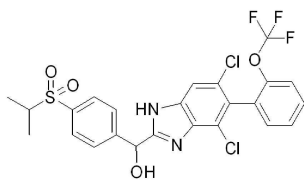
105

[0774]

[0775] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 573 (M+H)⁺.

[0776] 실시예 106

[0777] (4-(이소-프로필)설포닐)페닐)(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올의 제조



106

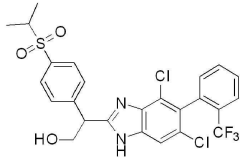
[0778]

[0779] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다,

MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

[0780] 실시예 107

[0781] 2-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((이소프로필설포닐)페닐)에탄올의 제조



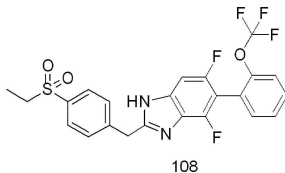
107

[0782]

[0783] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 557 (M+H)⁺.

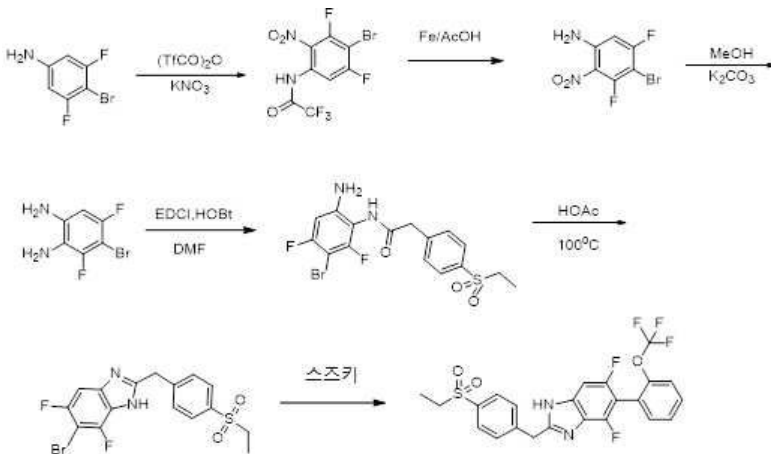
[0784] 실시예 108

[0785] 2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



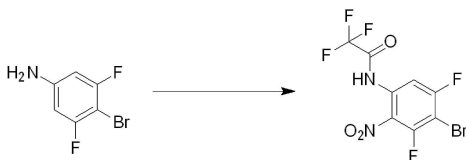
108

[0786]



[0787]

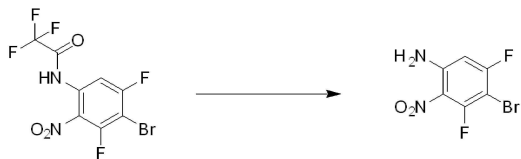
[0788] 제1 단계: *N*-(4-브로모-3,5-디플루오로-2-니트로페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드의 제조



[0789]

[0790] KNO₃을 트리플루오로아세트산 무수물(10 ml) 중 4-브로모-3,5-디플루오로아닐린(2 g, 0.01 mol)의 차가운(얼음-물) 용액에 한 번에(in one portion) 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 실온으로 가온하였다. 용매를 증발 건조시키고, 잔류물을 아세트산 에틸로 처리하고, 포화 중탄산나트륨 용액, 물로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 용매를 증발시켰다. 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체(1.8 g, 51%)를 수득하였다, MS (+) ES: 349 (M+H)⁺.

[0791] 제2 단계: 4-브로모-3,5-디플루오로-2-니트로아닐린의 제조



[0792]

[0793] K₂CO₃(0.95 g, 6.9 mmol)와 메탄올(20 ml) 중 *N*-(4-브로모-3,5-디플루오로-2-니트로페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(2 g, 5.7 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 50℃로 가열하였다. 냉각 후, 물(50 ml)을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 완전히 세척하고, 진공하에 건조시켜 회백색 고체(1.4 g, 98%)로서 생성물을 수득하고, 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다, MS (+) ES: 253 (M+H)⁺.

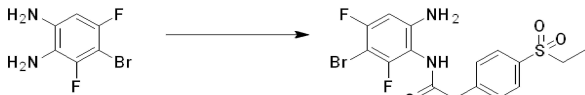
[0794] 제3 단계: 4-브로모-3,5-디플루오로벤젠-1,2-디아민의 제조



[0795]

[0796] AcOH(50 ml)와 EtOH(100 ml)의 교반된 혼합물에 4-브로모-3,5-디플루오로-2-니트로아닐린(2.5 g, 0.01 mol)과 철 분말(4.4 g, 0.08 mol)을 현탁시켰다. 반응물을 천천히 가열하여 환류시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 디에틸 에테르(50 ml)와 물(50 ml)을 첨가하였다. 탄산나트륨을 첨가하여 용액을 조심스럽게 중화시켰다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃(2×30 ml), H₂O(2×30 ml) 및 염수(1×30 ml)로 세척한 후, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물(1.6 g, 71%)을 수득하였다, MS (+) ES: 223 (M+H)⁺.

[0797] 제4 단계: *N*-(6-아미노-3-브로모-2,4-디플루오로페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드의 제조



[0798]

[0799] 1-에틸-(3-(3-디메틸아미노)프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(2.0 g, 0.01mol)와 벤조트리아졸-1-올(1.35 g, 0.01mol)을 30분에 걸쳐 4-브로모-3,5-디플루오로벤젠-1,2-디아민(2.2 g, 0.01 mol)과 DMF(10 ml) 중 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트산(실시예 1, 제3 단계, 2.28 g, 0.01 mol)의 차가운 용액(얼음-물 수조)에 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 0 ~ 5℃에서 60분 동안 교반한 후, 밤새 교반하면서 실온으로 가온하였다. 혼합물을 물(50 ml)과 아세트산 에틸(50 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 회백색 고체를 남기고, 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 생성물(3.5 g, 80%)을 수득하였다, MS (+) ES: 433 (M+H)⁺.

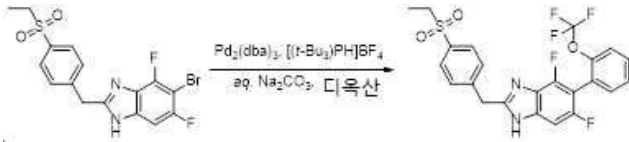
[0800] 제5 단계: 5-브로모-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



[0801]

[0802] *N*-(6-아미노-3-브로모-2,4-디플루오로페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드(제4 단계)(3.5 g, 0.0075 mol)를 아세트산(25 ml)과 혼합하고, 혼합물을 4시간 동안 100℃로 가열하고, 냉각시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 이 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 생성물(2.8 g, 85%)을 수득하였다, MS (+) ES: 415 (M+H)⁺.

[0803] 제6 단계: 2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조

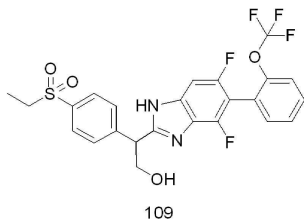


[0804]

[0805] 5-브로모-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸(42 mg, 0.1 mmol), 2-트리플루오로메톡시페닐보론산(62 mg, 0.003 mol), 트리스-(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(6 mg), 트리(tert-부틸)포스포늄 테트라플루오로보로네이트(6 mg) 및 1,4-디옥산 중 탄산나트륨(2 M 용액, 0.2 ml)의 혼합물을 탈기시키고, 밀봉하고 마이크로파 조사하에 1시간 동안 100°C로 가열하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 고체 카트리지에 직접 로딩하고, 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피하여 백색 고체 생성물(34 mg)을 수득하였다, MS (+) ES: 497 (M+H)⁺.

[0806] **실시예 109**

[0807] 2-(4,6-디플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조

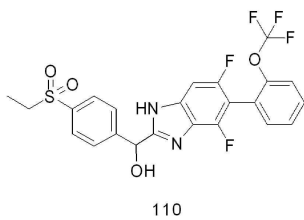


[0808]

[0809] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 527 (M+H)⁺.

[0810] **실시예 110**

[0811] (4,6-디플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조

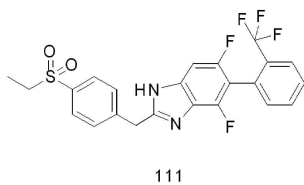


[0812]

[0813] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 513 (M+H)⁺.

[0814] **실시예 111**

[0815] 2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디플루오로-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조

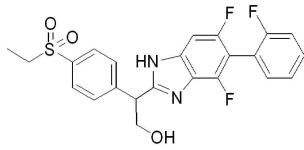


[0816]

[0817] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 제6 단계의 2-트리플루오로메톡시페닐보론산 대신 2-트리플루오로메틸페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 실시예 91과 동일한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 481 (M+H)⁺.

[0818] 실시예 112

[0819] 2-(4,6-디플루오로-5-(2-플루오로페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



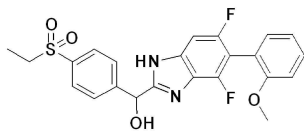
112

[0820]

[0821] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 92와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 461 (M+H)⁺.

[0822] 실시예 113

[0823] (4,6-디플루오로-5-(2-메톡시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)(4-(에틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



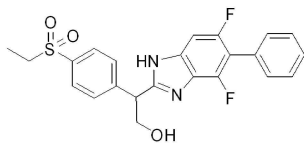
113

[0824]

[0825] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 93과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 459 (M+H)⁺.

[0826] 실시예 114

[0827] 2-(4,6-디플루오로-5-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



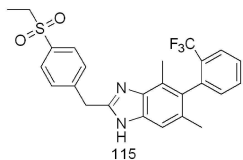
114

[0828]

[0829] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 92와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 443 (M+H)⁺.

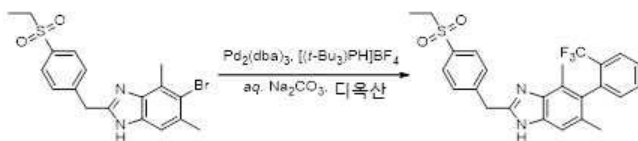
[0830] 실시예 115

[0831] 2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디메틸-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



115

[0832]

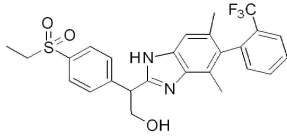


[0833]

[0834] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 108에 기재된 것과 동일한 절차에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 473 (M+H)⁺.

[0835] 실시예 116

[0836] 2-(4,6-디메틸-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



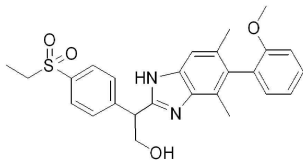
116

[0837]

[0838] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 503 (M+H)⁺.

[0839] **실시예 117**

[0840] 2-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-(5-(2-메톡시페닐)-4,6-디메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



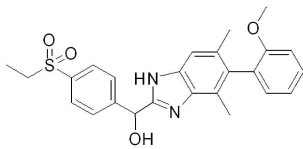
117

[0841]

[0842] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 77과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 465 (M+H)⁺.

[0843] **실시예 118**

[0844] (4-(에틸설포닐)페닐)(5-(2-메톡시페닐)-4,6-디메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올의 제조



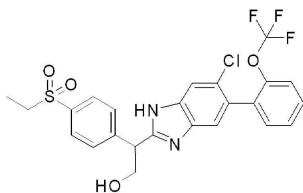
118

[0845]

[0846] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 78과 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 451 (M+H)⁺.

[0847] **실시예 119**

[0848] 2-(6-클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조



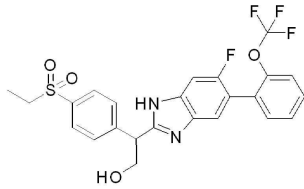
119

[0849]

[0850] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 525 (M+H)⁺.

[0851] **실시예 120**

[0852] 2-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-(6-플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



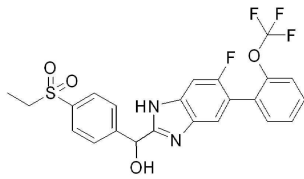
120

[0853]

[0854] 이 화합물을 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 4와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 509 (M+H)⁺.

[0855] **실시예 121**

[0856] (4-(에틸설포닐)페닐)(6-플루오로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)메탄올의 제조



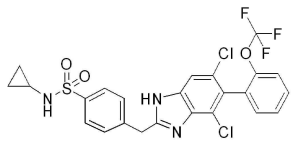
121

[0857]

[0858] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 495 (M+H)⁺.

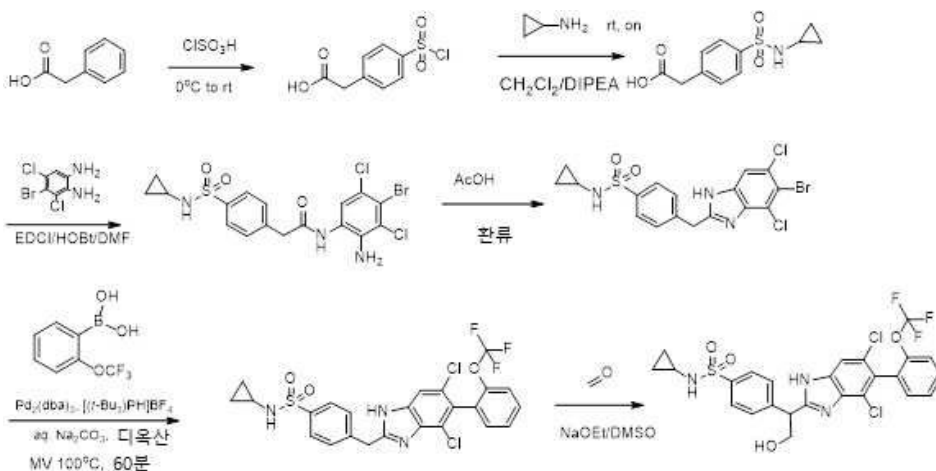
[0859] **실시예 122**

[0860] *N*-사이클로프로필-4-((4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)메틸)벤젠설포나미드의 제조



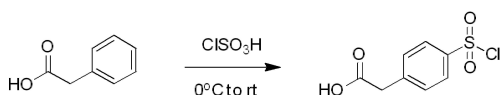
122

[0861]



[0862]

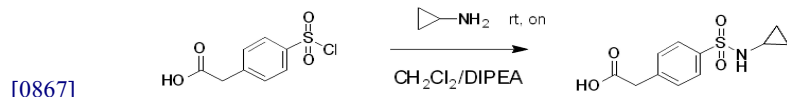
[0863] 제1 단계: 2-(4-(클로로설포닐)페닐)아세트산의 제조



[0864]

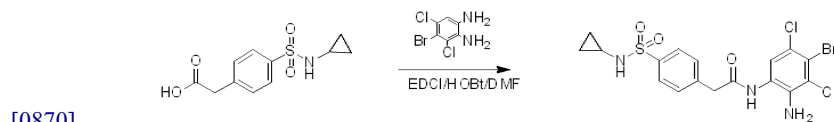
[0865] 클로로설폰산(35 ml)에 2-페닐아세트산(5 g, 36.724 mmol)을 0°C에서 적하하고, 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 밤새 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 천천히 0°C로 냉각시키고, 얼음위에 조심스럽게 부었다. 생성된 고체를 아세트산 에틸(3×10 mL)로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켜 희박색 고체를 남겨 표적 화합물(6.8 g, 78%)을 수득하였다, MS (+) ES: 235 (M+H)⁺.

[0866] 제2 단계: 2-(4-(N-사이클로프로필설폰아미노)페닐)아세트산의 제조



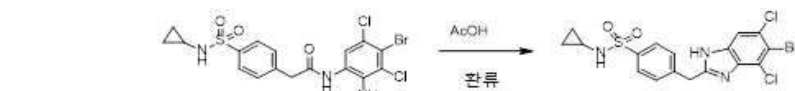
[0868] 2-(4-(클로로설폰)페닐)아세트산(234 mg, 1.0 mmol)과 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 *i*-Pr₂NEt(0.52 mL, 2.86 mmol)의 교반된 용액에 사이클로프로필아민(0.076 mL, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, EtOAc(80 mL)로 희석하고, 5% 수성 HCl(2×10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 점착성 고체로서 생성물(180 mg, 70%)을 수득하였다, MS (+) ES: 256 (M+H)⁺.

[0869] 제3 단계: N-(2-아미노-4-브로모-3,5-디클로로페닐)-2-(4-(N-사이클로프로필설폰아미노)페닐)아세트아미드의 제조



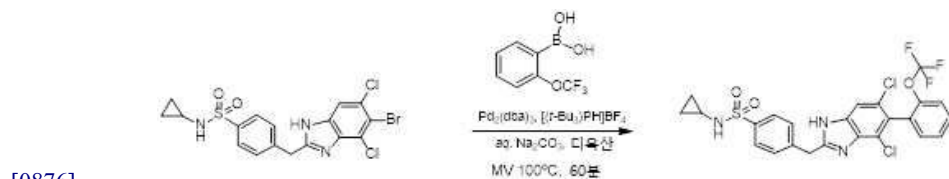
[0871] DMF 중 2-(4-(N-사이클로프로필설폰아미노)페닐)아세트산(225 mg, 1 mmol)에 0°C에서 4-브로모-3,5-디클로로벤젠-1,2-디아민(255 mg, 1 mmol), HOBt(135 mg, 1mmol), 트리에틸아민(202 mg, 2 mmol)을 첨가한 후 EDCI(191 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 실온에 이르게 하고, 밤새 교반하였다. 반응 용액을 아세트산 에틸(15 ml)과 물(15 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 황갈색(tan) 고체(490 mg, 99% 수율)를 남기고, 이를 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다, MS (+) ES: 492 (M+H)⁺.

[0872] 제4 단계: 4-((5-브로모-4,6-디클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-N-에틸벤젠설폰아미드의 제조



[0874] 아세트산(5 ml) 중 N-(2-아미노-4-브로모-3,5-디클로로페닐)-2-(4-(N-사이클로프로필설폰아미노)페닐)아세트아미드(490 mg, 1 mmol)를 3시간 동안 80°C로 가열하였다. 냉각 후, 용매를 증발 건조시키고, 아세트산 에틸(910 ml)에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 아세트산 에틸을 증발시켜 고체를 남기고, 용매 헥산/아세트산 에틸(10% MeOH 함유)을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 생성물(288 mg, 60% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 474 (M+H)⁺.

[0875] 제5 단계: N-사이클로프로필-4-((4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)벤젠설폰아미드의 제조(실시예 164)



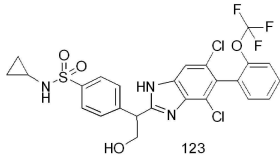
[0877] 4-((5-브로모-4,6-디클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-N-사이클로프로필벤젠설폰아미드(제4 단계)(238 mg, 0.5 mmol), 2-트리플루오로메톡시페닐보론산(308 mg, 1.5 mmol), 트리스-(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(24 mg), 트리(tert-부틸)포스포늄테트라플루오로보로네이트(24 mg) 및 1,4-디옥산(2.5 ml) 중 탄산나트륨(1 ml, 2

M 용액)의 혼합물을 탈기시키고, 밀봉하여 마이크로파 조사하에 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 ISCO 고체 카트리지에 직접 로딩하고, 헥산/아세트산 에틸로 플래싱하여 백색 고체 생성물 83 mg(30% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 556 (M+H)⁺.

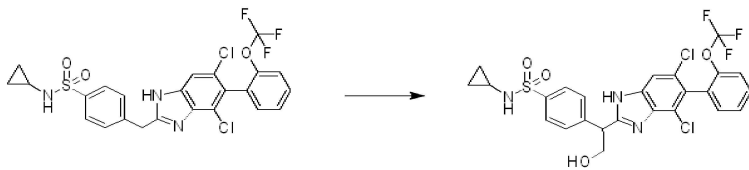
[0878] 실시예 123

[0879] *N*-사이클로프로필-4-(1-(4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-하이드록시메틸)벤젠설포나미드의 제조

[0880]



[0881]

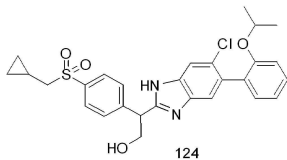


[0882] DMSO(0.05 ml) 중 *N*-사이클로프로필-4-((4,6-디클로로-5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)벤젠설포나미드(5.7 mg, 0.01 mmol)에 파라포름알데하이드(0.6 mg, 0.02 mmol)를 첨가한 후, 실온에서 나트륨 에톡사이드(1.3 mg, 0.002 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 교반하고, 용리 시스템 C를 이용하여 Prep HPLC로 직접 정제하여 백색 고체로서 생성물 3.8 mg(66% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 586 (M+H)⁺.

[0883] 실시예 124

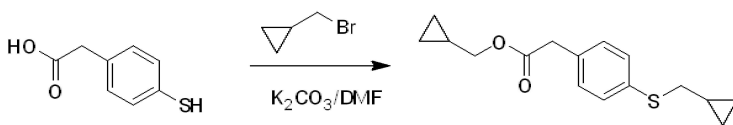
[0884] 2-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄올의 제조

[0885]



[0886] 제1 단계: 사이클로프로필메틸 2-(4-((사이클로프로필메틸)티오)페닐)아세테이트의 제조

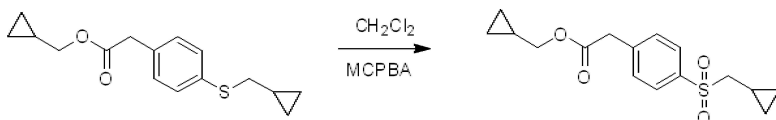
[0887]



[0888] *N,N*-디메틸포름아미드(DMF)(20 ml) 중 (4-메르캅토펜일)아세트산(3.4 g, 0.02 mol)의 용액에 K₂CO₃(11 g, 0.08 mol)와 (브로모메틸)사이클로프로판(8.1 g, 0.06 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2.5 시간 후, 시작 물질이 완전히 소비 소모되었다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(30 ml)과 물(30 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 물(30 ml) 및 염수(20 ml)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 원하는 생성물을 수득하였다, MS (+) ES: 277 (M+H)⁺.

[0889] 제2 단계: 사이클로프로필메틸 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세테이트의 제조

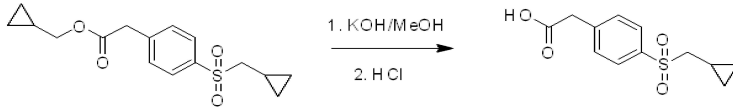
[0890]



[0891] 250 ml의 둥근 바닥 플라스크에 사이클로프로필메틸 2-(4-((사이클로프로필메틸)티오)페닐)아세테이트(6.76 g,

0.0245 mol)와 디클로로메탄(82.5 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 동일한 플라스크에 *m*-클로로퍼벤조산(12.6 g, 0.073 mol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 물로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 3번 세척한 후 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물을 수득하였다, MS (+) ES: 309 (M+H)⁺.

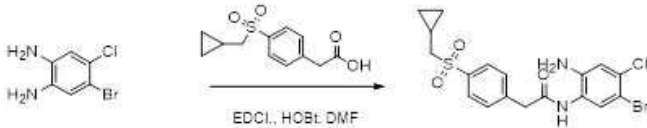
[0892] 제3 단계: 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트산의 제조



[0893]

[0894] 50 mL의 둥근 바닥 플라스크에 사이클로프로필메틸 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세테이트(3.08 g, 0.01 mol)와 에탄올(18 ml)을 첨가하였다. 동일한 플라스크에, 물 중 수산화나트륨 용액(1.42 g, 18 ml의 물 중 0.0355 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 1 N HCl을 이용하여 pH 5.0으로 산성화시키고, 아세트산 에틸(15 ml×3)로 추출하였다. 유기 층을 분리하여 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 정지시 응고되는 무색 오일로서 표제 화합물(85%)을 수득하였다, MS (+) ES: 255 (M+H)⁺.

[0895] 제4 단계: *N*-(2-아미노-5-브로모-4-클로로페닐)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트아미드의 제조



[0896]

[0897] 1-에틸-(3-(3-디메틸아미노)프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(2.0 g, 0.01 mol)와 하이드록시벤조트리아졸-1-올(1.35 g, 0.01 mol)을 30분에 걸쳐 4-브로모-5-클로로벤젠-1,2-디아민(2.21 g, 0.01 mol)과 DMF(10 ml) 중 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트산(제3 단계, 2.54 g, 0.01 mol)의 차가운 용액(얼음물 수조)에 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 6-분 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(50 ml)과 아세트산 에틸(50 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 회백색 고체를 남기고, 이를 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체로서 생성물(75%)을 수득하였다, MS (+) ES: 457 (M+H)⁺.

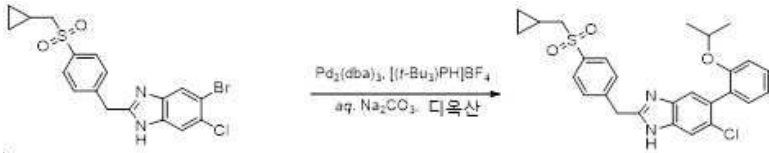
[0898] 제5 단계: 5-브로모-6-클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



[0899]

[0900] *N*-(2-아미노-5-브로모-4-클로로페닐)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트아미드(제4 단계)(3.42 g, 7.5 mmol)를 아세트산(25 ml)과 혼합하고, 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열하고 냉각하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 이 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 생성물 2.6 g(80%)을 수득하였다, MS (+) ES: 439 (M+H)⁺.

[0901] 제6 단계: 6-클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-이소프로폭시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



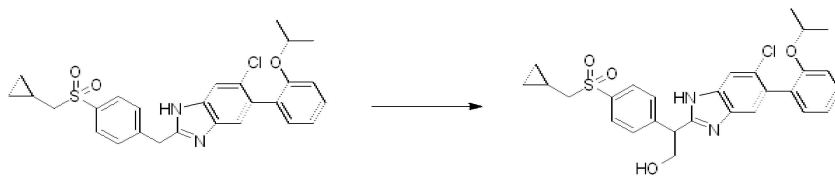
[0902]

[0903]

5-브로모-6-클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸(제5 단계)(439 mg, 1 mmol), (2-이소프로폭시페닐)보론산(495 mg, 3 mmol), 트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(60 mg) 및 1,4-디옥산(8 ml) 중 탄산나트륨(2 ml, 2 M 용액)의 혼합물을 탈기시키고, 밀봉하고 마이크로파 조사하에 60분 동안 100℃로 가열하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 DCM에 직접 취하고, ISCO 고체 카트리지에 로딩하고, 헥산/아세트산 에틸로 플래싱하여 백색 고체 355 mg(72% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 495 (M+H)⁺.

[0904]

제7 단계: 2-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄올의 제조



[0905]

[0906]

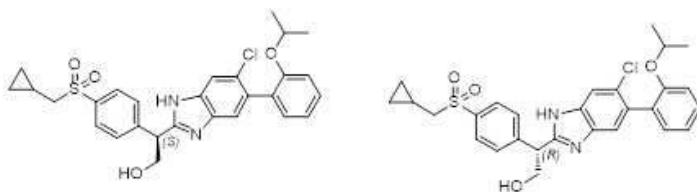
6-클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸(49.5 mg, 0.1 mmol)을 1 ml 무수 DMSO에 용해시키고, 파라포름알데하이드(6 mg, 0.2 mmol)를 교반하면서 첨가한 후, 나트륨 에톡사이드 분말(12 mg, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다(완료를 위해 LCMS 체크). 그런 다음, 혼합물을 EtOAc(10 ml)로 처리하고, 포화 NH₄Cl 용액으로 세척한 후 물로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조시켰다. 생성물을 헥산/EtOAc(MeOH 중 10% 2 N NH₃)를 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 37 mg(70% 수율 실시예 124)을 수득하였다, MS (+) ES: 525 (M+H)⁺.

[0907]

실시예 124-1 및 124-2

[0908]

(S)-2-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄올(실시예 124-1) 및 (R)-2-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄올(실시예 124-2)의 제조



[0909]

[0910]

실시예 124를 키랄성으로 분리하고(분리 조건: Dasail 20*200 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 1:4(v/v); 유속: 30 mL/분), 상응하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(400 mg, 400 mg)을 수득하였다.

[0911]

단일 구조 화합물(짧은 머무름 시간)

[0912]

MS (+) ES: 525 (M+H)⁺

[0913]

키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 6.296분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OZ Phenomenex Lux Cellulose-2 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 3:2(v/v));

[0914]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.53 (s, 1H), 7.87 (d, 8.0 Hz, 2 H), 7.71 (s, 0.6 H) (벤조이미다졸 호변이성 에 기인함), 7.67 (d, 12.0 Hz, 2 H), 7.57 (s, 0.4 H), 7.43 (s, 0.48 H), 7.34(t, 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (s, 0.44 H), 7.16-7.11 (m, 1 H), 7.08 (d, 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (t, 8.0 Hz, 1 H), 5.16 (t, 4.0 Hz, 1 H), 4.59-4.43 (m, 2 H), 4.29-4.15 (m, 1 H), 4.06-3.95 (m, 1 H), 3.23 (d, 8.0 Hz, 2H), 1.12 (d, 4.0 Hz, 6 H),

0.89-0.75 (m, 1 H), 0.49-0.39 (m, 2 H), 0.18-0.09 (m, 2 H).

[0915] 단일 구조 화합물(긴 머무름 시간)

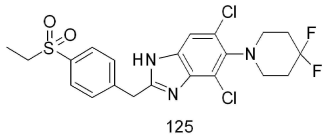
[0916] MS (+) ES: 525 (M+H)⁺

[0917] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 11.837분, 키랄 순도: 98.875%(크로마토그래피 컬럼: OZ Phenomenex Lux Cellulose-2 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 3:2(v/v));

[0918] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.53 (s, 1H), 7.87 (d, 8.0 Hz, 2 H), 7.71 (s, 0.6 H) (벤조이미다졸 호변이성 에 기인함), 7.67 (d, 12.0 Hz, 2 H), 7.57 (s, 0.4 H), 7.43 (s, 0.48 H), 7.34(t, 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (s, 0.44 H), 7.16-7.11 (m, 1 H), 7.08 (d, 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (t, 8.0 Hz, 1 H), 5.16 (t, 4.0 Hz, 1 H), 4.59-4.43 (m, 2 H), 4.29-4.15 (m, 1 H), 4.06-3.95 (m, 1 H), 3.23 (d, 8.0 Hz, 2H), 1.12 (d, 4.0 Hz, 6 H), 0.89-0.75 (m, 1 H), 0.49-0.39 (m, 2 H), 0.18-0.09 (m, 2 H).

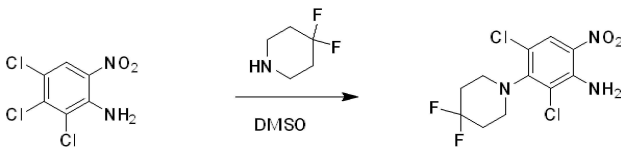
[0919] 실시예 125

[0920] 4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



[0921]

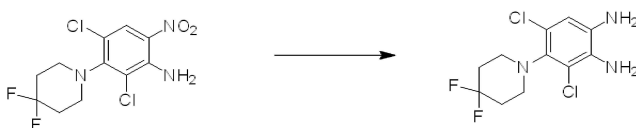
[0922] 제1 단계: 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로아닐린의 제조



[0923]

[0924] 2,3,4-트리클로로-6-니트로아닐린(241 mg, 1 mmol), 4,4-디플루오로피페리딘(190 mg, 1.2 mmol) 및 8 ml DMSO 중 DIEA(390 mg, 3 mmol)의 혼합물을 밀봉된 용기에서 밤새 108°C로 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물(30 ml)과 에틸 아세테이트(10 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 헥산/아세트산 에틸로 직접 플래싱하여 황색 고체 280 mg(수율 85%)을 수득하였다, MS (+) ES: 326 (M+H)⁺.

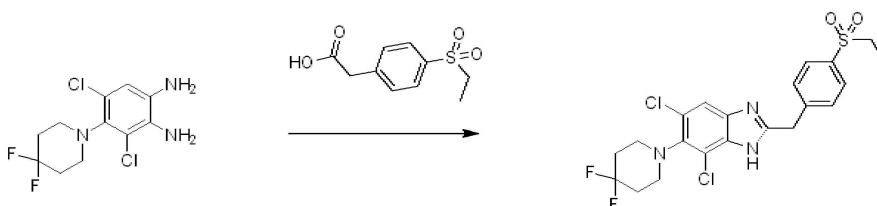
[0925] 제2 단계: 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민의 제조



[0926]

[0927] 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로아닐린(200 mg, 0.68 mmol)과 15 ml 메탄올 중 Pd/C(20 mg)의 혼합물을 질소 풍선으로 2시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 증발시켜 황갈색 잔류물을 남기고, 이를 헥산/아세트산 에틸로 직접 플래싱하여 오일 생성물 120 mg(수율 66%)을 수득하였다, (MS (+) ES: 296 (M+H)⁺.

[0928] 제3 단계: 4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-2-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조

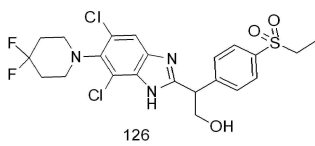


[0929]

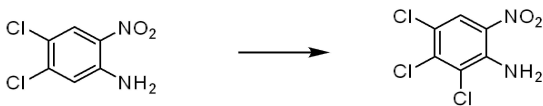
[0930] 1-에틸-(3-(3-디메틸아미노)프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(20 mg, 0.1 mmol)와 하이드록시벤조트리아졸-1-올(13.5 mg, 0.1 mmol)을 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민(29.6 mg, 0.1 mmol)과 DMF(1 ml) 중 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트산(22.8 mg, 0.01 mmol)의 차가운 용액(얼음물 수조)에 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 교반하고, 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(50 ml)과 아세트산 에틸(50 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 희백색 고체를 남기고, 이를 아세트산(1 ml)과 혼합하였다. 혼합물을 2시간 동안 80℃로 가열하고 냉각시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 이 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 생성물 26 mg(60%)을 수득하였다, MS (+) ES: 488 (M+H)⁺.

[0931] 실시예 126

[0932] 2-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조

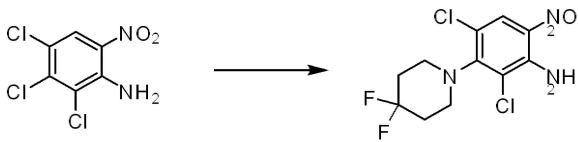


[0933] 제1 단계: 2,3,4-트리클로로-6-니트로벤젠아민의 제조



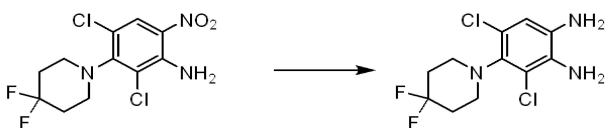
[0936] 250 mL의 DMF 중 4,5-디클로로-2-니트로벤젠아민(30 g, 145 mmol)과 N-클로로숙신이미드(24.2 g, 181.2 mmol)의 현탁액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 얼음 냉각수(1 ml)에 부었다. 형성된 침전물을 여과로 수집하였다. 디클로로메탄에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 농축하여 밝은 황색 고체로서 2,3,4-트리클로로-6-니트로벤젠아민(34.2 g, 97.5% 수율)을 수득하였다.

[0937] 제2 단계: 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤젠아민의 제조



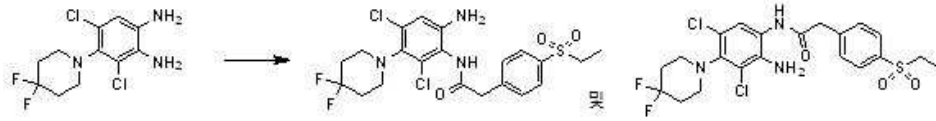
[0939] 20 mL의 DMF 중 2,3,4-트리클로로-6-니트로벤젠아민(5 g, 20.7 mmol), N,N-디이소프로필 에틸아민(11.8 mL, 62.1 mmol)과 4,4-디플루오로피페리딘(3.8 g, 31.06 mmol)의 용액을 주말에 걸쳐 105℃에서 교반하였다. 반응 용액을 20 g의 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼에 로딩하고, 헥산 중 30% 아세트산 에틸로 용리하여 밝은 황색 고체로서 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤젠아민(4.72 g, 70.0% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: :326(M+H)⁺.

[0940] 제3 단계: 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민의 제조



[0942] 30 mL의 THF 중 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤젠아민(3.5 g, 10.8 mmol) 용액에 아연 분말(7 g)과 진한 염산(2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 여과하였다. 여과액을 농축하고, 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 얻은 고체로서 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민(1.85 g, 57.8% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 296 (M+H)⁺.

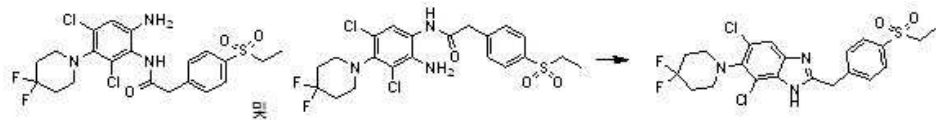
[0943] 제4 단계: *N*-(6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드 및 *N*-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드의 제조



[0944]

[0945] 디클로로메탄(10 mL) 중 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민(350 mg, 1.18 mmol)과 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트산(225 mg, 0.99 mmol)의 용액에 EDCI(285 mg, 1.49 mmol)와 HBTU(565 mg, 1.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 5 g의 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을 헥산 중 45% 아세트산 에틸로 용리하여 백색 고체로서 *N*-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드와 *N*-(6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드의 혼합물(410 mg, 81.8% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 506 (M+H)⁺.

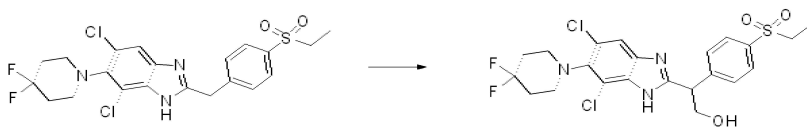
[0946] 제5 단계: 2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



[0947]

[0948] 이전 단계에서 수득된 *N*-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드와 *N*-(6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드의 혼합물(410 mg)을 80°C에서 15 mL의 빙초산으로 2시간 동안 처리하였다. 이를 농축하고, 헥산 중 60% 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 얻은 고체로서 2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸(375 mg, 94.8% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 488(M+H)⁺.

[0949] 제6 단계: 2-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올의 제조

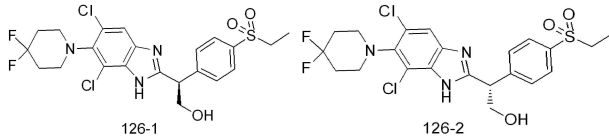


[0950]

[0951] 3 mL의 DMSO 중 2-(4-(에틸설포닐)벤질)-4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸(20 mg, 0.04 mmol)과 파라포름알데하이드(6.3 mg, 0.21 mmol)의 용액에 나트륨 에톡사이드(8.2 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 이를 용리 시스템 D를 갖는 역상 컬럼에 직접 로딩하고 정제하여 백색 고체로서 2-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올(9 mg, 42.5% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 518 (M+H)⁺.

[0952] 실시예 126-1 및 126-2

[0953] (*R*)-2-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올(실시예 126-1) 및 (*S*)-2-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올(실시예 126-2)의 제조



[0954]

[0955] 실시예 126을 키랄성으로 분리하였다(분리 조건: Cellulose-1 20*250 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 1:4(v/v); 유속: 20 mL/분). 해당 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(420 mg, 410 mg)을 수득하였다.

[0956] 단일 구조 화합물(짧은 머무름 시간)

[0957] MS (+) ES: 518 (M+H)⁺;

[0958] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 7.275분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 15:85(v/v);

[0959] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.90 (d, 8.0Hz, 2 H), 7.67(d, 8.0 Hz, 2 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.49 (s, 0.5 H), 4.59 (t, 8.0 Hz, 1 H), 4.38 (dd, 8.0, 11.0 Hz, 1 H), 4.27-4.11 (m, 1 H), 3.44-3.28 (m, 4 H), 3.20 (q, 8.0 Hz, 2 H), 2.24-2.01 (m, 4H), 1.21 (t, 8.0 Hz, 3 H).

[0960] 단일 구조 화합물(긴 머무름 시간)

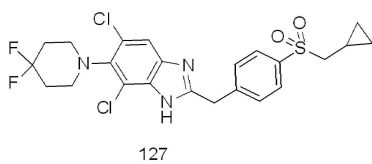
[0961] MS (+) ES: 518 (M+H)⁺;

[0962] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 9.290분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 15:85(v/v);

[0963] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.90 (d, 8.0Hz, 2 H), 7.67(d, 8.0 Hz, 2 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.49 (s, 0.5 H), 4.59 (t, 8.0 Hz, 1 H), 4.38 (dd, 8.0, 11.0 Hz, 1 H), 4.27-4.11 (m, 1 H), 3.44-3.28 (m, 4 H), 3.20 (q, 8.0 Hz, 2 H), 2.24-2.01(m, 4H), 1.21 (t, 8.0 Hz, 3 H).

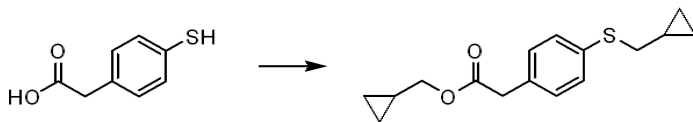
[0964] **실시예 127**

[0965] 5,7-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)벤질)-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



[0966]

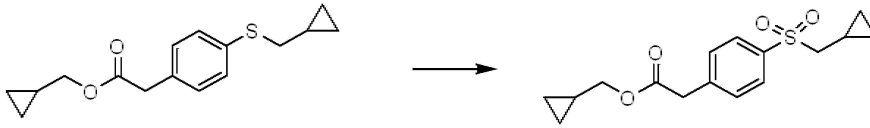
[0967] 제1 단계: 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸티오)페닐)아세테이트의 제조



[0968]

[0969] DMF(50 mL) 중 2-(4-메르캅토펜일)아세트산(5 g, 29.7 mmol)의 용액에 탄산세슘(29.3 g, 89.1 mmol)과 사이클로프로필메틸 브로마이드(10 g, 74.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 물과 아세트산 에틸 사이에 분배시켰다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 농축하고, 헥산 중 25% 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 무색 오일로서 2-(4-(사이클로프로필메틸티오)페닐)아세테이트(7.7 g, 93.7% 수율)를 수득하였다, MS (+) ES: 277 (M+H)⁺.

[0970] 제2 단계: 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세테이트의 제조



[0971]

[0972] 디클로로메탄(20 mL) 중 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸티오)페닐)아세테이트(4.07 g, 14.7 mmol)의 용액에 실온에서 MCPBA(7.61 g, 44.3 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이를 디클로로메탄과 포화 티오 황산나트륨 사이에 분배시켰다. 유기 층을 2*N* 수산화나트륨 수용액 및 염수로 세척하였다. 이를 농축하고, 헥산 중 60% 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 백색 고체로서 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세테이트(4.23 g, 93.0% 수율)를 수득하였다. MS (+) ES: 309(M+H)⁺.

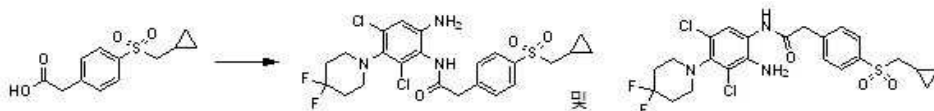
[0973] 제3 단계: 2-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트산의 제조



[0974]

[0975] 디옥산(10 mL) 중 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세테이트(2.50 g, 8.1 mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물(4.1 g, 40.6 mmol)과 물(10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 이를 염산을 이용하여 pH 5로 산성화시키고, 농축 건조시켰다. 고체를 수집하고, 디클로로메탄 중 15% 메탄올에 용해시키고, 디클로로메탄 중 15% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, 농축하여 백색 고체로서 2-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트산(2.1 g, 97% 수율)을 수득하였다. MS (+) ES: 255 (M+H)⁺.

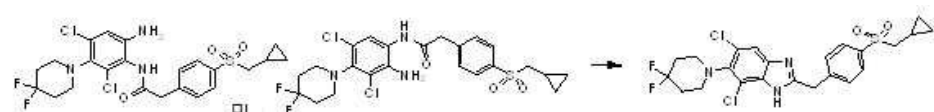
[0976] 제4 단계: *N*-(6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세트아미드 및 *N*-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세트아미드의 제조



[0977]

[0978] 디클로로메탄(5 mL) 중 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민(175 mg, 0.193 mmol)과 2-(4-(사이클로프로필메틸 설포닐)페닐)아세트산(181 mg, 0.711 mmol)의 용액에 EDCI(171 mg, 0.89 mmol)와 HBTU(334 mg, 0.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 5 g의 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을 헥산 중 45% 아세트산 에틸로 용리하여 백색 고체로서 *N*-(6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세트아미드 및 *N*-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세트아미드(230 mg, 73.2% 수율)를 수득하였다. MS (+) ES: 532 (M+H)⁺.

[0979] 제5 단계: 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)벤질)-4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



[0980]

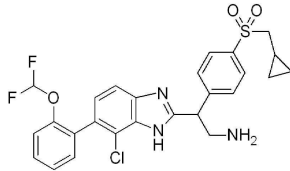
[0981] 이전 단계에서 수득된 *N*-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세트아미드 및 *N*-(6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세트아미드의 혼합물(230 mg)을 80°C에서 15 mL의 빙초산으로 2시간 동안 처리하

였다. 이를 농축하고, 물 중 60% 아세토니트릴로 용리하여 역상 컬럼에서 정제하여 얻은 고체로서 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)-4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸(375 mg, 94.8% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 514 (M+H)⁺;

[0982] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.85 (d, 5.00 Hz, 2 H), 7.66 (s, 0.5 H), 7.50 (d, 5.00 Hz, 2 H), 7.30 (s, 0.5 H), 4.45 (m, 2 H), 3.30 (m, 4 H), 3.00 (m, 2 H), 2.12 (m, 5 H), 0.51 (m, 2 H), 0.35 (m, 2 H).

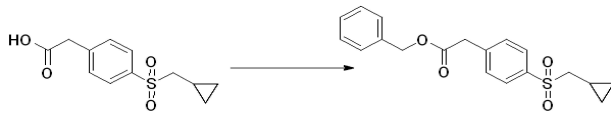
[0983] **실시예 128**

[0984] 2-(7-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄아민의 제조



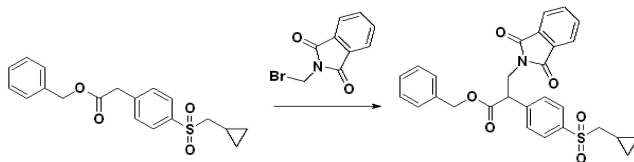
[0985] 128

[0986] 제1 단계: 벤질 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세테이트의 제조



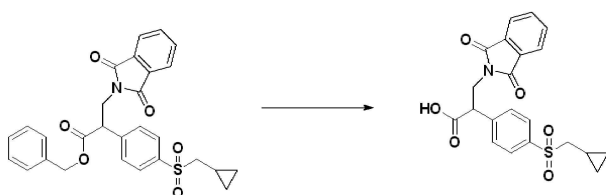
[0987] 2-브로모-1-메틸피리디늄 요오드화물의 현탁된 CH₂Cl₂(10 ml) 용액에 벤질 알코올(648 mg, 6.0 mmol), 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트산(1.5 g, 6.0 mmol) 및 CH₂Cl₂(8 ml) 중 트리-*n*-부틸아민(2.66 g, 14.4 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 용매의 증발 후, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여, 벤질 생성물을 백색 고체 1.8 g(90% 수율)으로서 단리하였다, ES: 344 (M+H)⁺.

[0989] 제2 단계: 벤질 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트의 제조



[0990] THF 중 *n*-부틸리튬의 용액(1.8 ml, 2.5 M, 4.5mmol)을 THF(20 ml) 중 HMDS(608 mg, 4.56 mmol)의 냉각된 혼합물에 교반하면서 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, THF(5 ml) 중 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세테이트(1.3 g, 3.8 mmol)를 10분에 걸쳐 주사기를 통해 적가하였다. -78℃에서 30분 더 교반한 후, THF(5 ml) 중 2-(브로모메틸)이소인돌린-1,3-디온(912 mg, 3.8 mmol)을 10분에 걸쳐 주사기를 통해 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 교반하고, 밤새 실온에 이르게 하였다. 혼합물을 메탄올로 조심스럽게 처리하고, 용매를 증발시켰다. 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 생성물 1.4 g(74% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 504 (M+H)⁺.

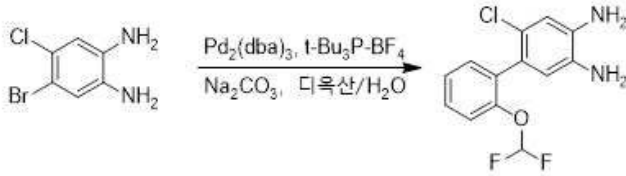
[0992] 제3 단계: 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로판산의 제조



[0993]

[0994] 제2 단계의 벤질 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트를 아세트산 에틸(20 ml)에 용해시키고, Pd(OH)₂(140 mg)를 첨가하고, 혼합물을 8시간 동안 수소 풍선으로 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 증발시켜 백색 고체 생성물 900 mg(78% 수율)을 남겼다, MS (+) ES: 414 (M+H)⁺.

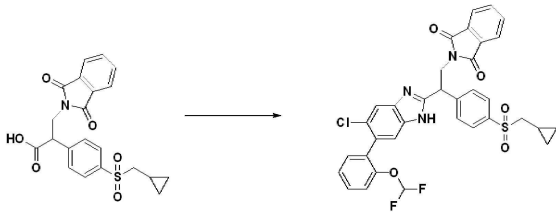
[0995] 제4 단계: 6-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-3,4-디아민의 제조



[0996]

[0997] 4-브로모-5-클로로벤젠-1,2-디아민(1.5 g, 6.78 mmol), 2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(2.2 g, 8.15 mmol), 트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(620 mg), 트리(tert-부틸) 포스포늄테트라플루오로보로네이트(393 mg) 및 1,4-디옥산(50 ml)과 물(10 ml) 중 탄산나트륨(1.7 g, 13.7 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, 3시간 동안 90℃로 가열하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 ISCO 고체 카트리지에 직접 로딩하고, 헥산/아세트산 에틸로 플래싱하여 생성물 1.0 g(51.9% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 285 (M+H)⁺.

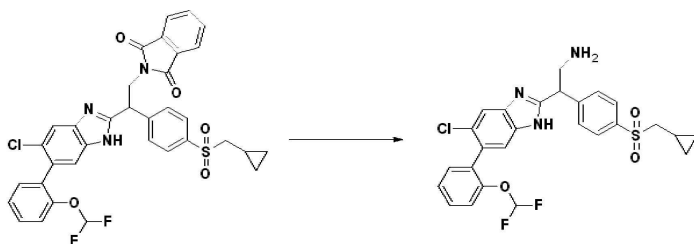
[0998] 제5 단계: 2-(2-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온의 제조



[0999]

[1000] 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로판산(제3 단계, 400 mg, 0.97 mmol)과 DMF(8 ml) 중 6-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-3,4-디아민(제4 단계; 275 mg, 0.98 mmol)의 혼합물에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(224 mg, 1.2 mmol)과 1-하이드록시벤조트리아졸(162 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 아세트산 에틸(10 ml)과 물(15 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발 후, 잔류물을 아세트산(5 ml)으로 처리하고, 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 아세트산을 증발 건조시키고, 아세트산 에틸(10 ml)로 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 454 mg(70% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 662 (M+H)⁺.

[1001] 제6 단계: 2-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄아민의 제조



[1002]

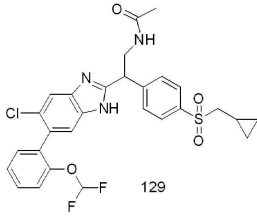
[1003] 2-(2-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온(제4 단계, 454 mg, 0.68 mmol)을 에탄올(5 ml)에 용해시켰다. 하이드라진 수

화물(0.1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체 침전물을 여과하고, 휘발성 용매를 증발 건조시켰다. 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 생성물 280 mg(76% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 532 (M+H)⁺.

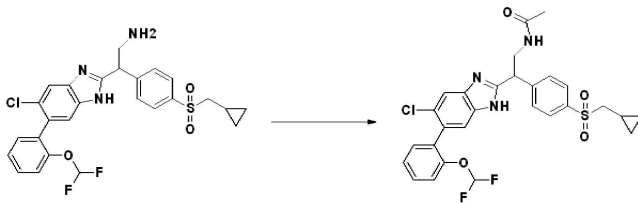
[1004] 실시예 129

[1005] N-(2-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에틸)아세트아미드의 제조

[1006]



[1007]

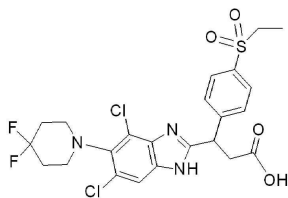


[1008] DCM(0.4 mL) 중 2-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)에탄아민(실시예 128)(5.3 mg, 0.01 mmol)과 트리에틸 아민(3 mg, 0.03 mmol)의 용액에 아세트산 무수물(1.2 mg, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 생성물을 Prep HPLC로 정제하여 백색 고체로서 생성물 3.5 mg(66% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 574 (M+H)⁺

[1009] 실시예 130

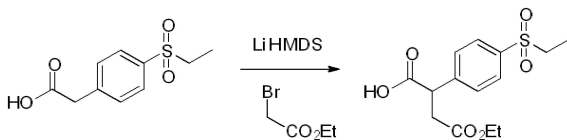
[1010] 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판산의 제조

[1011] 130



[1012] 제1 단계: 4-에톡시-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부탄산의 제조

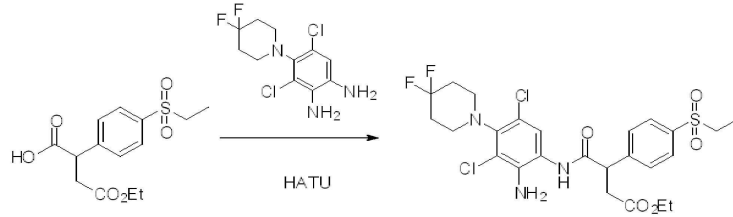
[1013]



[1014] -78°C에서 THF(8 mL) 중 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트산(250 mg, 1.1 mmol)에 LiHMDS(THF 중 1 M, 2.31 mL)를 첨가하였다. 50분 후, 에틸 2-브로모아세테이트(147 μL, 1.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 0.1N HCl 용액을 첨가하여 pH를 약 4로 조절하였다. EtOAc로 세 번 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 용리 시스템 A를 갖는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 황색 오일 29 mg을 수득하였다, MS (ESI): 315 (M+H)⁺.

[1015] 제2 단계: 에틸 4-((2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)아미노)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판산의 제조

닐)-4-옥소부타노에이트의 제조



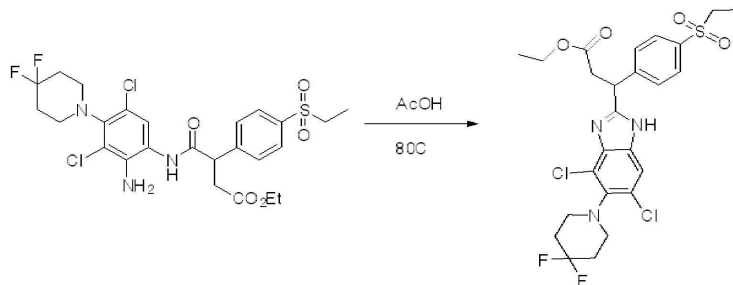
[1016]

[1017]

DCM(1 mL) 중 4-에톡시-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부탄산(27 mg)의 용액에 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민(65 mg), HATU(150 mg), DIEA(0.1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, EtOAc로 세 번 추출하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 용리 시스템 A를 갖는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물 40 mg을 수득하였다, MS (ESI): 593 (M+H)⁺.

[1018]

제3 단계: 에틸 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판오에이트의 제조



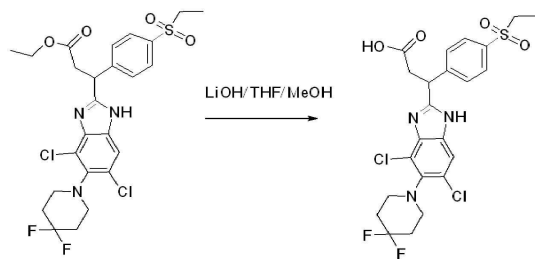
[1019]

[1020]

AcOH(2 mL) 중 에틸 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판오에이트(39 mg)를 3시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 용리 시스템 C를 갖는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(18 mg)을 수득하였다, MS (ESI): 574 (M+H)⁺.

[1021]

제4 단계: 에틸 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판오에이트의 제조



[1022]

[1023]

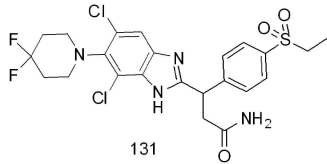
THF(1.5 mL) 중 에틸 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판오에이트(18 mg)를 LiOH(1 M, 0.2 mL)로 처리하였다. LCMS에 의해 에틸 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판오에이트가 남아있지 않을 때까지 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 1 M HCl을 첨가하여 pH를 <5로 조절하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 생성물을 역상 분취 HPLC(용리 시스템: 물 중 0.075% TFA 및 MeOH 중 0.075% TFA)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(11 mg)을 수득하였다. MS (ESI): m/z = 546 (M+H)⁺.

[1024]

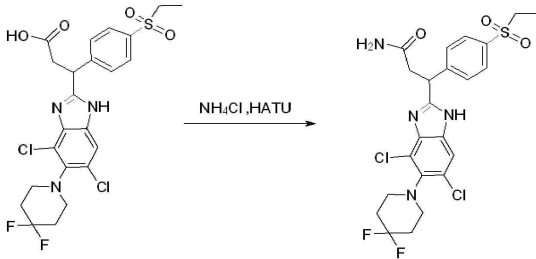
실시예 131

[1025]

3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판오에이트의 제조



[1026]



[1027]

[1028]

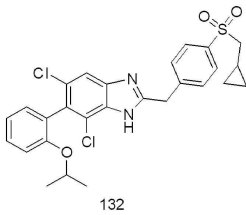
DMF 중 실시예 172(9 mg)의 용액에 NH₄Cl(30 mg), HATU(17 mg), DIEA(60 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여과액을 역상 분취 HPLC(용리 시스템: 물 중 0.075% TFA 및 MeOH 중 0.075% TFA)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(3 mg)을 수득하였다. MS (ESI): m/z = 545 (M+H)⁺.

[1029]

실시예 132

[1030]

5,7-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-6-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



[1031]

[1032]

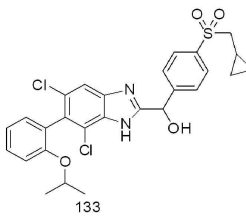
이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해 본질적으로 실시예 124와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 529 (M+H)⁺.

[1033]

실시예 133

[1034]

(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)(5,7-디클로로-6-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조



[1035]

[1036]

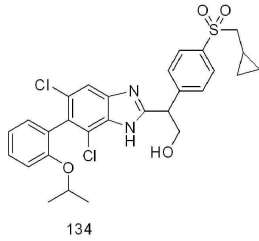
이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2 및 124와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

[1037]

실시예 134

[1038]

2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-(5,7-디클로로-6-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조

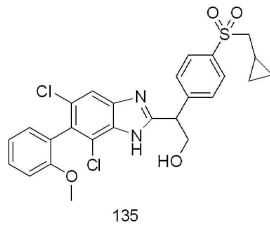


[1039]

[1040] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 124와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

[1041] **실시예 135**

[1042] 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-(5,7-디클로로-6-(2-메톡시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조

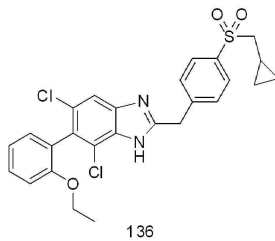


[1043]

[1044] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 124와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 531 (M+H)⁺.

[1045] **실시예 136**

[1046] 5,7-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-6-(2-에톡시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조

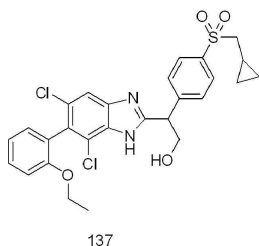


[1047]

[1048] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 124와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 515 (M+H)⁺.

[1049] **실시예 137**

[1050] 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-2-(5,7-디클로로-6-(2-에톡시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄올의 제조

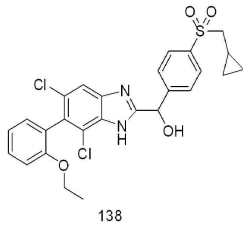


[1051]

[1052] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 124와 유사한 방법에 의해 제조하였다, MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

[1053] 실시예 138

[1054] (4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)(5,7-디클로로-6-(2-에톡시페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)메탄올의 제조

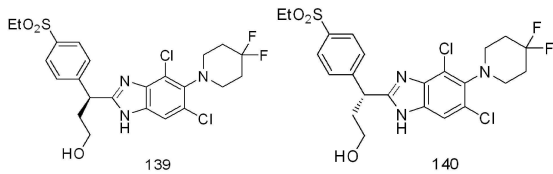


[1055]

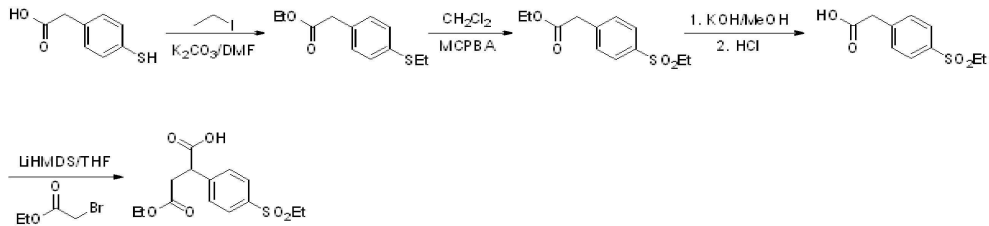
[1056] 이 화합물은 백색 고체로서 생성물을 수득하기 위해, 본질적으로 실시예 2 및 124와 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 531 (M+H)⁺.

[1057] 실시예 139 및 140

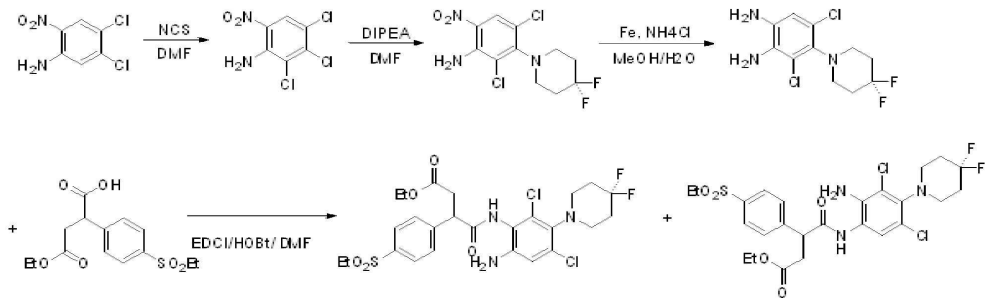
[1058] (S)-3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판-1-올 및 (R)-3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판-1-올의 제조



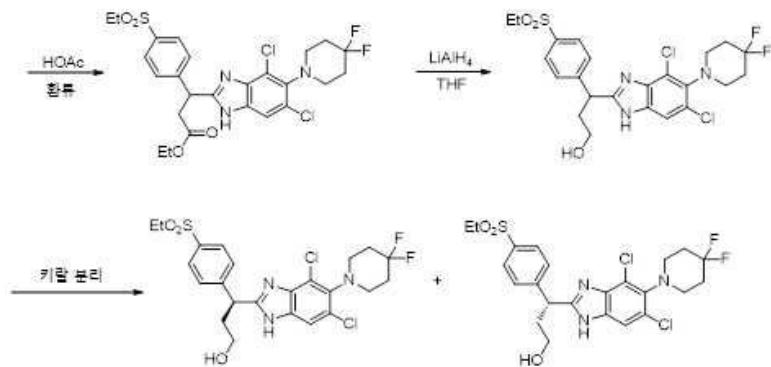
[1059]



[1060]



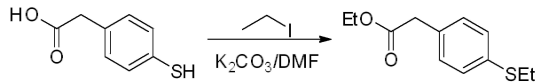
[1061]



[1062]

[1063] 제1 단계: 에틸 2-(4-에틸티오)페닐)아세테이트의 제조

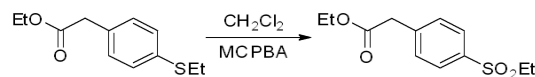
[1064]



[1065] *N,N*-디메틸포름아미드(DMF)(100 ml) 중 (4-메르캅토펜일)아세트산(5.0 g, 29.7 mmol)의 용액에 K₂CO₃(16.4 g, 118.8 mmol)와 요오드에탄(9.7 g, 62.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 12시간 후, 출발 물질이 완전히 소모되었다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(100 ml)과 물(50 ml) 사이에 분배하였다. 유기 상을 물(30 ml) 및 염수(20 ml)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 얻은 황색 고체로서 원하는 생성물 에틸 2-(4-(에틸티오)페닐)아세테이트(6.0 g, 90%)를 수득하였다, MS (+) ES: 225(M+H)⁺.

[1066] 제2 단계: 에틸 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세테이트의 제조

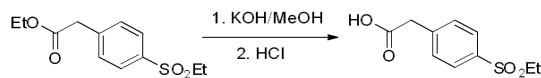
[1067]



[1068] 250 ml의 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2-(4-(에틸티오)페닐)아세테이트(6.0 g, 26.7 mmol)와 디클로로메탄(300 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 동일한 플라스크에 *m*-클로로퍼벤조산(13.8 g, 80.0 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 물로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척한 후 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 정지시 응고되는 오일로서 표제 화합물(6.0 g, 87.5%)을 수득하였다, MS (+) ES: 257 (M+H)⁺.

[1069] 제3 단계: 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트산의 제조

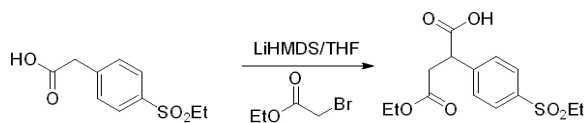
[1070]



[1071] 250 ml의 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세테이트(6.8 g, 26.5 mmol)와 메탄올(80 ml)을 첨가하였다. 동일한 플라스크에 물 중 수산화나트륨의 용액(2.1 g, 20 ml의 물 중 52.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류로 가열하였다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 1N HCl을 이용하여 pH 5.0으로 산성화시키고, 아세트산 에틸(50 ml×3)로 추출하였다. 유기 층을 분리하여 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 백색 고체로서 표제 화합물(3.3 g, 54.5%)을 수득하였다, MS (+) ES: 229 (M+H)⁺.

[1072] 제4 단계: 4-에톡시-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부탄산의 제조

[1073]



[1074] -78°C에서 THF(20 mL) 중 2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트산(1.0 g, 4.4 mmol)에 LiHMDS(1 M 중 THF, 9.0 mL)를 첨가하였다. 15분 후, 에틸 2-브로모아세테이트(1.1 g, 6.58 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 0.1 N HCl 용액을 첨가하여 pH를 약 4로 조절하였다. EtOAc로 세 번 추출하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 용리 시스템 A를 갖는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 황색 오일 0.45 g을 수득하였다. MS (ESI): 315 (M+H)⁺.

[1075] 제5 단계: 2,3,4-트리클로로-6-니트로벤젠아민의 제조

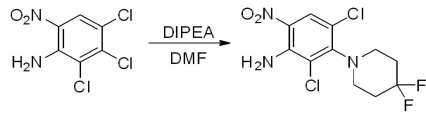
[1076]



[1077] 100 mL의 DMF 중 4,5-디클로로-2-니트로벤젠아민(10 g, 48.3 mmol)과 *N*-클로로숙신이미드(7.7 g, 57.6 mmol)의

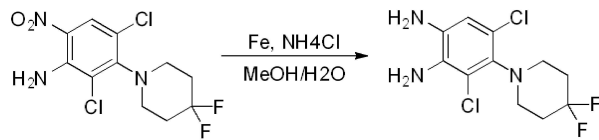
현탁액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 얼음 냉각수(500 mL)에 부었다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 이를 디클로로메탄에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 농축하여 밝은 황색 고체로서 2,3,4-트리클로로-6-니트로벤젠아민(11.0 g, 94.3% 수율)을 수득하였다.

[1078] 제6 단계: 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤젠아민의 제조



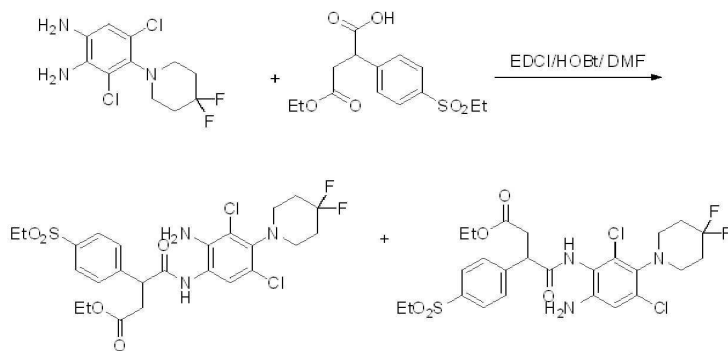
[1079] 50 mL의 DMF 중 2,3,4-트리클로로-6-니트로벤젠아민(5 g, 20.7 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(8.0 g, 61.9 mmol) 및 4,4-디플루오로피페리딘(10.0 g, 157.6 mmol)의 용액을 105℃에서 2일간 교반하였다. 반응 용액을 40 g의 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼에 로딩하고, 헥산 중 30% 아세트산 에틸로 용리하여 밝은 황색 고체로서 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤젠아민(2.0 g, 29.6% 수율)을 수득하였다, MS (ESI): 326 (M+H)⁺.

[1081] 제7 단계: 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민의 제조



[1082] 120 mL의 메탄올과 30 mL의 물 중 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤젠아민(2.0 g, 6.1 mmol)에 Fe 분말(1.0 g, 18.0 mmol)과 NH₄Cl(1.0 g, 18.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 이를 여과하였다. 여과액을 농축하고, 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 얻은 고체로서 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민(0.6 g, 33.0% 수율)을 수득하였다.

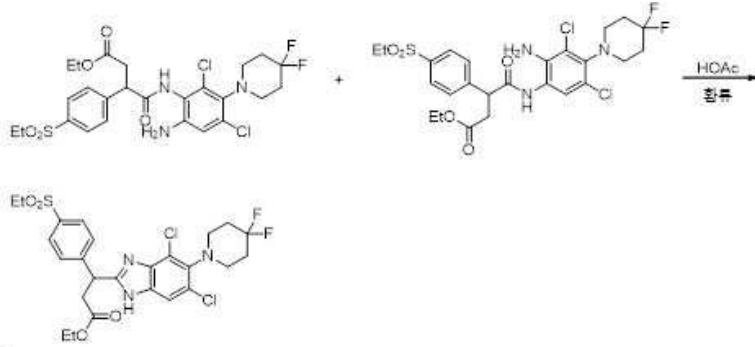
[1084] 제8 단계: 에틸 4-((2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)아미노)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트와 에틸 4-((6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)아미노)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트의 제조



[1085] DMF(10 mL) 중 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민(450 mg, 1.43 mmol) 및 4-에톡시-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부탄산(424 mg, 1.43 mmol)의 용액에 EDCI(410 mg, 2.15 mmol), HOBt(327 mg, 2.15 mmol) 및 DIPEA(554 mg, 4.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 5 g의 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을 헥산 중 45% 아세트산 에틸로 용리하여 백색 고체로서 에틸 4-((2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)아미노)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트와 에틸 4-((6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)아미노)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트의 혼합물(385 mg, 45.4% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): m/z = 592 (M+H)⁺.

[1087] 제9 단계: 에틸 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판노

에이트의 제조



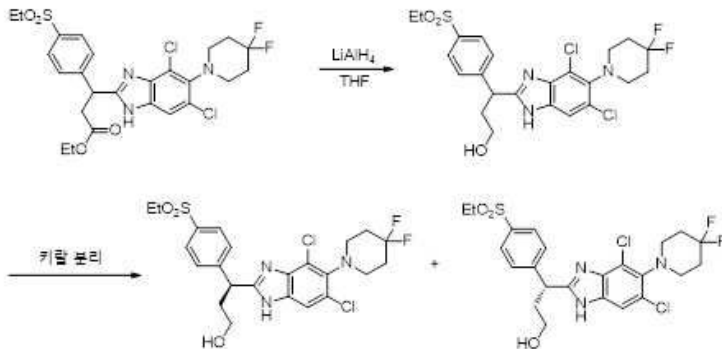
[1088]

[1089]

이전 단계에서 수득된 에틸 4-((6-아미노-2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)아미노)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트와 4-((2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)아미노)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트의 혼합물(385 mg)을 80℃에서 2시간 동안 15 mL의 빙초산으로 처리하였다. 이를 농축하고, 헥산 중 60% 아세트산 에틸로 용리하여 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 얻은 고체로서 에틸 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로파노에이트(230 mg, 61.6% 수율)를 수득하였다. MS (ESI): 574 (M+H)⁺.

[1090]

제10 단계: (S)-3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판-1-올과 (R)-3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판-1-올의 제조



[1091]

[1092]

THF(20 ml) 중 에틸 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로파노에이트(300 mg, 0.52 mmol)의 용액에 0℃에서 LiAlH₄(20 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 5.0 mL의 물을 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하고, 미정제 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판-1-올(200 mg)을 수득하였다.

[1093]

이를 키랄성으로 분리하였다(분리 조건: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0.46 cm I.D. X 15 cm L; 이동상: 헥산/EtOH/DEA=70/30/0.1(V/V/V); 유속: 1.0 mL/분). 해당 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(85 mg, 89 mg)을 수득하였다.

[1094]

단일 구조 화합물(짧은 머무름 시간)

[1095]

MS (+) ES: 532 (M+H)⁺;

[1096]

키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 7.640분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 15:85(v/v));

[1097]

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl): 7.90 (d, 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 8.0 Hz, 2H), 4.68 (t, 8.0 Hz,

1H), 3.76 (t, 8.0 Hz, 2H), 3.71(m, 4H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.10-2.10 (m, 4H), 1.23-1.19 (t, 8.0 Hz, 3 H).

[1098] 단일 구조 화합물(긴 머무름 시간)

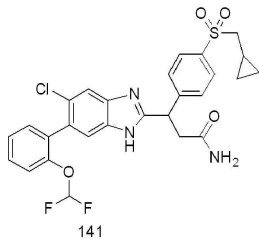
[1099] MS (+) ES: 532 (M+H)⁺.

[1100] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 9.393분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 15:85(v/v);

[1101] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.90 (d, 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 8.0 Hz, 2H), 4.68 (t, 8.0 Hz, 1H), 3.76 (t, 8.0 Hz, 2H), 3.71(m, 4H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.10-2.10 (m, 4H), 1.23-1.19 (t, 8.0 Hz, 3 H).

[1102] 실시예 141

[1103] 3-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드의 제조

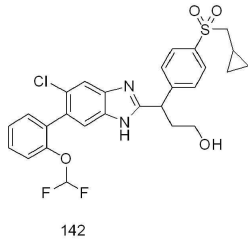


[1104]

[1105] 이 화합물은 실시예 152 및 153의 라세미 혼합물과 동일한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 560 (M+H)⁺.

[1106] 실시예 142

[1107] 3-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-올의 제조

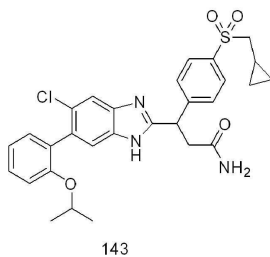


[1108]

[1109] 이 화합물은 실시예 155 및 156의 라세미 혼합물과 동일한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 547 (M+H)⁺.

[1110] 실시예 143

[1111] 3-(5-클로로-6-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드의 제조

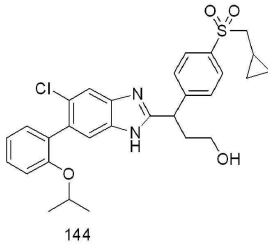


[1112]

[1113] 이 화합물은 실시예 148 및 149의 라세미 혼합물과 동일한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 552 (M+H)⁺.

[1114] 실시예 144

[1115] 3-(5-클로로-6-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판-1-올의 제조

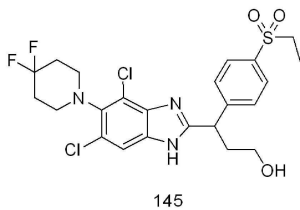


[1116]

[1117] 이 화합물은 실시예 150 및 151의 라세미 혼합물과 동일한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 539 (M+H)⁺.

[1118] 실시예 145

[1119] 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판-1-올의 제조



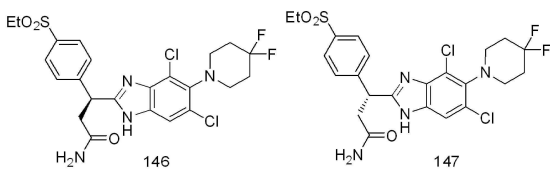
[1120]

[1121] 이 화합물은 실시예 139 및 140의 라세미 혼합물과 동일한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 532 (M+H)⁺.

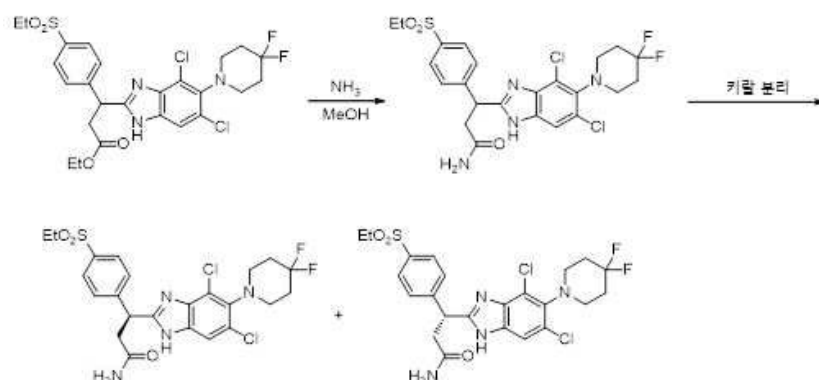
[1122] 실시예 146 및 147

[1123] (S)-3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판아미드와

(R)-3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판아미드의 제조



[1124]



[1125]

[1126] 메탄올(20 ml) 중 에틸 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설폰닐)페닐)프로판노에이트(310 mg, 0.54 mmol)의 용액에 NH₃(7.7 mL, 메탄올 중 7 N, 53.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 핵산/아세트산에

틸을 이용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판아미드(300 mg)를 수득하였다.

[1127] 이를 키랄성으로 분리하였다(분리 조건: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0.46 cm I.D. X 15 cm L; 이동상: 100% 메탄올; 유속: 1.0 mL/분). 해당 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(140 mg, 135 mg)을 수득하였다.

[1128] 단일 구조 화합물(짧은 머무름 시간)

[1129] MS (+) ES: 545 (M+H)⁺;

[1130] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 9.537분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 15:85(v/v);

[1131] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.84 (d, 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, 8.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.14 (t, 8.0Hz, 1H), 3.74-3.68 (dd, 8.0 Hz, 1H), 3.2-3.22 (m, 4H), 3.15-3.09 (q, 2H), 3.09-3.03 (dd, 8.0 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 4H), 1.31-1.27 (t, 8.0Hz, 3 H).

[1132] 단일 구조 화합물(긴 머무름 시간)

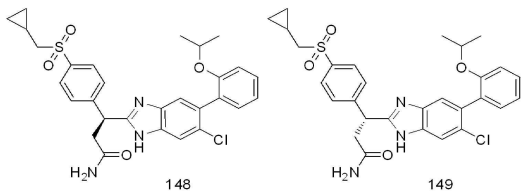
[1133] MS (+) ES: 545 (M+H)⁺;

[1134] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 11.851분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 15:85(v/v);

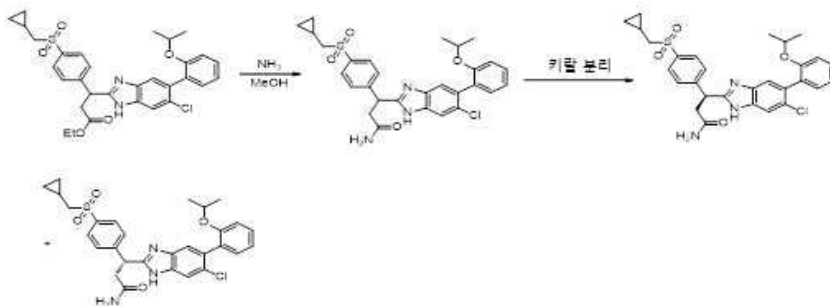
[1135] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.84 (d, 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, 8.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.14 (t, 8.0 Hz, 1H), 3.74-3.68 (dd, 8.0 Hz, 1H), 3.2-3.22 (m, 4H), 3.15-3.09 (q, 2H), 3.09-3.03 (dd, 8.0 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 4H), 1.31-1.27 (t, 8.0Hz, 3 H).

[1136] 실시예 148 및 149

[1137] (S)-3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드와 (R)-3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드의 제조



[1138]



[1139]

[1140] 메탄올(5 ml) 중 에틸 3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판오에이트(340 mg, 0.59 mmol)의 용액에 NH₃(4.1 mL, 메탄올 중 7 N, 29.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(220 mg)을 수득하였다.

[1141] 이를 키랄성으로 분리하였다(분리 조건: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0.46 cm I.D. X 15 cm L; 이동상:

100% 메탄올; 유속: 1.0 mL/분). 해당 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드(97 mg, 87 mg)를 수득하였다.

[1142] 단일 구조 화합물(짧은 머무름 시간)

[1143] MS (+) ES: 552 (M+H)⁺

[1144] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 5.617분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 70:30(v/v);

[1145] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.92 (d, 8.0Hz, 2 H), 7.65 (d, 8.0 Hz, 2 H), 7.51-7.49 (s, 1H), 7.35-7.31 (t, 8.0Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.16-7.14 (d, 8.0Hz, 1H), 7.05-7.03 (d, 8.0Hz, 1H), 7.00-6.96 (d, 8.0Hz, 1H), 4.95-4.91 (t, 8.0Hz, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 3.39-3.34 (dd, 8.0Hz, 1H), 3.13-3.11(d, 8.0Hz, 2H), 3.12-3.06 (dd, 8.0Hz, 1H), 1.16-1.15(d, 4.0Hz, 6H), 0.93-0.91(m, 1H), 0.51-0.49(d, 8.0Hz, 2H), 0.13-0.11 (d, 8.0Hz, 2H).

[1146] 단일 구조 화합물(긴 머무름 시간)

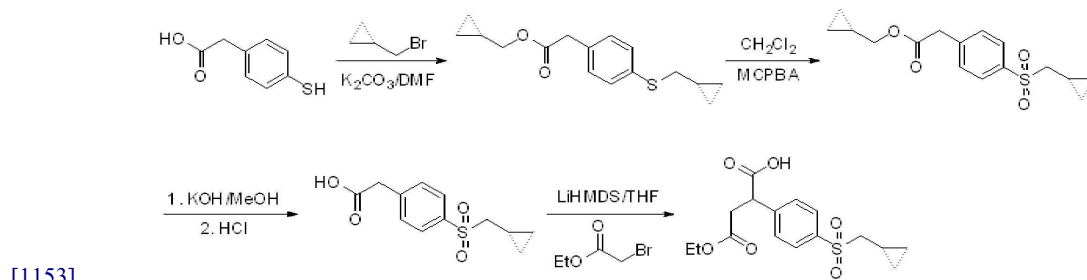
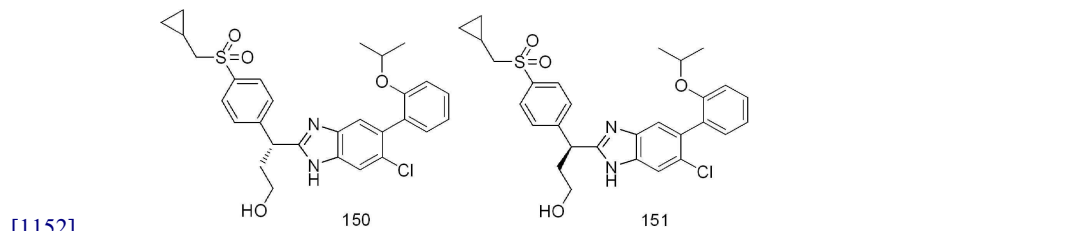
[1147] MS (+) ES: 552 (M+H)⁺

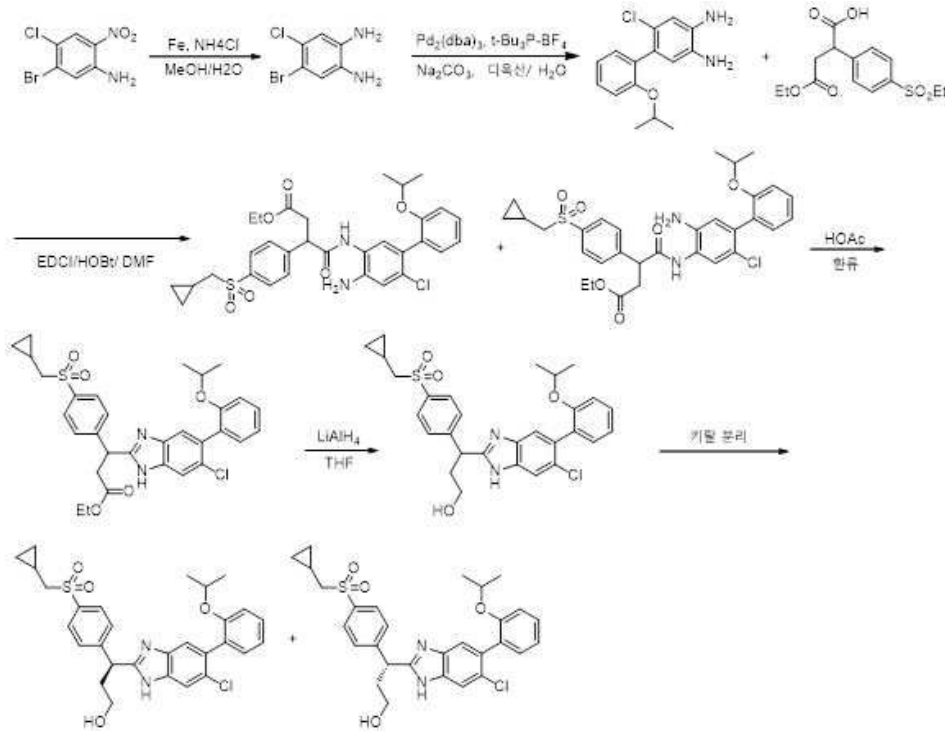
[1148] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 15.283분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 70:30(v/v);

[1149] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.92 (d, 8.0Hz, 2 H), 7.65 (d, 8.0 Hz, 2 H), 7.51-7.49 (s, 1H), 7.35-7.31 (t, 8.0Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, 8.0Hz, 1H), 7.05-7.03 (d, 8.0Hz, 1H), 7.00-6.96 (d, 8.0Hz, 1H), 4.95-4.91 (t, 8.0Hz, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 3.39-3.34 (dd, 8.0Hz, 1H), 3.13-3.11(d, 8.0Hz, 2H), 3.12-3.06 (dd, 8.0Hz, 1H), 1.16-1.15(d, 4.0Hz, 6H), 0.93-0.91(m, 1H), 0.51-0.49(d, 8.0Hz, 2H), 0.13-0.11 (d, 8.0Hz, 2H).

[1150] 실시예 150 및 151

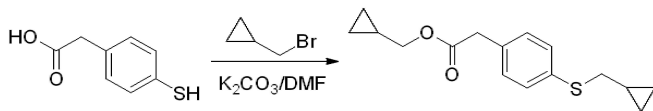
[1151] (R)-3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-올과 (S)-3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-올의 제조





[1154]

[1155] 제1 단계: 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸티오)페닐)아세테이트의 제조

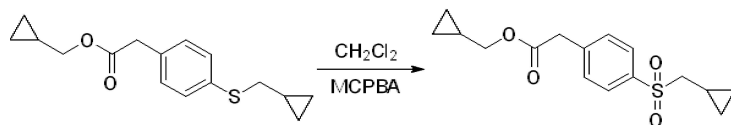


[1156]

[1157] DMF(100 mL) 중 2-(4-메르카토펜일)아세트산(10 g, 59.4 mmol)의 용액에 탄산칼륨(25.0 g, 181.2 mmol)과 사이클로프로필메틸 브로마이드(20 g, 148.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 이 물과 아세트산 에틸 사이에 분배시켰다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 농축하고 헥산 중 25% 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 무색 오일로서 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸티오)페닐)아세테이트를 수득하였다.

[1158]

제2 단계: 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세테이트의 제조



[1159]

[1160] 디클로로메탄(200 mL) 중 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸티오)페닐)아세테이트(15.0 g, 54.3 mmol)의 용액에 0°C에서 MCPBA(23.4 g, 135.6 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 주위 온도에서 14 시간 동안 교반하였다. 이를 디클로로메탄과 포화 티오황산나트륨 사이에 분배시켰다. 유기 층을 2 N 수산화나트륨 수용액 및 염수로 세척하였다. 이를 농축하고, 헥산 중 60% 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 백색 고체로서 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세테이트(12 g, 71.6% 수율)를 수득하였다.

[1161]

제3 단계: 2-(4-(사이클로펜틸메틸 설포닐)페닐)아세트산의 제조

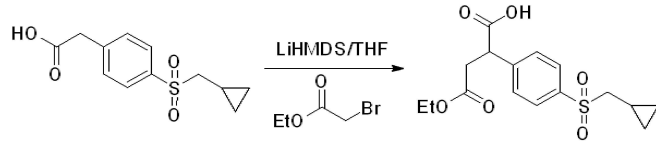


[1162]

[1163] 250 mL의 둥근 바닥 플라스크에 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세테이트(15.0 g, 48.6 mmol)와 메탄올(100 mL)을 첨가하였다. 물 중 수산화나트륨의 용액(3.8 g, 100 ml의 물 중 95.0 mmol)을

첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류로 가열하였다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 1 N HCl을 이용하여 pH 3.0으로 산성화시키고, 아세트산 에틸(100 ml×3)로 추출하였다. 유기 층을 분리하여 합하고, 염수로 세척하고, 황상나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 백색 고체로서 표제 화합물(9.0 g, 72.7%)을 수득하였다, MS (+) ES: 255 (M+H)⁺.

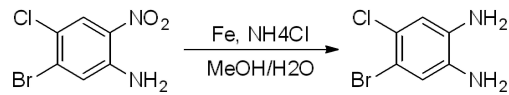
[1164] 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-에톡시-4-옥소부탄산의 제조



[1165]

[1166] -78℃에서 THF(30 mL) 중 2-(4-((사이클로펜틸메틸)설포닐)페닐)아세트산(1.0 g, 3.9 mmol)에 LiHMDS(THF 중 1 M, 8.4 mL)를 첨가하였다. 15분 후, 에틸 2-브로모아세테이트(1.0 g, 5.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 0.1 N HCl 용액을 첨가하여 pH를 3 ~ 4로 조절하였다. EtOAc로 세 번 추출하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 용리 시스템 A를 갖는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 황색 오일 0.8 g을 수득하였다, MS (ESI): 341 (M+H)⁺.

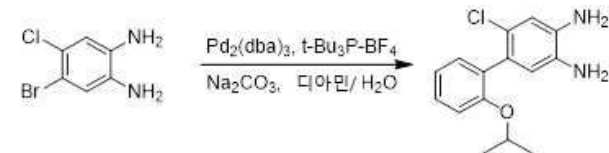
[1167] 제5 단계: 4-브로모-5-클로로벤젠-1,2-디아민의 제조



[1168]

[1169] 250 mL의 메탄올과 60 mL의 물 중 5-브로모-4-클로로-2-니트로아닐린(9.0 g, 35.8 mmol)의 용액에 Fe 분말(6.0 g, 107.4 mmol)과 NH₄Cl(5.7 g, 106.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 이를 여과하였다. 여과액을 농축하고, 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 황색 고체로서 4-브로모-5-클로로벤젠-1,2-디아민(6.0 g, 75.7% 수율)을 수득하였다.

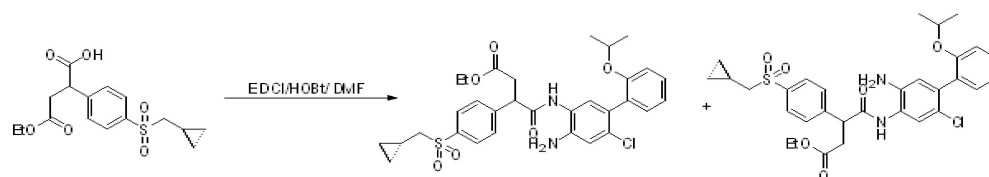
[1170] 제6 단계: 6-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-3,4-디아민의 제조



[1171]

[1172] 4-브로모-5-클로로벤젠-1,2-디아민(1.1 g, 5.0 mmol), (2-이소프로폭시페닐)보론산(1.1 g, 6.1 mmol), 트리-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(454 mg), 트리(tert-부틸)포스포늄 테트라플루오로보레이트(288 mg) 및 1,4-디옥산(100 ml)과 물(10 mL) 중 탄산나트륨(1.8 g, 14.5 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, 3시간 동안 90℃로 가열하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 ISCO 고체 카트리지에 직접 로딩하고, 헥산/아세트산 에틸로 플래싱하여 백색 고체 생성물 1.1 g(80% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 277 (M+H)⁺.

[1173] 제7 단계: 에틸 4-((4-아미노-6-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-3-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트와 에틸 4-((5-아미노-2-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-4-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트의 제조



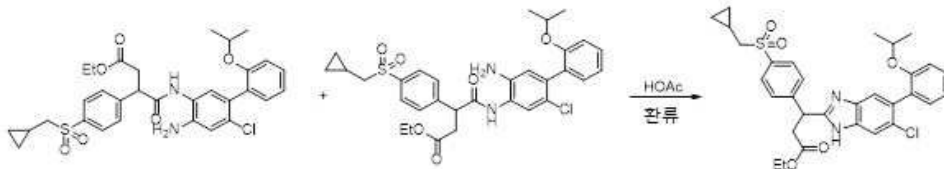
[1174]

[1175] DMF(5 mL) 중 6-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-3,4-디아민(600 mg, 1.76 mmol)과 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-에톡시-4-옥소부탄산(585 mg, 2.11 mmol)의 용액에 EDCI(674 mg, 3.53 mmol), HOBT(537 mg, 3.53 mmol) 및 DIPEA(455 mg, 3.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이

를 5 g의 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을 헥산 중 45% 아세트산 에틸로 용리하여 백색 고체로서 에틸 4-((4-아미노-6-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-3-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-4-옥소부타노에이트와 에틸 4-((5-아미노-2-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-4-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-4-옥소부타노에이트의 혼합물(750 mg, 71% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): 599 (M+H)⁺.

[1176] 제8 단계:

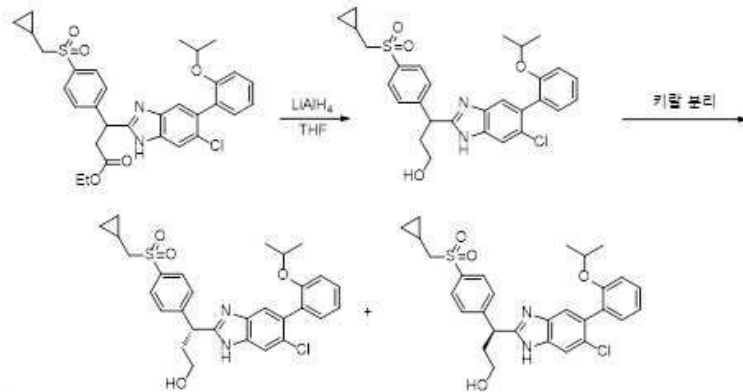
[1177] 에틸 3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로파노에이트의 제조



[1178]

[1179] 에틸 4-((4-아미노-6-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-3-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-4-옥소부타노에이트와 에틸 4-((5-아미노-2-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-4-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-3-옥소부타노에이트(800 mg)의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 15 mL의 빙초산으로 처리하였다. 이를 농축하고, 헥산 중 60% 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 얻은 고체로서 3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로파노에이트(700 mg, 90% 수율)를 수득하였다. MS (ESI): 581(M+H)⁺.

[1180] 제9 단계: (R)-3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판-1-올과 (S)-3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판-1-올의 제조



[1181]

[1182] THF(20 m) 중 에틸 3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로파노에이트(440 mg, 0.76 mmol)의 용액에 0°C에서 LiAlH₄(29 mg, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 5.0 mL의 물을 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하고, 미정제 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)프로판-1-올(400 mg)을 수득하였다.

[1183] 이를 키랄성으로 분리하였다(분리 조건: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0.46 cm I.D. X 15 cm L; 이동상: 에탄올/헥산 = 6:4(v/v); 유속: 1.0 mL/분). 해당 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(183 mg, 165 mg)을 수득하였다.

[1184] 단일 구조 화합물(짧은 머무름 시간)

[1185] MS (+) ES: 539 (M+H)⁺;

[1186] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 6.938분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 40:60(v/v);

[1187] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.90 (d, 8.0Hz, 2 H), 7.67 (d, 8.0 Hz, 2 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.49 (s, 0.5 H), 4.59 (t, 8.0Hz, 1 H), 4.38 (dd, 8.0, 11.0 Hz, 1 H), 4.27-4.11 (m, 1 H), 3.44-3.28 (m, 4 H), 3.20 (q, 8.0Hz, 2 H), 2.24-2.01 (m, 4H), 1.21 (t, 8.0Hz, 3 H).

[1188] 단일 구조 화합물(긴 머무름 시간)

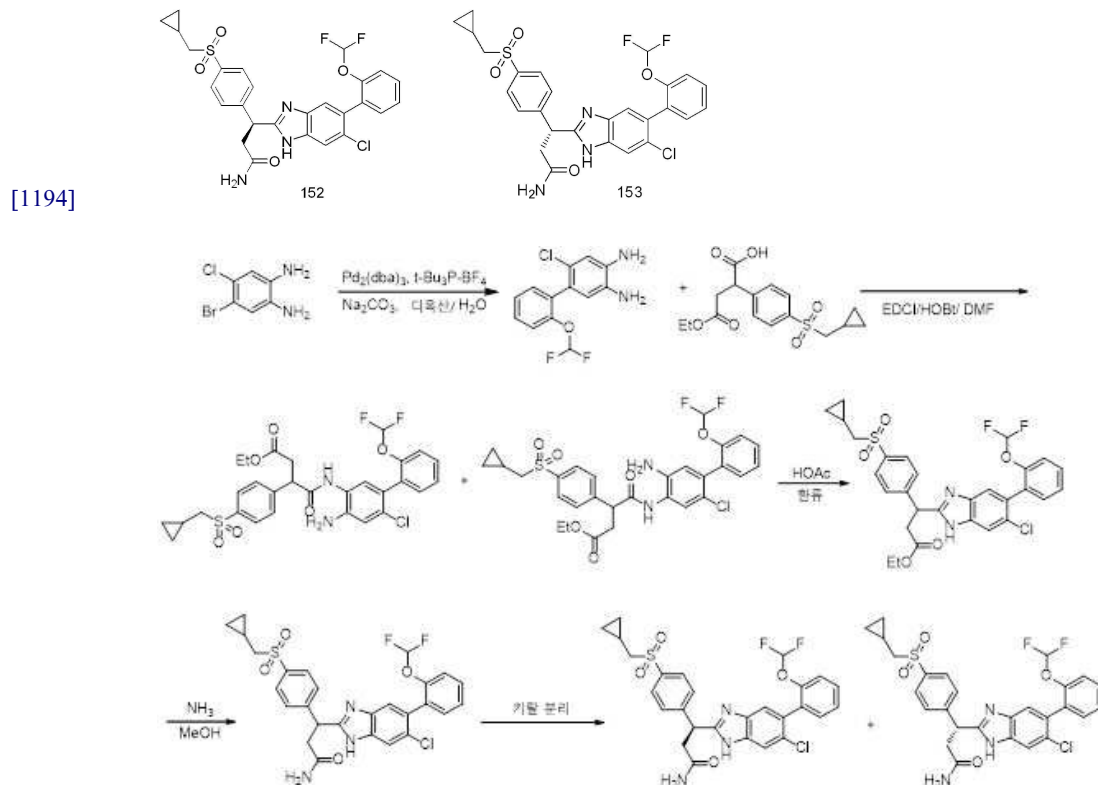
[1189] MS (+) ES: 539 (M+H)⁺;

[1190] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 11.098분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 40:60(v/v);

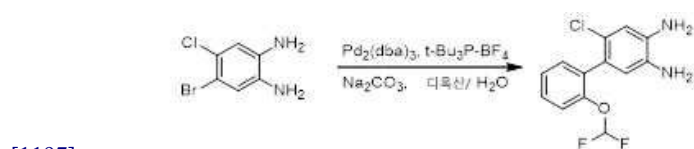
[1191] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.90 (d, 8.0Hz, 2 H), 7.67 (d, 8.0 Hz, 2 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.49 (s, 0.5 H), 4.59 (t, 8.0Hz, 1 H), 4.38 (dd, 8.0, 11.0 Hz, 1 H), 4.27-4.11 (m, 1 H), 3.44-3.28 (m, 4 H), 3.20 (q, 8.0Hz, 2 H), 2.24-2.01 (m, 4H), 1.21 (t, 8.0Hz, 3 H).

[1192] 실시예 152 및 153

[1193] (S)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드와 (R)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드의 제조



[1195] 제1 단계: 6-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-3,4-디아민의 제조



[1198] 4-브로모-5-클로로벤젠-1,2-디아민(1.5 g, 6.78 mmol), 2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-

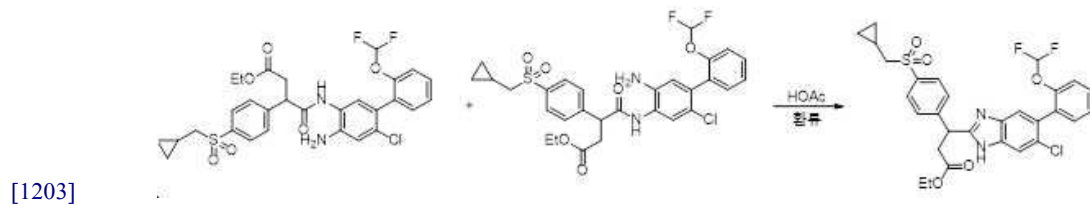
1,3,2-디옥사보로란(2.2 g, 8.15 mmol), 트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(620 mg), 트리(tert-부틸)포스포늄테트라플루오로보로네이트(393 mg) 및 1,4-디옥산(50 ml)과 물(10 ml) 중 탄산나트륨(1.7 g, 13.7 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, 3시간 동안 90℃로 가열하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 ISCO 고체 카트리지에 직접 로딩하고, 헥산/아세트산 에틸로 플래싱하여 백색 고체 생성물 1.0 g(51.9% 수율)을 수득하였다, MS (+) ES: 285 (M+H)⁺.

[1199] 제2 단계: 에틸 4-((4-아미노-6-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트와 에틸 4-((5-아미노-2-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트의 제조



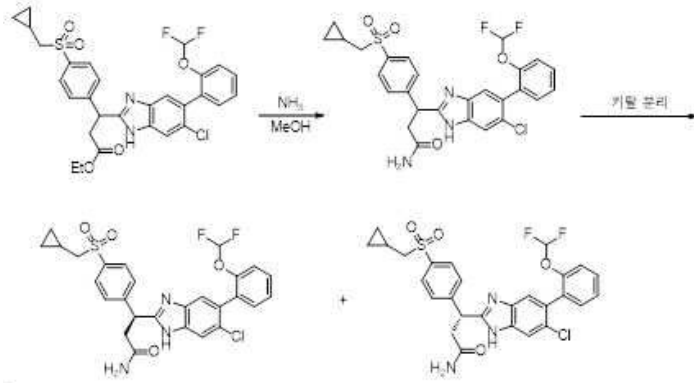
[1201] DMF(5 mL) 중 6-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-3,4-디아민(543 mg, 1.9 mmol)과 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-에톡시-4-옥소부탄산(500 mg, 1.47 mmol)의 용액에 EDCI(560 mg, 2.93 mmol), HOBT(447 mg, 2.93 mmol) 및 DIPEA(380 mg, 2.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 5 g의 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을 헥산 중 45%의 아세트산 에틸로 용리하여 백색 고체로서 에틸 4-((4-아미노-6-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트와 에틸 4-((5-아미노-2-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트의 혼합물(600 mg, 62.3% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): 607 (M+H)⁺.

[1202] 제3 단계: 에틸 3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판오에이트의 제조



[1204] 에틸 4-((4-아미노-6-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트와 에틸 4-((5-아미노-2-클로로-2'-(디플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)아미노)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-4-옥소부타노에이트(800 mg)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 15 mL의 빙초산으로 처리하였다. 이를 농축하고, 헥산 중 60% 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 얻은 고체로서 에틸 3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판오에이트(600 mg, 77.3% 수율)를 수득하였다. MS (ESI): 589(M+H)⁺.

[1205] 제4 단계: 에틸 (S)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드와 (R)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드의 제조



[1206]

[1207] 메탄올(5 ml) 중 에틸 3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판오에이트(400 mg, 0.68 mmol)의 용액에 NH₃(4.8 mL, 메탄올 중 7 N, 33.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판아미드(177 mg)를 수득하였다.

[1208] 이를 키랄성으로 분리하였다(분리 조건: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0.46 cm I.D. X 15 cm L; 이동상: 100% 메탄올; 유속: 1.0 mL/분). 해당 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(67 mg, 60 mg)을 수득하였다.

[1209] 단일 구조 화합물(짧은 머무름 시간)

[1210] MS (+) ES: 560 (M+H)⁺.

[1211] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 3.919분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 80:20(v/v));

[1212] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.92 (d, 8.0Hz, 2 H), 7.51-7.49 (s, 1H), 7.65 (d, 8.0 Hz, 2 H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.28-7.26 (d, 8.0Hz, 1H), 6.86 (d, 8.0Hz, 1H), 4.96-4.92 (t, 8.0Hz, 1H), 3.41-3.35 (dd, 8.0Hz, 1H), 3.13-3.11 (d, 8.0Hz, 2H), 3.12-3.06 (dd, 8.0Hz, 1H), 0.93-0.91 (m, 1H), 0.52-0.50 (d, 8.0Hz, 2H), 0.13-0.11 (d, 8.0Hz, 2H).

[1213] 단일 구조 화합물(긴 머무름 시간)

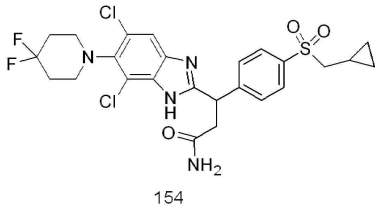
[1214] MS (+) ES: 560 (M+H)⁺;

[1215] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 8.942분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 80:20(v/v));

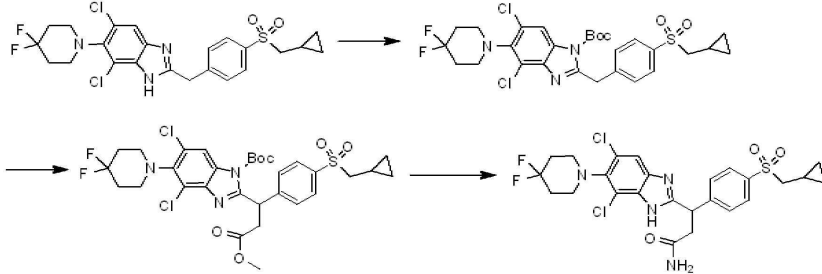
[1216] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.92 (d, 8.0Hz, 2 H), 7.51-7.49 (s, 1H), 7.65 (d, 8.0 Hz, 2 H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.28-7.26 (d, 8.0Hz, 1H), 6.86 (d, 8.0Hz, 1H), 4.96-4.92 (t, 8.0Hz, 1H), 3.41-3.35 (dd, 8.0Hz, 1H), 3.13-3.11 (d, 8.0Hz, 2H), 3.12-3.06 (dd, 8.0Hz, 1H), 0.93-0.91 (m, 1H), 0.52-0.50 (d, 8.0Hz, 2H), 0.13-0.11 (d, 8.0Hz, 2H).

[1217] **실시예 154**

[1218] 3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판아미드의 제조

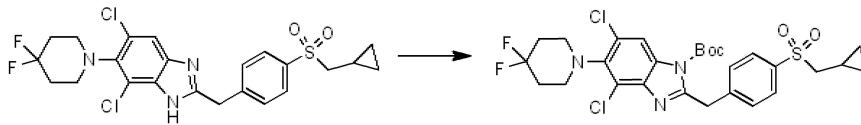


[1219]



[1220]

[1221] 제1 단계: tert-부틸 4,6-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트의 제조

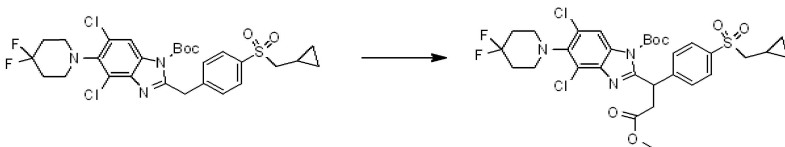


[1222]

[1223] DCM(25 mL) 중 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)벤질)-5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸(3.35 g, 6.51 mmol)의 용액에 주위 온도에서 Boc 무수물(1.25 g, 9.77 mmol), DIEA(1.7 mL, 9.77 mmol) 및 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 용액을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 이를 농축하였다. 잔류물을 DCM 중 25% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 얻은 고체로서 생성물의 두 이성질체의 혼합물(10.7 g, 90% 수율)을 수득하였다.

[1224] MS (+) ES: 614 (M+H)⁺.

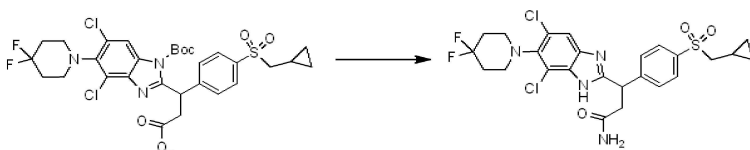
[1225] 제2 단계: tert-부틸 4,6-디클로로-2-(1-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-메톡시-3-옥소프로필)-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트의 제조



[1226]

[1227] 무수 THF(10 mL) 중 tert-부틸 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)벤질)-4,6-디클로로-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트(465 mg, 0.76 mmol)의 용액에 -78°C에서 리튬 헥사메틸디실릴 아미드 용액(1 M, 1 mL, 1 mmol)을 첨가하였다. 이를 -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 메틸 브로모에틸아세테이트(233 mg, 1.52 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 천천히 주위 온도로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 이를 EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기 층을 농축하고, DCM 중 25% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 백색 고체로서 원하는 생성물(511 mg, 98% 수율)을 수득하였다. MS (+) ES: 686 (M+H)⁺.

[1228] 제3 단계: 3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미아졸-2-일)프로판아미드의 제조



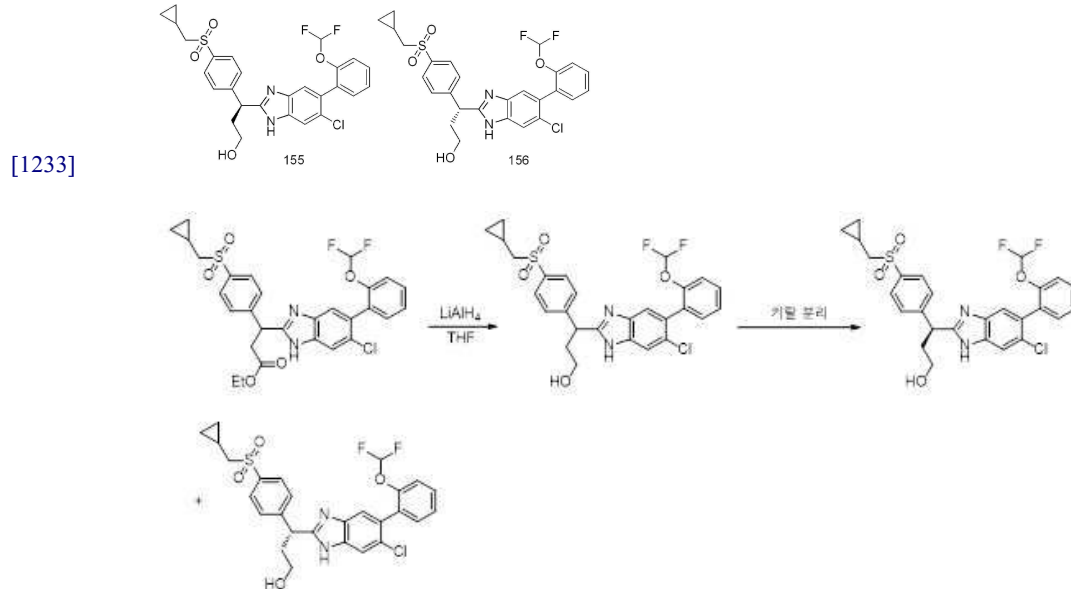
[1229]

[1230] 밀봉된 반응 플라스크에서 20 mL의 메탄올(약 7 N의 암모니아를 함유함) 중 tert-부틸 4,6-디클로로-2-(1-(4-

(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-메톡시-3-옥소프로필)-5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-카복실레이트(1 g, 1.45 mmol)의 용액을 80°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이를 농축하고, EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 백색 고체로서 원하는 생성물(0.65 g, 78% 수율)을 수득하였다. MS (+) ES: 571 (M+H)⁺.

[1231] 실시예 155 및 156

[1232] (S)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-올과 (R)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-올의 제조



[1234] -

[1235] THF(15 m) 중 에틸 3-(6-클로로-5-(2-이소프로폭시페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-올(550 mg, 0.93 mmol)의 용액에 0°C에서 LiAlH₄(35 mg, 0.93 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 5.0 mL의 물을 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하고, 미정제 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-올(250 mg)을 수득하였다.

[1236] 이를 키랄성으로 분리하였다(분리 조건: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0.46 cm I.D. X 15 cm L; 이동상: 100% 헥산/메탄올 = 80/20(V/V); 유속: 1.0 mL/분). 해당 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(110 mg, 100 mg)을 수득하였다.

[1237] 단일 구조 화합물(짧은 머무름 시간)

[1238] MS (+) ES: 547 (M+H)⁺;

[1239] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 6.374분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK IG 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 20:80(v/v));

[1240] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.94-7.92 (d, 8.0Hz, 2 H), 7.67-7.65 (d, 8.0 Hz, 2 H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.84-6.47 (t, 1H), 4.71-4.67 (t, 8.0Hz, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.13-3.12 (d, 4.0Hz, 2H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.32-1.30 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 1H), 0.53-0.48 (q, 2H), 0.14-0.10 (q, 2H).

[1241] 단일 구조 화합물(긴 머무름 시간)

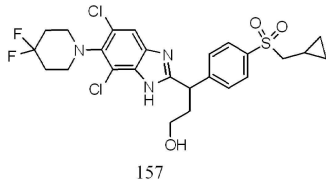
[1242] MS (+) ES: 547 (M+H)⁺;

[1243] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 7.719분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK IG 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 20:80(v/v));

[1244] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.94-7.92 (d, 8.0Hz, 2 H), 7.67-7.65 (d, 8.0 Hz, 2 H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.84-6.47 (t, 1H), 4.71-4.67 (t, 8.0Hz, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.13-3.12 (d, 4.0Hz, 2H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.32-1.30 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 1H), 0.53-0.48 (q, 2H), 0.14-0.10 (q, 2H).

[1245] **실시예 157**

[1246] 3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판-1-올의 제조

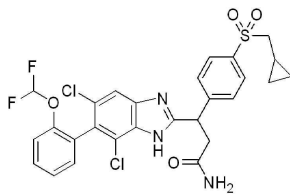


[1247]

[1248] 이 화합물은 표제 화합물을 수득하기 위해, 실시예 139, 140(라세미 혼합물)과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 558 (M+H)⁺.

[1249] **실시예 158**

[1250] 3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판아미드의 제조

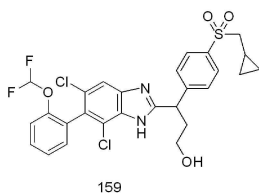


[1251]

[1252] 이 화합물은 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하기 위해, 실시예 148, 149(라세미 혼합물)와 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 594 (M+H)⁺.

[1253] **실시예 159**

[1254] 3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판-1-올의 제조



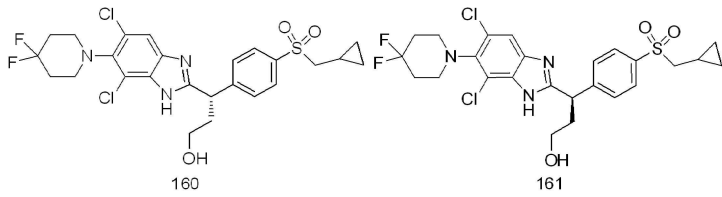
[1255]

[1256] 이 화합물은 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하기 위해, 실시예 150, 151(라세미 혼합물)과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS (+) ES: 581 (M+H)⁺.

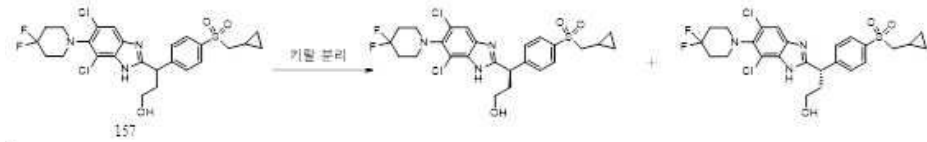
[1257] **실시예 160 및 161**

[1258] (S)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설폰닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이

미다졸-2-일)프로판-1-올과 (R)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판1-올의 제조



[1259]



[1260]

[1261] 이들 두 화합물은 키랄 분리에 의해 실시예 157로부터 제조하였다. (분리 조건: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0.46 cm I.D. X 15 cm L; 이동상: 100% 헥산/에탄올 = 70/30(V/V); 유속: 1.0 mL/분). 해당 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(350 mg, 350 mg)을 수득하였다.

[1262] 단일 구조 화합물(짧은 머무름 시간)

[1263] MS m/z (ESI): 557.9 [M+1];

[1264] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 7.378분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 15:85(v/v);

[1265] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.91 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.11-2.14 (m, 4H), 1.32-1.30 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.50 (q, 2H), 0.12 (q, 2H).

[1266] 단일 구조 화합물(긴 머무름 시간)

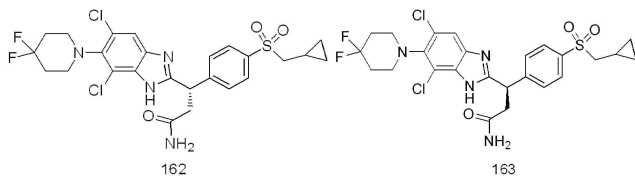
[1267] MS m/z (ESI): 557.9 [M+1];

[1268] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 8.738분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 15:85(v/v);

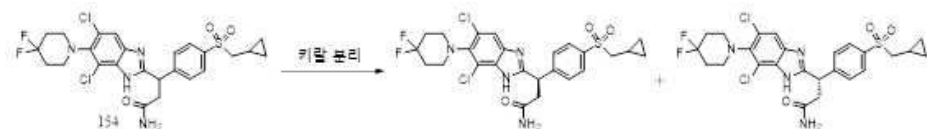
[1269] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.91 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.11-2.14 (m, 4H), 1.32-1.30 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.50 (q, 2H), 0.12 (q, 2H).

[1270] 실시예 162 및 163

[1271] (S)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판아미드와 (R)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로판아미드의 제조



[1272]



[1273]

[1274] 이들 두 화합물은 키랄 분리에 의해 실시예 154로부터 제조하였다. (분리 조건: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0.46 cm I.D. X 15 cm L; 이동상: 100% 헥산/에탄올 = 45/55(V/V); 유속: 1.0 mL/분). 해당 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(250 mg, 250 mg)을 수득하였다.

[1275] 단일 구조 화합물(짧은 머무름 시간)

[1276] MS m/z (ESI): 571.0 [M+1];

[1277] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 8.193분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 15:85(v/v);

[1278] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.90 (d, 2H), 7.65-7.63 (m, 3H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 3H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.11-2.14(m, 4H), 1.38-1.30 (m, 1H), 0.94-0.91 (m, 2H), 0.50 (q, 2H), 0.11 (q, 2H).

[1279] 단일 구조 화합물(긴 머무름 시간)

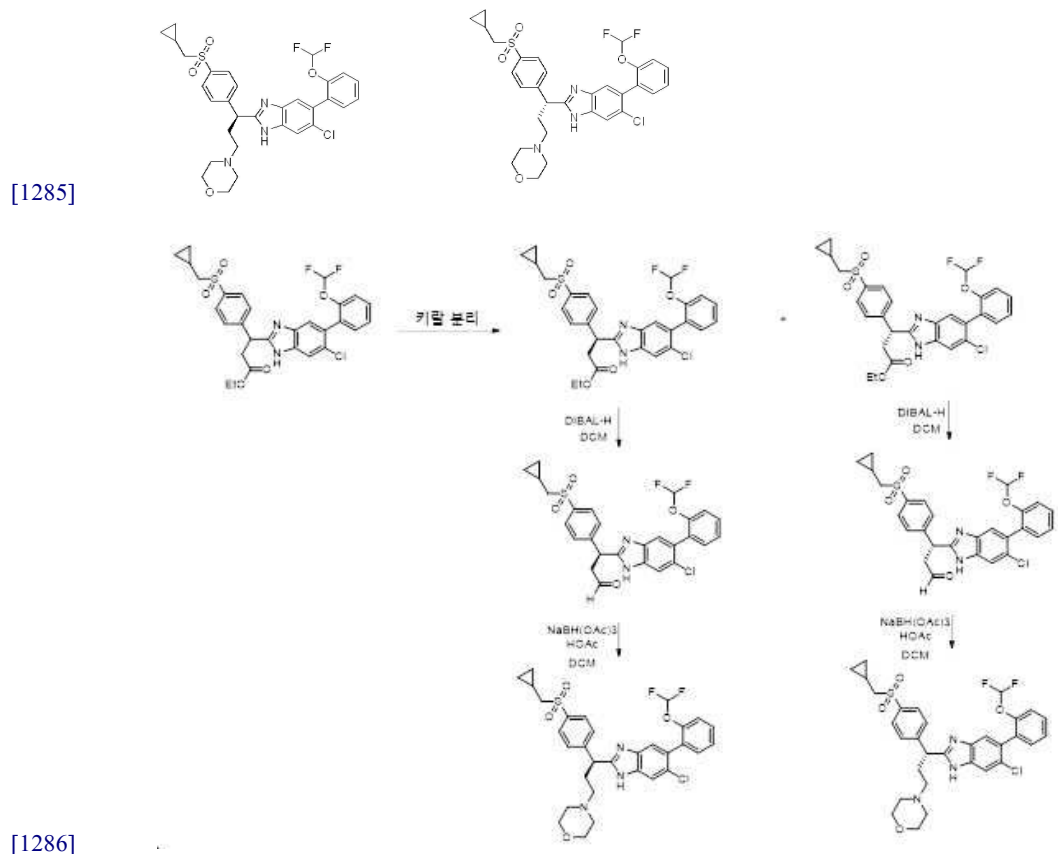
[1280] MS m/z (ESI): 571.0 [M+1];

[1281] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 10.536분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 15:85(v/v);

[1282] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.90 (d, 2H), 7.65-7.63 (m, 3H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 3H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.11-2.14(m, 4H), 1.38-1.30 (m, 1H), 0.94-0.91 (m, 2H), 0.50 (q, 2H), 0.11 (q, 2H).

[1283] 실시예 164 및 165

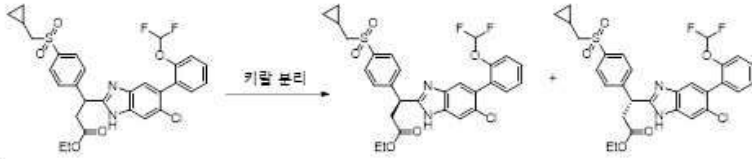
[1284] (S)-4-(3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)모르폴린과 (R)-4-(3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)모르폴린의 제조



[1286] ...

[1287] 제1 단계: 에틸 (R 또는 S)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)모르폴린의 제조

클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로파노에이트의 제조



[1288]

[1289]

이들 두 화합물은 키랄 분리에 의해 제조하였다.(분리 조건: CHIRALPAK IB-N(IBN5CD-VD005), 0.46 cm I.D. X 15 cm L; 이동상: 100% 헥산/에탄올 = 80/20(V/V); 유속: 1.0 mL/분). 해당 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(690 mg, 490 mg)을 수득하였다.

[1290]

단일 구조 화합물 Int-164A(짧은 머무름 시간)

[1291]

MS m/z (ESI): 589.1 [M+1];

[1292]

키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 11.508분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK IG150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 20:80(v/v);

[1293]

단일 구조 화합물 Int-164B(긴 머무름 시간)

[1294]

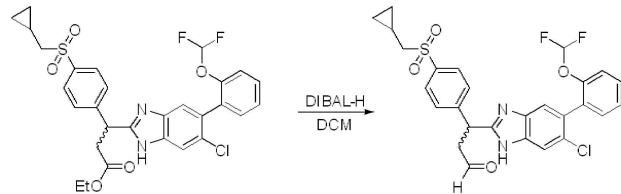
MS m/z (ESI): 589.1 [M+1];

[1295]

키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 17.164분, 키랄 순도: 100%(크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK IG150*4.6 mm, 5 μm; 이동상: 에탄올/헥산 = 20:80(v/v);

[1296]

제2(1) 단계: (R 또는 S)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판알의 제조



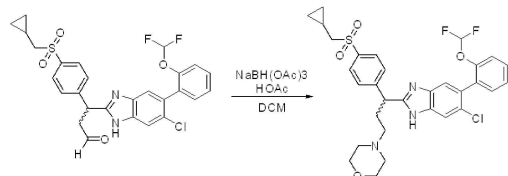
[1297]

[1298]

에틸 (R 또는 S)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로파노에이트(짧은 머무름 시간)(단계 1)(45 mg, 0.076 mmol)를 DCM(3.0 mL)에 용해시키고, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(0.16 mL, 0.16 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 완료 될 때까지 30분동안 교반하였다. 생성물을 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체(22 mg, 52%)를 수득하였다, MS m/z (ESI): 543.0 [M-1].

[1299]

제3(1) 단계: (R 또는 S)-4-(3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)모르폴린의 제조



[1300]

[1301]

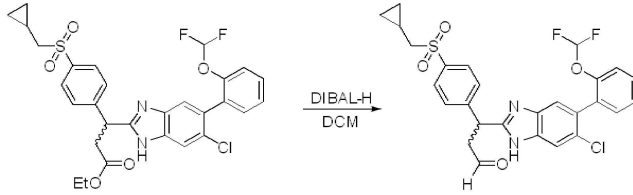
(R 또는 S)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-(사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판알(제2(1) 단계)(22 mg, 0.04 mmol)과 모르폴린(17 mg, 0.20 mmol)을 DCM(5.0 mL)에 용해시키고, 아세트산(14 mg, 0.24 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, NaBH(OAc)₃(25 mg, 0.12 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 완료 될 때까지 60분 동안 교반하였다(LC-MS 모니터). 혼합물을 소량의 묽은 HCl로 처리하고, 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 직접 정제하여 백색 고체(7.3 mg, 29%)를 수득하였다, MS m/z (ESI): 616.0 [M+1].

[1302]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.99 (d, 2 H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.43 (d, 2H),

7.36-7.33 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 4H), 2.50-2.45(m, 4H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 1H), 0.60 (d, 2H), 0.19 (d, 2H).

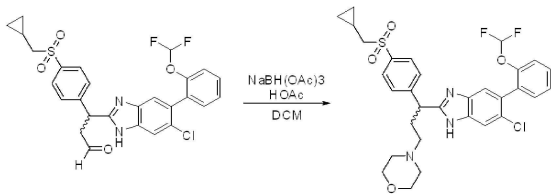
[1303] 제2(2) 단계: (*R* 또는 *S*)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판알의 제조



[1304] 에틸 (*R* 또는 *S*)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판노에이트(긴 머무름 시간)(실시에 164, 제1 단계)(100 mg, 0.17 mmol)를 DCM(10.0 mL)에 용해시키고, 디소부틸알루미늄 하이드라이드(1.0 mL, 0.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 완료 될 때까지 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 소량의 묽은 HCl로 처리하고, 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 직접 정제하여 백색 고체(50 mg, 54%)를 수득하였다.

[1306] MS m/z (ESI): 543.0 [M-1].

[1307] 제3(2) 단계: (*R* 또는 *S*)-4-(3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)모르폴린의 제조

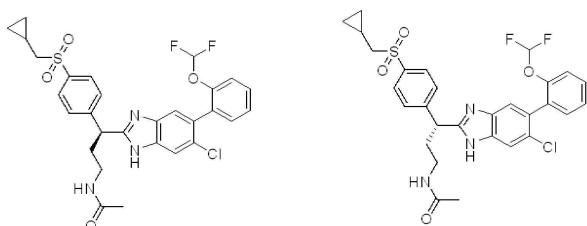


[1308] (*R* 또는 *S*)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판알(제2(2) 단계)(30 mg, 0.06 mmol)과 모르폴린(48 mg, 0.55 mmol)을 DCM(10.0 mL)에 용해시키고, 아세트산(33 mg, 0.55 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, NaBH(OAc)₃(70 mg, 0.33 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 완료 될 때까지 60분 동안 교반하였다(LC-MS 모니터). 혼합물을 소량의 묽은 HCl로 처리하고, 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 직접 정제하여 백색 고체(13.7 mg, 40%)를 수득하였다, MS m/z (ESI): 616.0 [M+1].

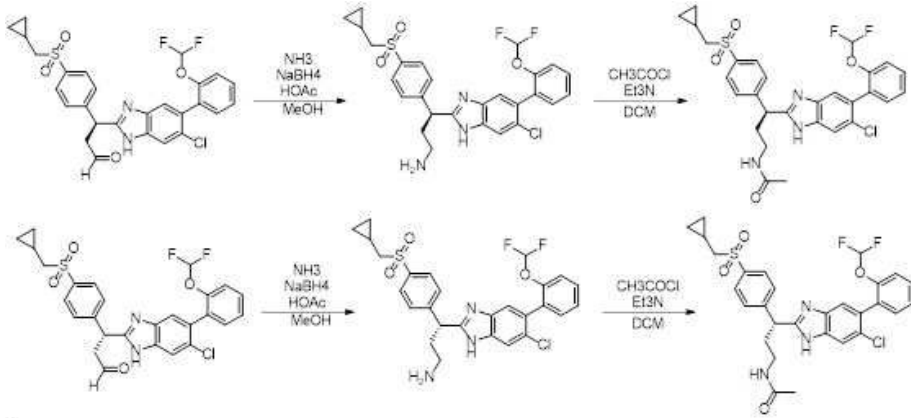
[1310] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.89 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.43 (d, 2 H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 4H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 1H), 0.60 (d, 2H), 0.19 (d, 2H).

[1311] 실시예 166, 167

[1312] (*S*)-*N*-(3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)아세트아미드와 (*R*)-*N*-(3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)아세트아미드의 제조



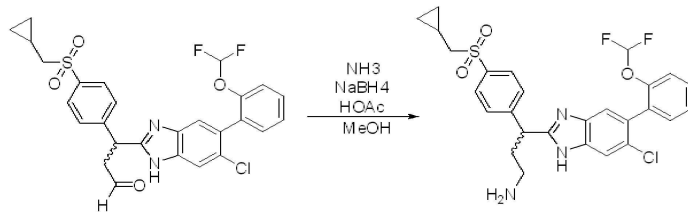
[1313]



[1314]

[1315] 제1(1) 단계: (*R* 또는 *S*)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-아민의 제조

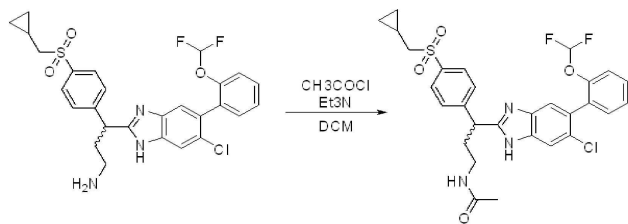
[1316]



[1317] (*R* 또는 *S*)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판알(실시예 164, 165, 제2(1) 단계)(45 mg, 0.08 mmol)을 MeOH(3.0 mL)에 용해시키고, 아세트산(50 mg, 0.83 mmol)과 MeOH 중 7 N NH₃(1.2 mL, 8.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, NaBH₄(31 mg, 0.84 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 완료 될 때까지 60분 동안 교반하였다(LC-MS 모니터). 혼합물을 소량의 묽은 HCl로 처리하고, 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 직접 정제하여 백색 고체(45 mg, 99%)를 수득하였다,

[1318] MS m/z (ESI): 546.1 [M+1].

[1319] 제2(1) 단계: (*R* 또는 *S*)-*N*-(3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)아세트아미드의 제조



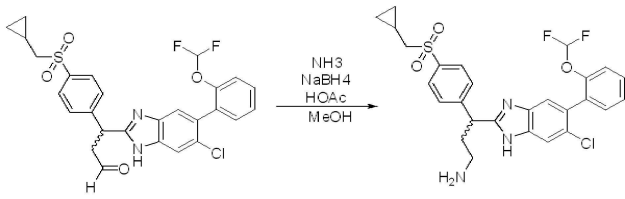
[1320]

[1321] (*R* 또는 *S*)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-아민(45 mg, 0.083 mmol)을 DCM(2.0 mL)에 용해시키고, 아세트릴 클로라이드(8.0 mg, 0.1 mmol)를 첨가한 후 Et₃N(9.0 mg, 0.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 소량의 묽은 HCl로 처리하고, 용리 시스템 C를 갖는 Prep HPLC로 직접 정제하여 백색 고체로서 생성물(10.7 mg, 22%)을 수득하였다,

[1322] MS m/z (ESI):587.9 [M+1].

[1323] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.93 (d, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.32(d, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.13 (d, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.50 (q, 2H), 0.11 (q, 2H).

[1324] 제1(2) 단계: (*R* 또는 *S*)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-아민의 제조

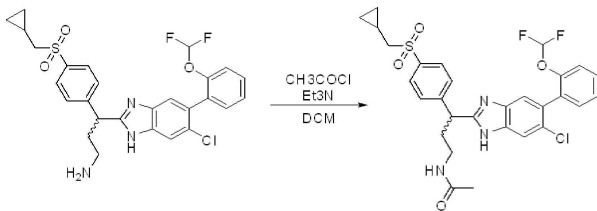


[1325]

[1326] (*R* 또는 *S*)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판알(실시예 164, 165, 제2(2) 단계)(50 mg, 0.09 mmol)을 MeOH(5.0 mL)에 용해시키고, 아세트산(55 mg, 0.92 mmol)과 MeOH 중 7 N NH₃(1.3 mL, 9.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, NaBH₄(21 mg, 0.55 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 완료 될 때까지 60분 동안 교반하였다(LC-MS 모니터). 혼합물을 소량의 묽은 HCl로 처리하고, 헥산/아세트산 에틸을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 직접 정제하여 백색 고체(45 mg, 90%)를 수득하였다,

[1327] MS *m/z* (ESI): 546.1 [M+1].

[1328] 제2(2) 단계: (*R* 또는 *S*)-*N*-(3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)아세트아미드의 제조



[1329]

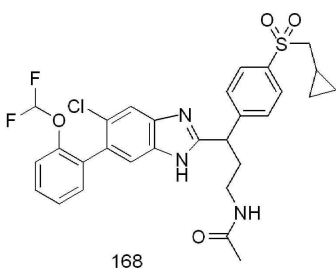
[1330] (*R* 또는 *S*)-3-(6-클로로-5-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로판-1-아민(40 mg, 0.073 mmol)을 DCM(5.0 mL)에 용해시키고, 아세틸 클로라이드(7.0 mg, 0.09 mmol)를 첨가한 후 Et₃N(15 mg, 0.15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 소량의 묽은 HCl로 처리하고, 용리 시스템 C를 갖는 Prep HPLC로 직접 정제하여 백색 고체로서 생성물(20 mg, 46%)을 수득하였다,

[1331] MS *m/z* (ESI):587.9 [M+1].

[1332] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.93(d, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.13 (d, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.50 (q, 2H), 0.11 (q, 2H).

[1333] 실시예 168

[1334] *N*-(3-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)아세트아미드의 제조

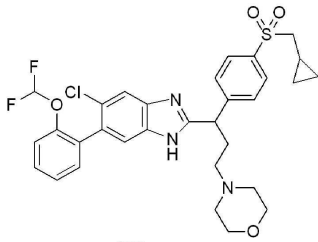


[1335]

[1336] 이 화합물은 상응하는 라세미 출발 물질로부터 실시예 166, 167과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1337] 실시예 169

[1338] 4-(3-(5-클로로-6-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)프로필)모르폴린의 제조



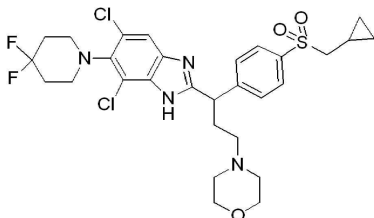
169

[1339]

[1340] 이 화합물은 상응하는 라세미 출발 물질로부터 실시예 164, 165와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1341] 실시예 170

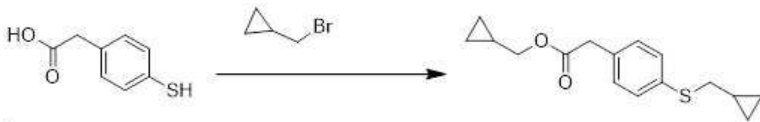
[1342] 4-(3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)모르폴린의 제조



170

[1343]

[1344] 제1 단계: 사이클로프로필메틸 2-(4-((사이클로프로필메틸)티오)페닐)아세테이트의 제조



[1345]

[1346] DMF(200 mL) 중 2-(4-메르캅토펜)아세트산(20 G, 118.9 mmol)의 용액에 (브로모메틸)사이클로프로판(40.1 G, 297.2 mmol)과 탄산세슘(117 G, 356.7 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 약 절반의 용매를 제거하였다. 그런 다음, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기 층을 농축하고, 헥산 중 25%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 무색 오일로서 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸티오)페닐)아세테이트(26.5 G, 81% 수율)를 수득하였다.

[1347] 제2 단계: 사이클로프로필메틸 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세테이트의 제조



[1348]

[1349] 디클로로메탄(200 mL) 중 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸티오)페닐)아세테이트(31 g, 112.3 mmol)의 용액에 메타-클로로퍼벤조산(58 g, 337 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 주위 온도에서 10시간 동안 교반하였다. 이를 DCM(1 L)과 수성 포화 Na₂S₂O₃(1 L) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 2 N 수산화나트륨 및 염수로 세척하였다. 이를 농축하고, 헥산 중 60%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 백색 고체로서 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세테이트(33.5 G, 96.7% 수율)를 수득하였다.

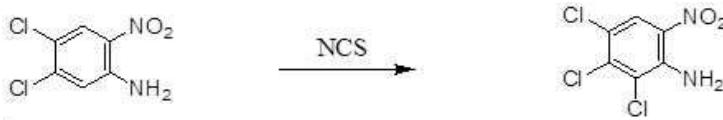
[1350] 제3 단계: 2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트산의 제조



[1351]

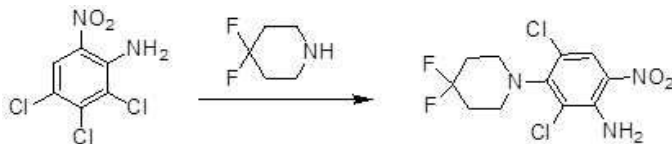
[1352] 사이클로프로필메틸 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세테이트(32.6 G, 105.7 mmol)과 1,4-디옥산(200 mL)과 물(60 mL) 중 수산화리튬 1수화물(17.8 G, 423 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 10시간 동안 교반하였다. 이를 진한 염산을 이용하여 pH 5로 산성화시키고, EtOAc(3 X 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하여 백색 고체로서 원하는 생성물인 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세트산(26.3 G, 98% 수율)을 수득하였다.

[1353] 제4 단계: 2,3,4-트리클로로-6-니트로아닐린의 제조



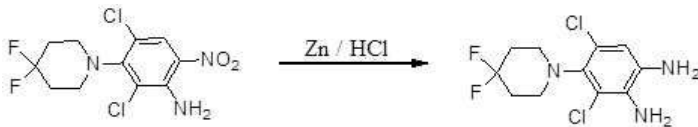
[1354] 4,5-디클로로-2-니트로벤젠아민(30 G, 145 mmol)과 DMF(250 mL) 중 NCS(24.2 G, 181.2 mmol)의 현탁액을 2시간 동안 100°C로 가열하였다. 이를 얼음물에 부었다. 여과에 의해 밝은 황색 침전물인 2,3,4-트리클로로-6-니트로벤젠아민(34.2 G, 98% 수율)을 수집하고, 밤새 고 진공 건조시켰다.

[1356] 제5 단계: 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로아닐린의 제조



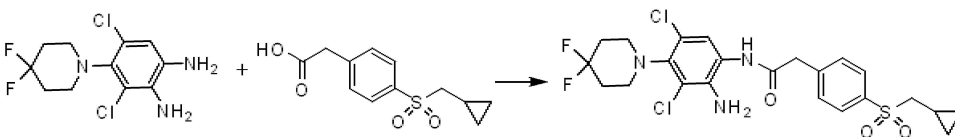
[1357] 30 mL의 DMF 중 (2,3,4-트리클로로-6-니트로벤젠아민(5 G, 20.7 mmol)의 용액에 4,4-디플루오로피페리딘(3.8 G, 31.06 mmol)과 DIEA(11.8 mL, 62.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 105°C에서 2일 동안 교반하였다. TLC는 대부분의 생성물을 보여주었다. 대부분의 DMF를 진공 제거하였다. 그런 다음, 이를 실리카 겔에 흡착시키고, 헥산 중 30% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 밝은 황색 고체로서 원하는 생성물 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤젠아민(4.72 G, 70% 수율)을 수득하였다,

[1359] 제6 단계: 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민의 제조



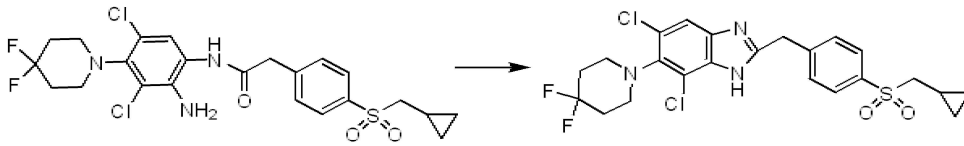
[1360] THF(30 mL) 중 2,4-디클로로-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤젠아민(3.5 G, 10.8 mmol)의 현탁액에 아연 분말(7 G, 108 mmol)과 진한 HCl(2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 이를 여과하고, 여과액을 농축하고, 곧바로 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 옅은 고체로서 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민(1.83 G, 57% 수율)을 수득하였다.

[1362] 제7 단계: N-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)아세트아미드의 제조



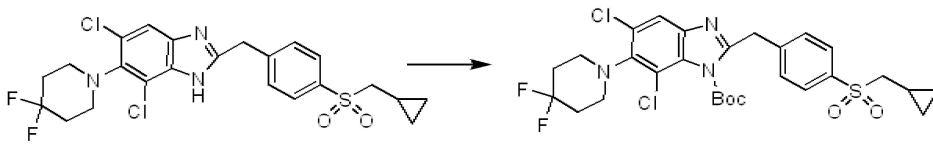
[1363] 디클로로메탄(20 mL) 중 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세트산(1.71 g, 6.71 mmol)의 용액에 EDC(1.61 g, 8.40 mmol), HBTU(3.15 G, 8.40 mmol)를 첨가한 후 3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)벤젠-1,2-디아민(1.65 G, 5.59 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 실리카 겔에 흡착시키고, 헥산 중 50% 아세트산 에틸로 용리하여 회백색 고체로서 N-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세트아미드(2.9 G, 97% 수율)를 수득하였다.

[1365] 제8 단계: 5,7-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 제조



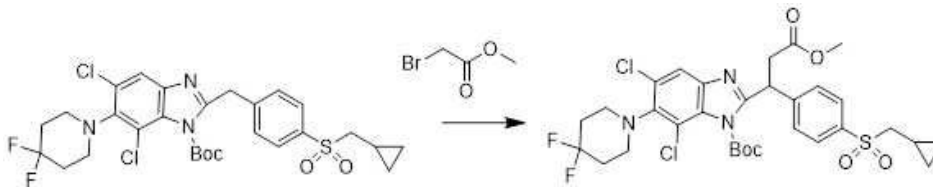
[1366] N-(2-아미노-3,5-디클로로-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)아세트아미드(2.9 G, 5.45 mmol)를 80°C에서 2시간 동안 아세트산(20 mL)으로 처리하였다. 산을 고 진공으로 제거하였다. 잔류물을 NaHCO₃로 중성화시키고, 실리카 겔에 흡착시켰다. 이를 용리액으로서 디클로로메탄 중 40% 아세트산 에틸로 정제하여 밝은 백색 고체로서 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)벤질)-5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸(2.3 G, 82% 수율)을 수득하였다.

[1368] 제9 단계: tert-부틸 5,7-디클로로-2-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)벤질)-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트의 제조



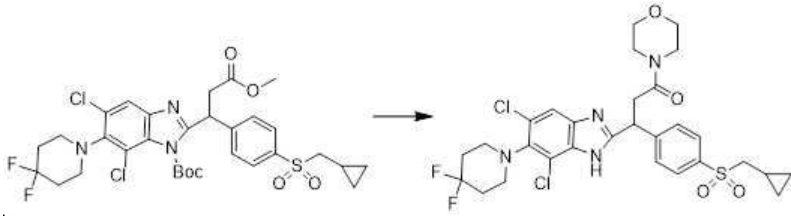
[1369] 디클로로메탄(50 mL) 중 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)벤질)-5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸(3.35G, 6.51 mmol)의 용액에 디-*t*-부틸-디-카보네이트(1.25 G, 9.77 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.7 mL, 9.77 mmol) 및 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 용액을 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 이를 농축하고, 디클로로메탄 중 50% 아세트산 에틸로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 백색 고체로서 tert-부틸 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)벤질)-5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트(3.62 G, 90% 수율)를 수득하였다.

[1371] 제10 단계: tert-부틸 5,7-디클로로-2-(1-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)-3-메톡시-3-옥소프로필)-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트의 제조



[1372] THF(150 mL) 중 tert-부틸 2-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)벤질)-5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트(8.2 G, 13.35 mmol)의 용액에 -78°C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 1 중 1 M, 17.4 mL)를 첨가하였다. -78°C에서 30분 동안 교반하고, 메틸 2-브로모아세테이트(4.1 g, 26.70 mmol)를 첨가하고, 반응물을 천천히 주위 온도로 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 이를 아세트산 에틸 및 물로 추출하였다. 유기 층을 농축하고, 디클로로메탄 중 40% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 백색 고체로서 tert-부틸 5,7-디클로로-2-(1-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)-3-메톡시-3-옥소프로필)-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트(6.3 g, 68.7% 수율)를 수득하였다.

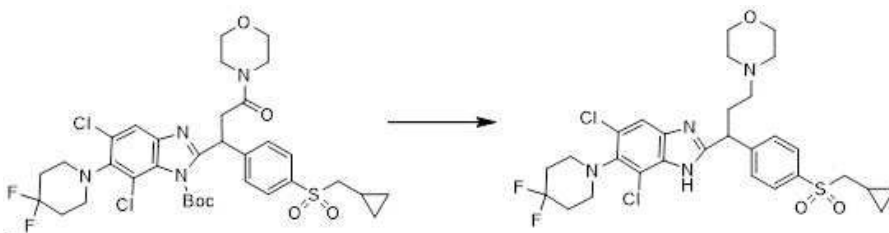
[1374] 제11 단계: 3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-모르폴리노프로판-1-온의 제조



[1375]

[1376] 메탄올(3 mL) 중 tert-부틸 5,7-디클로로-2-(1-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)-3-메톡시-3-옥소프로필)-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트(350 mg, 0.51 mmol)의 용액에 모르폴린(1 mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이를 실리카 겔에 흡착시키고, 60% 아세트산 에틸로 용리하여 회백색 고체로서 3-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-모르폴리노프로판-1-온(310 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

[1377] 제12 단계: 4-(3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)모르폴린의 제조



[1378]

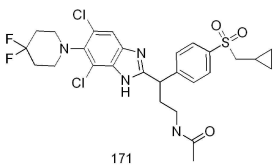
[1379] 건조 THF(10 mL) 중 3-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1-모르폴리노프로판-1-온(305 g, 0.48 mmol)의 용액에 0℃에서 LAH(THF 중 1 M, 10 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 용액을 0℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이를 역상 컬럼에서 정제하여 백색 고체로서 5,7-디클로로-2-(1-(4-(사이클로프로필메틸설포닐)페닐)-3-모르폴리노프로필)-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸(100 mg, 33% 수율)을 수득하였다.

[1380] MS m/z (ESI): 627 [M+1].

[1381] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.92 (d, 10 Hz, 2 H), 7.69 (d, 10 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 3.67 (m, 6 H), 3.58 (m, 1 H), 3.13 (m, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.48-2.41 (m, 4 H), 2.38-2.31 (m, 2 H), 2.13 (m, 4 H), 1.61 (m, 1 H), 1.32 (m, 2 H), 0.95-0.91 (m, 2 H), 0.50 (m, 2 H), 0.11 (m, 2 H).

[1382] **실시예 171**

[1383] N-(3-(4-((사이클로프로필메틸)설포닐)페닐)-3-(5,7-디클로로-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)아세트아미드의 제조



[1384]

[1385] 이 화합물은 실시예 170과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1386] **생물학적 검증**

[1387] 본 발명은 다음 시험 실시예를 참조하여 더 설명될 것이지만, 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[1388] **시험 실시예 1. 란타스크린 TR-FRET 레티노이드-관련 희귀 수용체 감마(ROR_γ) 공활성자 검증**

[1389] **재료 및 시약**

[1390] 1. ROR_γ LBD-GST 태깅됨(Cat No. RORC-114H, Creative Biomart)

- [1391] 2. 플루오레세인-D22 공활성자 펩티드(Cat No. PV4386, Invitrogen)
- [1392] 3. 란타스크린™ Tb 항-GST 항체(Cat No. PV3550, Invitrogen)
- [1393] 4. TR-FRET 공동조절 버퍼 D(Cat No, PV4420, Invitrogen)
- [1394] 5. DTT(Cat No. P2325, Fisher)
- [1395] 6. 384-웰 검정 플레이트(Cat No. 6008280, Perkin Elmer)
- [1396] 7. Tecan Infinite M1000 플레이트 판독기(Tecan)

[1397] **실험 절차**

[1398] 5 mM DTT의 최종 농도로 1 M DTT를 TR-FRET 공동조절 버퍼 D에 첨가하여 완전 TR-FRET 공동조절 버퍼 D를 제조한다. 완전 TR-FRET 공동조절 버퍼 D에 화합물을 희석한다. 최고 용량은 총 7회 용량에 대해 3 μM, 7배 희석이다. 384-웰 플레이트의 각 웰에 10 μL을 첨가한다. 음성 및 양성 대조군에 대해, 10 μL의 완전 TR-FRET 공동조절 버퍼 D를 첨가한다.

[1399] 완전 TR-FRET 공동조절 버퍼 D를 이용하여 ROR γ LBD를 제조한다. ROR γ LBD의 최종 농도는 25 ng/반응이다. 5 μL의 완전 TR-FRET 공동조절 버퍼 D를 첨가한 음성 웰을 제외하고는 384-웰 검정 플레이트의 모든 웰에 5 μL ROR γ LBD를 첨가한다.

[1400] 완전 TR-FRET 공동조절 버퍼 D를 사용하여 0.6 μM 플루오레세인-D22와 8 nM Tb 항-GST 항체를 함유하는 용액을 제조한다. 384-웰 검정 플레이트의 모든 웰에 5 μL를 첨가한다.

[1401] 플레이트 진탕기에서 384-웰 플레이트를 간단하고 부드럽게 혼합하고, 빛으로부터 보호되는 실온에서 1시간 동안 항온처리한다. 플레이트는 증발을 최소화하기 위해 덮개로 밀봉할 수 있다.

[1402] Tecan Infinite M1000에서 520 nm 및 495 nm의 파장에서 플레이트를 판독한다. 화합물 농도 대 억제 백분율의 로그를 플로팅함으로써 GraphPad Prism을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다. 실시예 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 표 1에 나타내었다.

[1403] **시험 실시예 2. 인간 PBMC를 사용한 IL-17 생성 검정**

[1404] **재료 및 시약**

- [1405] 1. 인간 PBMC 세포(Cat No. 70025.1, Zenbio)
- [1406] 2. 림프구 배지(Cat No. LYMPH-1, Zenbio)
- [1407] 3. TexMACS(Cat No. 130-097-196, Miltenyi)
- [1408] 4. Cytostim-인간(Cat No. 1130-092-173, Miltenyi)
- [1409] 5. 인간 IL-17 ELISA(Cat No. D1700, R&D systems)
- [1410] 6. Tecan Infinite M1000 플레이트 판독기(Tecan)

[1411] **IL-17 생성 검정을 위한 실험 절차**

[1412] 저온 보존된 말초 혈액 인간 단핵 세포(PBMC)를 가온된 림프구 배지에 빠르게 해동하고, 세포 현탁액을 1000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 세포 펠릿을 TexMACS 배지에 부드럽게 현탁시켰다.

[1413] TexMACS 배지 중 인간 PBMC 세포를 3중으로 각 웰에 1×10⁵으로 도말하였다. 다양한 농도의 테스트 화합물 또는 비히클 대조군(<0.5% DMSO)을 세포 배양물에 첨가하였다. 세포를 37°C에서 가습된, 5% CO₂ 인큐베이터에서 3일 동안 cytoestim(10 μL/mL)으로 자극하였다.

[1414] 항온처리 후, 세포 배양 상청액을 수거한 다음, 원심분리에 의해 미립자를 제거하였다. 상청액 중 인간 IL-17을 제조사의 프로토콜에 따라 인간 IL-17 ELISA 키트를 사용하여 측정하였다. 화합물 농도 대 억제 백분율을 플로팅함으로써 GraphPad Prism을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다. 실시예 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 표 1에 나타내었다.

표 1

실시예 번호	R또는 n 공활성자 검정 (IC ₅₀ μM)	IL-17 생성 (IC ₅₀ μM)
2	0.467	N/T
3	0.373	0.052
4	0.160	0.053
5	0.626	0.025
6	0.003	0.022
7	0.086	0.223
8	0.903	N/T
9	0.475	0.01
10	0.056	N/T
11	0.242	N/T
12	0.106	N/T
13	0.675	0.082
14	0.086	0.022
15	0.787	N/T
16	0.626	N/T
17	0.097	N/T
18	0.013	N/T
19	0.052	0.343
20	0.013	0.056
21	0.083	0.453
22	0.219	N/T
23	0.318	0.075
24	0.701	N/T
25	0.789	N/T
26	0.465	N/T
27	0.489	N/T
28	0.045	N/T
29	0.269	0.009
30	0.062	0.007
31	0.01	0.011
32	0.052	0.007
33	0.031	0.015
34	0.016	0.049
35	0.061	0.008
36	0.348	N/T
37	0.433	N/T
38	0.147	0.873
39	0.007	0.038
40	0.083	N/T
41	0.683	N/T
42	0.113	N/T
43	0.656	N/T
44	0.026	N/T
45	0.535	N/T
46	0.048	0.018
47	0.196	N/T
48	0.445	N/T
49	0.255	N/T
50	0.284	N/T
51	0.646	N/T
52	0.135	N/T
53	0.575	N/T
54	0.367	N/T
55	0.194	N/T

[1415]

56	0.879	N/T
57	0.187	N/T
58	0.266	N/T
59	0.433	N/T
60	0.409	N/T
61	0.509	N/T
62	0.154	N/T
63	0.592	N/T
64	0.465	N/T
65	0.015	N/T
66	0.002	0.01
67	0.002	0.002
68	0.03	0.004
69	0.007	0.056
70	0.014	0.006
71	0.004	N/T
72	0.006	0.003
73	0.029	0.001
74	0.187	N/T
75	0.006	N/T
76	0.387	N/T
77	0.021	0.017
78	0.028	0.069
79	0.048	N/T
80	0.031	0.013
81	0.035	0.003
82	0.046	N/T
83	0.065	N/T
84	0.019	0.013
85	0.188	N/D
86	0.075	0.023
87	0.024	N/T
88	0.162	N/T
89	0.004	N/T
90	0.004	N/T
91	0.140	N/T
92	0.067	N/T
93	0.075	N/T
94	0.023	N/T
95	0.065	N/T
96	0.123	N/T
97	0.001	N/T
98	0.007	N/T
99	0.025	0.0024
100	0.014	0.0013
104	0.082	N/T
102	0.062	N/T
103	0.158	N/T
104	0.337	N/T
106	0.003	N/T
107	0.055	N/T
108	0.032	N/T
109	1.04	N/T
110	0.698	N/T
111	0.06	N/T
112	0.076	N/T
113	0.18	N/T
114	0.564	N/T

115	0.171	N/T
116	0.235	N/T
117	0.149	N/T
118	0.306	N/T
119	0.034	0.124
120	0.321	N/T
121	0.966	N/T
122	0.049	N/T
123	0.030	0.058
124	0.205	0.032
짧은 머무름 시간의124-1 및 124-2	0.070	0.024
긴 머무름 시간의124-1 및 124-2	0.026	0.041
125	0.059	0.047
126	0.135	0.008
짧은 머무름 시간의126-1 및 126-2	0.014	0.045
긴 머무름 시간의126-1 및 126-2	0.036	0.031
127	0.22	0.013
128	0.006	0.091
129	0.014	0.242
133	0.024	0.027
134	0.006	0.003
135	0.039	0.014
136	0.005	0.014
137	0.013	0.004
138	0.018	0.009
짧은 머무름 시간의139 및 140	0.093	0.214
긴 머무름 시간의139 및 140	0.035	0.026
141	0.01	0.02
142	0.013	0.028
143	0.01	0.027
144	0.011	0.023
145	0.068	0.01
짧은 머무름 시간의146 및 147	0.057	0.315
긴 머무름 시간의146 및 147	0.004	0.014
짧은 머무름 시간의148 및 149	1.41	0.555
긴 머무름 시간의 148 및 149	0.083	0.022
짧은 머무름 시간의 150 및 151	0.787	0.718
긴 머무름 시간의150 및 151	0.026	0.031
짧은 머무름 시간의152 및 153	0.21	0.86
긴 머무름 시간의152 및 153	0.013	0.010
154	0.049	0.077
짧은 머무름 시간의155 및 156	0.081	0.135
긴 머무름 시간의155 및 156	0.074	0.026
157	0.007	0.022
158	0.005	0.187
159	0.005	0.01
짧은 머무름 시간의160 및 161	0.003	0.006
긴 머무름 시간의160 및 161	0.003	0.004
짧은 머무름 시간의162 및 163	0.014	0.069
긴 머무름 시간의162 및 163	0.31	0.029
Int-164A로부터 제조된 164 또는 165	1.25	0.28
Int-164B로부터 제조된164 또는 165	0.418	0.35

Int-164A로부터 제조된166 또는 167	0.01	0.066
Int-164B로부터 제조된166 또는 167	0.047	0.072
170	0.71	0.43

[1416] N/T: 테스트하지 않음

[1417] 바람직한 구현예의 전술한 실시예 및 설명은 청구범위에 의해 정의된 바와 같이 본 발명을 제한하는 것이 아니라 예시하는 것으로 간주되어야 한다. 청구범위에 기재된 바와 같이 본 발명에서 벗어나지 않고 상기 기재된 특징의 다양한 변형 및 조합이 이용될 수 있다.