



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0100697
(43) 공개일자 2018년09월11일

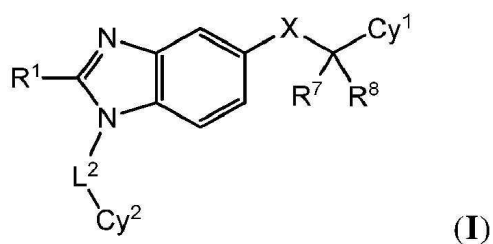
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/06 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01) C07D 233/90 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 405/06 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7024271
- (22) 출원일자(국제) 2017년01월27일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년08월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/015220
- (87) 국제공개번호 WO 2017/132432
국제공개일자 2017년08월03일
- (30) 우선권주장
62/288,487 2016년01월29일 미국(US)
62/320,893 2016년04월11일 미국(US)
- (71) 출원인
비타이 파마슈티컬즈, 인코포레이티드
미국 뉴저지 07940 매디슨 히랄다 팜스 5
- (72) 발명자
클레어몬, 데이비드, 에이.
미국 19002 펜실베이니아주 메이플 글렌 에이텐
레이 로드 1508
덜라드, 로렌스, 웨인
미국 19067 펜실베이니아주 야들리 킹스 로드 496
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 54 항

(54) 발명의 명칭 ROR-감마의 조절제로서의 벤즈이미다졸 유도체

(57) 요약

ROR γ 에 의해 매개되는 질병 및 장애의 치료에 유용한 신규한 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이의 약제학적 조성물이 제공된다. 또한, 신규한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 하나 이상의 염증성, 대사성, 자가면역 및 다른 질병 또는 장애를 치료하는 데 있어서의 그의 사용 방법이 제공된다:



(52) CPC특허분류

A61K 31/4433 (2013.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 233/88 (2013.01)
C07D 233/90 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2013.01)

(72) 발명자

판, 이

미국 18901 펜실베이니아주 도일스타운 비터스위트
드라이브 40

로테스타, 스티븐, 디.

미국 08016 뉴저지주 버링턴 제네펜 레인 99

싱그, 수레쉬, 비.

미국 08824 뉴저지주 켄달 파크 아담스 로드 4

타이스, 콜린, 엠.

미국 19002 펜실베이니아주 메이플 글렌 파인브룩
코트 1325

자오, 웨이

미국 20878 메릴랜드주 노스 포소막 로얄 매너 웨
이 11306

주앙, 링항

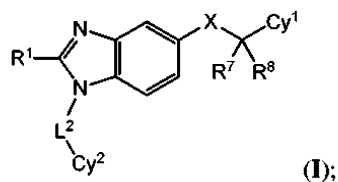
미국 18914 펜실베이니아주 챈들러 폭스 드라이브
3135

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(상기 식에서,

X는 -C(O)NH- 또는 -NHC(O)-이고;

R¹은 (C₁-C₄)알킬, -C(=O)OR^c, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, -NR^dR^e, 모노사이클릭 헤테로 사이클릴, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬이며, 상기 (C₁-C₄)알킬은 -OR^c로 선택적으로 치환되고, 상기 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 (C₁-C₄)알킬 또는 =O로 선택적으로 치환되고, 상기 모노사이클릭 사이클로알킬은 -C(=O)OR^c, -CN, 또는 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되고;

L²는 CH₂, CHMe, 또는 사이클로프로필이고;

Cy¹은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 사이클로알킬이며, 이들 각각은 R⁵로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고;

Cy²는 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이며, 이들 각각은 R⁶으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고;

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 할로, -CN, -OR^c, -NR^dR^e, -S(O)_kR^b, -NR^cS(O)₂R^c, -S(O)₂NR^dR^e, -C(=O)OR^c, -OC(=O)OR^c, -OC(=O)R^c, -OC(=S)OR^c, -C(=S)OR^c, -OC(=S)R^c, -C(=O)NR^dR^e, -NR^cC(=O)R^c, -C(=S)NR^dR^e, -NR^cC(=S)R^c, -NR^cC(=O)OR^c, -OC(=O)NR^dR^e, -NR^c(C=S)OR^c, -OC(=S)NR^dR^e, -NR^cC(=O)NR^dR^e, -NR^c(C=S)NR^dR^e, -C(=S)R^c, -C(=O)R^c, 옥소, (C₁-C₆)알킬, 사이클로알킬, -(CH₂)₁₋₄-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -(CH₂)₁₋₄-헤테로사이클릴, 아릴, -NHC(=O)-헤테로사이클릴, -NHC(=O)-사이클로알킬, -(CH₂)₁₋₄-아릴, 헤테로아릴 및 -(CH₂)₁₋₄-헤테로아릴로부터 선택되며, R⁵ 및 R⁶에 대한 상기 (C₁-C₆)알킬, 사이클로알킬, -(CH₂)₁₋₄-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -(CH₂)₁₋₄-헤테로사이클릴, 아릴, -(CH₂)₁₋₄-아릴, 헤테로아릴 및 -(CH₂)₁₋₄-헤테로아릴 치환체 각각에 존재하는 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 부분은 하나 이상의 할로, OR^c, -NO₂, -CN, -NR^cC(=O)R^c, -NR^dR^e, -S(O)_kR^b, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^dR^e, -C(=O)R^c, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 또는 할로(C₁-C₃)알콕시로 추가로 선택적으로 치환되고;

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, OR^c, -C(=O)OR^c, 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 할로페닐, 또는 (C₁-C₃)알킬이며, 상기 (C₁-C₃)알킬은 OR^c, -NR^dR^e, -O(C₁-C₃)알킬-C(=O)OR^c, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^dR^e, 또는 할로페닐로 선택적으로 치환되고;

k는 0, 1 또는 2이고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택되며, 상기 (C_1-C_3) 알킬은 OH , $-O(C_1-C_3)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_3)$ 알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3)$ 알킬, 또는 $-C(O)N((C_1-C_3)알킬)_2$ 로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^c 는 독립적으로 수소 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택되며, 상기 (C_1-C_3) 알킬은 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^d 및 R^e 는 독립적으로 수소 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택됨).

청구항 2

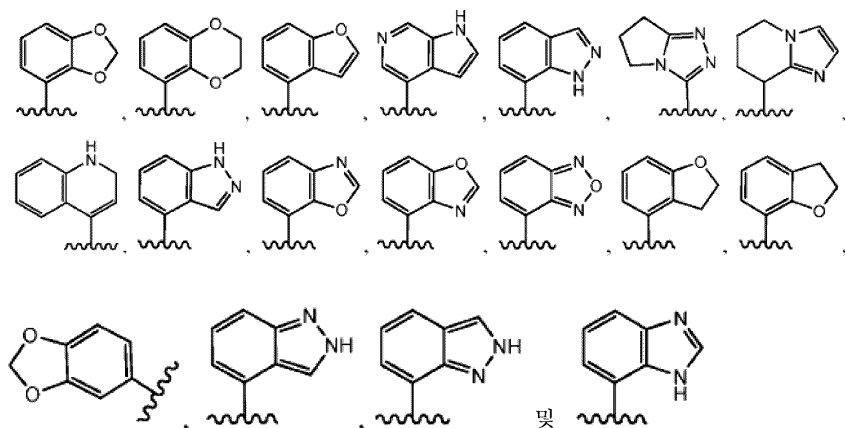
제1항에 있어서, Cy^2 는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며, 이들 각각은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Cy^2 는 바이사이클릭 헤테로사이클릴 또는 바이사이클릭 헤테로아릴이며, 이들 각각은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 4

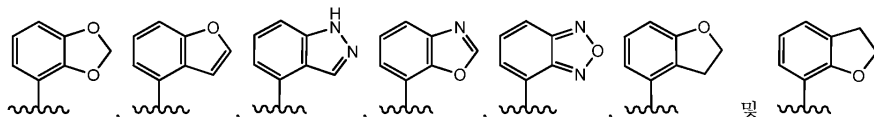
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Cy^2 는



로부터 선택되며, 이들 각각은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

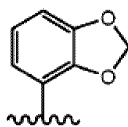
청구항 5

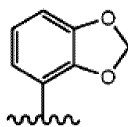
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Cy^2 는



로부터 선택되며, 이들 각각은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 6



제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Cy^2 는 이며,

이는 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, Cy^2 는 모노사이클릭 헤테로아릴이며, 상기 모노사이클릭 헤테로아릴은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 8

제1항, 제2항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Cy^2 는 피리딜 또는 피리미디닐이며, 이들 각각은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 9

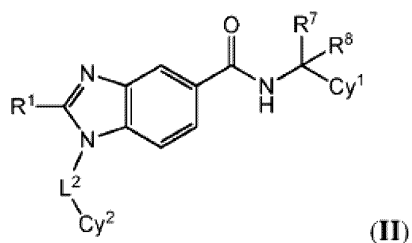
제1항에 있어서, Cy^2 는 페닐이며, 상기 페닐은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, L^2 는 CH_2 또는 $CHMe$ 인, 화합물.

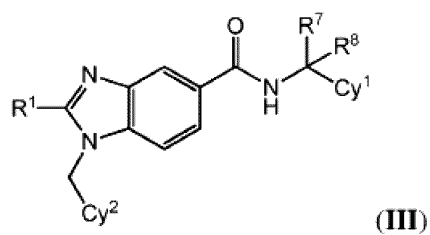
청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



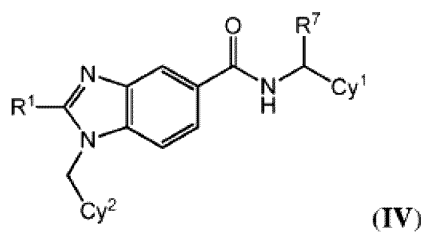
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



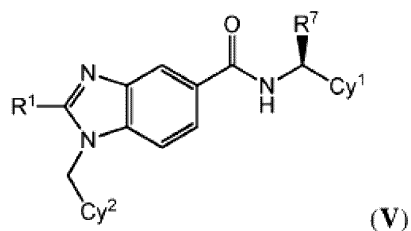
청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Cy¹은 아릴, 모노사이클릭 헤테로아릴, 및 모노사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 이들 각각은 R⁵로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Cy¹은 페닐, 피리딜, 및 피페리딘으로부터 선택되며, 이들 각각은 R⁵로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Cy¹은 페닐 또는 피리딜이며, 상기 페닐 또는 피리딜은 R⁵로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 수소, ORᶜ, 또는 (C₁-C₃)알킬이며, 상기 (C₁-C₃)알킬은 ORᶜ 또는 NRᵈRᵉ로 선택적으로 치환되고; R⁸은 존재하는 경우 수소인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이며, 상기 (C₁-C₃)알킬은 ORᶜ로 선택적으로 치환되고; R⁸은 존재하는 경우 수소인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 수소 또는 -(C₁-C₃)알킬-OH이고; R⁸은 존재하는 경우 수소인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 사이클로부틸, 테트라하이드로푸라닐, (C_1-C_4) 알콕시, $-N((C_1-C_3)알킬)_2$, $-(C_1-C_3)알킬-O-(C_1-C_2)알킬$, $-C(O)O(C_1-C_2)알킬$, 및 사이클로프로필로부터 선택되며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 각각 $C(=O)OMe$, $-CN$, 또는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 사이클로부틸, 및 사이클로프로필로부터 선택되며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 각각 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 할로 (C_1-C_4) 알킬, 사이클로부틸, 또는 사이클로프로필이며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 CF_3 , CHF_2 , 사이클로부틸, 또는 사이클로프로필이며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 1개 또는 2개의 플루오로로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 $-C(=O)OR^c$, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, $-NR^dR^e$, 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제20항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 사이클로부틸, 테트라하이드로푸라닐, (C_1-C_4) 알콕시, $-N((C_1-C_3)알킬)_2$, $-C(O)O(C_1-C_2)알킬$, 또는 사이클로프로필이며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 각각 $C(=O)OMe$, $-CN$, 또는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제20항, 제25항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 (C_1-C_4) 알콕시, 사이클로부틸, 및 사이클로프로필로부터 선택되며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 각각 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 할로, $-CN$, $-OR^c$, $-NR^dR^e$, $-NR^cS(O)_2R^c$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^cC(=O)R^c$, $-NR^cC(=O)OR^c$, $-OC(=S)NR^dR^e$, $-C(=O)R^c$, $-SO_2R^b$, 및 $(C_1-C_4)알킬$ 로부터 선택되며, 상기 $(C_1-C_4)알킬$ 은 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-CN$, $-S(O)_2NR^dR^e$ 및 $-SO_2R^b$ 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 및 $-SO_2R^b$ 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_3)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬-OH, $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬-C(O)O(C₁-C₃)알킬, $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬-C(O)NH(C₁-C₃)알킬, $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬-O(C₁-C₃)알킬, 및 $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬-C(O)NH₂인, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬 또는 $-SO_2NH(C_1-C_3)$ 알킬인, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 은 할로, $-CN$, $-OR^c$, $-NR^dR^e$, $-NR^cS(O)_2R^c$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-C(=O)OR^c$, $-OC(=O)OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^cC(=O)R^c$, $-C(=S)NR^dR^e$, $-NR^cC(=S)R^c$, $-NR^cC(=O)OR^c$, $-OC(=O)NR^dR^e$, $-NR^c(C=S)OR^c$, $-OC(=S)NR^dR^e$, $-NR^cC(=O)NR^dR^e$, $-NR^c(C=S)NR^dR^e$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-SO_2R^b$, 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되며, 상기 (C_1-C_4) 알킬은 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 34

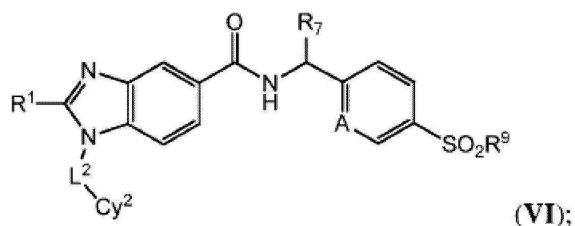
제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 은 할로, $-CN$, $-OR^c$, (C_1-C_4) 알킬 및 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 은 할로, $-CN$, $-OR^c$, 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택되고; R^c 는 (C_1-C_3) 알킬인, 화합물.

청구항 36

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(상기 식에서,

A는 N 또는 CH이고;

R^1 은 (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 또는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환된 사이클로알킬이고; L^2 는 CH_2 또는 $CHMe$ 이고;

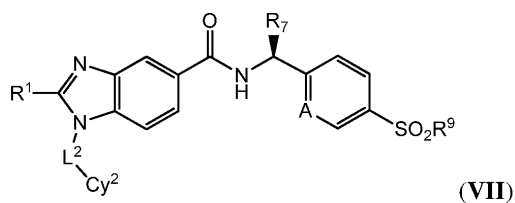
Cy^2 는 바이사이클릭 헤테로사이클릴 또는 바이사이클릭 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, (C_1-C_4) 알킬, 및 (C_1-C_4) 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되며, 상기 (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고;

R^7 은 수소 또는 $-CH_2OH$ 이고;

R^9 는 $-NH(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4) 알킬, 또는 OH로 치환된 (C_1-C_4) 알킬임).

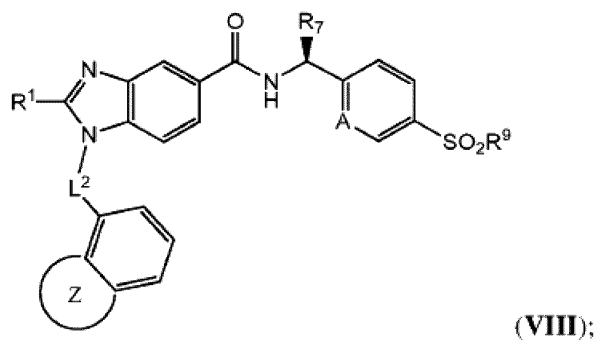
청구항 37

제1항 또는 제36항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



청구항 38

제1항, 제36항, 및 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:

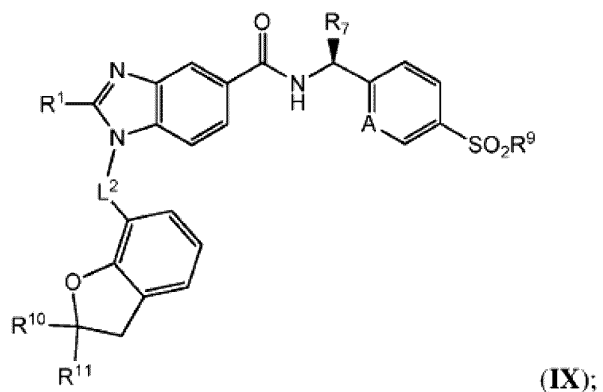


(상기 식에서,

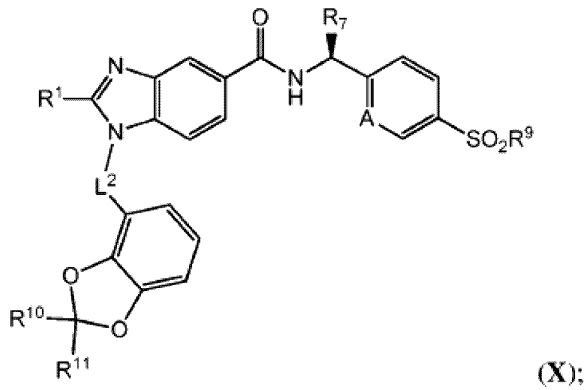
Z는 산소 또는 질소로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고; Z는 (C_1-C_4) 알킬 또는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환됨).

청구항 39

제1항 및 제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IX 또는 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



또는

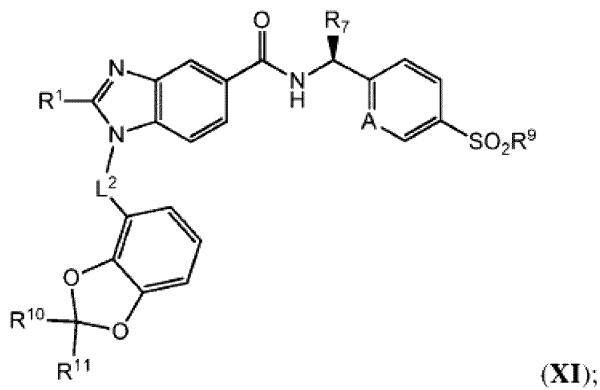


(상기 식에서,

R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, (C_1 - C_3)알킬, 또는 할로임).

청구항 40

제1항 및 제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(상기 식에서,

R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로임).

청구항 41

제1항 및 제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 할로인, 화합물.

청구항 42

제1항 및 제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 플루오로인, 화합물.

청구항 43

제1항 및 제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 할로(C_1 - C_4)알킬, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이며, 상기 사이클로프로필 및 사이클로부틸은 각각 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 44

제1항 및 제36항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 CF_3 , CHF_2 , 또는 사이클로부틸인, 화합물.

청구항 45

제1항 및 제36항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 는 (C_1-C_3) 알킬인, 화합물.

청구항 46

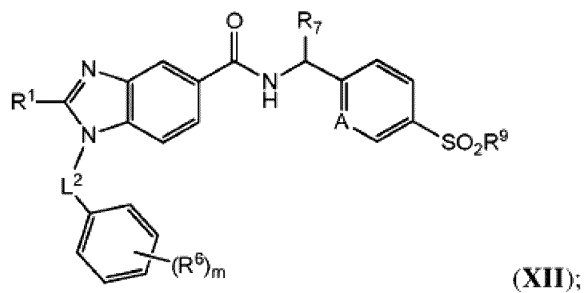
제1항 및 제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, L^2 는 CH_2 인, 화합물.

청구항 47

제1항 및 제36항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 $-CH_2OH$ 이고; A는 N인, 화합물.

청구항 48

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(상기 식에서,

A는 N 또는 CH이고;

R^1 은 (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환된 사이클로부틸, 또는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이고;

L^2 는 CH_2 또는 $CHMe$ 이고;

각각의 R^6 은 독립적으로 할로, $-CN$, $-OR^c$, (C_1-C_4) 알킬, 및 할로로 치환된 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고;

m은 1 또는 2이고;

R^7 은 수소 또는 $-CH_2OH$ 이고;

R^9 는 $-NH(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4) 알킬, 또는 OH로 치환된 (C_1-C_4) 알킬임).

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 50

대상체에서 ROR-감마에 의해 매개되는 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제49항의 조성물의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 천식, 만성 폐색성 폐 질병 (COPD), 기관지염, 알러지성 비염, 아토피성 피부염, 접촉 피부염, 여드름, 낭포성 섬유증, 동종이식편 거부반응, 다발성 경화증, 피부경화증, 관절염, 류마티스성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 골관절염, 강직성 척추염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 하시모토병 (Hashimoto's disease), 췌장염, 자가면역 당뇨병, I형 당뇨병, 자가면역 안질환, 궤양성 결장염, 크론병 (Crohn's disease), 국소성 장염, 염증성 장 질병 (IBD), 염증성 장 증후군 (IBS), 쇼그렌 증후군 (Sjögren's syndrome), 시신경염, 비만, 간지방증, 지방 조직-관련 염증, 인슐린 저항성, II형 당뇨병, 시신경척수염, 중증 근무력증, 연령 관련 황반 변성, 건성안, 포도막염, 길랑-바레 증후군 (Guillain-Barré syndrome), 건선, 건선성 관절염 (PsA), 스테로이드 저항성 천식, 그레이브스병 (Graves' disease), 공막염, 주요 우울증, 계절성 정동 장애, PTSD, 양극성 장애, 자폐증, 간질, 알츠하이머병 (Alzheimer's), 변경된 수면 및/또는 일주기 리듬 (circadian rhythm)과 관련된 CNS 장애, 자궁내막증, 폐색성 수면 무호흡증 증후군 (OSAS), 베체트병 (Behçet's disease), 피부근염, 다발성근염, 이식편 대 숙주 질병, 원발성 담즙성 간경변, 간섬유증, 비알코올성 지방간 질병 (NAFLD), 유육종증, 원발성 경화성 담관염, 자가면역 갑상선 질병, I형 자가면역 다내분비선 증후군, II형 자가면역 다내분비선 증후군, 셀리악병, 신경척수염, 소아 특발성 관절염, 전신 경화증, 심근경색증, 폐 고혈압, 골관절염, 피부 리슈만편모충증, 부비동 폴립증, 및 암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 천식, 아토피성 피부염, 여드름, 크론병, 국소성 장염, 궤양성 결장염, 쇼그렌 증후군, 포도막염, 베체트병, 피부근염, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 피부경화증, 건선, 건선성 관절염 (PsA), 스테로이드 저항성 천식, 및 류마티스성 관절염으로부터 선택되는, 방법.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 아토피성 피부염, 여드름, 피부근염, 피부경화증, 건선, 건선성 관절염 (PsA), 및 류마티스성 관절염으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 치료적 유효량이 국소 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2016년 1월 29일자 출원된 미국 가출원 제62/288,487호 및 2016년 4월 11일자 출원된 미국 가출원 제62/320,893호에 대한 우선권을 주장하고, 이들 각각의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 신규한 레틴산 수용체-관련 오르판 수용체 감마 ("ROR γ " 또는 "ROR-감마") 조절제, 그의 제조 방법, 상기 조절제를 함유하는 약제학적 조성물, 및 염증성, 대사성, 자가면역 질병 및 ROR γ 에 의해 매개되는 다른 질병의 치료에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 레틴산 수용체-관련 오르판 수용체 (ROR)는 스테로이드 호르몬 핵 수용체 수퍼패밀리 내의 전사 인자들의 서브패밀리이다 (문헌[Jetten & Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313-355]). ROR 패밀리는 ROR 알파 (ROR α), ROR 베타 (ROR β) 및 ROR 감마 (ROR γ)로 이루어지며, 각각은 별개의 유전자에 의해 인코딩된다 (인간의 경우: 각각 *RORA*, *RORB* 및 *RORC*; 마우스의 경우: 각각 *rora*, *rorb* 및 *rorc*). ROR은 대부분의 핵 수용체에 의해 공유되는 하기 4개의 주요 도메인을 함유한다: N-말단 도메인, 2개의 징크 핑거 모티프로 이루어진 고도로 보존된 DNA-결합 도메인 (DBD), 힌지 도메인, 및 리간드 결합 도메인 (LBD). 각각의 ROR 유전자는 몇몇 아이소형(isoform)을 발생시키는데, 이들 아이소형은 단지 그들의 N-말단 도메인만이 상이하다. ROR γ 는 하기 2개의

아이소형을 갖는다: ROR γ 1 및 ROR γ 2 (ROR γ t로도 알려짐). ROR γ 는 ROR γ 1 및/또는 ROR γ t를 지칭한다. ROR γ 1은 흉선, 근육, 신장 및 간을 포함한 다양한 조직에서 발현되지만, ROR γ t는 오로지 면역 시스템의 세포에서만 발현되고, 흉선생성(thymopoiesis) 및 몇몇 2차 림프계 조직의 발달에서 중대한 역할을 하고, Th17 세포 분화의 핵심 조절제이다 (문헌[Jetten, 2009, Nucl. Recept. Signal., 7:e003, doi:10.1621/nrs.07003, Epub 2009 Apr 3]).

[0006] Th17 세포는, 전염증성 사이토카인 IL-17A, IL-17F, IL-21 및 IL-22를 우선적으로 생성하는 T 헬퍼 세포들의 서브세트이다. Th17 세포 및 그의 이펙터(effector) 분자, 예컨대 IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF 및 CCL20은 몇몇 자가면역 및 염증성 질병, 예컨대 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선, 염증성 장질환, 알레르기 및 천식의 발병기전과 관련되어 있다 (Maddur *et al.*, 2012, Am. J. Pathol., 181:8-18). 최근 조사결과는 여드름의 발병기전에서 IL17 및 Th17 세포의 역할을 지지한다 (문헌[Thiboutot *et al.*, 2014, J. Invest.Dermatol., 134(2):307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400]; 문헌[Agak *et al.*, 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):366-73, doi: 10.1038/jid.2013.334, Epub 2013 Aug 7]). Th17 세포는 또한 만성 염증성 질병인 자가내막증과 관련된 염증의 강력한 유도인자이다 (문헌[Hirata *et al.*, 2010, Endocrinol., 151:5468-5476]; 문헌[Hirata *et al.*, 2011, Fertil Steril., Jul;96(1):113-7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Epub 2011 May 20]). 추가적으로, Th17 세포는 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE), 콜라겐-유도 관절염 (CIA) 및 애주번트(adjuvant)-유도 관절염 (AIA)의 마우스 자가면역 모델에서 핵심 역할을 한다 (문헌[Bedoya *et al.*, 2013, Clin. Dev. Immunol., 2013:986789, Epub 2013 Dec 26]). Th17 세포는 염증성 질병 및 자가면역 질병 과정 동안에 활성화되고 다른 염증성 세포 유형, 특히 호중구를 동원하여 표적 조직에서의 병리를 매개하는 것을 담당한다 (문헌[Miossec & Kolls, 2012, Nature Rev., 11:763-776]; 문헌[Korn *et al.*, 2009, Annu. Rev. Immunol., 27:485-517]). 비정상 Th17 세포 기능은 다발성 경화증 및 류마티스성 관절염을 포함한 다양한 자가면역 질병에 관여되어 왔다. 자가면역 질병은 이펙터와 조절성 T 세포 사이의 평형의 파괴로부터 야기되는 것으로 여겨진다 (문헌[Soit *et al.*, 2012, ACS Chem. Biol., 7:1515-1519, Epub 2012 July 9]). Th17 세포의 병원성 역할 및 Th17 세포 분화에 대한 ROR γ t의 중요성은 ROR γ t-결핍 마우스가 아주 적은 Th17 세포를 갖고 EAE의 중증도의 감소를 갖는다는 사실에 의해 입증되어 있다 (문헌[Ivanov *et al.*, 2006, Cell, 126:1121-1133]).

[0007] 최근에, IL-17-생성 호중구는 각막 및 다른 조직에서 미생물 클리어런스(microbial clearance) 및 IL-17-관련 조직 손상 둘 모두로 이어지는 염증을 촉진시키는 것으로 확인되었으며 (문헌[Taylor *et al.*, 2014, J. Immunol, 192:3319-3327]; 문헌[Taylor *et al.*, 2014, Nat. Immunol., 15:143-151]), 이는 각막 궤양 및 IL-17 발현 호중구와 관련된 다른 질병 및 장애의 치료에서 ROR γ 활성을 억제하는 화합물의 역할을 지지한다.

[0008] 일주기 리듬(circadian rhythm)은 내인성 일주기 시계(endogenous circadian clock)에 의해 조절되는 행동적 및 생리학적 변화의 일일 주기이다. 다수의 연구는 핵 수용체 (ROR γ 를 포함함) 기능 및 발현, 일주기 조절 회로, 및 다양한 생리학적 과정의 조절 사이의 연관성을 확립해 왔다 (문헌[Jetten (2009) *op. cit.*]).

[0009] 폐색성 수면 무호흡증 증후군 (OSAS)은 T 림프구에 의해 조절되는 만성 염증성 질병이다. OSAS 환자는 말초 Th17 세포 빈도, IL-17 및 ROR γ t 수준의 유의한 증가를 갖는다 (문헌[Ye *et al.*, 2012, Mediators Inflamm., 815308, doi: 10.1155/2012/815308, Epub 2012 Dec 31]).

[0010] 다수의 연구는 암에서의 ROR의 역할의 증거를 제공해 왔다. ROR γ 의 발현이 결핍된 마우스는, 빈번하게 간 및 비장으로 전이되는 흉선 림프종의 높은 발병률을 나타낸다. Th17-관련 유전자 (ROR γ 를 포함함)의 높은 발현 및 종양 미세환경에서의 Th17 세포의 높은 수준은 폐암, 위암, 유방암 및 결장암을 포함한 다양한 암에서 불량한 예후와 상관된 것으로 밝혀져 있다 (문헌[Tosolini *et al.*, 2011, CancerRes., 71:1263-1271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Epub 2011 Feb 8]; 문헌[Su *et al.*, 2014, Immunol. Res., 58:118-124, doi: 10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 2014 Jan 9]; 문헌[Carmi *et al.*, 2011, J. Immunol., 186:3462-3471, doi: 10.4049/jimmunol. 1002901, Epub 2011 Feb 7]; 문헌[Chen *et al.*, 2013, Histopathology, 63:225-233, doi: 10.1111/his. 12156, Epub 2013 Jun 6]). 최근의 증거는 또한, 전이성 거세-저항성(castration-resistant) 전립선암 종양에서 ROR γ 가 과발현 및 증폭되고, ROR γ 길항제가 다수의 안드로겐 수용체-발현 이중이식된 전립선암 모델에서 종양 성장을 억제하였음을 보여준다. 예를 들어, 문헌[Nature Medicine, March 28, 2016, advance online publication, doi: 10.1038/nm.4070]을 참조한다.

[0011] ROR γ 는 또한 지질/글루코스 항상성에서 조절적 역할을 하는 것으로 확인되어 있으며, 대사성 증후군, 비만 (문헌[Meissburger *et al.*, 2011, EMBO Mol. Med., 3:637-651]), 간지방증(hepatosteatosis), 인슐린 저항성 및

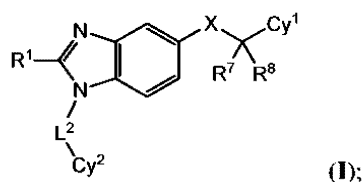
당뇨병에 관여되어 있다.

[0012] 염증성, 대사성, 일주기 효과(circadian effect), 암, 및 자가면역 질병 및 장애의 발병기전에서의 ROR γ 의 역할에 대한 추가의 지지는 하기의 참고문헌에서 찾아볼 수 있다: 문헌[Chang *et al.*, 2012, J. Exp. Pharmacol., 4:141-148]; 문헌[Jetten *et al.*, 2013, Frontiers Endocrinol., 4:1-8]; 문헌[Huh & Littman, 2012, Eur. J. Immunol., 42:2232-2237]; 문헌[Martinez *et al.*, 2008, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1143:188-211]; 문헌[Pantelyushin *et al.*, 2012, J. Clin. Invest., 122:2252-2256]; 문헌[Jetten & Ueda, 2002, Cell Death Differen., 9:1167-1171]; 문헌[Soit *et al.*, 2010, Curr. Opin. Lipidol., 21:204-211].

[0013] ROR γ 가 질병 발병기전에서 하는 역할에 비추어 볼 때, ROR γ 활성 및 Th17 세포 분화 및 활성 - IL17 생성을 포함함 - 의 억제에 유의한 치료적 이득을 준다. ROR γ 활성을 억제하며, 이에 따라, 예를 들어 염증성, 자가면역, 대사성, 일주기 효과, 암, 및 ROR γ 에 의해 매개되는 다른 질병의 치료에서 유용성을 갖는 화합물이 국제 특허 출원 공개 WO 2014/179564호 및 WO 2015/116904호에 기재되어 있다. 그러나, ROR γ 를 조절하고 질병의 치료에 유용한 새로운 개선된 약물의 개발에 대한 필요성이 계속되고 있다.

발명의 내용

[0014] 본 명세서에 기재된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물이 ROR γ 의 효과적인 조절제임을 이제서야 알아내었다 (예를 들어, 표 3 참조). 그러한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



[0015]

[0016] (상기 식에서, 각각의 Cy¹, Cy², L², R¹, R⁷, R⁸, 및 X는 본 명세서에 정의 및 기재된 바와 같음).

[0017] 제공된 화합물은 단독으로 (즉, 단제요법으로서) 또는 본 명세서에 기재된 임의의 적응증을 치료하는 데 효과적인 하나 이상의 다른 치료제와 병용하여 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-130.1) HCl 염의 분말 X-선 회절 분석도를 나타낸다.

도 2는 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-130.1) 유리 염기의 분말 X-선 회절분석도를 나타낸다.

도 3은 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-11.1) 형태 I의 분말 X-선 회절분석도를 나타낸다.

도 4는 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-11.1) 형태 II의 분말 X-선 회절분석도를 나타낸다.

도 5는 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-11.1) 형태 III의 분말 X-선 회절분석도를 나타낸다.

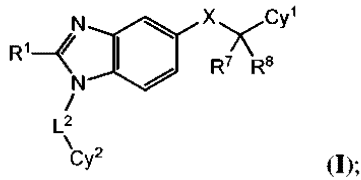
도 6은 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-131.1) HCl 염의 분말 X-선 회절 분석도를 나타낸다.

도 7은 (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-132.1) 유리 염기의 분말 X-선 회절분석도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

1. 화합물의 일반적 설명

소정 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



(상기 식에서,

X는 -C(O)NH- 또는 -NHC(O)-이고;

R¹은 (C₁-C₄)알킬, -C(=O)ORᶜ, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, -NRᵈRᵉ, 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬이며, 상기 (C₁-C₄)알킬은 -ORᶜ로 선택적으로 치환되고, 상기 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 (C₁-C₄)알킬 또는 =O로 선택적으로 치환되고, 상기 모노사이클릭 사이클로알킬은 -C(=O)ORᶜ, -CN, 또는 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되고;

L²는 CH₂, CHMe, 또는 사이클로프로필이고;

Cy¹은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 사이클로알킬이며, 이들 각각은 R⁵로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고;

Cy²는 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이며, 이들 각각은 R⁶으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고;

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 할로, -CN, -ORᶜ, -NRᵈRᵉ, -S(O)ₖRᵇ, -NRᶜS(O)₂Rᶜ, -S(O)₂NRᵈRᵉ, -C(=O)ORᶜ, -OC(=O)ORᶜ, -OC(=O)Rᶜ, -OC(=S)ORᶜ, -C(=S)ORᶜ, -OC(=S)Rᶜ, -C(=O)NRᵈRᵉ, -NRᶜC(=O)Rᶜ, -C(=S)NRᵈRᵉ, -NRᶜC(=S)Rᶜ, -NRᶜC(=O)ORᶜ, -OC(=O)NRᵈRᵉ, -NRᶜ(C=S)ORᶜ, -OC(=S)NRᵈRᵉ, -NRᶜC(=O)NRᵈRᵉ, -NRᶜ(C=S)NRᵈRᵉ, -C(=S)Rᶜ, -C(=O)Rᶜ, 옥소, (C₁-C₆)알킬, 사이클로알킬, -(CH₂)₁-₄-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -(CH₂)₁-₄-헤테로사이클릴, 아릴, -NHC(=O)-헤테로사이클릴, -NHC(=O)-사이클로알킬, -(CH₂)₁-₄-아릴, 헤테로아릴 및 -(CH₂)₁-₄-헤테로아릴로부터 선택되며, R⁵ 및 R⁶에 대한 상기 (C₁-C₆)알킬, 사이클로알킬, -(CH₂)₁-₄-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -(CH₂)₁-₄-헤테로사이클릴, 아릴, -(CH₂)₁-₄-아릴, 헤테로아릴 및 -(CH₂)₁-₄-헤테로아릴 치환체 각각에 존재하는 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 부분은 하나 이상의 할로, ORᶜ, -NO₂, -CN, -NRᶜC(=O)Rᶜ, -NRᵈRᵉ, -S(O)ₖRᵇ, -C(=O)ORᶜ, -C(=O)NRᵈRᵉ, -C(=O)Rᶜ, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 또는 할로(C₁-C₃)알콕시로 추가로 선택적으로 치환되고;

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, ORᶜ, -C(=O)ORᶜ, 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 할로페닐, 또는 (C₁-C₃)알킬이며, 상기 (C₁-C₃)알킬은 ORᶜ, -NRᵈRᵉ, -O(C₁-C₃)알킬-C(=O)ORᶜ, -C(=O)ORᶜ, -C(=O)NRᵈRᵉ, 또는 할로페닐로 선택적으로 치환되고;

- [0030] k는 0, 1 또는 2이고;
- [0031] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택되며, 상기 (C_1-C_3) 알킬은 OH, $-O(C_1-C_3)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_3)$ 알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3)$ 알킬, 또는 $-C(O)N((C_1-C_3)알킬)_2$ 로 선택적으로 치환되고;
- [0032] 각각의 R^c 는 독립적으로 수소 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택되며, 상기 (C_1-C_3) 알킬은 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되고;
- [0033] 각각의 R^d 및 R^e 는 독립적으로 수소 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택됨).
- [0034] 2. 화합물 및 정의
- [0035] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "할로" 및 "할로젠"은 불소 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브롬 (브로모, -Br), 및 요오드 (요오도, -I)로부터 선택되는 원자를 지칭한다.
- [0036] 용어 "알킬"은, 단독으로 또는, 예를 들어 "할로알킬"과 같은 더 큰 모이어티(moiety)의 일부로서 사용될 때, 포화 1가 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미하되, 달리 명시되지 않는 한, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 상기 라디칼을 의미하고, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등을 포함한다. "1가"는 한 지점에서 분자의 나머지에 부착됨을 의미한다.
- [0037] 용어 "할로알킬" 또는 "할로사이클로알킬"은 모노, 폴리, 및 퍼할로알킬 기를 포함하며, 여기서 할로젠은 독립적으로 불소, 염소, 및 브롬으로부터 선택된다.
- [0038] 용어 "사이클로알킬"은 환형 탄화수소를 지칭하며, 상기 환형 탄화수소는, 달리 명시되지 않는 한, 3 내지 10개의 탄소 고리 원자를 갖는다. 모노사이클릭 사이클로알킬 기는, 제한 없이, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵테닐, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 명시될 때, 사이클로알킬 또는 지환족 기 상의 선택적인 치환체는 임의의 치환가능한 위치에 존재할 수 있고, 예를 들어 사이클로알킬 또는 지환족 기가 부착되는 위치를 포함함이 이해될 것이다.
- [0039] 용어 "아릴"은, 단독으로 또는 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용될 때, 방향족 카르보사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 상기 고리 시스템은, 달리 명시되지 않는 한, 총 6 내지 10개의 고리 구성원을 갖는다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리", "아릴 기", "아릴 모이어티", 또는 "아릴 라디칼"과 상호 교환가능하게 사용될 수 있다. 소정 실시 형태에서, "아릴"은 방향족 고리 시스템을 지칭하며, 이에겐 페닐 ("Ph"로 약기), 나프틸 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 명시될 때, 아릴 기 상의 선택적인 치환체는 임의의 치환가능한 위치에 존재할 수 있고, 예를 들어 아릴이 부착되는 위치를 포함함이 이해될 것이다.
- [0040] 용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 또는 "헤테로아릴알킬", "헤테로아릴알콕시", 또는 "헤테로아릴아미노알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용될 때, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 12원 방향족 라디칼을 지칭한다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기", 또는 "헤테로방향족"과 상호 교환가능하게 사용될 수 있다. 헤테로아릴 기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 일 수 있다. 모노사이클릭 헤테로아릴은, 예를 들어 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 티아다리아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐을 포함한다.
- [0041] 바이사이클릭 헤테로아릴은 모노사이클릭 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 기를 포함한다. 비제한적인 예에는 인돌릴, 벤조옥사졸릴, 벤조옥소다리아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피롤로피리디닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐이 포함된다. 명시될 때, 헤테로아릴 기 상의 선택적인 치환체는 임의의 치환가능한 위치에 존재할 수 있고, 예를 들어 헤테로아릴이 부착되는 위치를 포함함이 이해될 것이다.
- [0042] 용어 "헤테로사이클릴"은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 12원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 고리를 의미한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테

로사이클릴 고리", "헤테로사이클릭 기", "헤테로사이클릭 모이어티", 및 "헤테로사이클릭 라디칼"은 본 명세서에서 상호 교환가능하게 사용된다. 헤테로사이클릴 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착될 수 있으며, 이는 안정한 구조로 이어진다. 헤테로사이클릴 기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 라디칼의 예에는, 제한 없이, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 다이옥사닐, 다이옥솔라닐, 모르폴리닐, 다이하이드로푸라닐, 다이하이드로피라닐, 다이하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 다이하이드로피리미디닐, 및 테트라하이드로피리미디닐이 포함된다. 바이사이클릭 헤테로사이클릴 기는, 예를 들어 다른 불포화 헤테로사이클릭 라디칼, 사이클로알킬, 또는 방향족 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 불포화 헤테로사이클릭 라디칼, 예컨대 벤조다이옥솔릴, 다이하이드로벤조다이옥시닐, 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리디닐, 1,2-다이하이드로퀴놀리닐, 다이하이드로벤조푸라닐, 테트라하이드로나프티리딘, 인돌리논, 다이하이드로피롤로트리아졸, 퀴놀리논, 다이옥사스피로테칸을 포함한다. 명시될 때, 헤테로사이클릴 기 상의 선택적인 치환체는 임의의 치환가능한 위치에 존재할 수 있고, 예를 들어 헤테로사이클릴이 부착되는 위치를 포함함이 이해될 것이다.

[0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호 교환가능하게 사용될 수 있으며, 치료를 필요로 하는 포유동물, 예를 들어 반려 동물 (예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소 등), 및 실험실 동물 (예를 들어, 래트, 마우스, 기니 피그 등)을 의미한다. 전형적으로, 대상체는 치료를 필요로 하는 인간이다.

[0044] 개시된 소정의 화합물은 다양한 입체이성질체 형태를 나타낼 수 있다. 입체이성질체는 단지 그의 공간 배열만이 상이한 화합물이다. 거울상 이성질체들은 거울상이 겹쳐질 수 없는 입체이성질체들의 쌍이며, 이는 대부분 일반적으로, 거울상 이성질체들이, 키랄 중심으로서 작용하는 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 포함하기 때문이다. "거울상 이성질체"는, 서로 거울상이고 겹쳐질 수 없는 한 쌍의 분자들 중 하나를 의미한다. 부분입체 이성질체는 2개 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 입체이성질체이다. 구조식에서의 기호는 키랄 탄소 중심의 존재를 나타낸다. "R" 및 "S"는 하나 이상의 키랄 탄소 원자 주위의 치환체들의 배치를 나타낸다. 따라서, "R*" 및 "S*"는 하나 이상의 키랄 탄소 원자 주위의 치환체들의 상대 배치를 나타낸다.

[0045] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 언급된 기의 처음 또는 마지막에 위치한 하이픈 ("-")은 언급된 기가 정의된 기에 부착되는 지점을 나타낸다. 예를 들어, $-SO_2-(C_1-C_3)알킬-(C_2-C_6)사이클로알킬$ 은 이 기가 설폰닐을 통해 부착됨을 의미한다.

[0046] "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 등몰량의 2개의 거울상 이성질체의 화합물을 의미하며, 그러한 혼합물은 광학 활성을 나타내지 않으며, 즉 그것은 편광면을 회전시키지 않는다.

[0047] "기하 이성질체"는, 탄소-탄소 이중 결합과 관련하여, 사이클로알킬 고리, 또는 가교된 바이사이클릭 시스템에 대한 치환체 원자들의 배향이 상이한 이성질체를 의미한다. 탄소-탄소 이중 결합의 양쪽에 있는 원자들 (H 이외)은 E (치환체가 탄소-탄소 이중 결합의 반대쪽에 있음) 또는 Z (치환체가 동일한 쪽에 배향됨) 배치이다. "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "시스", 및 "트랜스"는 코어 분자에 대한 상대 배치를 나타낸다. 개시된 화합물이 특정 기하 이성질체 형태의 표시 없이 명명되거나 구조로 도시되는 경우, 이러한 명칭 또는 구조는 다른 기하 이성질체가 부재하는 하나의 기하 이성질체, 기하 이성질체들의 혼합물, 또는 모든 기하 이성질체들의 혼합물을 포함함이 이해되어야 한다.

[0048] 본 발명의 화합물은 거울상-특이적(enantio-specific) 합성에 의해 개별 거울상 이성질체로서 제조될 수 있거나 또는 거울상 이성질체적으로 풍부화된 혼합물로부터 분할될 수 있다. 통상적인 분할 기법은 광학적으로 활성인 산을 사용하여 거울상 이성질체 쌍의 각각의 이성질체의 유리 염기의 염을 형성하거나 (후속으로, 유리 염기의 분별 결정화 및 재생성), 광학적으로 활성인 아민을 사용하여 거울상 이성질체 쌍의 각각의 거울상 이성질체의 산 형태의 염을 형성하거나 (후속으로, 유리 산의 분별 결정화 및 재생성), 광학적으로 순수한 산, 아민 또는 알코올을 사용하여 거울상 이성질체 쌍의 각각의 거울상 이성질체의 에스테르 또는 아마이드를 형성하거나 (후속으로, 키랄 보조제의 크로마토그래피 분리 및 제거), 또는 다양한 잘 알려진 크로마토그래피 방법을 사용하여 출발 물질 또는 최종 생성물의 거울상 이성질체 혼합물을 분할하는 것을 포함한다.

[0049] 개시된 화합물의 입체화학이 명명되거나 구조로 도시되는 경우, 명명되거나 도시된 입체이성질체는 모든 다른 입체이성질체들에 대하여 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% (중량 기준) 순도를 나타낸다. 모든 다른 입체이성질체에 대한 % (중량 기준) 순도는 다른 입체이성질체들의 중량에 대한 하나의 입체이성질체의 중량

의 비이다. 단일 거울상 이성질체가 명명되거나 구조로 도시된 경우, 도시되거나 명명된 거울상 이성질체는 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% (중량 기준) 광학 순도를 나타낸다. % (중량 기준) 광학 순도는 (거울상 이성질체의 중량 + 그의 광학 이성질체의 중량)에 대한 거울상 이성질체의 중량의 비이다.

[0050] 개시된 화합물의 입체화학이 명명되거나 구조로 도시되고, 명명되거나 도시된 구조가 (예를 들어, 부분입체 이성질체 쌍에서와 같이) 하나 초과와 입체이성질체를 포함하는 경우, 포함된 입체이성질체들 중 하나 또는 포함된 입체이성질체들의 임의의 혼합물이 포함됨이 이해되어야 한다. 명명되거나 도시된 입체이성질체의 입체이성질체 순도는 모든 다른 입체이성질체들에 대하여 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% (중량 기준) 순도를 나타냄이 추가로 이해되어야 한다. 이러한 경우의 입체이성질체 순도는 명칭 또는 구조에 의해 포함되는 입체이성질체들의 혼합물에서의 총 중량을 모든 입체이성질체들의 혼합물에서의 총 중량으로 나눔으로써 결정된다.

[0051] 개시된 화합물이 입체화학의 표시 없이 명명되거나 구조로 도시되고, 화합물이 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, 명칭 또는 구조는 상응하는 광학 이성질체가 부재하는 화합물의 하나의 거울상 이성질체, 상기 화합물의 라세미 혼합물, 또는 상응하는 광학 이성질체에 대하여 하나의 거울상 이성질체가 풍부화된 혼합물을 포함함이 이해되어야 한다.

[0052] 개시된 화합물이 입체화학의 표시 없이 명명되거나 구조로 도시되고, 예를 들어 화합물이 하나 초과와 키랄 중심 (예를 들어, 적어도 2개의 키랄 중심)을 갖는 경우, 명칭 또는 구조는 다른 입체이성질체들이 부재하는 하나의 입체이성질체, 입체이성질체들의 혼합물, 또는 하나 이상의 입체이성질체가 다른 입체이성질체(들)에 대하여 풍부화된 입체이성질체들의 혼합물을 포함함이 이해되어야 한다. 예를 들어, 명칭 또는 구조는 다른 부분입체 이성질체들이 부재하는 하나의 입체이성질체, 입체이성질체들의 혼합물, 또는 하나 이상의 부분입체 이성질체가 다른 부분입체 이성질체(들)에 대하여 풍부화된 입체이성질체들의 혼합물을 포함할 수 있다.

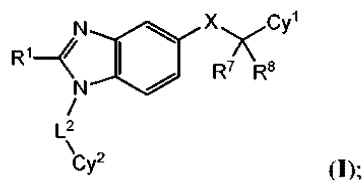
[0053] 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 의약품에 사용하는 경우, 본 발명의 화합물의 염은 무독성의 "약제학적으로 허용되는 염"을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염 형태는 약제학적으로 허용되는 산성/음이온성 또는 염기성/양이온성 염을 포함한다.

[0054] 약제학적으로 허용되는 염기성/양이온성 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 다이에탄올아민, n-메틸-D-글루카민, L-라이신, L-아르기닌, 암모늄, 에탄올아민, 피페라진 및 트라이에탄올아민 염을 포함한다.

[0055] 약제학적으로 허용되는 산성/음이온성 염은, 예를 들어 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이타르테이트, 카르보네이트, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 핵실레조르시네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 니트레이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르테이트, 및 토실레이트를 포함한다.

[0056] 3. 예시적인 화합물의 설명

[0057] 제1 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



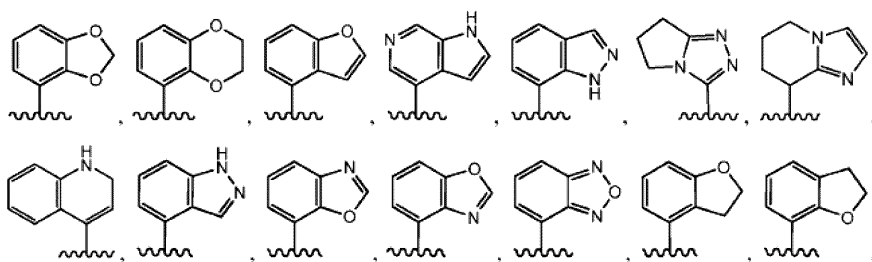
[0058]

[0059] (상기 식에서, 변수는 전술된 바와 같음).

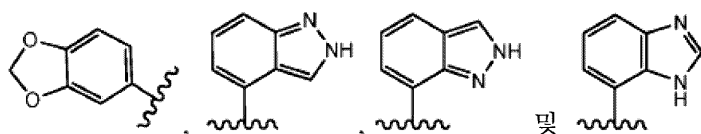
[0060] 제2 실시 형태에서, 화학식 I에서의 Cy²는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며, 이들 각각은 R⁶으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해 전술된 바와 같다.

[0061] 제3 실시 형태에서, 화학식 I에서의 Cy²는 바이사이클릭 헤테로사이클릴 또는 바이사이클릭 헤테로아릴이며, 이들 각각은 R⁶으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제2 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0062] 제4 실시 형태에서, 화학식 I에서의 Cy^2 는



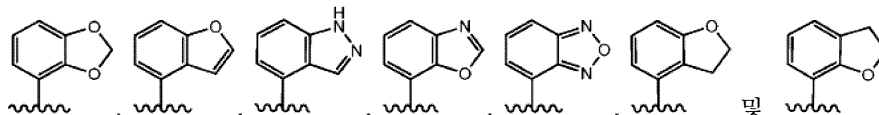
[0063]



[0064]

로부터 선택되며, 이들 각각은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제2 실시 형태 또는 제3 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

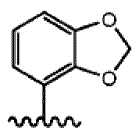
[0065] 제5 실시 형태에서, 화학식 I에서의 Cy^2 는



[0066]

로부터 선택되며, 이들 각각은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제2 실시 형태, 제3 실시 형태 또는 제4 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0067] 제6 실시 형태에서, 화학식 I에서의 Cy^2 는



[0068]

이며, 이는 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 또는 제5 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

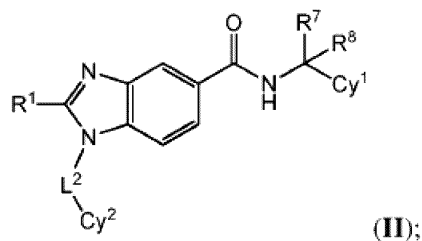
[0069] 제7 실시 형태에서, 화학식 I에서의 Cy^2 는 모노사이클릭 헤테로아릴이며, 상기 모노사이클릭 헤테로아릴은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제2 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0070] 제8 실시 형태에서, 화학식 I에서의 Cy^2 는 피리딜 또는 피리미디닐이며, 이들 각각은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제2 실시 형태 또는 제7 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0071] 제9 실시 형태에서, 화학식 I에서의 Cy^2 는 페닐이며, 상기 페닐은 R^6 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해 전술된 바와 같다.

[0072] 제10 실시 형태에서, 화학식 I에서의 L^2 는 CH_2 또는 $CHMe$ 이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 또는 제9 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

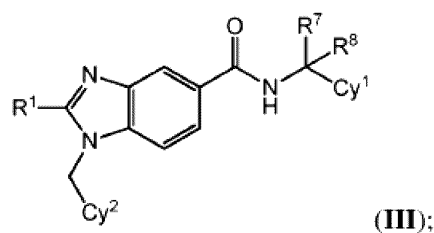
[0073] 제11 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0074]

[0075] (상기 식에서, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 또는 제10 실시 형태에 대해 전술된 바와 같음).

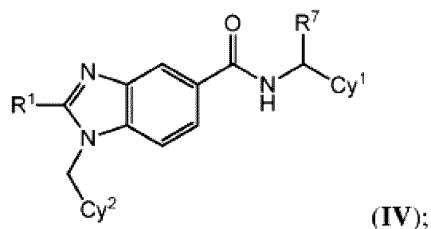
[0076] 제12 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0077]

[0078] (상기 식에서, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 또는 제11 실시 형태에 대해 전술된 바와 같음).

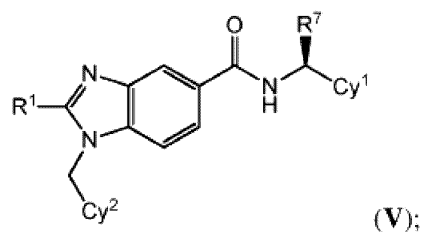
[0079] 제13 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0080]

[0081] (상기 식에서, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 또는 제12 실시 형태에 대해 전술된 바와 같음).

[0082] 제14 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0083]

[0084] (상기 식에서, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 또는 제13 실시 형태에 대해 전술된 바와 같음).

[0085] 제15 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 Cy¹은 아릴, 모노사이클릭 헤테로아릴, 및 모노사이클릭 헤

테로사이클릴로부터 선택되며, 이들 각각은 R^5 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 또는 제14 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0086] 제16 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 Cy^1 은 페닐, 피리딜, 및 피페리디닐로부터 선택되며, 이들 각각은 R^5 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 또는 제15 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0087] 제17 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 Cy^1 은 페닐 또는 피리딜이며, 상기 페닐 또는 피리딜은 R^5 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 또는 제16 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0088] 제18 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^7 은 수소, OR^c , 또는 (C_1-C_3) 알킬이며, 상기 (C_1-C_3) 알킬은 OR^c 또는 NR^dR^e 로 선택적으로 치환되고; R^8 은 존재하는 경우 수소이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 또는 제17 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0089] 제19 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^7 은 수소 또는 (C_1-C_3) 알킬이며, 상기 (C_1-C_3) 알킬은 OR^c 로 선택적으로 치환되고; R^8 은 존재하는 경우 수소이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 또는 제18 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0090] 제20 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^7 은 수소 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬-OH이고, R^8 은 존재하는 경우 수소이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 또는 제19 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0091] 제21 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^1 은 (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 사이클로부틸, 테트라하이드로푸라닐, (C_1-C_4) 알콕시, $-N((C_1-C_3)$ 알킬) $_2$, $-(C_1-C_3)$ 알킬-O $-(C_1-C_2)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_2)$ 알킬, 및 사이클로프로필로부터 선택되며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 각각 $C(=O)OMe$, $-CN$, 또는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 또는 제20 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0092] 제22 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^1 은 (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 사이클로부틸, 및 사이클로프로필로부터 선택되며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 각각 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 또는 제21 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

- [0093] 제23 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^1 은 할로(C_1-C_4)알킬, 사이클로부틸, 또는 사이클로프로필로부터 선택되며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 또는 제22 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.
- [0094] 제24 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^1 은 CF_3 , CHF_2 , 사이클로부틸, 또는 사이클로프로필이며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 각각 1개 또는 2개의 플루오로로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 또는 제23 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.
- [0095] 제25 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^1 은 $-C(=O)OR^c$, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, $-NR^dR^e$, 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 또는 제24 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.
- [0096] 제26 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^1 은 사이클로부틸, 테트라하이드로푸라닐, (C_1-C_4)알콕시, $-N((C_1-C_3)알킬)_2$, $-C(O)O(C_1-C_2)알킬$, 또는 사이클로프로필이며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 각각 $C(=O)OMe$, $-CN$, 또는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 또는 제25 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.
- [0097] 제27 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^1 은 (C_1-C_4)알콕시, 사이클로부틸, 및 사이클로프로필로부터 선택되며, 상기 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 각각 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 제25 실시 형태, 또는 제26 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.
- [0098] 제28 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^5 는 할로, $-CN$, $-OR^c$, $-NR^dR^e$, $-NR^cS(O)_2R^c$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^cC(=O)R^c$, $-NR^cC(=O)OR^c$, $-OC(=S)NR^dR^e$, $-C(=O)R^c$, $-SO_2R^b$, 및 (C_1-C_4)알킬로부터 선택되며, (C_1-C_4)알킬은 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 제25 실시 형태, 제26 실시 형태, 또는 제27 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.
- [0099] 제29 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^5 는 $-CN$, $-S(O)_2NR^dR^e$ 및 $-SO_2R^b$ 로부터 선택되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 제25 실시 형태, 제26 실시 형태, 또는 제27 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 제25 실시 형태, 제26 실시 형태, 제27 실시 형태, 또는 제28 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0100] 제30 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^5 는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 및 $-SO_2R^b$ 로부터 선택되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 제25 실시 형태, 제26 실시 형태, 제27 실시 형태, 제28 실시 형태, 또는 제29 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0101] 제31 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^5 는 $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_3)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬-OH, $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬-C(O)O(C₁-C₃)알킬, $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬-C(O)NH(C₁-C₃)알킬, $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬-O(C₁-C₃)알킬, 및 $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬-C(O)NH₂이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 제25 실시 형태, 제26 실시 형태, 제27 실시 형태, 제28 실시 형태, 제29 실시 형태, 또는 제30 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0102] 제32 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^5 는 $-SO_2(C_1-C_3)$ 알킬 또는 $-SO_2NH(C_1-C_3)$ 알킬이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 제25 실시 형태, 제26 실시 형태, 제27 실시 형태, 제28 실시 형태, 제29 실시 형태, 제30 실시 형태, 또는 제31 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

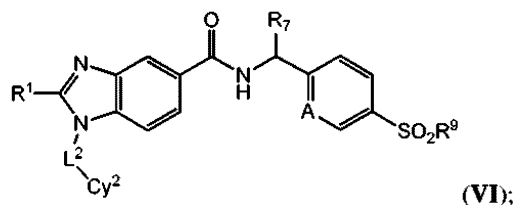
[0103] 제33 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^6 은 할로, $-CN$, $-OR^c$, $-NR^dR^e$, $-NR^cS(O)_2R^c$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-C(=O)OR^c$, $-OC(=O)OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^cC(=O)R^c$, $-C(=S)NR^dR^e$, $-NR^cC(=S)R^c$, $-NR^cC(=O)OR^c$, $-OC(=O)NR^dR^e$, $-NR^c(C=S)OR^c$, $-OC(=S)NR^dR^e$, $-NR^cC(=O)NR^dR^e$, $-NR^c(C=S)NR^dR^e$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-SO_2R^b$, 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되며, 상기 (C_1-C_4) 알킬은 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 제25 실시 형태, 제26 실시 형태, 제27 실시 형태, 제28 실시 형태, 제29 실시 형태, 제30 실시 형태, 제31 실시 형태, 또는 제32 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0104] 제34 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^6 은 할로, $-CN$, $-OR^c$, (C_1-C_4) 알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 제25 실시 형태, 제26 실시 형태, 제27 실시 형태, 제28 실시 형태, 제29 실시 형태, 제30 실시 형태, 제31 실시 형태, 제32 실시 형태, 또는 제33 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0105] 제35 실시 형태에서, 화학식 I 내지 화학식 V에서의 R^6 은 할로, $-CN$, $-OR^c$, 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택되고; R^c

는 (C₁-C₃)알킬이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제1 실시 형태, 제2 실시 형태, 제3 실시 형태, 제4 실시 형태, 제5 실시 형태, 제6 실시 형태, 제7 실시 형태, 제8 실시 형태, 제9 실시 형태, 제10 실시 형태, 제11 실시 형태, 제12 실시 형태, 제13 실시 형태, 제14 실시 형태, 제15 실시 형태, 제16 실시 형태, 제17 실시 형태, 제18 실시 형태, 제19 실시 형태, 제20 실시 형태, 제21 실시 형태, 제22 실시 형태, 제23 실시 형태, 제24 실시 형태, 제25 실시 형태, 제26 실시 형태, 제27 실시 형태, 제28 실시 형태, 제29 실시 형태, 제30 실시 형태, 제31 실시 형태, 제32 실시 형태, 제33 실시 형태, 또는 제34 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0106] 제36 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0107]

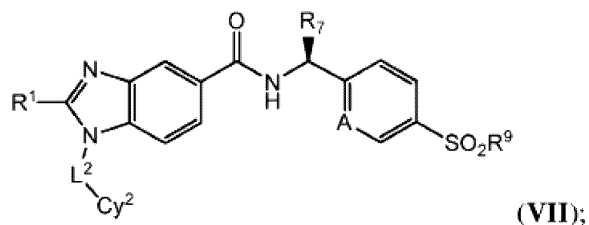
(상기 식에서,

[0108]

A는 N 또는 CH이고; R¹은 (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 또는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환된 사이클로알킬이고; L²는 CH₂ 또는 CHMe이고; Cy²는 바이사이클릭 헤테로사이클릴 또는 바이사이클릭 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, (C₁-C₄)알킬, 및 (C₁-C₄)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되며, 상기 (C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알콕시는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고; R⁷은 수소 또는 -CH₂OH이고; R⁹는 -NH(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬, 또는 OH로 치환된 (C₁-C₄)알킬임).

[0109]

[0110] 제37 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

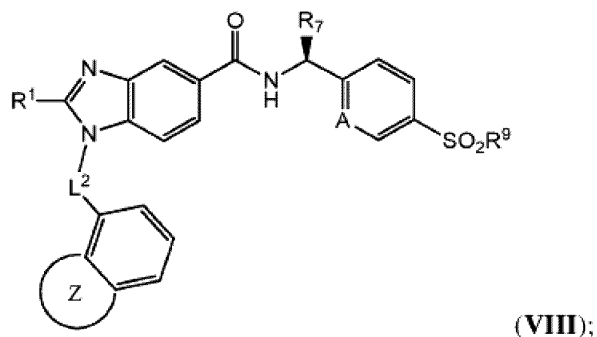


[0111]

(상기 식에서, 나머지 변수는 화학식 I 및 제36 실시 형태에 대해 전술된 바와 같음).

[0112]

[0113] 제38 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0114]

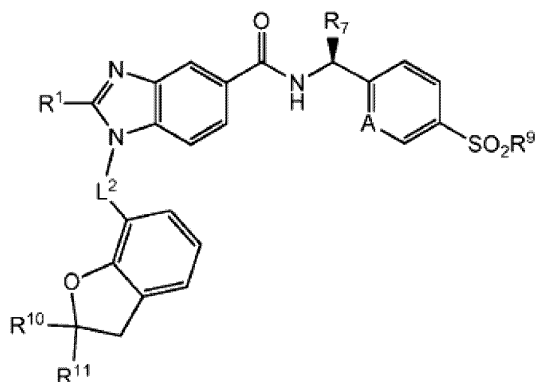
(상기 식에서,

[0115]

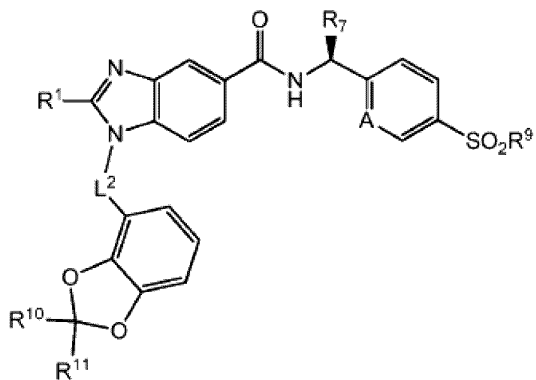
Z는 산소 또는 질소로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 고리이고; Z는 (C₁-C₄)알킬 또는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제36 실시 형태 또는 제37 실시 형태에 대해 전술된 바와 같음).

[0116]

[0117] 제39 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IX 또는 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



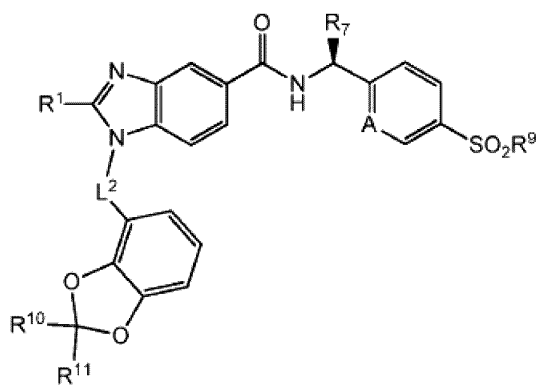
[0118] (IX); 또는



[0119] (X);

[0120] (상기 식에서, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_3) 알킬, 또는 할로이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제 36 실시 형태, 제37 실시 형태, 또는 제38 실시 형태에 대해 전술된 바와 같음).

[0121] 제40 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0122] (XI);

[0123] (상기 식에서, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제36 실시 형태, 제37 실시 형태, 제38 실시 형태, 또는 제39 실시 형태에 대해 전술된 바와 같음).

[0124] 제41 실시 형태에서, 화학식 IX 내지 화학식 XI에서의 R^{10} 및 R^{11} 은 각각 할로이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제36 실시 형태, 제37 실시 형태, 제38 실시 형태, 제39 실시 형태, 또는 제40 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0125] 제42 실시 형태에서, 화학식 IX 내지 화학식 XI에서의 R^{10} 및 R^{11} 은 각각 플루오로이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제36 실시 형태, 제37 실시 형태, 제38 실시 형태, 제39 실시 형태, 제40 실시 형태, 또는 제41 실시 형태에

대해 전술된 바와 같다.

[0126] 제43 실시 형태에서, 화학식 VI 내지 화학식 XI에서의 R^1 은 할로(C_1-C_4)알킬, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이며, 상기 사이클로프로필 및 사이클로부틸은 각각 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제36 실시 형태, 제37 실시 형태, 제38 실시 형태, 제39 실시 형태, 제40 실시 형태, 제41 실시 형태, 또는 제42 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

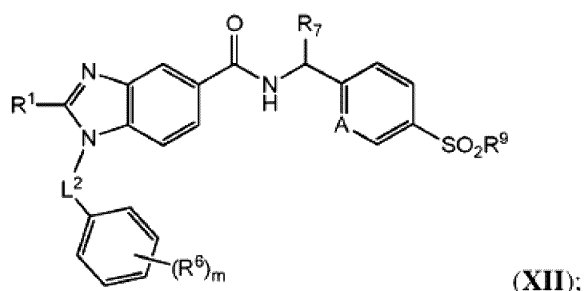
[0127] 제44 실시 형태에서, 화학식 VI 내지 화학식 XI에서의 R^1 은 CF_3 , CHF_2 , 또는 사이클로부틸이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제36 실시 형태, 제37 실시 형태, 제38 실시 형태, 제39 실시 형태, 제40 실시 형태, 제41 실시 형태, 제42 실시 형태, 또는 제43 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0128] 제45 실시 형태에서, 화학식 VI 내지 화학식 XI에서의 R^9 은 (C_1-C_3)알킬이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제36 실시 형태, 제37 실시 형태, 제38 실시 형태, 제39 실시 형태, 제40 실시 형태, 제41 실시 형태, 제42 실시 형태, 제43 실시 형태, 또는 제44 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0129] 제46 실시 형태에서, 화학식 VI 내지 화학식 XI에서의 L^2 는 CH_2 이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제36 실시 형태, 제37 실시 형태, 제38 실시 형태, 제39 실시 형태, 제40 실시 형태, 제41 실시 형태, 제42 실시 형태, 제43 실시 형태, 제44 실시 형태, 또는 제45 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0130] 제46 실시 형태에서, 화학식 VI 내지 화학식 XI에서의 R^7 은 $-CH_2OH$ 이고; A는 N이고, 나머지 변수는 화학식 I 및 제36 실시 형태, 제37 실시 형태, 제38 실시 형태, 제39 실시 형태, 제40 실시 형태, 제41 실시 형태, 제42 실시 형태, 제43 실시 형태, 제44 실시 형태, 제45 실시 형태, 또는 제46 실시 형태에 대해 전술된 바와 같다.

[0131] 제47 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0132]

(상기 식에서,

[0133]

A는 N 또는 CH이고;

[0134]

R^1 은 (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환된 사이클로부틸, 또는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이고;

[0135]

L^2 는 CH_2 또는 $CHMe$ 이고;

[0136]

각각의 R^6 은 독립적으로 할로, $-CN$, $-OR^C$, (C_1-C_4)알킬, 및 할로로 치환된 (C_1-C_4)알킬로부터 선택되고;

[0137]

m은 1 또는 2이고;

[0138]

R^7 은 수소 또는 $-CH_2OH$ 이고;

[0139]

R^9 는 $-NH(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4)알킬, 또는 OH로 치환된 (C_1-C_4)알킬임).

[0140]

제48 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 표 1에서의 화합물들 중 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다.

[0141]

[0142] [표 1]

화합물 번호	명칭
I-1	N-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드
I-2	N-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(메틸설포닐)페닐)아세트아미드
I-3	N-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-((2-하이드록시에틸)설포닐)페닐)아세트아미드
I-4	N-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(2-메톡시에틸)설포닐)페닐)아세트아미드
I-5	N-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(N-메틸설파모일)페닐)아세트아미드
I-6	2-(4-시아노페닐)-N-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트아미드
I-7	에틸 2-(4-(2-((1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)아세테이트
I-8	2-(4-(2-((1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)아세트산
I-9	N-(2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드
I-10	N-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아세트아미드
I-11.1	(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-11.2	(S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-12	(R)-2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-13	(R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-14	(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(1,1-다이플루오로에틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-15	1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((R)-1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-((R)-테트라하이드로푸란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-16	(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-에틸-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-17	(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-18	(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(1-플루오로사이클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-19	(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-하이드록시-1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-20.1	(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-하이드록시-1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-20.2	(S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-하이드록시-1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
I-21	(R)-2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-하이드록시-1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0143]

- I-22 (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-하이드록시-1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-23.1 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(2-하이드록시-1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-23.2 (S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(2-하이드록시-1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-24 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-N-(2-하이드록시-1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-25 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-26 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-27 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-28 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(메톡시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-29 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-에틸-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-30 2-(tert-부틸)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-31 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-아이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-32 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-33 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-아이소부틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-34 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(메틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-35 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(N-메틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-36 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(N-메틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-37 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-38 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(1,1-다이플루오로에틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-39.1^a (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-39.2^b (S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-40 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-N-(4-(메틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-41 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-N-(4-(2-하이드록시에틸)설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-42 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-N-(4-(N-메틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-43 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(1-플루오로사이클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0144]

- I-44 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(4-((2-하이드록시에틸)설폰닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-45 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-((2-하이드록시에틸)설폰닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-46 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(N-메틸설파모일)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-47 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-((2-메톡시에틸)설폰닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-48 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(메틸설폰닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-49.1 및 I-49.2° (S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설폰닐)벤질)-2-(1-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 및 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설폰닐)벤질)-2-(1-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-50 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(4-(메틸설폰닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-51 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-설파모일벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-52 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(프로필설폰닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-53 메틸 2-((4-((1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미도)메틸)페닐)설폰닐)아세테이트
- I-54 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설폰닐)벤질)-2-(2-메톡시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-55 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설폰닐)벤질)-2-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-56 2-((1S,2R)-2-시아노사이클로프로필)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설폰닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-57 2-((1R, 2R)-2-시아노사이클로프로필)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설폰닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-58 메틸 (1R,2R)-2-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-5-(4-(에틸설폰닐)벤질)카르바모일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)사이클로프로판-1-카르복실레이트
- I-59 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설폰닐)페닐)-2-메톡시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-60 (R)-2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설폰닐)페닐)-2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-61 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설폰닐)페닐)-2-메톡시에틸)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-62 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설폰닐)피리딘-2-일)-2-메톡시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-63 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(5-(에틸설폰닐)피리딘-2-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-64 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((5-(에틸설폰닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-65 2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((5-(에틸설폰닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드
- I-66 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(1,1-다이플루오로에틸)-N-((5-(에틸설폰닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드

[0145]

- I-67 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-68 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-N-((5-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-69 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-(1-플루오로사이클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-70 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((5-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-71 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-72 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-73 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-N-((5-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-74 메틸 2-(4-((1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)메틸)피페리딘-1-일)설포닐)아세트레이트
- I-75 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((1-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-76 메틸 2-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)-2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아세트레이트
- I-77 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((1-(N-메틸설파마일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-78 N-((1-(2-(아미노-2-옥소에틸)설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-79 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((1-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-80 (R)-1-((2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-81 (R)-1-(벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일 메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-82 1-(3,5-다이메톡시벤질)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로 메틸) -1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-83 1-(3-시아노-4-메톡시벤질)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로 메틸) -1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-84 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(4-(트라이플루오로 메톡시)벤질)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-85 1-(4-시아노벤질)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-86 1-((6,7-다이하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-87 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)메틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-88 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(3-메톡시벤질)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-89 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(2-메톡시피리딘-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0146]

- I-90 1-(3-시아노벤질)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-91 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-92 1-(1-(3-시아노페닐)사이클로프로필)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-93.1 (S)-1-(1-(3-시아노페닐)에틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-93.2 (R)-1-(1-(3-시아노페닐)에틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-94 1-(5-시아노-2-플루오로벤질)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-95 1-(벤조푸란-4-일메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-96 1-(2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-97 1-((1H-인다졸-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-98 1-(벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-99 메틸 3-(5-((4-(에틸설포닐)벤질)카르바모일)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)벤조에이트
- I-100 1-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-101 (R)-2-사이클로프로필-1-((2,2-다이에틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-102 (R)-2-사이클로프로필-1-((2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-103 2-사이클로프로필-1-(3,5-다이메톡시벤질)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-104 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(4-(트라이플루오로메톡시)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-105 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이하이드로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-106 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(2-(트라이플루오로메톡시)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-107 tert-부틸 (R)-3-((2-사이클로프로필-5-((4-(에틸설포닐)벤질)카르바모일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트
- I-108 tert-부틸 (R)-2-((2-사이클로프로필-5-((4-(에틸설포닐)벤질)카르바모일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트
- I-109 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(3-(트라이플루오로메톡시)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-110 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(2-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-111 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-112 1-(3-시아노벤질)-2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0147]

- I-113 2-사이클로프로필-1-(3-(다이플루오로메톡시)벤질)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-114 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-115 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(3-메톡시-5-(트라이플루오로메톡시)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-116 (S)-2-사이클로프로필-1-(1-(2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)에틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-117 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-118 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-119 2-사이클로프로필-1-(2,3-다이메톡시벤질)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-120 2-(4-((1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미도)메틸)사이클로헥실)아세트산
- I-121 N-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)메틸)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-122 (R)-N-(1-(4-시아노페닐)-2-하이드록시에틸)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-123 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-124 1-(3,5-다이메톡시벤질)-N-(4-(2-하이드록시에틸)설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-125.1 (S)-1-(1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)에틸)-2-에틸-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-125.2 (R)-1-(1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)에틸)-2-에틸-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-126 1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)-2-하이드록시벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-127 메틸 2-((4-((1-(1H-인다졸-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미도)메틸)피페리딘-1-일)설포닐)아세테이트
- I-128 1-(3,5-다이메톡시벤질)-N-((5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-129 1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((4-옥소-1,4-다이하이드로퀴놀린-7-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-130.1 (R)-1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-130.2 (S)-1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-131.1 (R)-1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-131.2 (S)-1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-132.1 (R)-2-사이클로부틸-1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-132.2 (S)-2-사이클로부틸-1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0148]

- I-133.1 (R)-2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-133.2 (S)-2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-134.1 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-134.2 (S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(1-플루오로사이클로프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-135 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-하이드록시-1-(5-(메틸설포닐)피리딘-2-일)에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-136 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(2-플루오로-3-메톡시벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-137 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-메틸-1H-인다졸-7-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-138 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-139 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((2-메틸-2H-인다졸-7-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-140 1-((1,2-다이메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-141 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-메틸-1H-인다졸-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-142 1-((1H-인다졸-7-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-143 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((2-메틸-2H-인다졸-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-144 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리딘-2-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-145 tert-부틸 4-((5-((4-(에틸설포닐)벤질)카르바모일)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- I-146 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-147 1-(벤조[d]옥사졸-4-일메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-148 2-사이클로프로필-1-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-149 (R)-2-사이클로프로필-1-(1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)에틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-150 1-벤질-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-151 1-(벤조[c][1,2,5]옥사다리아졸-4-일메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-152 1-(벤조[d]옥사졸-7-일메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-153 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(3-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-154 2-사이클로프로필-1-(2,3-다이하이드록시벤질)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- I-155 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸)-2-

[0149]

1-156	(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (S)-2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-157	(R)-2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-158	N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-159	(R)-2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-160	(R)-2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-161	2-((1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)메틸)-5-(에틸설포닐)피리딘-1-옥사이드
1-162	1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이메틸아미노)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-163	1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((1-(2-하이드록시에틸)설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-하이드록시-1-(1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-164.1 및 1-164.2 ^c	및 (S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-하이드록시-1-(1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-165	(S)-3-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판산
1-166	(R)-2-(2-(1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에톡시아세트산
1-167	(S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-3-(메틸아미노)-3-옥소프로필)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-168	(S)-N-(3-아미노-1-(4-(에틸설포닐)페닐)-3-옥소프로필)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-169	1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-170	N-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시아세트아미드
1-170.1 및 1-170.2 ^c	(S)-N-(1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시아세트아미드 및 (R)-N-(1-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시아세트아미드
1-171	1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((4-메틸-1-(메틸설포닐)-1,4-다이아제판-5-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-172	1-((2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
1-173	메틸 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-5-((4-(에틸설포닐)벤질)카르바모일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카르복실레이트
1-174	1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-(4-(에틸설포닐)페닐)-1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

^a 이 화합물은 (R)-테트라하이드로푸란-2-카르복실산으로부터 제조하였지만, 생성물 내의 입체중심의 완전성은 확립되지 않았다. ^b 이 화합물은 (S)-테트라하이드로푸란-2-카르복실산으로부터 제조하였지만, 생성물 내의 입체중심의 완전성은 확립되지 않았다. ^c 이들 이성질체는 키랄 컬럼 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리하지 않았다. 이들 이성질체의 입체화학 배치는 결정되지 않았다.

[0150]

[0151]

(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-130.1)의 결정질 하이드로클로라이드 염 형태가 추가로 제공된다. 하기 실시예 3을 참조한다.

[0152]

일 태양에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 HCl 염은 11.20° , 12.60° , 17.86° , 19.04° , 21.12° , 및 21.71° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 3개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 대안적으로, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 HCl 염은 11.20° , 12.60° , 17.86° , 19.04° , 21.12° , 및 21.71° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 4개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 HCl 염은 11.20° , 12.60° , 17.86° , 19.04° , 21.12° , 및 21.71° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 5개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 HCl 염은 표 2로부터 선

택되는 2 θ 각도에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드의 결정질 HCl 염은 도 1과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화된다.

[표 2]

2-세타	d 값	세기	상대 세기 (%)
7.31	12.08	235	12
7.75	11.4	433	22.1
8.95	9.87	386	19.7
10.86	8.14	304	15.5
11.2	7.879	1960	100
12.1	7.31	947	48.3
12.60	7.02	1590	81.2
13.43	6.63	576	29.4
14.79	5.98	634	32.4
15.42	5.74	964	49.2
17.39	5.10	349	17.8
17.90	4.96	1201	61.3
18.4	4.82	414	21.1
19.04	4.66	1887	96.3
19.44	4.56	959	48.9
20.27	4.38	282	14.4
20.60	4.31	532	27.1
21.19	4.19	1018	51.9
21.71	4.09	1456	74.3
22.79	3.90	693	35.4
23.14	3.84	529	27.0
23.90	3.72	725	37.0
24.86	3.58	614	31.3
25.11	3.54	511	26.1
25.67	3.47	511	26.1
26.46	3.37	307	15.6
26.71	3.33	464	23.7
27.59	3.23	270	13.8
28.26	3.16	604	30.8
29.55	3.02	398	20.3
30.86	2.90	285	14.5
31.34	2.85	49	2.5
32.90	2.72	182	9.3
33.62	2.66	138	7.0
33.68	2.67	137	7.0
33.83	2.65	138	7.0
33.81	2.65	119	6.0
34.84	2.57	57	2.9
38.75	2.32	118	6.0

일 태양에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드의 결정질 HCl 염은 11.20° , 12.60° , 17.86° , 19.04° , 21.19° , 및 21.71° 로부터 선택되는 2 θ 각도에서의 적어도 3개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 대안적으로, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드의 결정질 HCl 염은 11.20° , 12.60° , 17.86° , 19.04° , 21.19° , 및 21.71° 로부터 선택되는 2 θ 각도에서의 적어도 4개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드의 결정질 HCl 염은 11.20° , 12.60° , 17.86° , 19.04° , 21.19° , 및 21.71° 로부터 선택되는 2 θ 각도에서의 적어도 5개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드의 결정질 HCl 염은 2 θ 각도 11.20° , 12.60° , 17.86° , 19.04° , 21.19° , 및 21.71° 에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드의 결정질 HCl 염은 표 2-1로부터 선택되는 2 θ 각도에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다.

[0156] [표 2-1]

2-세타	d 값	세기	상대 세기 (%)
7.31	12.08	235	12.0
7.75	11.40	433	22.1
8.95	9.87	386	19.7
10.86	8.14	304	15.5
11.20	7.89	1960	100
12.10	7.31	947	48.3
12.60	7.02	1590	81.2
13.34	6.63	576	29.4
14.79	5.98	634	32.4
15.42	5.74	964	49.2
17.39	5.10	349	17.8
17.86	4.96	1201	61.3
18.40	4.82	414	21.1
19.04	4.66	1887	96.3
19.44	4.56	959	48.9
20.27	4.38	282	14.4
20.60	4.31	532	27.1
21.19	4.19	1018	51.9
21.71	4.09	1456	74.3
22.79	3.90	693	35.4
23.14	3.84	529	27.0
23.90	3.72	725	37.0
24.86	3.58	614	31.3
25.11	3.54	511	26.1
25.67	3.47	511	26.1
26.46	3.37	307	15.6
26.71	3.33	464	23.7
27.59	3.23	270	13.8
28.26	3.16	604	30.8
29.55	3.02	398	20.3
30.86	2.90	285	14.5
31.34	2.85	49	2.5
32.90	2.72	182	9.3
33.62	2.66	138	7.0
33.68	2.66	137	7.0
33.83	2.65	138	7.0
33.81	2.65	119	6.0
34.84	2.57	57	2.9
38.75	2.32	118	6.0

[0157]

[0158]

일 태양에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 HCl 염은 적어도 50% (중량 기준) 순도, 적어도 75% (중량 기준) 순도, 적어도 80% (중량 기준) 순도, 적어도 90% (중량 기준) 순도, 적어도 95% (중량 기준) 순도, 또는 적어도 98% (중량 기준) 순도를 나타낸다.

[0159]

(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-130.1)의 유리 염기의 결정질 형태가 추가로 제공된다. 하기 실시예 3을 참조한다.

[0160]

일 태양에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 유리 염기의 결정질 형태는 17.25°, 18.89°, 19.33°, 20.49°, 21.97°, 및 23.73°로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 3개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 대안적으로, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 유리 염기의 결정질 형태는 17.25°, 18.89°, 19.33°, 20.49°, 21.97°, 및 23.73°로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 4개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 유리 염기의 결정질 형태는 17.25°, 18.89°, 19.33°, 20.49°, 21.97°, 및 23.73°로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 5개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 유리 염기의 결정질 형태는 2θ 각도 17.25°, 18.89°, 19.33°, 20.49°, 21.97°, 및 23.73°에서의 X-선 분말 회절 피

크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 유리 염기의 결정질 형태는 표 2a로부터 선택되는 2 θ 각도에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 유리 염기의 결정질 형태는 도 2와 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화된다.

[0161] [표 2a]

2-세타	d 값	세기	상대 세기 (%)
7.55	11.70	197	4.1
8.56	10.33	408	8.4
10.81	8.18	1733	35.7
13.78	6.42	599	12.3
15.47	5.72	2115	43.6
15.94	5.56	398	8.2
17.25	5.14	3538	72.9
17.81	4.98	621	12.8
18.48	4.80	1280	26.4
18.89	4.69	2407	49.6
19.33	4.59	3149	64.9
19.51	4.55	1838	37.9
20.06	4.42	1841	37.9
20.49	4.33	2492	51.3
21.37	4.15	1160	23.9
21.97	4.04	4853	100
23.27	3.82	358	7.4
23.73	3.75	4074	83.9
24.00	3.70	714	14.7
24.61	3.61	1852	38.2
25.35	3.51	1043	21.5
25.64	3.47	667	13.7
25.84	3.45	772	15.9
26.54	3.36	277	5.7
26.95	3.31	943	19.4
27.10	3.29	264	5.4
27.74	3.21	306	6.3
27.90	3.20	570	11.7
28.28	3.15	238	4.9
29.69	3.01	294	6.1
29.93	2.98	305	6.3
30.28	2.95	976	20.1
30.90	2.89	146	3
31.37	2.85	360	7.4
31.88	2.80	516	10.6
32.39	2.76	114	2.3
33.51	2.67	61.4	1.3
34.22	2.62	356	7.3
34.78	2.58	783	16.1
35.79	2.51	247	5.1
36.17	2.48	299	6.2
37.05	2.42	260	5.4
37.39	2.40	187	3.8
37.85	2.38	61.6	1.3
38.60	2.33	181	3.7
39.13	2.30	173	3.6
39.73	2.27	205	4.2

[0162]

[0163] 일 태양에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 유리 염기의 결정질 형태는 적어도 50% (중량 기준) 순도, 적어도 75% (중량 기준) 순도, 적어도 80% (중량 기준) 순도, 적어도 90% (중량 기준) 순도, 적어도 95% (중량 기준) 순도, 또는 적어도 98% (중량 기준) 순도를 나타낸다.

[0164] (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-11.1)의 결정질 형태 I이 추가로 제공된다. 하기 실시예 2를 참조한다.

[0165] 일 태양에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드

록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 15.52° , 17.30° , 19.39° , 21.68° , 23.32° , 및 23.82° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 3개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 대안적으로, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 15.52° , 17.30° , 19.39° , 21.68° , 23.32° , 및 23.82° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 4개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 15.52° , 17.30° , 19.39° , 21.68° , 23.32° , 및 23.82° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 5개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 2θ 각도 15.52° , 17.30° , 19.39° , 21.68° , 23.32° , 및 23.82° 에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 표 2b로부터 선택되는 2θ 각도에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 도 3과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화된다.

[0166] [표 2b]

2-세타	상대 세기 (%)
3.92	26.88
8.69	7.61
10.94	27.24
11.54	3.51
13.94	29.53
15.52	50.94
16.04	2.49
17.30	100.00
18.01	7.41
18.49	24.12
18.99	7.41
19.11	19.74
19.39	46.72
19.59	17.66
20.07	29.29
20.85	23.01
21.45	19.91
21.68	60.81
21.88	10.16
22.09	8.61
22.82	6.22
23.32	39.18
23.82	37.88
24.22	20.39
24.86	29.02
25.17	16.01
25.55	5.45
26.59	4.17
27.10	7.44
27.41	9.68
28.02	18.93
29.29	4.98
29.63	3.95
29.95	18.31
30.44	4.74
31.07	20.50
32.00	4.22
33.93	10.91
34.57	4.98
34.92	7.18
35.93	2.79
36.85	4.56
37.60	6.58
38.26	6.78
38.59	5.34
38.85	2.44
39.21	2.45
39.88	1.63
41.67	2.22
42.29	3.29
42.58	2.65
43.97	1.59
44.95	2.20
46.16	3.31
47.35	1.26
47.99	5.28
48.68	3.52
49.67	1.37
52.34	2.43
54.12	0.61
56.58	1.12

[0167]

[0168]

일 태양에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설폰닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 적어도 50% (중량 기준) 순도, 적어도 75% (중량 기준) 순도, 적어도 80% (중량 기준) 순도, 적어도 90% (중량 기준) 순도, 적어도 95% (중량 기준) 순도, 또는 적어도 98% (중량 기준) 순도를 나타낸다.

[0169]

(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설폰닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-11.1)의 결정질 형태 II가 추가로 제공된다. 하기 실시예 2를 참조한다.

[0170]

일 태양에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설폰닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 13.18° , 14.46° , 16.47° , 17.97° , 19.80° , 및 26.52° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 3개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 대안적으로, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설폰닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 13.18° , 14.46° , 16.47° , 17.97° , 19.80° , 및 26.52° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도

4개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 13.18° , 14.46° , 16.47° , 17.97° , 19.80° , 및 26.52° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 5개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 2θ 각도 13.18° , 14.46° , 16.47° , 17.97° , 19.80° , 및 26.52° 에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 표 2c로부터 선택되는 2θ 각도에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 도 4와 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화된다.

[0171]

[표 2c]

2-세타	상대 세기 (%)
6.61	34.38
8.58	7.82
9.69	10.60
9.88	12.74
11.64	2.61
13.18	34.62
14.46	69.36
16.47	48.21
16.84	29.84
17.45	8.77
17.97	100.00
18.32	28.19
18.97	6.41
19.36	19.02
19.80	98.44
20.24	22.84
20.56	10.60
21.21	7.35
21.74	15.98
22.84	5.81
23.21	5.27
23.57	5.57
23.96	5.24
24.89	0.99
25.47	24.01
25.78	32.32
26.52	61.94
26.96	12.84
27.29	9.18
27.70	6.09
28.31	5.59
29.49	5.66
31.00	2.23
31.92	12.31
32.97	3.25
33.29	5.23
33.91	0.92
34.45	2.32
34.92	6.63
35.86	1.37
36.30	0.99
38.44	0.31
39.91	0.50
41.11	3.30
41.90	2.17
42.31	3.38
43.11	3.55
43.61	0.98
44.37	1.88
46.39	1.44
48.54	0.71

[0172]

일 태양에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 적어도 50% (중량

[0173]

기준) 순도, 적어도 75% (중량 기준) 순도, 적어도 80% (중량 기준) 순도, 적어도 90% (중량 기준) 순도, 적어도 95% (중량 기준) 순도, 또는 적어도 98% (중량 기준) 순도를 나타낸다.

[0174] (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-11.1)의 결정질 형태 III이 추가로 제공된다. 하기 실시예 2를 참조한다.

[0175] 일 태양에서, (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 6.62° , 14.48° , 16.53° , 17.96° , 19.89° , 및 26.53° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 3개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다.

[0176] 대안적으로, (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 6.62° , 14.48° , 16.53° , 17.96° , 19.89° , 및 26.53° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 4개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 다른 대안에서, (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 6.62° , 14.48° , 16.53° , 17.96° , 19.89° , 및 26.53° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 5개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 대안에서, (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 2θ 각도 6.62° , 14.48° , 16.53° , 17.96° , 19.89° , 및 26.53° 에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 표 2d로부터 선택되는 2θ 각도에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 도 5와 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화된다.

[0177] [표 2d]

2-세타	상대 세기 (%)
5.44	1.17
6.62	52.21
8.54	16.72
9.68	11.14
9.90	10.29
10.52	2.38
11.01	2.30
11.58	1.62
12.33	1.67
13.23	34.69
13.56	1.54
13.78	1.82
14.48	74.59
14.57	4.82
16.53	39.88
16.93	30.23
17.07	14.59
17.53	12.30
17.96	100.00
18.36	25.05
19.02	7.37
19.36	18.85
19.89	84.77
20.27	33.31
20.61	17.14
21.19	14.50
21.74	31.45
22.35	2.94
22.91	5.82
23.26	7.72
23.61	7.76
23.96	12.80
24.79	2.30
25.42	29.67
25.76	35.78
26.53	55.30
26.92	22.87
27.28	12.20
27.68	7.61
28.23	5.41
29.68	6.84
31.18	1.92
31.73	4.74
32.02	12.59
33.03	7.60
33.37	4.33
33.97	1.63
34.94	11.41
35.76	2.60
36.28	1.64
36.90	1.08
38.40	1.53
40.18	1.64
41.14	4.85
41.94	3.51
42.33	3.68
43.31	5.00
43.96	1.80
44.38	3.09
44.91	1.28
46.46	1.94
47.38	0.58
48.55	1.12
54.94	0.73

[0178]

[0179]

일 태양에서, (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 적어도 50% (중량 기준) 순도, 적어도 75% (중량 기준) 순도, 적어도 80% (중량 기준) 순도, 적어도 90% (중량 기준) 순도, 적어도 95% (중량 기준) 순도, 또는 적어도 98% (중량 기준) 순도를 나타낸다.

[0180]

(*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-131.1)의 HCl 염의 결정질 형태가 추가로 제공된다. 하기 실시예 4를 참조한다.

[0181]

일 태양에서, (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 HCl 염의 결정질 형태는 7.67° , 12.60° , 13.35° , 15.39° , 18.86° , 및 25.38° 로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 3개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 대안적으로, (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 HCl 염의 결정질 형태는 7.67° , 12.60° , 13.35° , 15.39° , 18.86° , 및 25.38° 로부터 선택되는 2θ 각도에

서의 적어도 4개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 HCl 염의 결정질 형태는 7.67°, 12.60°, 13.35°, 15.39°, 18.86°, 및 25.38°로부터 선택되는 2θ 각도에서의 적어도 5개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 대안에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 HCl 염의 결정질 형태는 2θ 각도 7.67°, 12.60°, 13.35°, 15.39°, 18.86°, 및 25.38°에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 HCl 염의 결정질 형태는 표 2e로부터 선택되는 2θ 각도에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 HCl 염의 결정질 형태는 도 6과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화된다.

[0182] [표 2e]

2-세타	d 값	세기	상대 세기 (%)
6.28	14.06	121	4.1
7.67	11.52	962	32.2
8.81	10.03	265	8.8
10.86	8.14	269	9
11.01	8.03	135	4.5
11.98	7.38	216	7.2
12.60	7.02	2992	100
13.35	6.63	1883	62.9
14.67	6.03	581	19.4
15.39	5.75	1714	57.3
16.73	5.29	132	4.4
17.70	5.01	583	19.5
18.32	4.84	738	24.7
18.86	4.70	962	32.2
19.45	4.56	552	18.4
20.37	4.36	326	10.9
21.33	4.16	276	9.2
21.66	4.10	821	27.4
22.45	3.96	268	8.9
22.66	3.92	423	14.1
23.15	3.84	451	15.1
23.81	3.73	509	17
24.73	3.60	641	21.4
25.38	3.51	1014	33.9
26.27	3.39	406	13.6
26.65	3.34	262	8.7
27.46	3.25	274	9.2
28.11	3.17	429	14.3
29.24	3.05	114	3.8
30.90	2.89	324	10.8
32.21	2.78	106	3.5
32.95	2.72	211	7.1
34.10	2.63	77.6	2.6
34.63	2.59	138	4.6
35.67	2.51	70.1	2.3
38.81	2.32	90.9	3
39.69	2.27	48.9	1.6

[0183]

[0184] 일 태양에서, (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 HCl 염의 결정질 형태는 적어도 50% (중량 기준) 순도, 적어도 75% (중량 기준) 순도, 적어도 80% (중량 기준) 순도, 적어도 90% (중량 기준) 순도, 적어도 95% (중량 기준) 순도, 또는 적어도 98% (중량 기준) 순도를 나타낸다.

[0185] (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-132.1)의 결정질 형태가 추가로 제공된다. 하기 실시예 5를 참조한다.

[0186] 일 태양에서, (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포

닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태는 12.23° , 14.00° , 15.78° , 16.41° , 17.77° , 및 19.70° 로부터 선택되는 2 θ 각도에서의 적어도 3개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 대안적으로, (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설폰)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태는 12.23° , 14.00° , 15.78° , 16.41° , 17.77° , 및 19.70° 로부터 선택되는 2 θ 각도에서의 적어도 4개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 대안에서, (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설폰)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태는 12.23° , 14.00° , 15.78° , 16.41° , 17.77° , 및 19.70° 로부터 선택되는 2 θ 각도에서의 적어도 5개의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 대안에서, (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설폰)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태는 2 θ 각도 12.23° , 14.00° , 15.78° , 16.41° , 17.77° , 및 19.70° 에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설폰)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태는 표 2f로부터 선택되는 2 θ 각도에서의 X-선 분말 회절 피크에 의해 특성화된다. 또 다른 실시 형태에서, (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설폰)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태는 도 7과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화된다.

[0187] [표 2f]

2-세타	d 값	세기	상대 세기 (%)
7.74	11.41	260	22.5
8.11	10.90	137	11.8
8.75	10.09	74	6.4
10.25	8.62	145	12.5
10.53	8.40	234	20.2
11.95	7.40	240	20.8
12.23	7.23	735	63.6
13.57	6.52	558	48.3
14.00	6.32	635	54.9
15.78	5.61	738	63.8
16.41	5.40	924	79.9
17.77	4.99	1156	100
18.64	4.76	472	40.8
19.70	4.50	853	73.8
20.59	4.31	511	44.2
21.27	4.17	602	52.1
22.08	4.02	352	30.5
23.56	3.77	284	24.6
24.90	3.57	156	13.5
26.32	3.38	113	9.8
29.02	3.07	142	12.2
29.54	3.02	129	11.1

[0188]

[0189] 일 태양에서, (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설폰)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 결정질 형태는 적어도 50% (중량 기준) 순도, 적어도 75% (중량 기준) 순도, 적어도 80% (중량 기준) 순도, 적어도 90% (중량 기준) 순도, 적어도 95% (중량 기준) 순도, 또는 적어도 98% (중량 기준) 순도를 나타낸다.

[0190] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 정의된 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴/할당은 절대적인 것으로 해석되어서는 안 되며, $\pm 0.2^\circ$ 로 변동될 수 있다.

[0191] 화합물의 구체적인 예는 실시예에서 제공된다. 약제학적으로 허용되는 염뿐만 아니라 이들 화합물의 중성 형태가 본 명세서에 포함된다.

[0192] 소정 실시 형태에서, 본 발명은 ROR γ 에 의해 매개되는 장애를 갖는 환자 (예를 들어, 인간)를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 임의의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물을 사용하여 상기 화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0193] **4. 용도, 제형화 및 투여**

[0194] **약제학적으로 허용되는 조성물**

- [0195] 다른 실시 형태에 따르면, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 애주번트, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 사용하여 ROR γ 에 의해 매개되는 장애를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간)를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0196] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 함께 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 애주번트, 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체, 애주번트 또는 비히클은 약제학적 응용에 적합한 유기 또는 무기 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0197] 본 명세서에 기재된 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무에 의해, 국소, 직장내, 비강내, 구강내, 질내 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골액낭내, 줄기내(intrastemal), 경막내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 화합물의 액체 투여 형태, 주사가능한 제제, 고체 분산물 형태, 및 국소 또는 경피 투여용 투여 형태가 본 명세서에 포함된다.
- [0198] 단위 투여 형태의 조성물을 생성하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 제공된 화합물의 양은 치료하려는 환자 및 특정 투여 방식에 따라 변동될 것이다.
- [0199] 또한, 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 투여량 및 치료 계획(treatment regimen)이 연령, 체중, 전반적 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배설률, 약물 병용, 치료 담당 의사의 판단, 및 치료되는 특정 질병의 중증도를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것임이 이해되어야 한다. 조성물 내의 제공된 화합물의 양은 또한 조성물 내의 특정 화합물에 좌우될 것이다.
- [0200] **화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도**
- [0201] 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 일반적으로 ROR γ 를 조절하는 데 유용하다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 본 발명은 ROR γ 에 의해 매개되는 염증성, 대사성 및 자가면역 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 더 특히, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 ROR γ 의 역효능제(inverse agonist) 또는 길항제로서 작용한다.
- [0202] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료", "치료하다", 및 "치료하는"은, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 질병 또는 장애, 또는 이들의 하나 이상의 증상의 역전, 경감, 발병의 지연, 또는 진행의 억제를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생된 후에 투여될 수 있다 (즉, 치료적 치료(therapeutic treatment)). 다른 실시 형태에서, 치료는 증상의 부재 하에서 투여될 수 있다. 예를 들어, (예를 들어, 증상의 병력을 감안하여 그리고/또는 유전자적 또는 다른 감수성 인자를 감안하여) 증상의 발병 전에 감수성 개체에 치료가 투여될 수 있다 (즉, 예방적 치료). 치료는 또한, 증상이 해소된 후에도, 예를 들어 그의 재발을 예방하거나 지연시키기 위하여 계속될 수 있다.
- [0203] ROR γ 의 조절 (또는, ROR γ 를 조절한다는 것)은 ROR γ 의 활성의 변화 또는 변경이 본 명세서에 기재된 화합물들 중 하나 이상의 투여로부터 일어났음을 의미한다. 조절은 ROR γ 의 활성 또는 기능의 크기의 상향조절 (증가) 또는 하향조절 (감소)일 수 있다. 예시적인 활성 및 기능은, 예를 들어 결합 특성, 효소 활성, 세포 수용체 활성화, 전사 활성, 및 신호 전달을 포함한다. 일 태양에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 ROR γ 를 억제한다. 추가의 태양에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 ROR γ 의 효능제, 길항제, 또는 역효능제로서 작용한다.
- [0204] 다른 태양에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 대상체에서 IL-17의 양을 감소시키는 데 유용하다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 대상체에서 IL-17의 양을 감소시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 제공된 화합물 또는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 국제 특허 출원 공개 WO 2014/179564호, WO 2015/116904호, WO 2016/061160호, PCT/US2016/045318호, PCT/US2016/062422호, 및 미국 특허 출원 공개 제 2016-0122318호 및 제2016-0122345호에 개시된 ROR γ 조절제가 또한 그러한 방법에 사용될 수 있다.
- [0205] 다른 태양에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 대상체에서 IL-17의 합성을 억제하는 데 유용하다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 대상체에서 IL-17의 합성을 억제하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 제공된 화합물 또는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 국제 특허 출원 공개 WO 2014/179564호, WO 2015/116904호, WO 2016/061160호, PCT/US2016/045318호, PCT/US2016/062422호, 및 미국 특허 출원 공개 제 2016-0122318호 및 제2016-0122345호에 개시된 ROR γ 조절제가 또한 그러한 방법에 사용될 수 있다.
- [0206] 본 발명의 방법에 따라 치료가능한 질병 및 질환은 ROR γ 에 의해 매개되는 염증성, 대사성 및 자가면역 질병 또

는 장애를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 이러한 질병 및 질환은, 예를 들어 천식, 만성 폐색성 폐 질병 (COPD), 기관지염, 알러지성 비염, 아토피성 피부염, 접촉 피부염, 여드름, 두드러기, 담마진, 혈관부종, 낭포 성 섬유증, 동종이식편 거부반응, 다발성 경화증, 발로 동심성 (윤상) 경화증(Balo's concentric (circular) sclerosis), 발로병(Balo disease), 동심성 축삭주위 백질뇌염(leukoencephalitis periaxialis concentrica), 동심성 축삭주위 뇌염(encephalitis periaxialis concentrica), 피부경화증, 한정성 피부경화증, CREST 증후군, 관절염, 류마티스성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 반응성 관절염, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 골관절염, 강직성 척추염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 하시모토병, 췌장염, 자가면역 당뇨병, I형 당뇨병, 자가면역 안 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 국소성 장염, 염증성 장 질환 (IBD), 염증성 장 증후군 (IBS), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 시신경염, 비만, 간지방증, 비만 조직-관련 염증, 인슐린 저항성, II형 당뇨병, 시신경척수염, 중증 근무력증, 연령 관련 황반 변성, 건성안, 포도막염, 길랑-바레 증후군 (Guillain-Barré syndrome), 건선, 판상형 건선, 물방울양 건선(guttate psoriasis), 역위 건선(inverse psoriasis), 농포성 건선, 홍색피부 건선, 건선성 표피 과형성, 표피 과형성, 건선성 관절염 (PsA), 스테로이드 저항성 천식, 그레이브스병(Graves' disease), 공막염, 자궁내막증, 폐색성 수면 무호흡증 증후군 (OSAS), 베체 트병(Behçet's disease), 피부근염, 다발성근염, 이식편 대 숙주 질병, 만성 이식편 대 숙주 질병, 급성 이식편 대 숙주 질병, 원발성 담즙성 간경변, 간섬유증, 비알코올성 지방간 질병 (NAFLD), 유육종증, 원발성 경화성 담관염, 자가면역 갑상선 질환, I형 자가면역 다내분비선 증후군, II형 자가면역 다내분비선 증후군, 쉐리악병, 쉐리악 스프루, 신경척수염, 소아 특발성 관절염, 전신 경화증, 심근경색증, 폐동맥 고혈압, 골관절염, 피부 리 슈만편모충증, 부비동 폴립증, 및 폐암, 위암, 유방암 및 결장암을 포함하지만 이로 한정되지 않는 암을 포함한다. 일 태양에서, 본 발명의 방법에 따른 치료가능한 암의 예시 형태는 또한 전립선암 (예를 들어, 전이성 거 세-저항성(castration-resistant) 전립선암 종양)을 포함한다. 다른 태양에서, 본 발명의 방법에 따라 치료가능한 암의 예시 형태는, 예를 들어 악성 종양, 혈관생성 녹내장, 영아 혈관종, 다발성 골수종, 급성 골수아구성 백혈병, 만성 육종, 만성 골수성 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 맥관 증식, 악액질, 결직장암 (예를 들어, 가족성 결직장암, 유전성 비폴립증 결직장암, 및 위장관 간질 종양), 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암, 소세포 폐암 및 악성 중피종), 중피종, 췌장암 (예를 들어, 췌장관암), 위암 (예를 들어, 유두 성 선암종, 점액성 선암종 및 선편평세포 암종), 유방암 (예를 들어, 침윤성 유관 암종, 제자리 유관 암종, 염 증성 유방암 및 전이성 유방암), 난소암 (예를 들어, 난소 상피 암종, 성선의 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 및 난소 저악성도 종양), 호르몬-의존성 전립선암, 비호르몬 의존성 전립선암, 간암 (예를 들어, 원발성 간암 및 간의 담관암), 갑상선암 (예를 들어, 수질성 갑상선 암종), 신장암 (예를 들어, 신세포 암종, 및 신장 및 요관에서 이행 세포 암종), 자궁암, 자궁내막암, 뇌 종양 (예를 들어, 송과체 성상세포종, 털모양세포 성 상세포종, 미만성 성상세포종 및 역형성 성상세포종), 흑색종, 육종, 방광암, 혈액암, 뇌하수체 선종, 교종, 청 각 신경초종, 망막아세포종, 두경부암, 두경부 편평세포 암종, 인두암, 후두암, 설암, 흉선종, 식도암, 십이지 장암, 결직장암, 직장암, 간세포암, 췌장 내분비 종양, 담관암, 담낭암, 음경암, 요관암, 고환 종양, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁 육종, 질암, 피부암, 진균성 진균증, 기저 세포 종양, 연조직 육종, 악성 림프종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 골수이형성 증후군, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 악성 골수종, 성인 T 세포 백혈병, 만성 골수 증식성 질환, 췌장 내분비 종양, 섬유성 조직구종, 평활근육종, 횡문근육종, 원인불명의 원발성 암-유도 골수성 조혈의 암, 종양 성장, 및 전이를 포함 한다.

[0207] IL-17 발현에 의해 매개되고 본 명세서에 기재된 화합물을 사용하여 치료가능한 질병 및 장애는 또한, 예를 들어 폐기종, 폐섬유증, 특발성 폐섬유증, 후복막 섬유증, 거대 세포 동맥염, 거대 세포 심근염, 동맥경화증, 간 염, 만성 활동성 간염, 알코올성 간염, 알코올성 간 섬유증, 알코올성 간경변증, 바이러스성 간염, B형 간염 바이러스성 간 장애, 자가면역 간염, 연골 염증, 골 퇴행, 소아 관절염, 소수관절형 소아 류마티스성 관절염, 다 수관절형 소아 류마티스성 관절염, 전신성 소아 류마티스성 관절염, 척추관절염, 소아 강직성 척추염, 소아 장 병증성 관절염, 소아 반응성 관절염, 소아 라이터 증후군, 혈청 반응 음성 부착부병증 및 관절병증 (SEA) 증후 군, 소아 피부근염, 소아 건선성 관절염, 소아 피부경화증, 소아 전신 홍반성 루푸스, 소아 혈관염, 소수관절형 류마티스성 관절염, 다수관절형 류마티스성 관절염, 전신성 류마티스성 관절염, 장병증성 관절염, 혈관염, 백혈 구과괴성 혈관염, 근염, 소아 근염, 다발성근염, 자가면역 근염, 골관절염, 결절성 다발성 동맥염, 동맥염, 다 카야스 동맥염(Takayasu's arteritis), 측두 동맥염, 거대 세포 동맥염, 고환 자가면역, 류마티스성 다발성 근 육통, 류마티스성 열, 경화증, 원발성 담즙성 경화증, 원발성 담즙성 간경변증, 경화성 담관염, 원발성 경화성 담관염, 부착부염, 부착부병증, 피부염, 포진성 피부염, 프로게스테론 피부염, 아토피성 습진, 접촉 습진, 습진, 죽상경화증, 스틸병(Still's disease), 애디슨병(Addison's disease), 레이노 현상(Raynaud's

phenomenon), 홍색피부 건선, 비감염성 포도막염, 말초 포도막염, 드레슬러 증후군(Dressler's syndrome), 호산구성 식도염, 호산구성 근막염, 결절 홍반, 실험적 알러지성 뇌척수염, 에반스 증후군(Evans syndrome), 섬유화 폐포염, 보그트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 점액성 리슈만편모충증, 가와사키 병(Kawasaki disease) 또는 가와사키 증후군(Kawasaki syndrome), 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 혈소판 감소성 자반증, 면역 혈소판감소성 자반증 (면역 혈소판감소증, 특발성 면역 혈소판감소증, 특발성 혈소판감소성 혈전성 자반증, 원발성 면역 혈소판감소증, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 원발성 면역 혈소판감소성 자반증, 또는 자가면역 혈소판감소성 자반증로도 알려짐), 무감마글로불린혈증, 신장 염증, 간질성 신장 염증, 신장 질병, 만성 신장 질병, 신부전, 급성 신부전, 말기 신장 질병, 급성 신장 손상, 시스플라틴 유도 급성 신부전, 폐혈증 유도 급성 신부전, 항사구체 기저막(GBM) 신염, 항요세관 기저막 (TBM) 신염, 항인지질 증후군 (APS), 신염, 신독성 신염, 사구체신염, 급성 사구체신염, 항호중구 세포질 자가항체 (ANCA) 관련 혈관염, 현미경적 다발성 혈관염, 다발성 혈관염을 갖는 육아종증 (GPA), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 근위축성 측삭 경화증, 루푸스 신염, 알러지성 습진, 이식 거부반응, 비방사선학적(non-radiographic) 척추관절병증, 안과(ophthalmic) 장애, 기관 동종이식편 거부반응, 폐섬유증, 신부전, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 망막염, 당뇨병성 미세혈관병증, 궤도염, 결핵, 침윤성 포도상구균 감염증, 침윤성 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 감염, 백내장 수술 후 염증, 알러지성 결막염, 탈모증, 원형 탈모증, 만성 두드러기, 알러지성 천식, 호중구성 천식, 치주 질병, 치주염, 치은염, 치은 질병(gum disease), 심근병증, 확장기 심장병증, 심장 경색, 심근염, 만성 심부전, 선천성 심장 차단, 콕사키 심근염, 심근경색후 증후군, 심낭막절개술후 증후군, 심내막염, 아급성 세균성 심내막염 (SBE), 혈관협착, 재협착, 재관류 장애, 자가면역 췌장염, 급성 췌장염, 만성 췌장염, 천식, 기관지 천식, 급성 호흡곤란 증후군, 성인 호흡곤란 증후군, 염증성 골 질병, 염증성 폐 질병, 허혈성 발작, 일과성 허혈성 발작, 전신성 염증 반응 증후군, 녹내장, 안와 연조직염, 급성 안와 염증, 수술후 염증, 외상후 염증, 알러지성 염증, 장 염증, 점막 염증, 전립선 염증, 전립선염, 만성 골반 통증 증후군, 고환 염증, 만성 고환 염증, 고환염, 고환염 매개 불임증, 간 장애, 간 손상, 간독성, 폐렴, 수막염, 방광염, 간질성 방광염, 인후염, 위 점막 손상, 만성 폐렴, 폐 경색, 규폐증, 유육종증, 폐 유육종증, 자가면역 혈관부종, 자가면역 자율신경장애, 자가면역 간염, 자가면역 고지질 혈증, 자가면역 면역결핍, 자가면역 내이 질병 (AIED), 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 무형성 빈혈, 자가면역 빈혈, 자가면역 용혈성 빈혈, 용혈성 빈혈, 자가면역 망막병증, 자가면역 혈소판감소성 자반증 (ATP), 자가면역 갑상선 질병, 자가면역 두드러기, 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 부비동염, 만성 비대 비염, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 혼합성 결합 조직 질병, 미분화 결합 조직 질병 (UCTD), 인지 손상, 알츠하이머병(Alzheimer's disease)에서의 인지 손상, 파킨슨병(Parkinson's disease), 척수성 근위축증, 척수성 소뇌 위축증, 진행성 핵상 마비, 피셔 증후군(Fisher syndrome), 디코이드 루푸스, 중추신경계 루푸스, 시신경척수염 (NMO; 데빅병(Devic's disease) 또는 데빅(Devic's syndrome)으로도 알려짐), 뇌척수염, 급성 파종성 뇌척수염 (ADEM), 횡단 척수염, 급성 괴사 출혈 백질뇌염, 다발성 전신 위축증, 헌팅턴병 (Huntington's disease), 뇌혈관 치매, 미만성 루이스체병, 아밀로이드증, 뇌혈관 장애, 뇌경색, 일과성 허혈성 발작, 뇌내 출혈, 척수의 혈관 질병, 척수 경색, 람버트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome), 근이영양증, 대사성 근병증, 염증성 근병증, 샤가스병(Chagas disease), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 (CIDP), 만성 재발성 다발성 골수염 (CRMO), 처그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 코건 증후군(Cogan's syndrome), 한랭 응집소 질병, 본태성 혼합성 한랭글로불린혈증, 탈수초성 신경병증, 봉입체 근염, 뇌염, 유사 천포창, 수포성 유사천포창, 천포창, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 흉터성 유사천포창, 안구 반흔성 유사천포창, 양성 점막 유사천포창, 캐슬만병(Castleman disease) (거대 또는 혈관여포성 림프절 과형성, 림프계 과오종, 및 혈관여포성 림프절 과형성으로도 알려짐), 심재성 홍반성 루푸스, 만성 갑상선염, 자가면역 위염, 폐혈증, 화상 손상, 측삭 및 신경세포성 신경병증, 통증, 신경병증, 말초 신경병증, 만성 통증, 시신경염, 시신경병증, 외상성 시신경병증, 허혈성 뇌 손상, 심부 정맥 혈관증, 호중구감소증, 자가면역 호중구감소증, 혈소판 감소증, 비정상 면역반응, 방사선피부염, 골다공증, 기생충성 감염, 간흡충증, 크립토스포리듐(*Cryptosporidium*) 감염, 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 캐리지, 만성 폐렴구균 캐리지, 병원성 림프구의 활성화와 관련되거나 그에 기인되는 면역 장애, 헤노흐-쾨라인 자반증(Henoch-Schönlein purpura), 임신성 포진, 저감마글로불린혈증, IgA 신경병증, IgG4-관련 경화성 질병, 면역조절성 지질단백질, 람버트-이튼 증후군, 편평 태선, 경화 태선, 목질 결막염, 선형 IgA 질병 (LAD), 만성 라임병(Lyme disease), 메니에르병(Meniere's disease), 현미경적 다발성 혈관염, 혼합성 결합 조직 질병 (MCTD), 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 무카-하베르만병(Mucha-Habermann disease), 기면증, 재발성 류마티즘, 스트렙토코쿠스와 관련된 소아 자가면역 신경정신 장애 (PANDAS), 부신생물성 소뇌 변성, 발작성 야간 헤모글로빈뇨 (PNH), 패리-롬버그 증후군(Parry-Romberg syndrome), 파르소니지-터너 증후군(Parsonage-Turner syndrome), 주변 포도막염, 정맥주위

성 뇌척수염, 악성 빈혈, POEMS 증후군, I형 자가면역 다분비선 증후군, II형 자가면역 다분비선 증후군, III형 자가면역 다분비선 증후군, 피저 화농피부증, 순수 적혈구 무형성, 반사성 교감신경 이영양증, 재발성 다발연골염, 하지불안 증후군, 슈미트 증후군(Schmidt syndrome), 정자 자가면역, 강직인간 증후군(stiff person syndrome), 수삭 증후군(Susac's syndrome), 교감성 안염, 톨로사-헌트 증후군(Tolosa-Hunt syndrome), 수포성 피부병, 및 백반증을 포함한다.

[0208] 또한, 개체의 일주기 리듬의 조절이 관여하는 질병 또는 장애가 포함되며, 이에, 예를 들어 주요 우울증, 계절성 정동 장애, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 양극성 장애, 자폐증, 간질, 알츠하이머병 및 변경된 수면 및/또는 일주기 리듬과 관련된 다른 중추신경계 (CNS) 장애가 포함된다.

[0209] 호중구에서의 STAT3-매개 IL-17 발현을 포함한, IL-17 발현에 의해 매개되는 질병 및 장애가 추가로 포함되며, 이에, 예를 들어 각막 진균성 감염; 각막 진균성 감염 위험; 각막 궤양; 진균성 각막염으로부터 기인되는 각막 궤양; 진균성 감염으로부터 기인되는 각막 궤양; 각막 진균성 감염 및 관련 염증; 각막염; 진균성 각막염; 각막 염증; 각막 질병; 안질병; 진균성-매개 각막 감염, 각막 궤양, 각막 염증, 또는 안구 궤양, 염증 또는 감염; 세균-매개 각막 감염, 각막 궤양, 각막 염증, 또는 안구 궤양, 염증 또는 감염; 미생물성 질병; 세균성 감염; 진균성 감염; 아스페르길루스(*Aspergillus*) 각막염; 푸사리움(*Fusarium*) 각막염; 피부 T 세포 림프종; 폐염증; 급성 신장 허혈-재관류 손상; 탄저, 예컨대 피부 탄저, 흡입 탄저, 위장 탄저 및 주사 탄저; 아스페르길루스증, 예컨대 폐 아스페르길루스증, 만성 폐 아스페르길루스증 (CPA), 만성 아스페르길루스증, 만성 유동 폐 아스페르길루스증 (CCPA), 알러지성 기관지 폐 아스페르길루스증 (ABPA), 알러지성 아스페르길루스 부비동염, 아스페르길루스증, 침윤성 아스페르길루스증, 만성 괴사 아스페르길루스증 및 피부 (스킨) 아스페르길루스증; 및 히스토플라스마증, 예컨대 전신성 히스토플라스마증이 포함된다. 특정 실시 형태에서, 전술된 질병 또는 장애를 매개하는 진균 또는 진균성 감염은 아스페르길루스, 푸사리움, 알테르나리아(*Alternaria*), 칸디다(*Candida*), 쿠르블라리아(*Curvularia*) 또는 히스토플라스마(*Histoplasma*) 중 하나 이상을 포함한다.

[0210] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한, 태아에서 비정상 피질 발생 또는 정신 장애, 예를 들어 자폐 스펙트럼 장애 (ASD), 정신분열병, 및/또는 우울증을 치료하거나 그의 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 임신 중에 염증성 또는 환경 독소에 대한 노출과 관련되거나, 또는 감염, 예컨대 바이러스성 또는 세균성 감염과 관련된 고염증성 질환을 갖는 임부(pregnant female)를 치료하는 데 사용될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 태아가 정신 장애를 발생시킬 위험을 감소시키고/시키거나, 임부의 염증을 감소시키고/시키거나, 태아에서의 비정상 피질 발생의 위험을 감소시키고/시키거나, 임부의 자손에서의 정신 장애의 증상을 감소시키기 위하여 본 명세서에 개시된 화합물로 임부의 자궁 내에서 태아가 치료된다.

[0211] 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트, 또는 비히클로 인간 환자가 치료되며, 상기 화합물은 상기에 언급된 질병 및 질환 중 하나 이상을 치료 또는 개선하는 양으로 존재한다. 대안적인 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물에 의해 치료 또는 개선되는 질병 및 질환은, 예를 들어 상기 환자에서의 천식, 아토피성 피부염, 여드름, 크론병, 국소성 장염, 궤양성 결장염, 쇼그렌 증후군, 포도막염, 베체트병, 피부근염, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 피부경화증, 건선, 건선성 관절염 (PsA), 스테로이드 저항성 천식 및 류마티스성 관절염을 포함한다. 대안적인 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물에 의해 치료 또는 개선되는 질병 및 질환은, 예를 들어 아토피성 피부염, 여드름, 피부근염, 피부경화증, 건선, 건선성 관절염 (PsA), 및 류마티스성 관절염을 포함한다.

[0212] 본 발명은 추가로 본 명세서에 기재된 질병 또는 장애를 치료 또는 개선하기 위한 병용 요법에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 구조식 I로 나타난 적어도 하나의 화합물을 ROR γ 에 의해 매개되는 염증성, 대사성 및 자가면역 질병 또는 장애를 치료 또는 개선하기 위한 하나 이상의 작용제와 병용 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 구조식 I로 나타난 적어도 하나의 화합물을 하기를 포함한 질병을 치료하기 위한 하나 이상의 작용제와 병용 투여하는 단계를 포함한다: 천식, 만성 폐색성 폐 질병 (COPD), 기관지염, 알러지성 비염, 아토피성 피부염, 접촉 피부염, 여드름, 낭포성 섬유증, 동종이식편 거부반응, 다발성 경화증, 피부경화증, 관절염, 류마티스성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 골관절염, 강직성 척추염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 하시모토병, 췌장염, 자가면역 당뇨병, I형 당뇨병, 자가면역 안질병, 궤양성 결장염, 크론병, 국소성 장염, 염증성 장 질환 (IBD), 염증성 장 증후군 (IBS), 쇼그렌 증후군, 시신경염, 비만, 간지방증, 지방 조직-관련 염증, 인슐린 저항성, II형 당뇨병, 시신경척수염, 중증 근무력증, 연령 관련 황반 변성, 건성안, 포도막염, 길랑-바레 증후군, 건선, 건선성 관절염 (PsA), 스테로이드 저항성 천식, 그레이브스병, 공막염, 주요 우울증, 계절성 정동 장애, PTSD, 양극성 장애, 자폐증, 간질, 알츠하이머병, 변경된 수면 및/또는 일주기 리듬과 관련된 CNS 장애, 자궁내막증, 폐색성 수면 무호흡증 증후군 (OSAS), 베체트병, 피부근염, 다발

성근염, 이식편 대 숙주 질병, 원발성 담즙성 간경변, 간섬유증, 비알코올성 지방간 질병 (NAFLD), 유육종증, 원발성 경화성 담관염, 자가면역 갑상선 질병, I형 자가면역 다내분비선 증후군, II형 자가면역 다내분비선 증후군, 셀리악병, 신경척수염, 소아 특발성 관절염, 전신 경화증, 심근경색증, 폐 고혈압, 골관절염, 피부 리슈만편모충증, 부비동 폴립증, 및 폐암, 위암, 유방암 및 결장암을 포함하지만 이로 한정되지 않는 암.

[0213] 본 발명의 화합물은 또한 단독으로 또는 본 명세서에 개시된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 면역요법과 병용하여 사용될 수 있다.

[0214] 병용 요법은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 화합물과 하나 이상의 다른 작용제의 공동투여(co-administration), 본 명세서에 기재된 화합물과 하나 이상의 다른 작용제의 순차적 투여, 본 명세서에 기재된 화합물을 함유하는 조성물과 하나 이상의 다른 작용제의 투여, 또는 본 명세서에 기재된 화합물을 함유하는 것과 하나 이상의 다른 작용제를 함유하는 것의 별개의 조성물들의 동시 투여를 포함한다.

[0215] 본 발명은 상기 언급된 장애 또는 질병 중 하나를 앓고 있는 대상체, 예컨대 인간을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0216] 일 태양에서, 국제 특허 출원 공개 WO 2014/179564호, WO 2015/116904호, WO 2016/061160호, PCT/US2016/045318호, PCT/US2016/062422호, 및 미국 특허 출원 공개 제2016-0122318호 및 제2016-0122345호에 개시된 ROR γ 조절제가 또한 대상체에서 본 명세서에 언급된 질병 및/또는 장애 및/또는 질환 중 하나 이상을 치료 또는 개선하기 위하여 본 명세서에 개시된 방법에 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 대상체는 국제 특허 출원 공개 WO 2014/179564호, WO 2015/116904호, WO 2016/061160호, PCT/US2016/045318호, PCT/US2016/062422호, 및 미국 특허 출원 공개 제2016-0122318호 또는 제2016-0122345호에 개시된 하나 이상의 ROR γ 조절제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 애주버트, 또는 비히클로 치료되며, 상기 ROR γ 조절제는 하기로부터 선택되는 질병 또는 장애를 치료 또는 개선하는 양으로 존재한다: 각막 진균성 감염; 각막 진균성 감염 위험; 각막 궤양; 진균성 각막염으로부터 기인되는 각막 궤양; 진균성 감염으로부터 기인되는 각막 궤양; 각막 진균성 감염 및 관련 염증; 각막염; 진균성 각막염; 각막 염증; 각막 질병; 안질병; 진균성-매개 각막 감염, 각막 궤양, 각막 염증, 또는 안구 궤양, 염증 또는 감염; 세균-매개 각막 감염, 각막 궤양, 각막 염증, 또는 안구 궤양, 염증 또는 감염; 미생물성 질병; 세균성 감염; 진균성 감염; 아스페르길루스 각막염; 푸사리움 각막염; 피부 T 세포 림프종; 폐 염증; 급성 신장 허혈-재관류 손상; 탄저, 예컨대 피부 탄저, 흡입 탄저, 위장 탄저 및 주사 탄저; 아스페르길루스증, 예컨대 폐 아스페르길루스증, 만성 폐 아스페르길루스증 (CPA), 만성 아스페르길루스증, 만성 유동 폐 아스페르길루스증 (CCPA), 알리지성 기관지 폐 아스페르길루스증 (ABPA), 알리지성 아스페르길루스 부비동염, 아스페르길루스증, 침윤성 아스페르길루스증, 만성 괴사 아스페르길루스증 및 피부 (스킨) 아스페르길루스증; 히스토플라스마증, 예컨대 전신성 히스토플라스마증; 및 전립선암. 일부 실시 형태에서, 국제 특허 출원 공개 WO 2014/179564호, WO 2015/116904호, WO 2016/061160호, PCT/US2016/045318호, PCT/US2016/062422호, 및 미국 특허 출원 공개 제2016-0122318호 또는 제2016-0122345호에 개시된 하나 이상의 ROR γ 조절제는 상기 질병 또는 장애를 치료하기 위한 하나 이상의 추가 작용제와 병용 투여된다.

[0217] 본 발명은 추가로 본 명세서에 언급된 질병 및 장애의 치료 및/또는 예방 및/또는 개선에 사용되는 약제학적 조성물을 생성하기 위한 제공된 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0218] 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물은 본 명세서에 기재된 질병 및 질환 중 하나 이상을 치료하거나 그의 중증도를 낮추는 데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 정확한 필요량은 대상체의 종, 성별, 및 전신 상태, 감염의 중증도, 특정 작용제, 그의 투여 방식 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 제공된 화합물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위하여 단위 투여 형태로 제형화된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "단위 투여 형태"라는 표현은 치료하려는 환자에게 적절한 작용제의 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 담당 의사에 의해 올바른 의학적 판단의 범위 내에서 결정될 것이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 구체적인 유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 구체적인 화합물의 활성; 사용되는 구체적인 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별 및 식이; 사용되는 구체적인 화합물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배설률; 치료의 지속기간; 사용되는 구체적인 화합물과 병용하여 또는 동시에 사용되는 약물, 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사한 인자를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0219] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료되는 감염의 중증도에 따라, 인간 및 다른 동물에게 경구, 직장내, 비경구, 뇌수조내, 질내, 복막내, 국소 (분말, 크림, 연고, 또는 점적제에 의해서와 같이), 구강내, 구강 및 비강 분무로서 등으로 투여될 수 있다. 소정 실시 형태에서, 제공된 화합물은, 원하는 치료적 효과를 얻기

위하여, 대상체 체중 1 kg당 일일 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 그리고 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량 수준으로 일일 1회 이상으로 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.

[0220] 다른 실시 형태에서, 제공된 화합물은 국소 투여된다.

[0221] 단회 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 (전술된 바와 같은 추가 치료제를 포함하는 조성물에서) 제공된 화합물 및 추가 치료제 둘 모두의 양은 치료되는 호스트 및 특정 투여 방식에 따라 변동될 것이다.

[0222] 추가 치료제를 포함하는 조성물에서, 그러한 추가 치료제 및 제공된 화합물은 상승 작용할 수 있다. 따라서, 그러한 조성물 내의 추가 치료제의 양은 그러한 치료제만을 사용하는 단제요법에서 필요한 것보다 적을 것이다.

[0223] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가 치료제의 양은 그러한 치료제를 유일한 작용제로서 포함하는 조성물에서 통상 투여될 양보다 많지 않을 것이다.

[0224] 실시예

[0225] 하기 실시예들에서 나타난 바와 같이, 소정의 예시적인 실시 형태에서는, 하기 일반적 절차에 따라 화합물이 제조된다. 일반적 방법은 본 발명의 소정 화합물의 합성을 보여주지만, 하기의 일반적 방법, 및 당업자에게 알려진 다른 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 모든 화합물 및 이들 화합물 각각의 하위부류 및 종에 적용될 수 있음이 이해될 것이다.

[0226] 합성의 일반적 설명

[0227] 본 명세서에 기재된 화합물은 용이하게 입수가 가능한 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 절차를 사용하여, 하기 반응 도식 및 실시예, 또는 이들의 변형에 따라 용이하게 제조될 수 있다. 이들 반응 중 다수는 또한 마이크로파 (MW) 조건 하에서 또는 통상적인 가열을 사용하거나, 또는 고상(solid phase) 시약/스캐빈저 또는 유동 화학과 같은 다른 기술을 이용하여 수행될 수 있다. 이들 반응에서는, 그 자체가 당업자에게 알려져 있지만 더 상세히 언급되지 않은 변형 형태를 사용하는 것이 또한 가능하다. 더욱이, 하기 반응 도식 및 실시예를 감안하여, 본 명세서에 기재된 화합물을 제조하기 위한 다른 방법이 당업자에게 용이하게 명백할 것이다. 합성 중간체 및 최종 생성물이, 원하는 반응을 방해할 수 있는 잠재적으로 반응성 있는 작용기, 예를 들어 아미노, 하이드록시, 티올 및 카르복실산 기를 함유하는 경우에, 중간체의 보호된 형태를 사용하는 것이 유리할 수 있다. 보호기의 선택, 도입 및 후속 제거를 위한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 하기의 논의에서, 변수는, 달리 나타내지 않는 한, 상기에 나타난 의미를 갖는다. 이들 실험의 상세내용에서 사용된 약어가 하기에 열거되어 있으며, 추가의 것들은 합성 분야의 당업자에게 알려져 있을 것이다. 게다가, 적합한 합성 방법을 위하여 하기에 기재된 바와 같은 참고문헌을 참고할 수 있다: 문헌[March, Advanced Organic Chemistry, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1985], 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons, 1991], 및 문헌[Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, 4th edition, VCH publishers Inc., 1989].

[0228] 일반적으로, 반응 도식에서의 시약은 등몰량으로 사용되지만; 소정의 경우에는, 반응을 완료되게 유도하기 위하여 하나의 시약을 과량으로 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이는 특히, 과량의 시약이 증발 또는 추출에 의해 용이하게 제거될 수 있는 경우에 그러하다. 반응 혼합물 내의 HCl을 중화시키기 위해 사용되는 염기는 일반적으로 약간 내지 상당히 과량 (1.05 내지 5 당량)으로 사용된다.

[0229] NMR 데이터가 제시되어 있는 경우, 스펙트럼은 Varian 400 (400 MHz) 또는 300 (300 MHz) 상에서 획득하였으며, 테트라메틸실란으로부터 다운필드로의 ppm으로서 기록되어 있으며, 이때 양성자 수, 다중도 및 커플링 상수가 중수소화 용매에 대한 언급과 함께 괄호 안에 표시되어 있다.

[0230] 본 발명은 하기 실시예들에 의해 예시되며, 여기서는 하기 약어가 사용될 수 있다.

약어	의미
ACN, MeCN, CH ₃ CN	아세토니트릴
AIBN	아조비스아이소부티로니트릴
aq	수성
Boc	<i>tert</i> -부톡시카르보닐 또는 <i>t</i> -부톡시카르보닐
염수	포화 NaCl 수용액
c-Bu	사이클로부틸
Cbz	벤질옥시 카르보닐
CeCl ₃	염화세륨
Cs ₂ CO ₃	탄산세슘
CuI	요오드화제 1 구리
c-Pr	사이클로프로필
DCM 또는 CH ₂ Cl ₂	메틸렌 클로라이드
DIEA, i-Pr ₂ NEt	다이아이소프로필 에틸 아민
DMF	다이메틸 포름아미드
DMS/Me ₂ S	다이메틸 설퍼아이드
DMSO	다이메틸 설퍼사이드
EDCI, EDC	1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이이미드 하이드로클로라이드
EtI	에틸 요오다이드
Et	에틸
Et ₂ O	에틸 에테르
Et ₃ SiH	트라이에틸실란
Et ₃ N	트라이에틸아민
EtOAc, EA, AcOEt	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
FeCl ₃	염화제 2 철
h, hr	시간
HATU	<i>O</i> -(7-아자벤조트리아아졸-1-일)- <i>N,N,N,N</i> -테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트
HBUTU	<i>O</i> -벤조트리아아졸-1-일- <i>N,N,N,N</i> -테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트
HCl	염산
H ₂ O	물
H ₂ O ₂	과산화수소
HOAc	아세트산
HOBt	<i>N</i> -하이드록시벤조 트리아아졸
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
i-BuOCOCI	아이소-부톡시카르보닐 클로라이드
ICI	요오도클로라이드
K ₂ CO ₃	탄산칼륨
K ₃ PO ₄	인산삼칼륨
LC-MS	액체 크로마토그래피-질량 분석
LDA	리튬 다이아이소프로필아미드
LiCl	염화리튬
LiOH	수산화리튬
MCPBA, <i>m</i> -CPBA	메타-클로로퍼옥시벤조산
MeOH	메탄올
MeI	메틸 요오다이드
Me	메틸
mg	밀리그램
MgSO ₄	황산마그네슘 (무수)
min	분
mL	밀리리터
mmol	밀리몰

[0231]

mp, m.p.	용점
MS	질량 분석
MW, uwave	마이크로파
NaBH ₄	붕소수소화나트륨
NaBH ₃ CN	시아노붕소수소화나트륨
NaH	수소화나트륨
NaHCO ₃	중탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
NaOMe	소듐 메톡사이드
Na ₂ S ₂ O ₃	티오황산나트륨
Na ₂ S ₂ O ₅	이티온산나트륨
Na ₂ SO ₄	황산나트륨
NH ₄ OH	수산화암모늄
(NH ₄) ₂ CO ₃	탄산암모늄
NH ₄ Cl	염화암모늄
Na ₂ CO ₃	탄산나트륨
NaH	수소화나트륨
NBS	N-브로모석신이미드
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -부틸리튬
NMM	N-메틸-모르폴린
NMP	N-메틸-피롤리딘-2-온
OTf	트라이플루오로메탄설포네이트
OTs	토실레이트
옥손	퍼옥시일황산칼륨
PdCl ₂ dppf	[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(다이벤질리덴아세트산)다이팔라듐(0)
PE	석유 에테르
rt	실온
sat., satd	포화
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
<i>t</i> -BuOK	포타슘 <i>tert</i> 부톡사이드
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> 부틸 리튬
<i>t</i> -BuOOH	<i>tert</i> 부틸 퍼옥사이드
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TLC	박층 크로마토그래피
Ti(OEt) ₄	티타늄 테트라 에톡사이드
μmol	마이크로몰
Zn	아연
Zn(CN) ₂	시아노화아연

[0232]

제형 I의 화합물의 제조

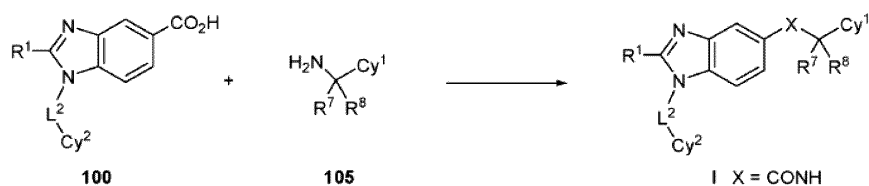
[0233]

[0234]

하기에 개략적으로 설명된 일반적 절차에 따라 화학식 I의 화합물을 제조하였다.

[0235]

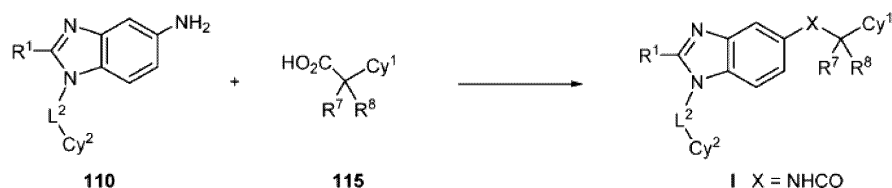
제1 공정에서는, HOBT, PyBOP 또는 HATU와 함께 EDC와 같은 펩티드 결합 형성 시약을 사용하여, 화학식 100의 벤즈이미다졸 카르복실산 및 화학식 105의 아민으로부터 화학식 I의 화합물 (여기서, X = CONH)을 제조한다. 대안적으로, 100의 산 클로라이드가 사용된다.



[0236]

[0237]

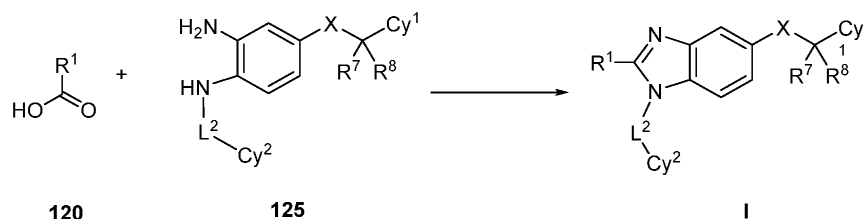
제2 공정에서는, HOBT, PyBOP 또는 HATU와 함께 EDC와 같은 펩티드 결합 형성 시약을 사용하여, 화학식 110의 아미노벤즈이미다졸 및 화학식 115의 카르복실산으로부터 화학식 I의 화합물 (여기서, X = NHCO)을 제조한다. 대안적으로, 115의 산 클로라이드가 사용된다.



[0238]

[0239]

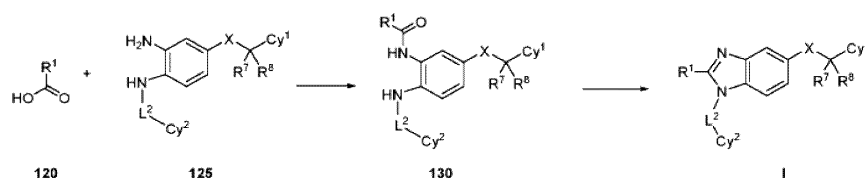
제3 공정에서는, 화학식 125의 다이아민을 화학식 120의 카르복실산과 함께 가열함으로써 화학식 I의 화합물을 제조한다. 화학식 125의 카르복실산은 구입되거나 문헌 방법에 의해 제조될 수 있다.



[0240]

[0241]

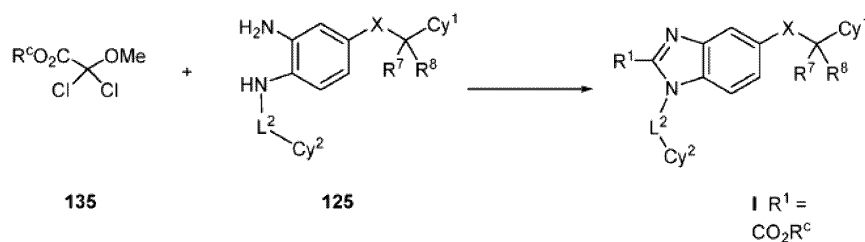
제3 공정에 대한 대안에서는, 화학식 125의 다이아민으로부터 2 단계로 화학식 I의 화합물을 제조한다. 제1 단계에서는, 펩티드 결합 형성 시약, 예컨대 EDC, HOBt 또는 HATU를 사용하여, 화학식 120의 카르복실산을 화학식 125의 다이아민과 반응시켜 화학식 130의 모노아미드를 생성한다. 대안적으로, 120의 산 클로라이드가 사용된다. 제2 단계에서는, 화학식 130의 모노아미드를 산, 예컨대 HOAc 또는 TFA와 함께 가열하여 화학식 I의 화합물을 생성한다.



[0242]

[0243]

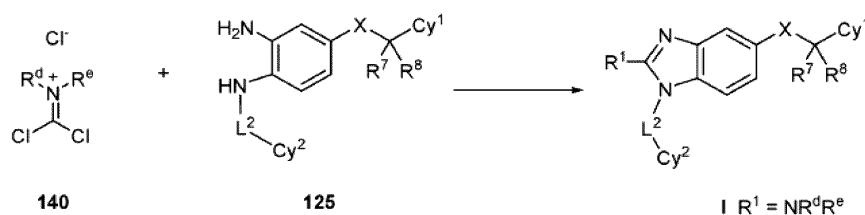
제4 공정에서는, 화학식 125의 다이아민을 화학식 135의 α, α-다이클로로 에스테르와 반응시켜 화학식 I의 화합물 (여기서, R¹은 -C(=O)ORᶜ임)을 생성한다.



[0244]

[0245]

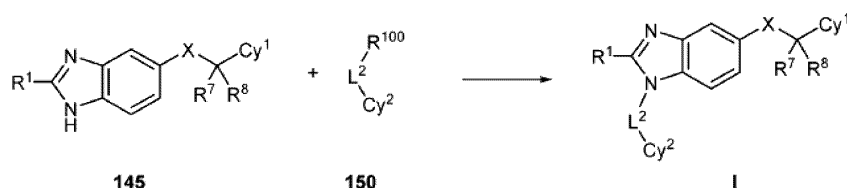
제5 공정에서는, 화학식 125의 다이아민을 화학식 140의 다이클로로이미늄 염과 반응시켜 화학식 I의 화합물 (여기서, R¹은 NRᵈRᵉ임)을 생성한다.



[0246]

[0247]

제6 공정에서는, 유기 또는 무기 염기의 존재 하에서, 화학식 145의 벤즈이미다졸과 화학식 150의 화합물 (여기서, R¹⁰⁰은 이탈기, 예컨대 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드, 메탄설포네이트, 토실레이트 또는 트라이플레이트임)의 반응에 의해 화학식 I의 화합물을 제조한다.



[0248]

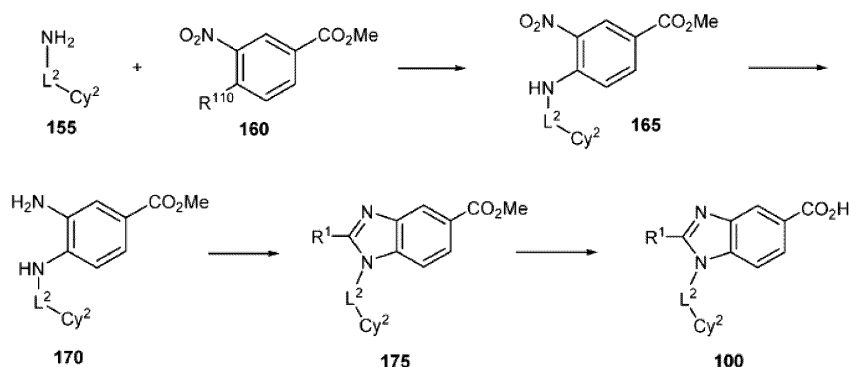
[0249]

제7 공정에서는, 화학식 I의 다른 화합물로부터 화학식 I의 화합물을 제조한다. 이 공정의 비제한적인 예에는 하기가 포함된다: (1) 화학식 I의 화합물 (여기서, R⁵ 또는 R⁶은 OMe임)을 BBr₃ 또는 Me₃SiI로 처리하여 화학식 I

의 화합물 (여기서, R^5 또는 R^6 은 OH임)을 생성함; (2) 화학식 I의 화합물 (여기서, Cy^1 또는 Cy^2 는 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이며, 이것은 유리 NH를 가짐)을 알킬화제, 예컨대 (C_1-C_6) 알킬 할라이드 또는 할로 (C_1-C_6) 알킬 트라이플레이트와 반응시켜 화학식 I의 화합물 (여기서, R^5 또는 R^6 은 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리의 N에 부착된 (C_1-C_6) 알킬 또는 할로 (C_1-C_6) 알킬임)을 생성함; (3) 화학식 I의 화합물 (여기서, Cy^1 또는 Cy^2 는 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이며, 이것은 유리 NH를 가짐)을 헤테로아릴 할라이드, 예컨대 선택적으로 치환된 2-클로로피리딘, 2-클로로피리미딘 또는 4-클로로피리미딘과 반응시켜 화학식 I의 화합물 (여기서, R^5 또는 R^6 은 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리의 N에 부착된 헤테로아릴 기, 예컨대 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 피리미디닐 기임)을 생성함; (4) 화학식 I의 화합물 (여기서, Cy^1 또는 Cy^2 는 피리딘 고리임)을 과산, 예컨대 *m*-CPBA로 산화시켜 화학식 I의 상응하는 피리딘 N-옥사이드를 생성함; (5) 화학식 I의 화합물 (여기서, R^5 , R^6 , R^7 또는 R^8 은 $-C(=O)OR^c$, 또는 $-C(=O)OR^c$ 에 의해 치환된 (C_1-C_2) 알킬임)을 수소화물 환원제, 예컨대 $NaBH_4$, $NaBH_4/CaCl_2$ 또는 $LiBH_4$ 로 환원시켜 화학식 I의 화합물 (여기서, R^5 , R^6 , R^7 또는 R^8 은 OH로 치환된 (C_1-C_3) 알킬임)을 생성함; (6) 화학식 I의 화합물 (여기서, R^5 , R^6 , R^7 또는 R^8 은 $-C(=O)OR^c$, 또는 $-C(=O)OR^c$ 로 치환된 (C_1-C_3) 알킬이고, R^c 는 (C_1-C_3) 알킬임)을 알칼리 금속 수산화물로 가수분해하여 화학식 I의 화합물 (여기서, R^5 , R^6 , R^7 또는 R^8 은 $-C(=O)OH$, 또는 $-C(=O)OH$ 로 치환된 (C_1-C_3) 알킬임)을 생성함; (7) 펩티드 커플링 조건 하에서 화학식 I의 화합물 (여기서, R^5 , R^6 , R^7 또는 R^8 은 $-C(=O)OH$, 또는 $-C(=O)OH$ 로 치환된 (C_1-C_3) 알킬임)을 아민 R^dR^eNH 로 환원시켜 화학식 I의 화합물 (여기서, R^5 , R^6 , R^7 또는 R^8 은 $-C(=O)NR^dR^e$, 또는 $-C(=O)NR^dR^e$ 로 치환된 (C_1-C_3) 알킬임)을 생성함; (8) 화학식 I의 화합물 (여기서, Cy^1 및/또는 Cy^2 는 $-SR^b$ 인 R^5 또는 R^6 으로 치환됨)을 과산, 예컨대 *m*-CPBA로 산화시켜, 화학식 I의 화합물 (여기서, R^5 및/또는 R^6 은 $-S(O)_kR^b$ 이며, 여기서 k 는 1 또는 2임)을 생성함.

[0250]

제8 공정에서는, 화학식 100의 벤즈이미다졸 카르복실산 (이는 화학식 I의 화합물에 대한 전구체임)을 4 단계로 제조한다. 화학식 155의 아민과 화학식 160의 할로니트로에스테르 (여기서, R^{110} 은 F 또는 Cl임)를 유기 염기, 예컨대 *i*-Pr₂NEt의 존재 하에서 반응시켜 화학식 165의 니트로아닐린을 생성한다. 165의 니트로 기를, 예를 들어, C 상의 Pd의 존재 하에서 NH_4Cl , HOAc 중 철 분말, $SnCl_2$, 또는 H_2 의 존재 하에서 아연말(zinc dust)을 사용하여 환원시켜 화학식 170의 다이아미노에스테르를 생성한다. 제3 공정에 기재된 절차를 사용하여, 다이아미노에스테르(170)를 벤즈이미다졸 에스테르(175)로 전환시킨다. 마지막으로, 175에서의 에스테르를 알칼리 금속 수산화물을 사용하여 가수분해하여 100을 생성한다.

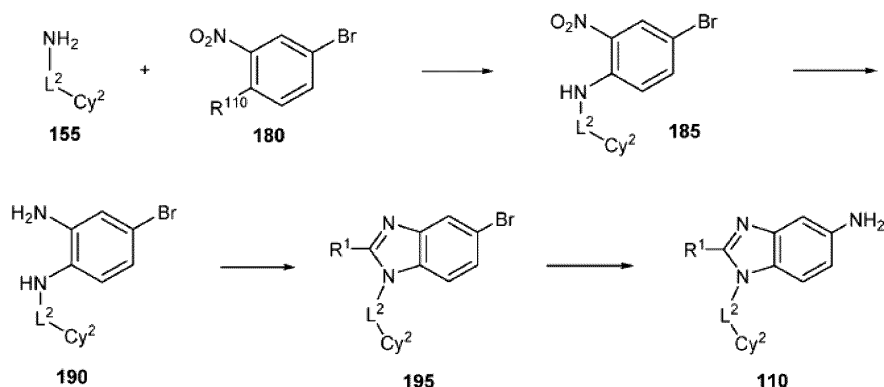


[0251]

[0252]

제9 공정에서는, 화학식 110의 아미노벤즈이미다졸 (이는 화학식 I의 화합물에 대한 전구체임)을 4 단계로 제조한다. 아민(155)을 니트로벤젠(180) (여기서, R^{110} 은 F 또는 Cl임)과 반응시켜 니트로아닐린(185)을 생성한다. 185를, 예를 들어 $SnCl_2$ 를 사용하여 환원시켜 다이아민(190)을 생성한다. 제3 공정에 기재된 절차를 사용하여,

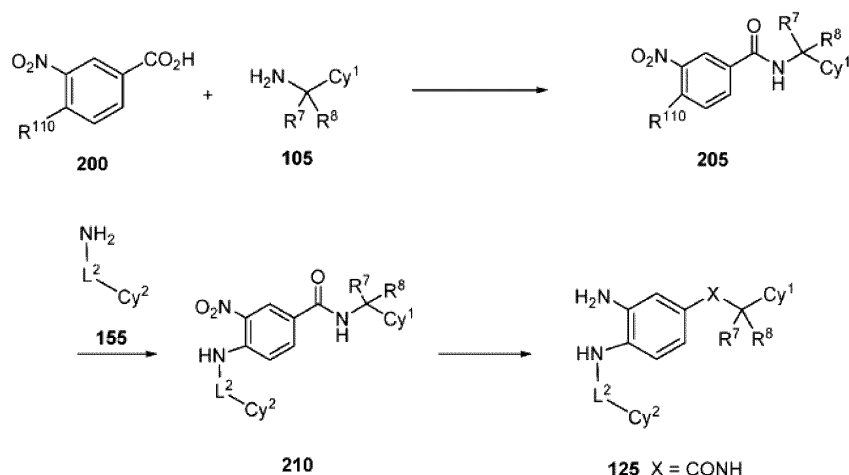
다리아민(190)을 브로모벤즈이미다졸(195)로 전환시킨다. 브로모벤즈이미다졸(195)을, 예를 들어 NaN_3 , CuI 를 사용하여, 아미노벤즈이미다졸(110)로 전환시킨다.



[0253]

[0254]

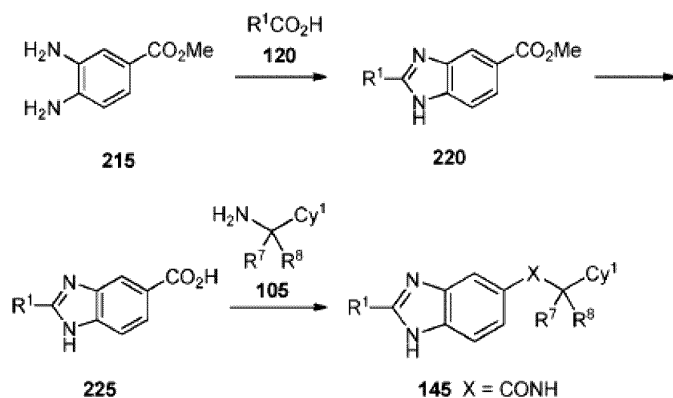
제10 공정에서는, 화학식 125의 다리아민 (이는 화학식 I의 화합물에 대한 전구체임)을 3 단계로 제조한다. 예를 들어 HATU, HBTU 또는 EDC에 의해 매개되는 펩티드 커플링 조건 하에서, 화학식 200의 벤조산을 화학식 105의 아민과 반응시켜 화학식 205의 아마이드를 생성한다. 205를 화학식 155의 아민과 반응시켜 화학식 210의 니트로아닐린을 생성하며, 이것을, 예를 들어 SnCl_2 를 사용하여 환원시켜 다리아민(125)을 생성한다.



[0255]

[0256]

제11 공정에서는, 화학식 145의 벤즈이미다졸 (이는 화학식 I의 화합물의 전구체임)을 3 단계로 제조한다. 다리아미노에스테르(215)를, 제3 공정에 기재된 바와 같이, 화학식 120의 카르복실산과 반응시켜 화학식 220의 벤즈이미다졸 에스테르를 생성한다. 에스테르(220)를 알칼리 금속 수산화물로 처리하여 화학식 225의 산을 생성하며, 이것을, 예를 들어 HATU, HBTU 또는 EDC에 의해 매개되는 펩티드 커플링 조건 하에서 화학식 105의 아민과 반응시켜 화학식 145의 아마이드를 생성한다.



[0257]

[0258]

예시적인 LC-MS 방법은 하기를 포함한다:

[0259] 방법 1

HPLC 시스템: Waters ACQUITY
 컬럼: Waters ACQUITY CSH™ C18 1.7 uM
 가드 컬럼: Waters Assy. 프릿(Frit), 0.2 uM, 2.1 mm.
 컬럼 온도: 40 °C
 이동상: A: TFA : 물 (1: 1000, v:v)
 B: TFA : ACN (1: 1000, v:v)
 구배 프로그램:
 시간 (분) B%
 0 5
 1.9 95
 2.20 95
 2.21 5
 유량: 0.65 mL/min
 질량 분석계 파라미터
 질량 분석계 Waters SQD
 이온화 양이온 전기분무 이온화 (ESI)
 모드 스캔 (매 0.2 초마다 100 내지 1400 m/z)
 ES 모세관 전압: 3.5 kv
 ES 콘 전압: 25 v
 소스 온도: 120 °C
 탈용매화 온도: 500 °C
 탈용매화 가스 유량: 질소 설정치 650 (L/hr)
 콘 가스 유량: 질소 설정치 50 (L/hr)

[0260]

[0261] 방법 2

[0262] 10-80AB_2MIN

컬럼	Xtimate C18 2.1 * 30 mm, 3 um	
이동상	A: 물 (4 L) + TFA (1.5 mL)	
	B: 아세토니트릴 (4 L) + TFA (0.75 mL)	
	시간 (분)	B%
	0	10
	0.9	80
	1.5	80
	1.51	10
	2	10
유량	1.2 mL/min	
파장	UV 220 nm	
오븐 온도	50°C	

[0263]

[0264] 방법 3

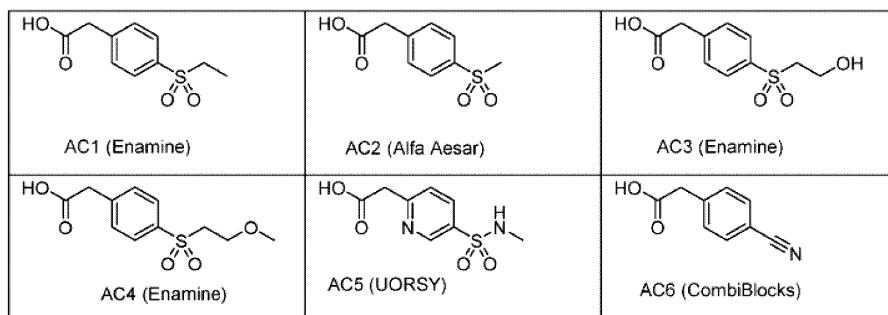
[0265] 5-95AB_1.5MIN

컬럼	MERCK RP-18e 25-2 mm	
이동상	A: 물 (4 L) + TFA (1.5 mL)	
	B: 아세토니트릴 (4 L) + TFA (0.75 mL)	
	시간 (분)	B%
	0	5
	0.7	95
	1.1	95
	1.11	5
	1.5	5
유량	1.5 mL/min	
파장	UV 220 nm	
오븐 온도	50°C	
MS 이온화	ESI	

[0266]

[0267] 화학식 I의 화합물에 대한 전구체의 제조

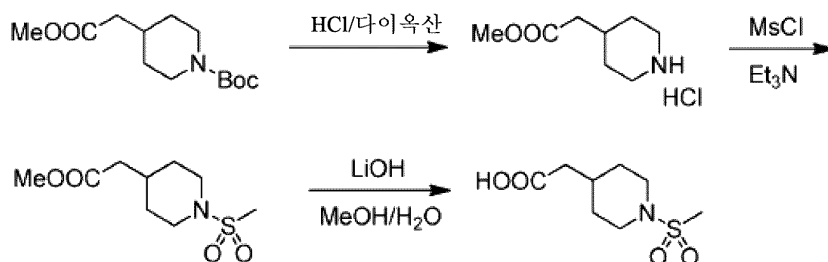
[0268] 카르복실산 AC1 내지 AC6을 구입하였다:



[0269]

[0270] 제조예 1

[0271] 2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아세트산 (AC7)



[0272]

[0273] 단계 1

[0274] 무수 CH_2Cl_2 (3 mL) 중 tert-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 HCl/다이옥산 (1 mL, 4 N)을 적가하였다. 혼합물을 10℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 백색 고체로서 조(crude) 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 HCl 염 (75 mg, 99%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0275] 단계 2

[0276] 무수 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 조 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 HCl 염 (34 mg, 0.18 mmol)의 혼합물에 Et_3N (88 mg, 0.88 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 0℃에서 10분 동안 교반하였다. MsCl (30 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc = 1/2)는 새로운 스팟 (spot)이 관찰되었음을 보여주었다. 혼합물을 H_2O (10 mL)로 켄칭(quenching)하고, CH_2Cl_2 (3×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 백색 고체로서 조 메틸 2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아세테이트 (41 mg, 99%)를 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 3.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.30 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.85 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H)

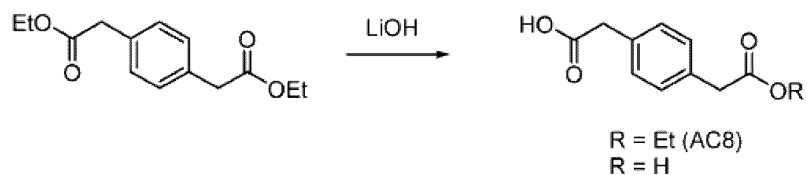
[0277] 단계 3

[0278] MeOH/ H_2O / CH_2Cl_2 (2 mL, v/v/v = 1/1/1) 중 조 메틸 2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아세테이트 (20 mg, 0.085 mmol)의 혼합물에 LiOH· H_2O (18 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc = 1/5)는 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 2 N HCl 용액 (5 mL)으로 중화시키고, CH_2Cl_2 (3×5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 백색 고체로서 조 2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아세트산 (15 mg, 80%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 3.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.72-2.66 (m, 2H),

2.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.42-1.30 (m, 2H).

[0279] 제조예 2

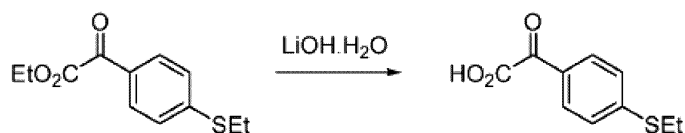
[0280] 2-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)아세트산 (AC8) 및 2,2'-(1,4-페닐렌)다이아세트산 (AC9)



[0282] 3:1:1 EtOH/THF/H₂O (50 mL) 중 다이에틸 2,2'-(1,4-페닐렌)다이아세테이트 (950 mg, 3.8 mmol)의 교반된 용액에 LiOH·H₂O (200 mg, 4.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고 농축시켰다. 수성 잔류물을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에테르 (60 mL)로 세척하고, 진한 HCl로 산성화하였다. 산성 용액을 에테르 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 이들 에테르 추출물을 합하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 백색 고체를 남겼다. ¹H NMR은 원하는 모노에스테르 (AC8, R = Et) 및 이산 (AC9, R = H)의 약 2:1 혼합물을 나타내었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0283] 제조예 3

[0284] 2-(4-(에틸티오)페닐)-2-옥소아세트산 (AC10)



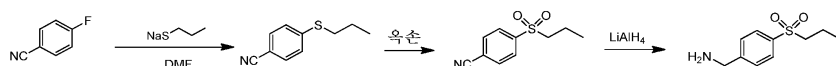
[0286] AC8에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 에틸 2-(4-(에틸티오)페닐)-2-옥소아세테이트 (Matrix Scientific)로부터 표제 화합물을 제조한다.

[0287] 하기 아민을 구입하였다.

 AM1 (Acros)	 AM2 (Enamine)	 AM4 (UORSY)
 AM12 (Enamine)	 AM13 (NetChem)	 AM13 (Oakwood)
 AM23 (Accela ChemBio)	 AM24 (Enamine)	 AM30

[0289] 제조예 4

[0290] (4-(프로필설포닐)페닐)메탄아민 (AM3)



[0292] 단계 1

[0293] 무수 DMF (20 mL) 중 4-플루오로벤조니트릴 (1.1 g, 9 mmol)의 혼합물에 소듐 프로판-1-티올레이트 (1 g, 10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, EtOAc (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3 × 20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 무색 오일로서 조 4-(프로필티오)벤조니트릴 (1.6 g, 100%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 4.0 Hz, 3H).

[0294] 단계 2

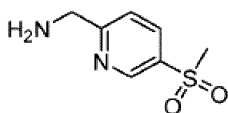
[0295] MeOH (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 조 4-(프로필티오)벤조니트릴 (1 g, 5.6 mmol)의 혼합물에 옥손 (6.9 g, 11.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc = 1/1)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 직접 동결건조시켰다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂ (30 mL) 중에 용해시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜, 백색 고체로서 조 4-(프로필설포닐)벤조니트릴 (500 mg, 42%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0296] 단계 3

[0297] 무수 THF (5 mL) 중 조 4-(프로필설포닐)벤조니트릴 (100 mg, 0.48 mmol)의 혼합물에 N₂ 하에서 0℃에서 LiAlH₄ (0.95 mL, 0.95 mmol, THF 중 1 M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 0℃에서 물 (0.04 mL) 및 NaOH 수용액 (0.04 mL, 10%)으로 토크하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC (EtOAc)로 정제하여, 황색 오일로서 4-(프로필설포닐)페닐)메탄아민 (25 mg, 24%)을 생성하였다.

[0298] 제조예 5

[0299] (5-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메탄아민 (AM4)

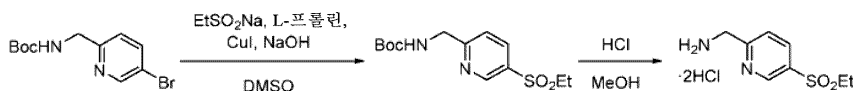


[0300]

[0301] AM5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 이 화합물을 제조한다.

[0302] 제조예 6

[0303] (5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)메탄아민 (AM5)



[0304]

[0305] 단계 1

[0306] 교막 막대를 구비한 화염 건조된 플라스크에 *tert*-부틸 ((5-브로모피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (2.92 g, 10.2 mmol), 에탄 설피산 나트륨 염 (2.36 g, 20.3 mmol), L-프롤린 (234 mg, 2.03 mmol), 요오드화구리(I) (194 mg, 1.02 mmol) 및 수산화나트륨 (81.3 mg, 2.03 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 N₂로 퍼지하고, 이어서 DMSO (35 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃로 가열하고, 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 플라스크를 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 EtOAc (150 mL)와 포화 NH₄Cl 수용액 (150 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 35% EtOAc로 용리함, 60%까지의 구배)로 정제하여, 1.81 g의 *tert*-부틸 ((5-브로모피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (59%)를 생성하였다. LC-MS *t*_R = 1분 크로마토그래피에서 0.74분,

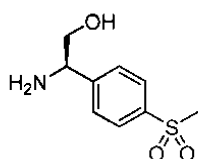
MS (ESI) m/z 301.4 $[M + H]^+$. 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.02 (dd, J = 0.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 0.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.49 (넓은 s, 1H), 4.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0307] 단계 2

[0308] 0°C에서 MeOH (40 mL) 중 *tert*-부틸 ((5-브로모피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (1.81 g, 6.03 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 아세틸 클로라이드 (4.30 mL, 60.3 mmol)를 적가하였다. 용액을 실온으로 가온되게 하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 1.64 g의 (5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)메탄아민 비스하이드로 클로라이드 (약 100%)를 생성하였다. LC-MS t_R = 1분 크로마토그래피에서 0.25분, MS (ESI) m/z 201.2 $[M + H]^+$. 1H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0309] 제조예 7

[0310] (*R*)-2-아미노-2-(4-(메틸설포닐)페닐)에탄올 (AM7.1)

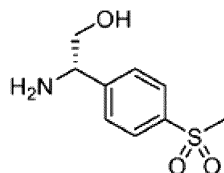


[0311]

[0312] 단계 1에서 EtBr 대신 MeI를 사용하여, AM8.1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 이 화합물을 제조한다.

[0313] 제조예 8

[0314] (*S*)-2-아미노-2-(4-(메틸설포닐)페닐)에탄올 (AM7.2)

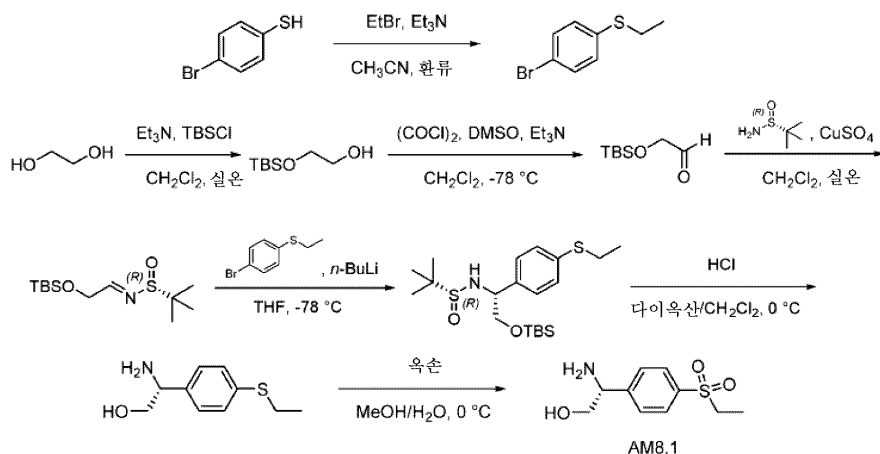


[0315]

[0316] 단계 1에서 EtBr 대신 메틸 요오다이드를 그리고 단계 4에서 (*S*)-2-메틸프로판-2-설포아미드를 사용하여, AM8.1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 이 화합물을 제조한다.

[0317] 제조예 9

[0318] (*R*)-2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올 (AM8.1)



[0319]

[0320] 단계 1: (4-브로모페닐)(에틸)설펜

[0321] 아세트니트릴 (1 L) 중 4-브로모벤젠티올 (50 g, 0.26 mol), 브로모에탄 (58 g, 0.53 mol) 및 트라이에틸아민 (78 g, 0.78 mol)의 혼합물을 환류에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 용리함)로 정제하여, 오일로서 (4-브로모페닐)(에틸)설펜 (55 g, 96%)을 생성하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.40-7.42 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 7.18-7.20 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 2.91-2.96 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30-1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0322] 단계 2: 2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에탄올

[0323] 무수 CH_2Cl_2 (1.1 L) 중 에탄-1,2-다이올 (110 g, 1.77 mol)의 용액에 실온에서 트라이에틸아민 (215.2 g, 296 mL, 2.13 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이어서 CH_2Cl_2 (300 mL) 중에 용해된 *tert*-부틸클로로다이메틸실란 (267.1 g, 1.77 mol)을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액 (400 mL)으로 켄칭하고, 분리하였다. 수성 상을 MTBE (2 × 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 MTBE (400 mL) 중에 재용해시켰다. MTBE 층을 물 (2 × 500 mL) 및 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜, 옅은 오일로서 2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에탄올 (280 g, 90%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.64-3.66 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[0324] 단계 3: 2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)아세트알데하이드

[0325] -30°C로 냉각된 CH_2Cl_2 (1.8 L)의 용액에 염화옥살릴 (79.2 g, 52.8 mL, 624 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 이어서 DMSO (62.5 g, 88.5 mL, 1.25 mmol)를 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 (200 mL) 중에 용해된 2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에탄올 (100 g, 567 mmol)의 용액을 -78°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민 (287 g, 395 mL, 2.84 mmol)을 -78°C에서 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 그리고 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1 L), 1N HCl (2 × 1 L), 포화 NaHCO_3 수용액 (1 L) 및 염수 (1 L)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜, 갈색 오일로서 2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)아세트알데하이드 (98.5 g, 99.8%)를 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.70 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

[0326] 단계 4: (*R,E*)-*N*-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아미드

[0327] 무수 CH_2Cl_2 (1.5 L) 중 2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)아세트알데하이드 (93.5 g, 0.54 mol), (*R*)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (78.8 g, 0.65 mol) 및 황산구리(II) (215 g, 1.35 mol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (800 mL)로 켄칭하고, 분리하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 × 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (1 L) 및 염수 (1 L)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 8:1로 용리함)로 정제하여, 황색 오일로서 (*R,E*)-*N*-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (38.5 g, 26%)를 생성하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.96-7.97 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.44-4.45 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[0328] 단계 5: (*R*)-*N*-((*R*)-2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-(4-(에틸티오)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설펜아미드

[0329] 무수 THF (500 mL) 중 (4-브로모페닐)(에틸)설펜 (28.9 g, 133.1 mmol)의 용액에 -78°C에서 *n*-부틸리튬 (73 mL, 181.5 mmol, hexan 중 2.5 M)을 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 무수 THF (100 mL) 중 (*R,E*)-*N*-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (33.5 g, 121 mmol)의

용액을 -78℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온되게 하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액 (200 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 × 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc = 15:1로 용리함)로 3회 정제하여, 황색 오일로서 (R)-N-((R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-(4-(에틸티오)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (22 g, 44%)를 생성하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.21-7.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18-7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42-4.45 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.21 (brs, 1H), 3.69-3.73 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.51-3.56 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.87-2.92 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25-1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 6H). LC-MS 방법 3 t_R = 1.010분 MS (ESI) m/z 437.9 [M+Na]⁺. 이성질체 SFC t_R = 12분 크로마토그래피에서 3.607 및 4.014 분 (AD-H₅_5_40_2.3 5 ML), ee = 90.85%.

[0330]

단계 6: (R)-2-아미노-2-(4-(에틸티오)페닐)에탄올

[0331]

CH₂Cl₂ (250 mL) 중 (R)-N-((R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-(4-(에틸티오)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (22 g, 52.9 mmol)의 용액에 0℃에서 HCl (26.5 mL, 다이옥산 중 4 N)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 남아 있지 않음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 갈색 고체로서 조 (R)-2-아미노-2-(4-(에틸티오)페닐)에탄올 HCl 염 (12.3 g, 100%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS t_R = 0-30AB_2분 크로마토그래피에서 1.226분 (Xtimate 3 um, C18, 2.1 × 30 mm), MS (ESI) m/z 180.9 [M-OH]⁺.

[0332]

단계 7: (R)-2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올

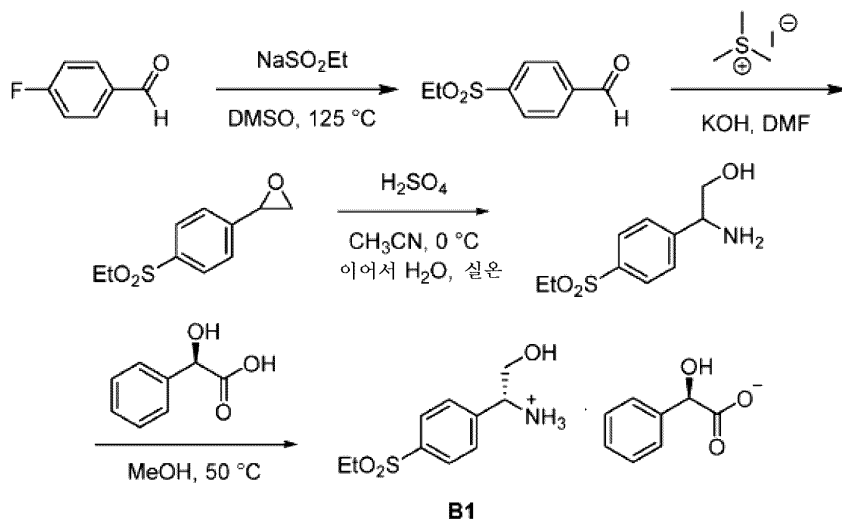
[0333]

메탄올 (200 mL) 중 (R)-2-아미노-2-(4-(에틸티오)페닐)에탄올 (15.2 g, 65.0 mmol)의 혼합물에 0℃에서 물 (200 mL) 중 옥손 시약 (80.0 g, 130.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였으며; LC-MS는 출발 물질이 남아 있지 않음을 보여주었다. 혼합물을 여과하고, 메탄올을 감압 하에서 제거하였다. 수성 상을 EtOAc (2 × 80 mL)로 추출하고, 이어서 수성 층을 0℃에서 고체 탄산나트륨을 일부씩 사용하여 pH = 8 내지 9로 염기성화하고, 이어서 이 용액을 동결건조시켰다 (Na₂CO₃를 함유함). 고체를 CH₂Cl₂:MeOH (3:1, 600 mL) 중에 용해시키고, 30분 동안 교반하고, 여과하고, 이어서 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 1:0 내지 4:1로 용리함)로 정제하여, 백색 고체로서 (R)-2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올 (11.5 g, 77%)을 생성하였다. LC-MS t_R = 0-30CD_POS 크로마토그래피에서 0.738분 (Xtimate ODS 2.1 × 30 mm, 3 um), MS (ESI) m/z 230.1 [M+H]⁺. 이성질체 SFC t_R = 30분 크로마토그래피에서 6.99분 (CD-PH₁₀-80_B_08 ML), ee = 97.42%. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 7.82-7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33-4.35 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.19-3.25 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.03-1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0334]

제조예 10

[0335] AM8.1의 대안적인 제조예:



[0336]

[0337] 단계 1: 4-(에틸설포닐)벤즈알데하이드

[0338] 다이메틸설포사이드 (60 mL) 중 4-플루오로벤즈알데하이드 (24.6 g, 198 mmol)의 용액에 소듐 에탄설포네이트 (46 g, 396 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 125℃에서 20시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 350 mL의 H₂O로 분쇄하였다. 생성물을 여과하고, EtOH로 10 mL 분량씩 2회 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 담황색 고체로서 4-(에틸설포닐)벤즈알데하이드 (31.2 g, 80% 수율)를 생성하였다. LC-MS t_R = 2 분 크로마토그래피에서 1.19분, MS (ESI) m/z 199.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.14 (s, 1H), 8.09 (s, 4H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0339] 단계 2: 2-(4-(에틸설포닐)페닐)옥시란

[0340] 실온에서 DMF (85 mL) 중 4-(에틸설포닐)벤즈알데하이드 (10 g, 50.5 mmol)의 용액에 트라이메틸설포늄 요오다이드 (11.9 g, 58.1 mmol)를 그리고 후속으로 수산화칼륨 분말 (5.66 g, 101 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, H₂O (50 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 1 N HCl 용액 (55 mL)으로 조심스럽게 중화시키고, EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카 겔의 패드 (EtOAc로 용리함)에 통과시켰다. 그것을 감압 하에서 농축시켜, 황색 오일로서 조 2-(4-(에틸설포닐)페닐)옥시란을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS t_R = 2분 크로마토그래피에서 1.13분, MS (ESI) m/z 213.2 [M+H]⁺.

[0341] 단계 3: 2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄-1-올

[0342] 0℃에서 CH₃CN (200 mL) 중 조 2-(4-(에틸설포닐)페닐)옥시란 (50.5 mmol)의 용액에 진한 황산 (5.4 mL, 101 mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반되게 하였다. LC-MS는 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. H₂O (15 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 8시간 동안, 이어서 45℃에서 10시간 동안 교반을 계속하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 1 N NaOH 용액 (90 mL)을 첨가함으로써 반응 혼합물의 pH를 3 내지 4로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O (2 × 30 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 수성 층을 1 N NaOH 용액 (110 mL)을 사용하여 pH = 9로 염기성화하고, 1-부탄올 (5 × 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층 (1-부탄올 추출물로 이루어짐)을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 그것을 고진공 하에서 건조시켜, 황백색(off-white) 고체로서 조 2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄-1-올을 생성하였다. 3 단계에 걸쳐 4 g, 35% 수율. 중간체 4-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸: LC-MS t_R = 2분 크로마토그래피에서 0.77, 0.81분, MS (ESI) m/z 254.26 [M+H]⁺. 2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄-1-올: LC-MS t_R = 2분 크로마토그래피에서 0.61분, MS (ESI) m/z 230.21

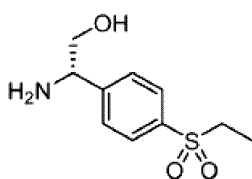
$[M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=1.2$ Hz, 3H).

[0343] 단계 4: 2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄-1-올 모노-만델레이트 염

[0344] 50°C에서 MeOH (3 mL) 중 2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄-1-올 (238 mg, 1.0 mmol)의 용액에 MeOH (1 mL) 중 (*R*)-만델산 (76 mg, 0.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도로 서서히 냉각되게 하였다. 1일 동안 교반한 후, 생성된 결정을 진공 여과에 의해 수집하고, 고진공 하에서 건조시켜, 백색 결정으로 서 모노-만델레이트 염을 생성하였다: 107 mg (28% 수율), 92.5% ee. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.42-4.42 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0345] 제조예 11

[0346] (*S*)-2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄올 (AM8.2)

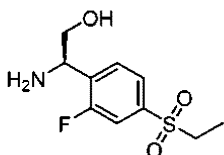


[0347]

[0348] 단계 4에서 (*S*)-2-메틸프로판-2-설포니아미드를 사용하여, AM8.1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 이 화합물을 제조한다.

[0349] 제조예 12

[0350] (*R*)-2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)-2-플루오로페닐)에탄-1-올 (AM9.1)

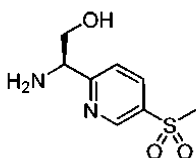


[0351]

[0352] 단계 5에서 (4-브로모-3-플루오로페닐)(에틸)설파를 사용하여, AM8.1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 이 화합물을 제조한다.

[0353] 제조예 13

[0354] (*R*)-2-아미노-2-(5-(메틸설포닐)피리딘-2-일)에탄올 (AM10.1)

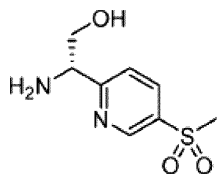


[0355]

[0356] 단계 1에서 NaSMe를 사용하여, AM11.1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 이 화합물을 제조한다.

[0357] 제조예 14

[0358] (S)-2-아미노-2-(5-(메틸설포닐)피리딘-2-일)에탄올 (AM10.2)

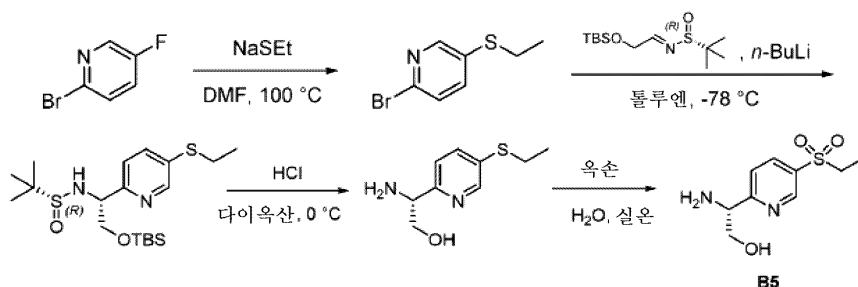


[0359]

[0360] 단계 1에서 NaSMe를 그리고 단계 2에서 (S,E)-N-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나미드를 사용하여, AM11.1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 이 화합물을 제조한다.

[0361] 제조예 15

[0362] (R)-2-아미노-2-(5-(에틸설포닐) 피리딘-2-일)에탄올 (AM11.1)



[0363]

[0364] 단계 1: 2-브로모-5-(에틸티오)피리딘

[0365] 무수 DMF (60 mL) 중 2-브로모-5-플루오로피리딘 (6.28 g, 35.66 mmol)의 혼합물에 소듐 에탄티올레이트 (3 g, 35.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc 10/1)는 출발 물질이 완전히 소비되지 않았음을 보여주었다. 추가의 소듐 에탄티올레이트 (0.9 g, 9.56 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (150 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 × 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (400 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 80/1로 용리함)로 정제하여, 무색 오일로서 2-브로모-5-(에틸티오)피리딘 (7.0 g, 90%)을 생성하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.717분, MS (ESI) m/z 217.6 [M+H]⁺.

[0366] 단계 2: (R)-N-((R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-(5-(에틸티오)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드

[0367] 톨루엔의 용액 (60 mL)에 -78℃에서 n-BuLi (10.6 mL, 26.48 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 첨가하였으며; 내부 온도는 -50℃를 초과하지 않았다. 이어서, 톨루엔 (10 mL) 중 2-브로모-5-(에틸티오)피리딘 (3.85 g, 17.65 mmol)의 용액을 -78℃에서 반응 혼합물에 첨가하였으며; 내부 온도는 -65℃를 초과하지 않았다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (10 mL) 중 (R,E)-N-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (4.90 g, 17.65 mmol)의 용액을 -78℃에서 반응 혼합물에 첨가하였으며; 내부 온도는 -60℃를 초과하지 않았다. 혼합물을 -78℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -78℃에서 염수 (150 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 × 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (400 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 10/1 내지 3/1로 용리함)로 정제하여, 담황색 오일로서 (R)-N-((R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-(5-(에틸티오)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (3.0 g, 41%)를 생성하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 1.014분, MS (ESI) m/z 417.2 [M+H]⁺.

[0368] 단계 3: (R)-2-아미노-2-(5-(에틸티오)피리딘-2-일)에탄올

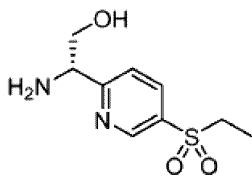
[0369] 제조예 9 단계 6에서의 것과 유사한 절차를 사용한다.

[0370] 단계 4: (R)-2-아미노-2-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)에탄올

[0371] 제조예 9 단계 7에서의 것과 유사한 절차를 사용한다. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 9.08 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0372] 제조예 16

[0373] (S)-2-아미노-2-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)에탄올 (AM11.2)

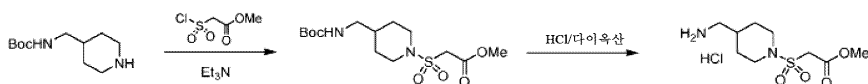


[0374]

[0375] 단계 2에서 (S,E)-N-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸리텐)-2-메틸프로판-2-설포아미드를 사용하여, AM11.1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 이 화합물을 제조하였다.

[0376] 제조예 17

[0377] 메틸 2-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)설포닐)아세테이트 (AM13)



[0378]

[0379] 단계 1

[0380] CH_2Cl_2 (2 mL) 중 tert-부틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 (100 mg, 0.469 mmol)의 혼합물에 메틸 2-(클로로설포닐)아세테이트 (89 mg, 0.516 mmol) 및 Et_3N (95 mg, 0.938 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/ EtOAc = 1/1)는 새로운 스폿이 관찰되었음을 보여주었고, TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10/1)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 혼합물을 H_2O (20 mL)로 켄칭하고, CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/ EtOAc = 1/1을 사용하여 분취용 TLC로 정제하여, 백색 고체로서 메틸 2-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)설포닐)아세테이트 (100 mg, 61%)를 생성하였다.

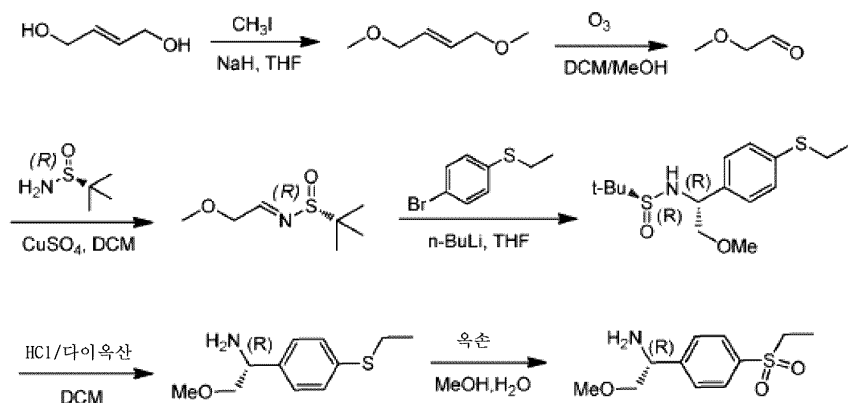
[0381] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.70-4.59 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (dt, J = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.24 (m, 2H).

[0382] 단계 2

[0383] 다이옥산 (1 mL) 중 메틸 2-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)설포닐)아세테이트 (60 mg, 0.33 mmol)의 용액을 HCl/다이옥산 (3 mL, 4 M)에 첨가하고, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/ EtOAc = 1/1)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 황색 오일로서 메틸 2-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)설포닐)아세테이트 HCl 염 (36 mg, 73%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0384] 제조예 18

[0385] (R)-1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-메톡시에탄-1-아민 (AM16)



[0386]

[0387] 단계 1

[0388] 무수 THF (600 mL) 중 NaH (87 g, 2179.08 mmol, 광유 중 60%)를 빙수조를 사용하여 N₂ 하에서 적하 깔때기를 통해 무수 THF (200 mL) 중 (E)-부트-2-엔-1,4-다이올 (80 g, 907.95 mmol)에 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, CH₃I (758 g, 5340.28 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 16 내지 19℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:EtOAc = 5:1)는 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 반응물을 빙수조를 사용하여 냉각시키고, 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (1.5 L)로 희석시켰다. 혼합물을 염수 (3 × 500 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜, 무색 오일로서 (E)-1,4-다이메톡시부트-2-엔 (94.9 g의 조 물질, 90% 순도, 90%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.71 (t, J= 3.6 Hz, 2H), 4.00 (d, J= 4.4 Hz, 4H), 3.33 (s, 6H).

[0389] 단계 2

[0390] 무수 CH₂Cl₂ (1 L) 및 무수 MeOH (0.5 L) 중 (E)-1,4-다이메톡시부트-2-엔 (86.9 g, 748.28 mmol)의 용액을 -78℃에서 오존을 사용하여 버블링하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물은 청색으로 변화하였다. 반응 혼합물을 통해 아르곤을 버블링함으로써 과량의 오존을 제거하였다. TLC (석유 에테르:EtOAc = 5:1)는 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 2-메톡시아세트알데하이드 (CH₂Cl₂ 및 MeOH 중 조 물질, 100%)를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0391] 단계 3

[0392] 상기 2-메톡시아세트알데하이드 (CH₂Cl₂ 및 MeOH 중 조 물질, 748.28 mmol)의 용액에 N₂ 하에서 무수 CH₂Cl₂ (500 mL) 중 (R)-2-메틸프로판-2-설포나미드 (109 g, 897.93 mmol) 및 무수 CH₂Cl₂ (1.5 L) 중 CuSO₄ (179 g, 1127.42 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 내지 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:EtOAc = 5:1)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 CH₂Cl₂ (3 × 1.5 L)로 세척하였다. 합한 유기 층을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래프 (석유 에테르:EtOAc = 20:1 내지 3:1로 용리함)로 정제하여, 갈색 오일로서 (R,E)-N-(2-메톡시에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설포나미드 (47 g, 92% 순도, 35%)를 생성하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.08 (t, J= 2.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J= 3.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).

[0393] 단계 4

[0394] 무수 THF (1 L) 중 (4-브로모페닐)(에틸)설팬 (51.2 g, 235.8 mmol)의 용액에, N₂ 하에서 -78℃에서 30분에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 n-BuLi (128.6 mL, 321.55 mmol, hexan 중 2.5 M)를 적가하였다. 첨가 후에, 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 무수 THF (300 mL) 중 (R,E)-N-(2-메톡시에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설포나미드 (38 g, 214.37 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:EtOAc = 2:1)는 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다.

반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액 (100 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물에 EtOAc (1.2 L)를 첨가하고, 염수 (3×500 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래프 (석유 에테르:EtOAc = 10:1 내지 2:3로 용리함)로 정제하여, (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(에틸티오)페닐)-2-메톡시에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (9 g, 93% 순도), 및 라세미체 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(에틸티오)페닐)-2-메톡시에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드 및 (*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(에틸티오)페닐)-2-메톡시에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (35 g)의 혼합물을 생성하였다. 라세미체를 분취용 HPLC (중성)로 추가로 정제하여, 무색 오일로서 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(에틸티오)페닐)-2-메톡시에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (18 g, 99% 순도, 40%) 및 (*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(에틸티오)페닐)-2-메톡시에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (7.0 g, 99% 순도, 10%)를 생성하였다. LC-MS 방법 2 $t_R = 1.306$ 분, MS (ESI) m/z 316.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0395] 중성 분취용 HPLC 방법

[0396] 이동상 A: 10 mM NH_4HCO_3 를 함유하는 물

[0397] 이동상 B: CH_3CN

[0398] 유량: 150 mL/min.

[0399] 검출: UV 220 nm/254 nm

[0400] 컬럼: Phenomenex Iuna C18 250 * 77 mm * 10 μm

[0401] 컬럼 온도: 30°C

시간 (분)	%A	%B
0.00	80	20
30.00	36	64
31.00	0	100
40.00	0	100

[0402]

[0403] 단계 5

[0404] 무수 CH_2Cl_2 (400 mL) 중 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(에틸티오)페닐)-2-메톡시에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (18.0 g, 57.05 mmol)의 용액에 N_2 하에서 10분에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 HCl/다이옥산 (28.5 mL, 114.10 mmol, 1,4-다이옥산 중 4.0 M)을 적가하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:EtOAc = 1:3)는 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 갈색 고체로서 조 (*R*)-1-(4-(에틸티오)페닐)-2-메톡시에탄아민 HCl 염 (20 g의 조 물질, 89.48% 순도, 100%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS: $t_R = 0-60\text{AB}_2.0$ 분 크로마토그래피 (A: Xtimate ODS 2.1 * 30 mm, B: XBrige Shield RP18 2.1 * 50 mm)에서 1.225분, MS (ESI) m/z 195.2 $[\text{M}-\text{NH}_3]^+$.

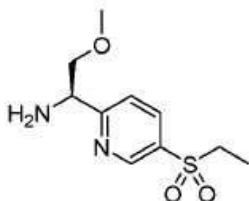
[0405] 단계 6

[0406] MeOH (300 mL) 중 (*R*)-1-(4-(에틸티오)페닐)-2-메톡시에탄아민 (20 g의 조 물질, 57.05 mmol)의 용액에 빙수조를 사용하여 0 내지 5°C에서 30분에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 H_2O (500 mL) 중 옥손 (63 g, 102.69 mmol)의 용액을 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 혼합물을 빙수조를 사용하여 10분 동안 0 내지 5°C로 냉각시키고, 포화

[0407] Na_2SO_3 용액 (300 mL)으로 켄칭하고, 10% w/w NaOH 용액을 사용하여 pH = 12 내지 14로 염기성화하고, EtOAc (3×1 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3×1.2 L)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래프 (CH_2Cl_2 : MeOH = 50:1 내지 10:1로 용리함)로 정제하여, 갈색 오일로서 (*R*)-1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-메톡시에탄아민 (12.5 g, 97% 순도, 90%)을 생성하였다. LC-MS: $t_R = 0-60\text{CD_POS}_3.0$ 분 크로마토그래피 (A: Xtimate ODS 2.1 * 30 mm, B: XBrige Shield RP18 2.1 * 50 mm)에서 1.428분, MS (ESI) m/z 244.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0408] 제조예 19

[0409] (*R*)-1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-메톡시에탄-1-아민 (AM17)

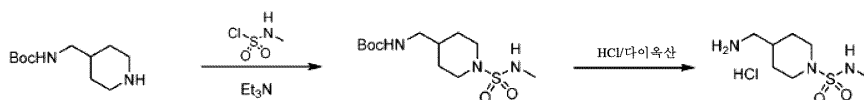


[0410]

[0411] AM17에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 이 화합물을 제조하였다.

[0412] **제조예 20**

[0413] **4-(아미노메틸)-N-메틸피페리딘-1-설포나미드 (AM18)**



[0414]

[0415] 단계 1

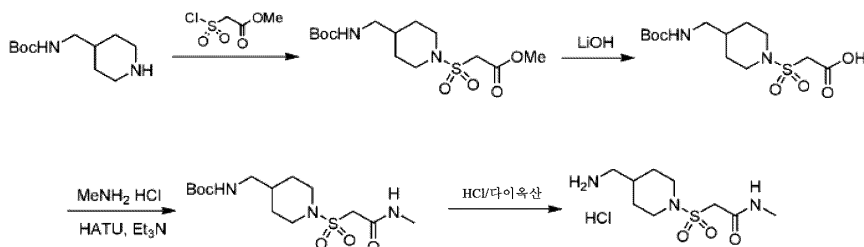
[0416] CH_2Cl_2 (1 mL) 중 *tert*-부틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 (30 mg, 0.141 mmol)의 혼합물에 메틸설포나미드 클로라이드 (21 mg, 0.155 mmol) 및 Et_3N (43 mg, 0.423 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/ EtOAc = 1/2)는 새로운 주요 스폿이 관찰되었음을 보여주었다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 희석시키고, 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/ EtOAc = 1/2를 사용하여 분취용 TLC로 정제하여, 황색 오일로서 *tert*-부틸 ((1-(N-메틸설포나미드)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (35 mg, 81%)를 생성하였다. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 4.66-4.55 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80-2.69 (m, 5H), 1.76 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.33-1.20 (m, 2H).

[0417] 단계 2

[0418] 다이옥산 (1 mL) 중 *tert*-부틸 ((1-(N-메틸설포나미드)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (35 mg, 0.114 mmol)의 용액에 HCl/다이옥산 (3 mL, 4 M)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/ EtOAc = 1/2)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 담황색 오일로서 조 4-(아미노메틸)-N-메틸피페리딘-1-설포나미드 HCl 염 (28 mg, 100%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0419] **제조예 21**

[0420] **2-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)설포닐)-N-메틸아세트아미드 (AM19)**



[0421]

[0422] 단계 1

[0423] CH_2Cl_2 (2 mL) 중 *tert*-부틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 (100 mg, 0.469 mmol)의 혼합물에 메틸 2-(클로로설포닐)아세테이트 (89 mg, 0.516 mmol) 및 Et_3N (95 mg, 0.938 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/ EtOAc = 1/1)는 원하는 스폿이 관찰되었음을 보여주었고, TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10/1)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 혼합물을 H_2O (20 mL)로 켄칭하고,

CH₂Cl₂ (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc = 1/1을 사용하여 분취용 TLC로 정제하여, 백색 고체로서 메틸 2-((4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)설폰닐)아세테이트 (100 mg, 61%)를 생성하였다.

[0424] ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 4.70-4.59 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (dt, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.24 (m, 2H).

[0425] 단계 2

[0426] MeOH (5 mL) 중 메틸 2-((4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)설폰닐)아세테이트 (100 mg, 0.286 mmol)의 혼합물에 LiOH H₂O (120 mg, 2.86 mmol) 및 H₂O (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (10 mL)로 희석시키고, 1 N HCl 용액을 사용하여 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 수성 층을 EtOAc (3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 담황색 고체로서 조 2-((4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)설폰닐)아세트산 (96 mg, 100%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0427] 단계 3

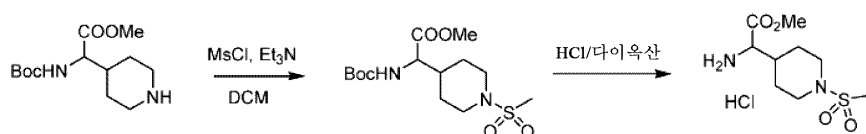
[0428] DMF (5 mL) 중 조 2-((4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)설폰닐)아세트산 (96 mg, 0.286 mmol)의 혼합물에 MeNH₂HCl (38 mg, 0.572 mmol), HATU (217 mg, 0.572 mmol) 및 Et₃N (58 mg, 0.572 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc)는 새로운 스팟이 관찰되었음을 보여주었다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석시키고, 염수 (3 × 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc를 사용하여 분취용 TLC로 정제하여, 담황색 고체로서 *tert*-부틸 ((1-((2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)설폰닐)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (65 mg, 65%)를 생성하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 6.47-6.39 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 5H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.30-1.16 (m, 2H).

[0429] 단계 4

[0430] 다이옥산 (0.5 mL) 중 *tert*-부틸 ((1-((2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)설폰닐)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (35 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 HCl/다이옥산 (2 mL, 4 M)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 황색 오일로서 조 2-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)설폰닐)-N-메틸아세트아미드 HCl 염 (28 mg, 100%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0431] 제조예 22

[0432] 메틸 2-아미노-2-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아세테이트 (AM21)



[0433]

[0434] 단계 1

[0435] 무수 CH₂Cl₂ (6 mL) 중 메틸 2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-(피페리딘-4-일)아세테이트 (0.3 g, 1.1 mmol)의 용액에, N₂ 하에서 0°C에서 Et₃N (0.33 g, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 이어서, MsCl (0.13 mL, 1.7 mmol)을 N₂ 하에서 0°C에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 15/1)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물에 0°C에서 빙수 (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (3

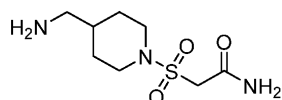
× 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 백색 고체로서 조 메틸 2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아세테이트 (360 mg, 93%)를 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 2

AM26의 제조예의 단계 2에서 사용된 것과 유사한 절차를 사용한다.

제조예 23

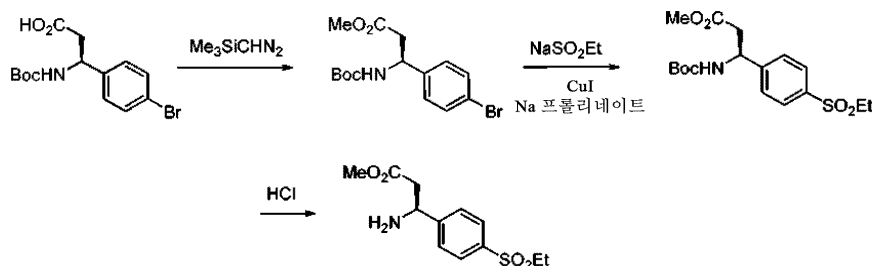
2-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)설포닐)아세트아미드 (AM22)



단계 3에서 MeNH₂.HCl 대신 NH₄Cl을 사용하여, AM19에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 제조한다.

제조예 24

메틸 (S)-3-아미노-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로파노네이트 (AM25)



단계 1

MeOH (5 mL) 및 에테르 (5 mL) 중 (S)-3-(4-브로모페닐)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (AstaTech, 990 mg, 2.88 mmol)의 교반된 용액에, 지속적인 황색 용액이 얻어질 때까지, hexan 중 2 M Me₃SiCHN₂ (2분 간격으로 1 mL 분취량씩 5 mL, 10 mmol)를 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반하고, 황색이 사라지고 가스 발생이 중지될 때까지 빙초산을 적가하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 hexan 중 0 내지 50% EtOAc 구배로 용리되는 12-g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피로 정제하여, 왁스질 고체로서 메틸 (S)-3-(4-브로모페닐)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노네이트 (890 mg, 86%)를 생성하였다. LC-MS 1.5분 방법 t_R = 0.97분, m/z = 360, 358, 304, 302.

단계 2

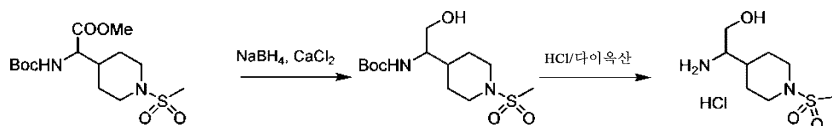
플라스크에 메틸 (S)-3-(4-브로모페닐)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노네이트 (890 mg, 2.5 mmol), NaSO₂Et (1.16 g, 10.0 mmol), CuI (95 mg, 0.5 mmol) 및 L-프롤린 나트륨 염 (137 mg, 1.0 mmol)을 장입하였다. 플라스크를 격막으로 캡핑하고, 10분 동안 건성 N₂로 플러싱하였다. 건성 DMSO (6 mL)를 시린지에 의해 도입하고, 혼합물을 100℃에서 1일 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 물 (3 × 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 오일 (909 mg)을 남겼다. hexan 중 0 내지 80% EtOAc 구배로 용리되는 12-g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피를 수행하여 메틸 (S)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로파노네이트 (494 mg, 53%)를 생성하였다. LC-MS 1.5분 방법 t_R = 0.80분, m/z = 316. 미반응 출발 물질 (147 mg, 16%)을 또한 회수하였다.

단계 3

AM26의 제조예의 단계 2에서 사용된 것과 유사한 절차를 사용한다.

제조예 25

[0452] 2-아미노-2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에탄-1-올 (AM26)



[0453]

[0454] 단계 1

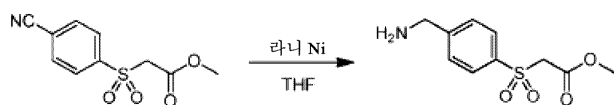
[0455] THF/EtOH (1 mL, $V_{\text{THF}}/V_{\text{EtOH}} = 1/1$) 중 CaCl_2 (158 mg, 1.42 mmol)의 용액에 N_2 하에서 0℃에서 NaBH_4 (108 mg, 2.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF/EtOH (1 mL, $V_{\text{THF}}/V_{\text{EtOH}} = 1/1$) 중 조 메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아세테이트 (50 mg, 0.14 mmol)의 용액을 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, N_2 하에서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물 (10 mL)로 서서히 켄칭하였다. 혼합물을 직접 동결건조시키고, 이어서 EtOAc (30 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과 케이크를 EtOAc (2 × 10 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 감압 하에서 농축시켜, 백색 고체로서 조 tert-부틸 (2-하이드록시-1-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에틸)카르바메이트 (45 mg, 98%)를 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 4.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 2.83 (brs, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.68-2.55 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.42-1.30 (m, 2H).

[0456] 단계 2

[0457] 건성 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 조 tert-부틸 (2-하이드록시-1-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에틸)카르바메이트 (45 mg, 0.14 mmol)의 용액에 실온에서 HCl/다이옥산 (2 mL, 4 M)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 물 (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 MTBE (3 × 5 mL)로 추출하였다. 수성 층을 직접 동결건조시켜, 무색 오일로서 조 2-아미노-2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에탄올 HCl 염 (36 mg, 100%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ^1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 3.90-3.80 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.85-2.70 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 2H).

[0458] 제조예 26

[0459] 메틸 2-((4-(아미노메틸)페닐)설포닐)아세테이트 (AM27)

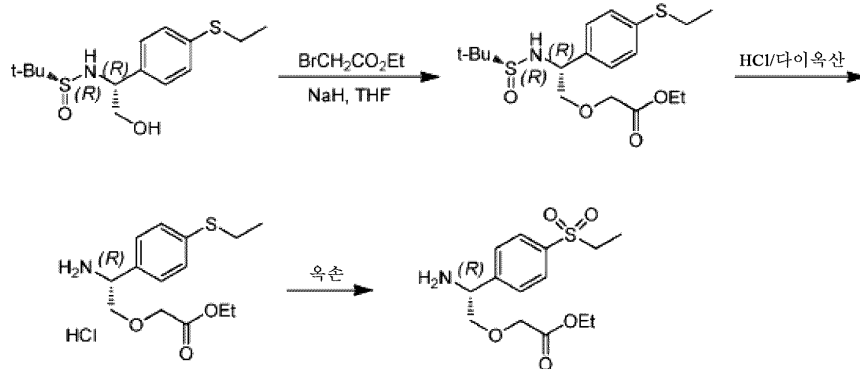


[0460]

[0461] 무수 THF (1 mL) 중 메틸 2-((4-시아노페닐)설포닐)아세테이트 (10 mg, 0.042 mmol)의 용액에 라니(Raney) Ni (20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (0.2 MPa (30 psi)) 하에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc = 3/1)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물에 CH_2Cl_2 (10 mL)를 첨가하고, 여과하였다. 여과액을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 담황색 오일로서 조 메틸 2-((4-(아미노메틸)페닐)설포닐)아세테이트 (10 mg, 100%)를 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS $t_R = 0-30$ CD₃ 분 크로마토그래피 (Xtimate ODS 2.1 × 30 mm, 3 μm)에서 1.702분, MS (ESI) m/z 244.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0462] 제조예 27

[0463] 에틸 (R)-2-(2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에톡시)아세테이트 (AM28)



[0464]

[0465] 단계 1

[0466] 무수 THF (10 mL) 중 (R)-N-((R)-1-(4-(에틸티오)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (500 mg, 1.65 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트 (551 mg, 3.30 mmol)의 용액에 N₂ 하에서 0℃에서 NaH (200 mg, 4.95 mmol, 광유 중 60%)를 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고, 생성물:부산물 (2-((R)-2-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-2-(4-(에틸티오)페닐)에톡시)아세트산)의 비가 3:5임을 보여주었다. 혼합물에 포화 NH₄Cl 용액 (6 mL)을 첨가하고, EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc = 1/1로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담갈색 오일로서 에틸 2-((R)-2-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-2-(4-(에틸티오)페닐)에톡시)아세테이트 (150 mg, 23.5%)를 생성하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.780분, MS (ESI) m/z 387.9 [M+H]⁺

[0467] 단계 2

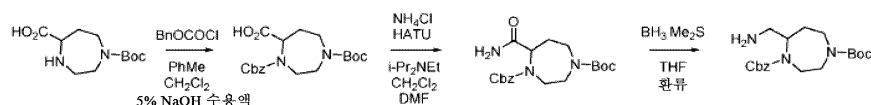
[0468] 무수 CH₂Cl₂ (1 mL) 중 에틸 2-((R)-2-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-2-(4-(에틸티오)페닐)에톡시)아세테이트 (150 mg, 0.088 mmol)의 용액에 HCl/다이옥산 (1 mL, 4 M)을 첨가하였다. 혼합물을 14℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc = 1/1)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 갈색 오일로서 조 (R)-에틸 2-(2-아미노-2-(4-(에틸티오)페닐)에톡시)아세테이트 HCl 염 (150 mg, 100% 초과)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0469] 단계 3

[0470] H₂O/MeOH (4 mL/2 mL) 중 조 (R)-에틸 2-(2-아미노-2-(4-(에틸티오)페닐)에톡시)아세테이트 HCl 염 (조 150 mg, 0.088 mmol)의 용액에 옥손 (475 mg, 0.773 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 13℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 대부분이 원하는 MS임을 보여주었다. 혼합물에 H₂O (15 mL) 및 Na₂SO₃ (95 mg, 0.773 mmol)를 첨가하고, 이어서 직접 건조-냉동시켜, 백색 고체로서 조 (R)-에틸 2-(2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에톡시)아세테이트 (670 mg, 100% 초과, 많은 염을 함유함)를 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.471분, MS (ESI) m/z 315.9 [M+H]⁺

[0471] 제조예 28

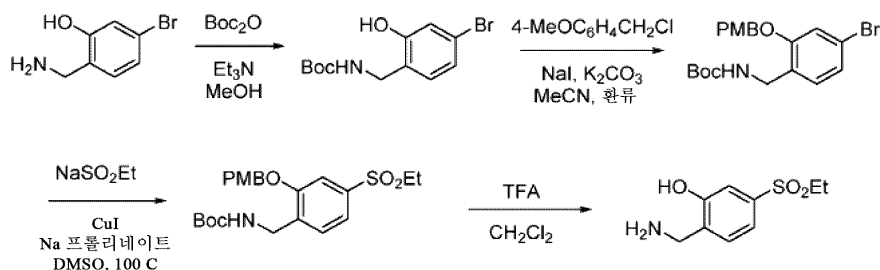
[0472] 4-벤질 1-(tert-부틸) 5-(아미노메틸)-1,4-다이아제판-1,4-다이카복실레이트 (AM29)



[0473]

[0474] 제조예 29

[0475] 2-(아미노메틸)-5-(에틸설포닐)페놀 (AM30)

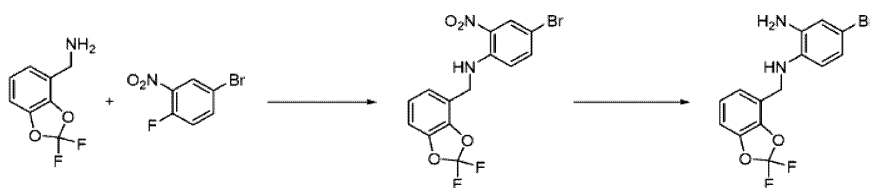


[0476]

[0477] 다이아민 제조예

[0478] 제조예 30

[0479] 4-브로모-N1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)벤젠-1,2-다이아민



[0480]

[0481] 단계 1

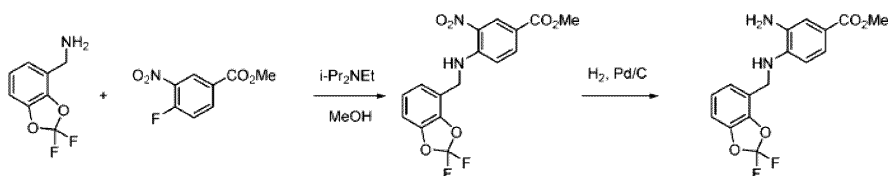
[0482] EtOH (7 mL) 중 (2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메탄아민 (265 mg, 1.4 mmol), 4-브로모-1-플루오로-2-니트로벤젠 (0.17 mL, 1.4 mmol) 및 *i*-Pr₂NEt (0.53 mL, 2.9 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 그리고 50°C에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (90 mL) 중에 흡수시키고, 5% HCl 수용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여, 황색 고체로서 조 4-브로모-N-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-니트로아닐린 (820 mg)을 남겼다.

[0483] 단계 2

[0484] 건성 DMF (10 mL) 중 조 4-브로모-N-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-니트로아닐린 (820 mg, 1.4 mmol 이하) 및 SnCl₂ (1.08 g, 5.7 mmol)의 교반된 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 추가의 SnCl₂ (1.08 g, 5.7 mmol)를 첨가하고, 0.5시간 동안 계속 가열하였다. 냉각 후에, 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)을 그리고 후속으로 셀라이트(Celite)를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 추가의 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 회전증발시켜 갈색 오일을 남겼다. hexan 중 0 내지 100% EtOAc 구배로 용리되는 12 g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피를 수행하여 4-브로모-N1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)벤젠-1,2-다이아민 (2 단계에 걸쳐 305 mg, 60%)을 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.89분, m/z = 359, 357.

[0485] 제조예 31

[0486] 메틸 3-아미노-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일) 메틸) 아미노) 벤조에이트



[0487]

[0488] 단계 1

[0489] MeOH (80 mL) 중 (2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메탄아민 (PharmaBlock, 2.98 g, 15.9 mmol) 및 메틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트 (CombiBlocks, 3.33 g, 16.7 mmol)의 교반된 용액에 *i*-Pr₂NEt (6 mL,

33.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 농후한 황색 ppt가 형성되었다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 5% HCl 수용액 (50 mL) 및 EtOAc (100 mL) 중에 흡수시켰다. 수성 층을 분리하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜, 황색 고체로서 조 메틸 4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)-3-니트로벤조에이트 (6.07 g, 104%)를 남겼다. LC-MS 2.5분 방법 t_R = 1.88분, m/z = 367.

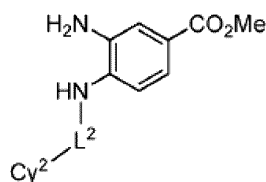
[0490] 단계 2

[0491] 2:1 EtOAc/EtOH (150 mL) 중 메틸 4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)-3-니트로벤조에이트 (5.88 g, 16.1 mmol)의 용액을 C 상의 10% Pd (250 mg)의 존재 하에서 H₂ (1 atm, 벌룬) 하에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 고체 (6.69 g)를 남겼다. 헥산 중 0 내지 60% EtOAc 구배로 용리되는 80 g 실리카 카트리지를 상에서의 크로마토그래피를 수행하여, 황백색 고체로서 메틸 3-아미노-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (4.75 g, 87%)를 생성하였다. LC-MS 2.5분 방법 t_R = 1.56분, m/z = 337.


[0492] 대안적인 단계 2

[0493] H₂O/MeOH/THF (120 mL, V/V/V = 1:1:1) 중 메틸 4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)메틸)아미노)-3-니트로벤조에이트 (7.2 g, 19.7 mmol)의 용액에 Zn (12.8 g, 197 mmol) 및 NH₄Cl (10.4 g, 197 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 22°C에서 45분 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc = 5/1)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물에 CH₂Cl₂ (100 mL)를 첨가하고, 여과하였다. 여과액을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 황색 고체로서 메틸 3-아미노-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (6.6 g, 99%)를 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.708분, MS (ESI) m/z 336.9 [M+H]⁺

[0494] 단계 1에서 (2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메탄아민 대신 적절한 아민 Cy²-L²-NH₂를 사용하여 유사한 절차에 따라 하기에 열거된 다이아민을 제조한다.



[0495]

L ²	Cy ²
CH ₂	2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일
CH ₂	벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일
CH ₂	3,5-다이메톡시페닐
CH ₂	4-메톡시-3-시아노페닐
CH ₂	4-(트라이플루오로메톡시)페닐
CH ₂	4-시아노페닐
CH ₂	6,7-다이하이드로-5H-피콜로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3-일
CH ₂	2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일
CH ₂	3-메톡시페닐
CH ₂	2-메톡시피리딘-4-일
CH ₂	3-시아노페닐
CH ₂	2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-4-일
	3-시아노페닐
(S)-CHMe	3-시아노페닐
(R)-CHMe	3-시아노페닐
CH ₂	2-플루오로-5-시아노페닐
CH ₂	벤조푸란-4-일
CH ₂	1H-인다졸-4-일
CH ₂	3-(메톡시카르보닐)페닐
CH ₂	1H-피콜로[2,3-c]피리딘-4-일
CH ₂	2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일
CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일
CH ₂	2-(트라이플루오로메톡시)페닐
CH ₂	(3R)-1-(t-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일
CH ₂	(2R)-1-(t-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일
CH ₂	3-(트라이플루오로메톡시)페닐
CH ₂	2-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐
CH ₂	1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일
CH ₂	3-시아노페닐
CH ₂	3-(다이플루오로메톡시)페닐
CH ₂	1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일
CH ₂	3-(트라이플루오로메톡시)-5-메톡시페닐
(S)-CHMe	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일
CH ₂	6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리딘-3-일
CH ₂	2,3-다이메톡시페닐
(R)-CHMe	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일

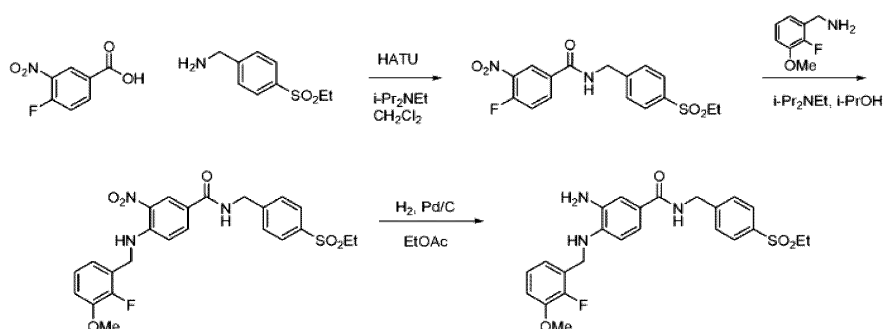
[0496]

[0497]

[0498]

제조예 32

3-아미노-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-4-((2-플루오로-3-메톡시벤질)아미노)벤즈아미드



[0499]

[0500]

단계 1

[0501]

CH₂Cl₂ (20 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤조산 (0.47 g, 2.5 mmol), AM2 (0.47 g, 2.4 mmol) 및 i-Pr₂NEt (1.4 mL, 7.8 mmol)의 교반된 용액에 고체 HATU (1.5 g, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (90 mL) 중에 흡수시키고, 5% HCl 수용액 (2 × 10 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 황색 포말 (1.72 g)을 남겼다. 헥산 중 20 내지 100% EtOAc 구배로 용리되는 40 g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피를 수행하여, 끈적끈적한 고체로서 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-4-플루오로-3-니트로벤즈아미드 (1.08 g, %)를 생성하였다.

LC-MS 방법 1 $t_R = 1.44$ 분, $m/z = 367$.

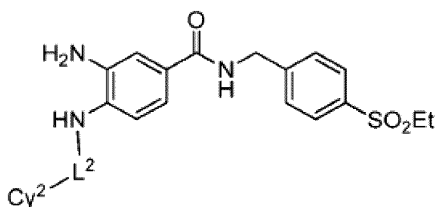
[0502] 단계 2

[0503] N-(4-(에틸설포닐)벤질)-4-플루오로-3-니트로벤즈아미드 (99 mg, 0.27 mmol), 2-플루오로-3-메톡시벤질아민 (52 mg, 0.34 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.15 mL, 0.82 mmol) 및 $i\text{-PrOH}$ (1 mL)의 혼합물을 60°C 유조 내에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (90 mL)로 희석시키고, 5% HCl 수용액 (10 mL) 및 1:1 포화 NaHCO_3 수용액/염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축시켜, 황색 오일로서 조 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-4-((2-플루오로-3-메톡시벤질)아미노)-3-니트로벤즈아미드 (130 mg)를 생성하였다. LC-MS 방법 1 $t_R = 1.67$ 분, $m/z = 502$.

[0504] 단계 3

[0505] EtOAc (10 mL) 중 조 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-4-((2-플루오로-3-메톡시벤질)아미노)-3-니트로벤즈아미드 (26 mg, 52 mol)의 용액을 C 상의 10% Pd (촉매량)의 존재 하에서 H_2 (1 atm 별론) 하에서 45분 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 농축시켜, 황색 오일로서 조 3-아미노-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-4-((2-플루오로-3-메톡시벤질)아미노)벤즈아미드 (16 mg)를 남겼다. LC-MS 방법 1 $t_R = 1.36$ 분, $m/z = 472$.

[0506] 단계 2에서 2-플루오로-3-메톡시벤질아민 대신 적절한 아민 $\text{Cy}^2\text{-L}^2\text{-NH}_2$ 를 사용하여 유사한 절차에 따라 하기 화합물을 제조한다.



[0507]

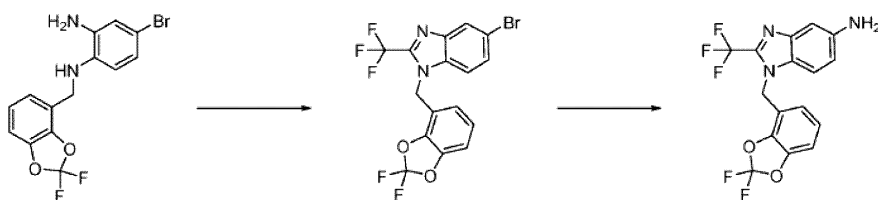
L^2	Cy^2
CH_2	1-메틸-1H-인다졸-7-일
CH_2	4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일
CH_2	2-메틸-2H-인다졸-7-일
CH_2	1,2-다이메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-일
CH_2	1-메틸-1H-인다졸-4-일
CH_2	1H-인다졸-7-일
CH_2	2-메틸-2H-인다졸-4-일
CH_2	6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리딘-3-일
CH_2	1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일
CH_2	1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일
CH_2	벤조[d]옥사졸-4-일
CH_2	2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일
(R)-CHMe	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일
CH_2	페닐

[0508]

[0509] 벤즈이미다졸 제조예

[0510] 제조예 33

[0511] 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민



[0512]

[0513] 단계 1

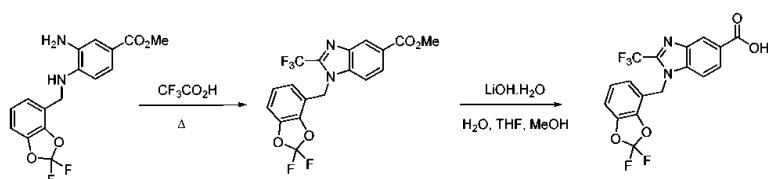
[0514] TFA (5 mL) 중 4-브로모-N1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)벤젠-1,2-다이아민 (305 mg, 0.85 mmol)의 용액을 70℃에서 2시간 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (90 mL) 중에 흡수시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜, 오일 (283 mg)을 남겼다. hexan 중 0 내지 100% EtOAc 구배로 용리되는 12 g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피를 수행하여, 오일로서 5-브로모-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (138 mg, 37%)을 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 2.03분, m/z = 437, 435.

[0515] 단계 2

[0516] 플라스크에 5-브로모-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (40 mg, 0.09 mmol), CuI (22 mg, 0.12 mmol), Na₂CO₃ (15 mg, 0.14 mmol), NaN₃ (15 mg, 0.23 mmol) 및 DMEDA (17.5 μL, 0.16 mmol)를 장입하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 5분 동안 N₂로 플러싱하였다. 건성 DMSO (1 mL)를 시린지를 사용하여 도입하고, 혼합물을 110℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 냉각 후에, 혼합물을 EtOAc (80 mL)로 희석시키고, 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 오일 (37 mg)을 남겼으며, 이것을 hexan 중 0 내지 100% EtOAc 구배로 용리되는 12 g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피로 정제하여, 오일로서 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민 (27 mg, 79%)을 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.48 분, m/z = 372.

[0517] 제조예 34

[0518] 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산



[0519]

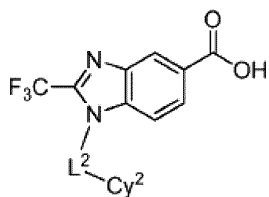
[0520] 단계 1

[0521] 70℃에서 2시간 동안 CF₃CO₂H (5 mL) 중 메틸 3-아미노-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (290 mg, 0.86 mmol)의 교반된 용액. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (70 mL) 중에 흡수시키고, 9:1 염수/포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 오일 (368 mg)을 남겼다. hexan 중 0 내지 100% EtOAc 구배로 용리되는 12 g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피를 수행하여, 무색 오일로서 메틸 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (292 mg, 82%)를 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.81분, m/z = 415.

[0522] 단계 2

[0523] 2:1:1 MeOH/THF/H₂O (8 mL) 중 메틸 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (292 mg, 0.70 mmol)의 교반된 용액에 LiOH.H₂O (93 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 교반한 후에, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (90 mL)와 5% HCl 수용액 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜, 고체로서 조 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (306 mg, 108%)을 남겼으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.63분, m/z = 401.

[0524] 유사한 절차에 의해 하기의 벤즈이미다졸 카르복실산을 제조한다.

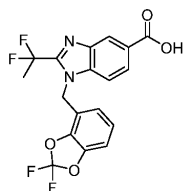


[0525]

L ²	Cy ²
CH ₂	2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일
CH ₂	벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일
CH ₂	3,5-다이메톡시페닐
CH ₂	4-메톡시-3-시아노페닐
CH ₂	4-(트라이플루오로메톡시)페닐
CH ₂	4-시아노페닐
CH ₂	6,7-다이하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3-일
CH ₂	2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일
CH ₂	3-메톡시페닐
CH ₂	2-메톡시피리딘-4-일
CH ₂	3-시아노페닐
CH ₂	2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-4-일
	3-시아노페닐
(S)-CHMe	3-시아노페닐
(R)-CHMe	3-시아노페닐
CH ₂	2-플루오로-5-시아노페닐
CH ₂	벤조푸란-4-일
CH ₂	1H-인다졸-4-일
CH ₂	3-(메톡시카르보닐)페닐
CH ₂	1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일
CH ₂	2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일

[0526]

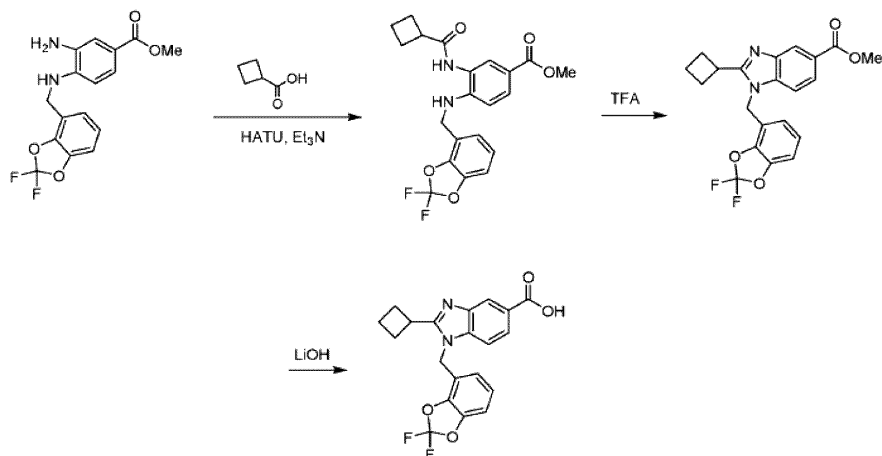
[0527] 단계 1에서 MeCF₂CO₂H를 사용하고 80℃로 가열하여, 전술된 것과 유사한 절차에 의해 하기의 벤즈이미다졸 카르복실산을 제조하였다.



[0528]

[0529] **제조예 35**

[0530] 2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산



[0531]

[0532] 단계 1

[0533] 무수 CH_2Cl_2 (150 mL) 중 메틸 3-아미노-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (6.6 g, 19.6 mmol), 사이클로부탄카르복실산 (3.94 g, 39.3 mmol), Et_3N (6.0 g, 58.9 mmol) 및 HATU (8.2 mg, 21.6 mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 22°C에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물에 CH_2Cl_2 (100 mL)를 첨가하고, 물 (200 mL \times 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르:EtOAc = 10:1 내지 5:1로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서 메틸 3-(사이클로부탄카르복스아미도)-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (8.2 g, 99%)를 생성하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.789분, MS (ESI) m/z 419.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0534] 단계 2

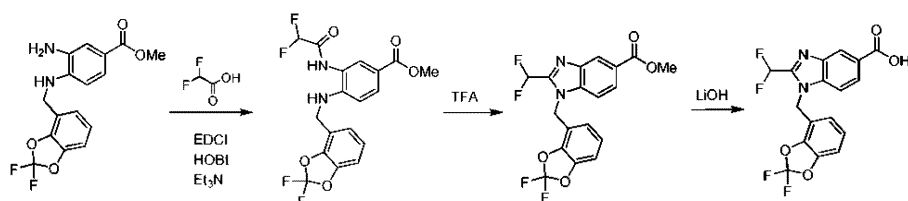
[0535] TFA (80 mL) 중 메틸 3-(사이클로부탄카르복스아미도)-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (8.2 g, 19.6 mmol)의 용액을 N_2 하에서 70°C에서 8시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 포화 NaHCO_3 용액을 사용하여 pH = 6 내지 7로 조정하고, CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르:EtOAc = 10:1 내지 5:1로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 오일로서 메틸 2-사이클로부틸-1-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (6.7 g, 85%)를 생성하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.701분, MS (ESI) m/z 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79-3.66 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 2H).

[0536] 단계 3

[0537] $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (100 mL, V/V = 1:5) 중 메틸 2-사이클로부틸-1-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (8.0 g, 20 mmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4.2 g, 100 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 22°C에서 16시간 동안 그리고 40°C에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물에 H_2O (50 mL)를 첨가하고, 1 N HCl 용액을 사용하여 pH = 3 내지 4로 조정하여 침전물을 생성하였다. 여과된 후에, 여과 케이크를 MeOH (500 mL) 중에 용해시키고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 황색 고체로서 2-사이클로부틸-1-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (7.68 g, 99%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.653분, MS (ESI) m/z 387.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0538] 제조예 36

[0539] 1-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산



[0540]

[0541] 단계 1

[0542] 무수 CH_2Cl_2 (360 mL) 중 메틸 3-아미노-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (16 g, 47.62 mmol), 2,2-다이플루오로아세트산 (9.1 g, 95.24 mmol), HOBt (12.9 g, 95.24 mmol) 및

EDCI (18.4 g, 95.24 mmol)의 혼합물을 0℃에서 Et₃N (24 g, 0.24 mol)에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 12 내지 21℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질의 10%가 여전히 남아 있음을 보여주었다. 혼합물에 물 (600 mL)을 첨가하였으며, 많은 침전물이 확인되었다. 여과된 후에, 여과 케이크를 석유 에테르 (3 × 50 mL)로 세척하고, 이어서 CH₂Cl₂/MeOH (8:1, 400 mL)로 용해시키고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 백색 고체로서 조 메틸 3-(2,2-다이플루오로아세트아미도)-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (14.4 g, 73%)를 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.888분, MS (ESI) m/z 414.9 [M+H]⁺.

[0543] 단계 2

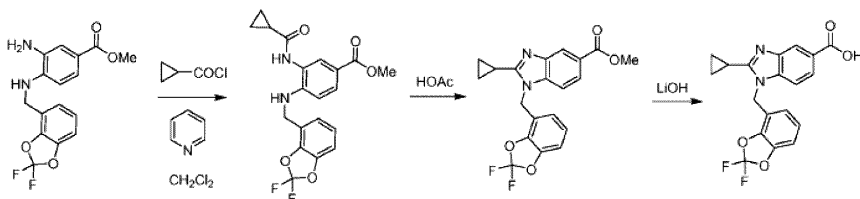
[0544] TFA (50 mL) 중 메틸 3-(2,2-다이플루오로아세트아미도)-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (15 g, 36.23 mmol)의 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물에 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 pH = 7 내지 8로 조정하고, EtOAc (2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc = 7/3으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 메틸 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (9.3 g, 65%)를 생성하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.787분, MS (ESI) m/z 396.9 [M+H]⁺.

[0545] 단계 3

[0546] MeOH/H₂O (3/1, 180 mL) 중 메틸 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (15 g, 37.78 mmol)의 혼합물에 LiOH·H₂O (7.9 g, 0.19 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 19℃에서 16시간 동안 그리고 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 2 N HCl 용액을 사용하여 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 수성 층을 EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 백색 고체로서 조 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (14.5 g, 100%)을 생성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.717분, MS (ESI) m/z 382.9 [M+H]⁺.

[0547] 제조예 37

[0548] 2-사이클로프로필-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산



[0549]

[0550] 단계 1

[0551] CH₂Cl₂ (10 mL) 중 메틸 3-아미노-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (252 mg, 0.75 mmol) 및 피리딘 (0.13 mL, 1.5 mmol)의 교반된 용액을 -70℃로 냉각시키고, 사이클로프로판카르보닐 클로라이드 (65 μL, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 드라이아이스조가 사라지게 두었다. 2.5시간 후에, 혼합물은 실온에 도달하였으며, 물 (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시켰다. 수성 잔류물을 EtOAc (90 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여, 오일로서 조 메틸 3-(사이클로프로판카르복시아미도)-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (307 mg)를 남겼으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

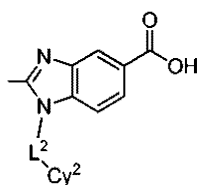
[0552] 단계 2

[0553] 조 메틸 3-(사이클로프로판카르복스아미도)-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (307 mg)를 HOAc (2 mL) 중에 용해시키고, 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (3 mL) 중에 흡수시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액 (5 mL)으로 미리 습윤된 10-mL ChemElut 카트리지에 적용하였다. 카트리지를 EtOAc (80 mL)로 용리하였다. 용출액을 농축시켜 갈색 오일 (261 mg)을 남겼다. hexan 중 0 내지 100% EtOAc 구배로 용리되는 12-g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피를 수행하여, 오일로서 메틸 2-사이클로프로필-1-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (2 단계에 걸쳐 63 mg, 22%)를 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.29분, m/z = 387.

[0554] 단계 3

[0555] 2:1:1 MeOH/THF/H₂O (2 mL) 중 메틸 2-사이클로프로필-1-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (63 mg, 0.16 mmol) 및 LiOH·H₂O (75 mg, 1.8 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 교반하고, 농축시켜, 유기 용매를 제거하였다. 수성 잔류물을 5% HCl 수용액 (10 mL)으로 산성화하고, EtOAc (80 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물 (70 mg, 정량적)을 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.11분, m/z = 373.

[0556] 단계 1에서 산 R¹CO₂H 또는 산 클로라이드 R¹COC1을 사용하여, 제조예 35, 제조예 36 및 제조예 37에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 하기의 벤즈이미다졸 카르복실산을 제조한다.



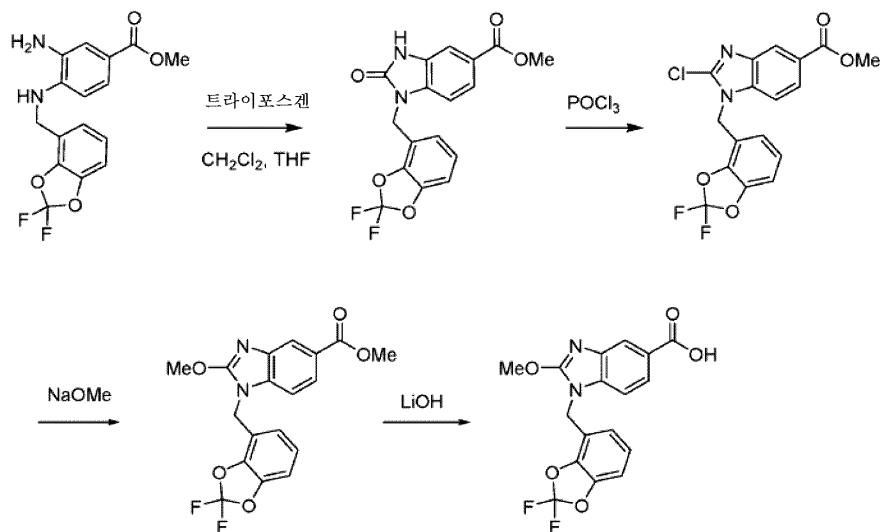
[0557]

R ¹	L ²	Cy ²
(R)-테트라하이드로푸란-2-일	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
Et	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
1-플루오로사이클로프로필	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
1-플루오로사이클로부틸	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
t-Bu	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
i-Pr	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
Me	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
i-Bu	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
(S)-테트라하이드로푸란-2-일	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
1-메톡시에틸	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
2-메톡시-2-프로필	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
cis-2-시아노사이클로프로필	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
trans-2-시아노사이클로프로필	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
cis-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로필	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일
사이클로프로필	CH ₂	2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일
사이클로프로필	CH ₂	2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일
사이클로프로필	CH ₂	3,5-다이메톡시페닐
사이클로프로필	CH ₂	4-(트라이플루오로메톡시)페닐
사이클로프로필	CH ₂	2-(트라이플루오로메톡시)페닐
사이클로프로필	CH ₂	(3R)-1-(t-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일
사이클로프로필	CH ₂	(2R)-1-(t-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일
사이클로프로필	CH ₂	3-(트라이플루오로메톡시)페닐
사이클로프로필	CH ₂	2-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐
사이클로프로필	CH ₂	1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일
사이클로프로필	CH ₂	3-시아노페닐
사이클로프로필	CH ₂	3-(다이플루오로메톡시)페닐
사이클로프로필	CH ₂	1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일
사이클로프로필	CH ₂	3-(트라이플루오로메톡시)-5-메톡시페닐
사이클로프로필	CH ₂	(S)-CHMe
사이클로프로필	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일
사이클로프로필	CH ₂	6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리딘-3-일
사이클로프로필	CH ₂	2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일
사이클로프로필	CH ₂	2,3-다이메톡시페닐
Et	(R)-CHMe	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일
Et	(S)-CHMe	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일

[0558]

[0559] 제조예 38

[0560] 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산



[0561]

[0562] 단계 1

[0563] 2:1 THF/CH₂Cl₂ (6 mL) 중 메틸 3-아미노-4-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)벤조에이트 (66 mg, 0.2 mmol)의 교반된 빙랭 용액에 Et₃N (4 eq)을 그리고 후속으로 CH₂Cl₂ (3 mL) 중 트라이포스젠 (0.5 eq)의 용액을 적가하였다. 15분 후에, 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 수성 후처리를 수행하여, 메틸 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (66 mg, 93%)를 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.42분, m/z = 363.

[0564] 단계 2

[0565] POCl₃ (4 mL) 중 메틸 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (66 mg, 0.18 mmol)의 용액을 120℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 쇠빙 상에 부었다. 얼음이 녹은 후, 수성 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여, 조 메틸 2-클로로-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (21 mg)를 남겼으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.73분, m/z = 381.

[0566] 단계 3

[0567] 조 메틸 2-클로로-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (21 mg, 0.055 mmol), MeOH (0.5 mL)중 25 중량% NaOMe 및 MeOH (3 mL)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하고, 혼합물을 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 수성 잔류물을 EtOAc로 희석시키고, 1% HCl 수용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 10 내지 50% EtOAc 구배로 용리되는 4-g 실리카 카트리지를 상에서의 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (7.5 mg)를 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.69분, m/z = 377.

[0568] 단계 4

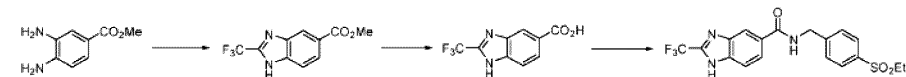
[0569] 메틸 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (7.5 mg)를 제조예 37, 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 LiOH와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.36분, m/z = 363.

[0570] 제조예 39

[0571] N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0572]

[0573]



[0574]

메틸 3,4-다이아미노벤조에이트 (2.93 g, 17.6 mmol) 및 TFA (10 mL)의 혼합물을 환류에서 2.5시간 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (175 mL)와 포화 NaHCO₃ 수용액 (40 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 NaHCO₃ 수용액 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 암색 고체 (4.38 g)를 남겼다. 헥산 중 0 내지 100% EtOAc 구배로 용리되는 40-g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피를 수행하여 메틸 2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (3.06 g, 71%)를 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.38분, m/z = 245.

[0575]

단계 2

[0576]

3:1 MeOH/H₂O (8 mL) 중 메틸 2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (278 mg, 1.1 mmol), LiOH·H₂O (198 mg, 4.7 mmol)의 교반된 용액을 40°C에서 2일 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 5% HCl 수용액 (5 mL) 및 MeCN (5 mL) 중에 흡수시키고, 다시 농축시켜 조 2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산을 남겼다.

[0577]

단계 3

[0578]

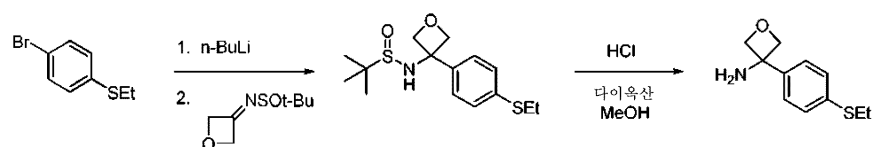
단계 2로부터의 조 2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산의 절반 (0.55 mmol 이하), AM2 (150 mg, 0.75 mmol) 및 i-Pr₂NEt (0.36 mL, 2.0 mmol)를 5:1 CH₂Cl₂/DMF (6 mL) 중에서 교반하고, 고체 HATU (285 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 EtOAc (90 mL)로 희석시키고, 5% HCl 수용액 (10 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 오일 (348 mg)을 남겼다. 헥산 중 0 내지 100% EtOAc 구배로 용리되는 12 g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피를 수행하여, 오일로서 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (127 mg, 62%)를 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.35분, m/z = 412.

[0579]

제조예 40

[0580]

3-(4-(에틸티오)페닐)옥세탄-3-아민



[0581]

[0582]

단계 1

[0583]

건성 THF (20 mL) 중 (4-브로모페닐)(에틸)설파 (1.05 g, 4.8 mmol)의 교반된 용액을 -70°C로 냉각시키고, 사이클로헥산 중 2.2 M n-BuLi (2.8 mL, 6.1 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 건성 THF (2 mL) 중 2-메틸-N-(옥세탄-3-일리덴)프로판-2-설피아미드 (936 mg, 5.3 mmol)의 용액을 2분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -70°C에서 0.5시간 동안 교반하고, 냉각조로부터 제거하고, 포화 NH₄Cl 수용액 (20 mL) 및 물 (10 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 × 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 황색 오일 (1.66 g)을 남겼다. 헥산 중 10 내지 100% EtOAc 구배로 용리되는 12 g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피를 수행하여, 오일로서 N-(3-(4-(에틸티오)페닐)옥세탄-3-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (1.07 g, 71%)를 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.33분, m/z = 314.

[0584]

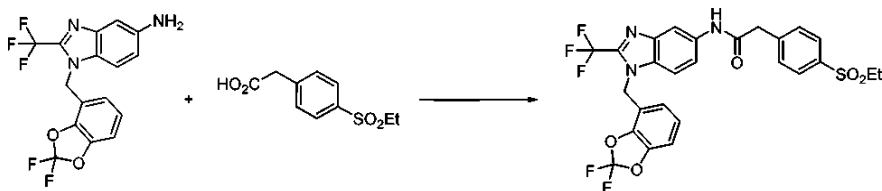
단계 2

[0585] MeOH (5 mL) 중 N-(3-(4-(에틸티오)페닐)옥세탄-3-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (1.07 g, 3.4 mmol)의 교반된 빙랭 용액에 다이옥산 중 4 M HCl (1.3 mL, 5.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2분 동안 교반하고, 농축시켜, HCl 염으로서 표제 화합물을 남겼다. LC-MS 방법 1 t_R = 0.65분, m/z = 193 $[M-NH_2]^+$

[0586] 화학식 I의 화합물의 제조

[0587] 실시예 1

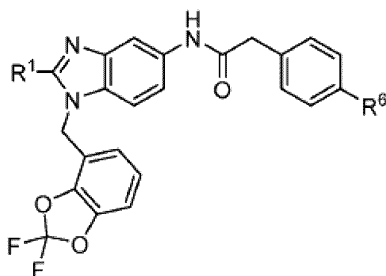
[0588] N-(1-((2,2-다이플루오로-3a,7a-다이하이드로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드 (I-1)



[0589]

[0590] CH_2Cl_2 (2 mL) 중 1-((2,2-다이플루오로-3a,7a-다이하이드로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민 (13.5 mg, 36 μ mol), AC1 (13 mg, 58 μ mol) 및 i -Pr₂NEt (26 μ L, 0.14 mmol)의 교반된 용액에 고체 HATU (40 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 N-(1-((2,2-다이플루오로-3a,7a-다이하이드로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)아세트아미드 (16 mg, %)를 생성하였다. ¹H NMR (d_4 -MeOH) δ 1.20 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.19 (s, 1H). LC-MS 방법 1 t_R = 1.80분, m/z = 582.

[0591] AC1 내지 AC9로부터 선택되는 적절한 산 $p-R^6-C_6H_4CH_2CO_2H$ 를 사용하여, 유사한 절차에 따라 하기 화합물을 제조한다:

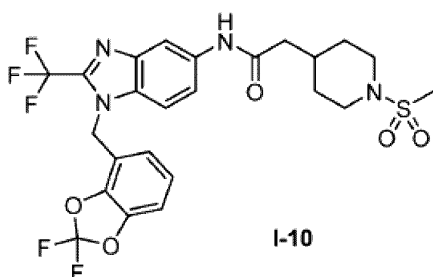


[0592]

화합물 번호	R ¹	R ⁵	화합물 번호	R ¹	R ³
I-2	CF ₃	SO ₂ Me	I-6	CF ₃	CN
I-3	CF ₃	SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	I-7	CF ₃	CH ₂ CO ₂ Et
I-4	CF ₃	SO ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	I-8	CF ₃	CH ₂ CO ₂ H
I-5	CF ₃	SO ₂ NHMe	I-9	c-Pr	SO ₂ Et

[0593]

[0594] 유사한 절차에 따라 화합물 I-10을 제조하였다:



[0595]

[0596] 실시예 2

[0597] (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-11.1)

[0598]

[0599] CH2Cl2 (2 mL) 중 조 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (17 mg, 42 μ mol), (R)-2-아미노-2-(4-(에틸설포닐)페닐)에탄-1-올 (AM8.1, 12.7 mg, 64 μ mol) 및 *i*-Pr₂NEt (30 μ L, 0.17 mmol)의 교반된 용액에 고체 HATU (25 mg, 65 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여, 오일로서 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (22 mg, 84%)를 생성하였다. ¹H NMR (*d*₄-MeOH) δ 1.24 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 3.99 (d, 2H), 5.38 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.48 (s, 1H). LC-MS 2.5분 방법 *t*_R = 1.47분, *m/z* = 612.

[0600] CH2Cl2 (2 mL) 중 I-11.1 (100 mg)의 용액을 *n*-Pr₂O (4 mL)로 희석시켰다. 추가의 CH2Cl2 (0.5 mL)를 첨가하여 침전물을 용해시키고, I-130.1의 시드(seed) 결정을 첨가하였다. 혼합물을 36일 동안 폐쇄된 바이알 내에 방치하고, 여과하고, 진공 중에서 건조시켜, mp 134 내지 136°C의 I-11.1 (64 mg)을 생성하였다. 이 물질은 도 3에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 제공하였다.

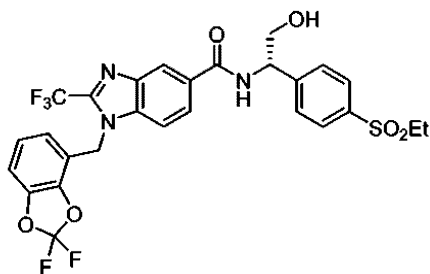
[0601] *i*-PrOAc (2 mL) 중 I-11.1 (150 mg)의 용액을 CCl₄ (8 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 하룻밤 방치하고, 여과하였다. 수집한 백색 고체를 진공 중에서 건조시켜 I-11.1 (106 mg)을 생성하였으며, 이것을 97 내지 102°C에서 연화시키고, 135 내지 137°C에서 용융시켰다. 이 물질은 도 4에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 제공하였다.

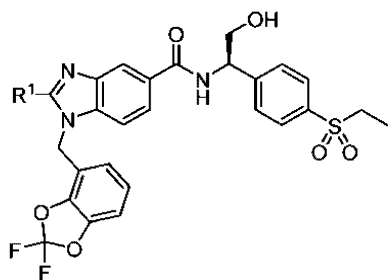
[0602] *t*-BuOAc (1 mL) 중 I-11.1 (100 mg)의 용액을 벤젠 (2 mL)으로 희석시켰다. 용액을 바로 앞서 전술된 바와 같이 제조된 고체로 시딩하고, 하룻밤 방치하였다. 백색 고체를 수집하고, 진공 중에서 건조시켜 I-11.1 (77 mg)을 생성하였으며, 이것을 97°C에서 연화시키고, 약 105°C에서 용융시켰다. 이 물질은 도 5에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 제공하였다.

[0603] AM8.2를 사용하여, 유사한 절차를 사용하여 I-11.1의 거울상 이성질체인 화합물 I-11.2를 제조한다.

[0604]

[0605] 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 대신 적절한 벤조이미다졸 카르복실산을 사용하여, I-11.1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 하기에 열거된 화합물을 제조한다.



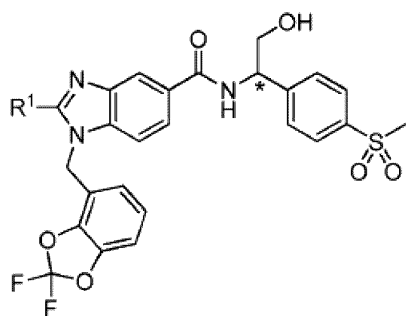


[0606]

화합물 번호	R¹	화합물 번호	R¹
I-12	c-Pr	I-16	Et
I-13	c-Bu	I-17	CHF₂
I-14	CF₂Me	I-18	1-플루오로사이클로프로필
I-15	2-테트라하이드로푸라닐	I-19	1-플루오로사이클로부틸

[0607]

[0608] 아민 AM7.1 및 AM7.2를 사용하여, 유사한 절차에 따라 하기 열거된 화합물을 제조한다.

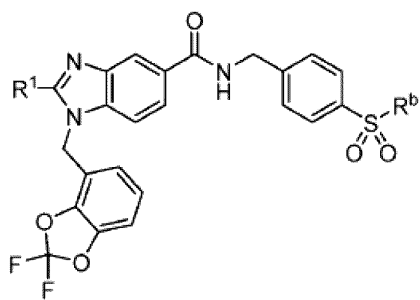


[0609]

화합물 번호	*	R¹	화합물 번호	*	R¹
I-20.1	R	CF₃	I-23.1	R	CF₂H
I-20.2	S	CF₃	I-23.2	S	CF₂H
I-21	R	c-Pr	I-24	R	1-플루오로사이클로프로필
I-22	R	c-Bu			

[0610]

[0611] 유사한 절차에 따라 하기 화합물을 제조한다.



[0612]

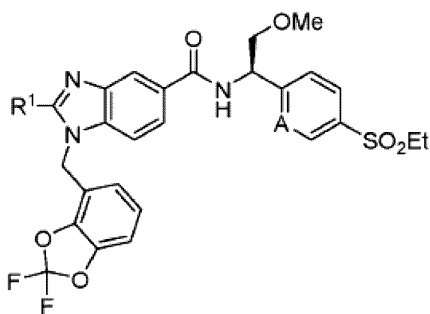
화합물 번호	R ¹	R ^b
I-25	CF ₃	Et
I-26	c-Pr	Et
I-27	1-플루오로사이클로프로필	Et
I-28	MeOCH ₂	Et
I-29	Et	Et
I-30	t-Bu	Et
I-31	i-Pr	Et
I-32	Me	Et
I-33	i-Bu	Et
I-34	c-Pr	Me
I-35	c-Pr	NHMe
I-36	c-Bu	Et
I-37	CF ₂ H	Et
I-38	CF ₂ Me	Et
I-39.1 ^a	(R)-2-테트라하이드로푸라닐	Et
I-39.2 ^a	(S)-2-테트라하이드로푸라닐	Et
I-40	1-플루오로사이클로프로필	Me
I-41	1-플루오로사이클로프로필	CH ₂ CH ₂ OH
I-42	1-플루오로사이클로프로필	NHMe
I-43	1-플루오로사이클로부틸	Et
I-44	CF ₂ H	CH ₂ CH ₂ OH
I-45	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
I-46	CF ₃	NHMe
I-47	c-Pr	CH ₂ CH ₂ OH
I-48	CF ₃	Me
I-49.1 ^b	MeOCHMe	Et
I-49.2 ^b	MeOCHMe	Et
I-50	CF ₂ H	Me
I-51	CF ₃	NH ₂
I-52	CF ₃	n-Pr
I-53	CF ₃	CH ₂ CO ₂ Me
I-54	MeOC(Me ₂)	Et
I-55	MeO	Et
I-56	cis-2-시아노사이클로프로필	Et
I-57	trans-2-시아노사이클로프로필	Et
I-58	trans-2-(MeO ₂ C)사이클로프로필	Et

^a 상응하는 키랄 테트라하이드로푸란-2-카르복실산으로부터 제조됨. 최종 생성물에서의 키랄 중심의 입체화학 완전성이 확인되지 않았다. ^b 이들 거울상 이성질체는 키랄 컬럼 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리하지 않았다.

[0613]

[0614]

유사한 절차에 따라 하기 화합물을 제조한다.

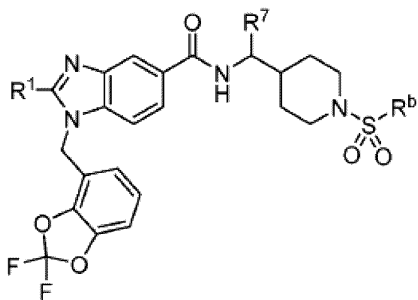


[0615]

화합물 번호	R ¹	A	화합물 번호	R ¹	A
I-59	CF ₃	CH	I-61	1-플루오로사이클로프로필	CH
I-60	c-Pr	CH	I-62	CF ₃	N

[0616]

[0617] 유사한 절차에 따라 하기 화합물을 제조한다.

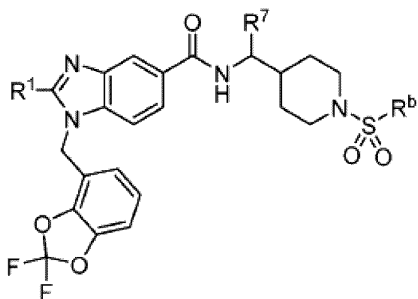


[0618]

화합물 번호	R ¹	R ^b	화합물 번호	R ¹	R ^b
I-63	CF ₃	Et	I-67	1-플루오로사이클로프로필	Et
I-64	c-Pr	Et	I-68	1-플루오로사이클로프로필	Me
I-65	c-Bu	Et	I-69	1-플루오로사이클로부틸	Et
I-66	CF ₂ Me	Et	I-70	CF ₃	Me

[0619]

[0620] 유사한 절차에 따라 하기 화합물을 제조한다.



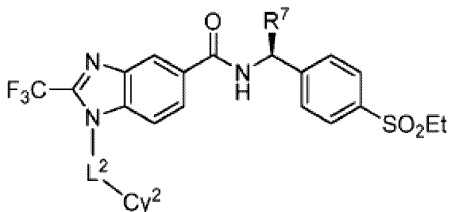
[0621]

화합물 번호	R ¹	R ⁷	R ^b
I-71	CF ₃	H	Me
I-72	c-Pr	H	Me
I-73	1-플루오로사이클로프로필	H	Me
I-74	CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ Me
I-75	CF ₃	H	CH ₂ CONHMe
I-76	CF ₃	CO ₂ Me	Me
I-77	CF ₃	H	NHMe
I-78	CF ₃	H	CH ₂ CONH ₂
I-79	c-Pr	H	CH ₂ CONHMe
I-164.1 ^a	CF ₃	CH ₂ OH	Me
I-164.2 ^a	CF ₃	CH ₂ OH	Me

^a 이들 이성질체는 키랄 컬럼 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리하지 않았다. 이들 이성질체의 입체화학 배치는 확립되지 않았다.

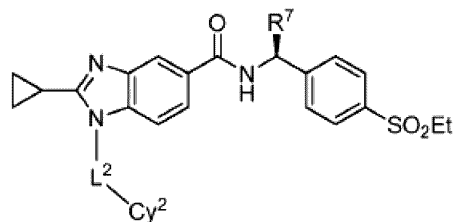
[0622]

[0623] 유사한 절차에 따라 하기 화합물을 제조한다.

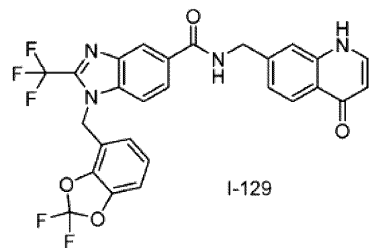
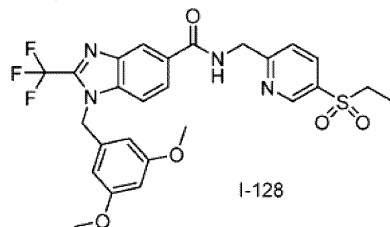
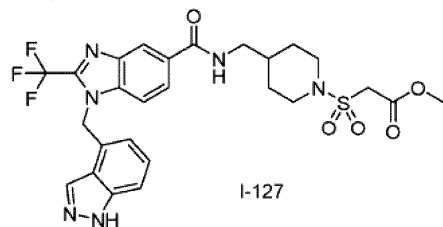
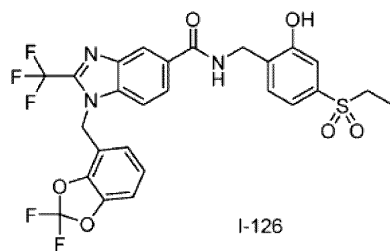
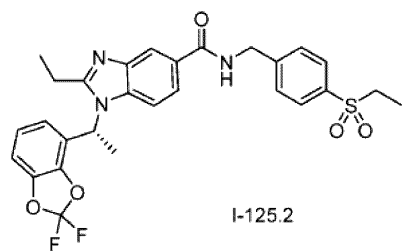
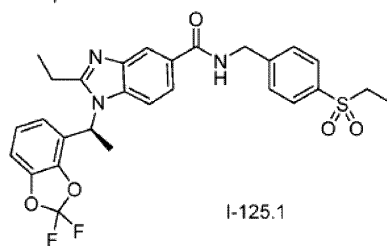
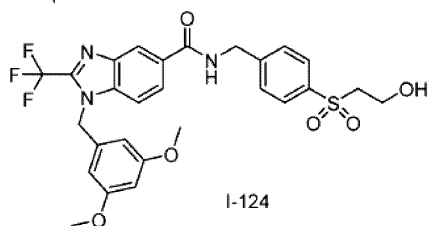
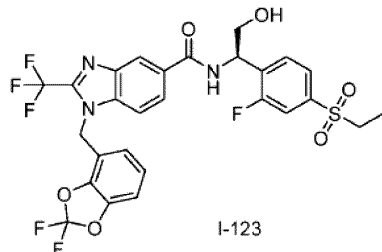
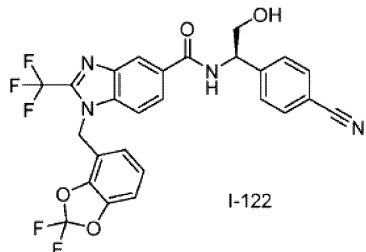
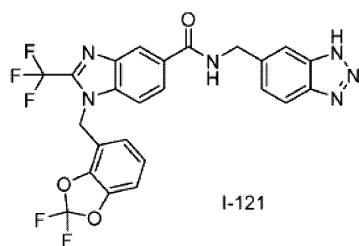
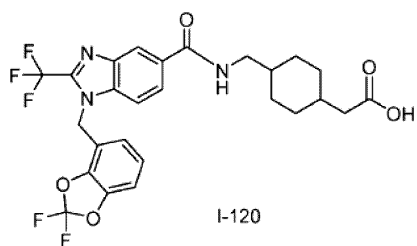


[0624]

화합물 번호	L ²	Cy ²	R ⁷
I-80	CH ₂	2,3-다이하이드로 7-벤조푸라닐	CH ₂ OH
I-81	CH ₂	벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일	CH ₂ OH
I-82	CH ₂	3,5-다이메톡시페닐	H
I-83	CH ₂	4-메톡시-3-시아노페닐	H
I-84	CH ₂	4-(트라이플루오로메톡시)페닐	H
I-85	CH ₂	4-시아노페닐	H
I-86	CH ₂	6,7-다이하이드로-5H-피콜로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3-일	H
I-87	CH ₂	2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일	H
I-88	CH ₂	3-메톡시페닐	H
I-89	CH ₂	2-메톡시-4-피리딜	H
I-90	CH ₂	3-시아노페닐	H
I-91	CH ₂	2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-4-일	H
I-92	c-Pr	3-시아노페닐	H
I-93.1	(S)-CHMe	3-시아노페닐	H
I-93.2	(R)-CHMe	3-시아노페닐	H
I-94	CH ₂	2-플루오로-5-시아노페닐	H
I-95	CH ₂	4-벤조푸라닐	H
I-96	CH ₂	2,3-다이하이드로-4-벤조푸라닐	H
I-97	CH ₂	4-인다졸릴	H
I-98	CH ₂	벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일	H
I-99	CH ₂	3-(메톡시카르보닐)페닐	H
I-100	CH ₂	1H-피콜로[2,3-c]피리딘-4-일	H



화합물 번호	L ²	Cy ²	R ⁷
I-101	CH ₂	2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일	CH ₂ OH
I-102	CH ₂	2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일	CH ₂ OH
I-103	CH ₂	3,5-다이메톡시페닐	H
I-104	CH ₂	4-(트라이플루오로메톡시)페닐	H
I-105	CH ₂	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일	H
I-106	CH ₂	2-(트라이플루오로메톡시)페닐	H
I-107	CH ₂	(3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일	H
I-108	CH ₂	(2R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일	H
I-109	CH ₂	3-(트라이플루오로메톡시)페닐	H
I-110	CH ₂	2-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐	H
I-111	CH ₂	1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일	H
I-112	CH ₂	3-시아노페닐	H
I-113	CH ₂	3-(다이플루오로메톡시)페닐	H
I-114	CH ₂	1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일	H
I-115	CH ₂	3-(트라이플루오로메톡시)-5-메톡시페닐	H
I-116	(S)-CHMe	2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일	H
I-117	CH ₂	6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리딘-3-일	H
I-118	CH ₂	2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일	H
I-119	CH ₂	2,3-다이메톡시페닐	H



[0628]

[0629]

[0630]

[0631]

[0632]

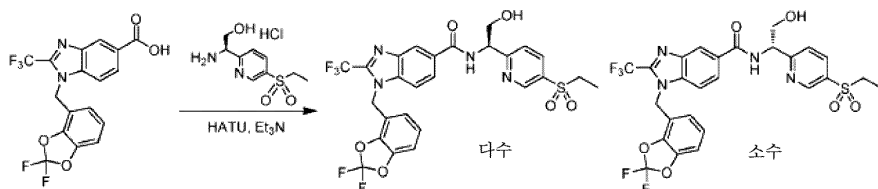
[0633]

실시예 3

(R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-130.1)

및

(S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-130.2)



[0634]

[0635]

무수 DCM (120 mL) 중 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (5.4 g, 13.5 mmol) 및 (R)-2-아미노-2-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)에탄올 HCl 염 (5.4 g, 20.2 mmol)의 혼합물에 Et₃N (8.2 g, 81.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물 용액을 0℃로 냉각시키고, HATU (6.7 g, 17.6 mmol)를 일부분씩 여러 번에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 추가 3.6 g의 배치(batch)와 배합하고, DCM (100 mL)으로 희석시키고, 물 (2 × 100 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc = 1/4로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 라세미 화합물 (12.4 g, 90%)을 생성하였다. 라세미 화합물을 SFC 분리(AD), 염기성 분취용 HPLC 분리에 의해 분리하고, 이어서 냉동-건조시켜, 백색 고체로서 (R)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-301.1, 6.73 g, 49%, EE = 99.54%) 및 (S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-130.2, 1.17 g, 9%, EE = 98.84%)를 생성하였다.

[0636]

SFC 분리 전: 이성질체 SFC t_R = 10분 크로마토그래피 (컬럼: AD-H; 방법명: AD_3_IPA_DEA_5_40_25ML, ee = 66%)에서 이성질체 SFC t_R = 4.83 및 5.37 분

[0637]

SFC 분리 조건:

[0638]

기기: Thar 80

[0639]

컬럼: AD 250 mm * 30 mm, 10 μm

[0640]

이동상: A: 초임계 CO₂, B: IPA (0.05% NH₃, H₂O), A:B = 70:30 (200 mL/min에서)

[0641]

컬럼 온도: 38℃

[0642]

노즐 압력: 100 Bar

[0643]

노즐 온도: 60℃

[0644]

증발기 온도: 20℃

[0645]

트리머 온도: 25℃

[0646]

파장: 220 nm

[0647]

화합물 번호 I-130.1 (6.73 g, 48.8%, EE = 99.54%) (백색 고체로서)

[0648]

LC-MS 방법 3 t_R = 0.729분, MS (ESI) m/z 613.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10-6.92 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.52-5.40 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 1H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.18 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 이성질체 SFC t_R = 10분 크로마토그래피 (컬럼: AD-3; 방법명:

[0649]

AD_3_IPA_DEA_5_40_25mL_10min.met, ee = 99.54%)에서 5.395분

[0650]

염기성 분취용 HPLC 방법:

[0651]

이동상 A: 0.05% NH₃ H₂O 용액을 함유하는 물

[0652] 이동상 B: MeCN

[0653] 유량: 120 mL/min.

[0654] 검출: UV 220 nm

[0655] 컬럼: Phenomenex Gemini 150 * 5 mm * 10 μ m

[0656] 컬럼 온도: 40℃

시간 (분)	%A	%B
0.00	62	38
19.00	32	68
19.20	0	100
21.00	0	100

[0657]

[0658] **화합물 번호 I-130.2** (1.17 g, 8.5%, EE = 98.84%) (백색 고체로서)

[0659] LC-MS 방법 3 t_R = 0.728분, MS (ESI) m/z 613.0 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 9.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.51-5.43 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.18 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 이성질체 SFC t_R = 10분 크로마토그래피 (컬럼: AD-3; 방법명: AD_3_IPA_DEA_5_40_25mL_10min.met, ee = 98.84%)에서 4.840분

[0660] **염기성 분취용 HPLC 방법:**

[0661] 이동상 A: 0.05% NH_3 H_2O 용액을 함유하는 물

[0662] 이동상 B: MeCN

[0663] 유량: 120 mL/min.

[0664] 검출: UV 220 nm

[0665] 컬럼: Gemini 150 * 25 5 μ m

[0666] 컬럼 온도: 40℃

시간 (분)	%A	%B
0.00	59	41
17.00	29	71
17.20	0	100
19.00	0	100

[0667]

[0668] MeCN (5 mL) 중 화합물 번호 I-130.1 (0.5 g)의 용액을, 그 용액이 유백색으로 될 때까지, 5% HCl 수용액 (약 20 mL)로 희석시키고, 드라이아이스/아세톤조 중에 즉시 냉동시켰다. 생성된 고체를 동결건조시켜, 황갈색 고체로서 I-130.1.HCl 염을 생성하였다. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 9.20 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.43 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.40 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

[0669] MeCN (0.25 mL) 중 동결건조된 I-130.1.HCl 염 (3 내지 5 mg)의 용액 내로의 에테르의 증기 확산에 의해 시드 결정을 얻었다.

[0670] MeCN (36 mL) 중 동결건조된 I-130.1.HCl 염 (1.80 g)의 용액을 Et_2O (12 mL)로 희석시키고, 시드 결정을 첨가하였다. 하룻밤 방치한 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 고진공 하에서 건조시켜, 백색 고체 (mp 139 내지 142℃)로서 I-130.1.HCl 염 (1.39 g) 을 생성하였다. 이 물질은 도 1에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 제공하였다.

[0671] 0.60 mm/2.5° 의 발산 슬릿을 갖는 Ni 필터를 통해 40 kV, 40 mA에서 Cu 방사선원으로 작동하는 Bruker D8

Advance X-선 회절계를 사용하여 XRPD 분석을 수행하였다.

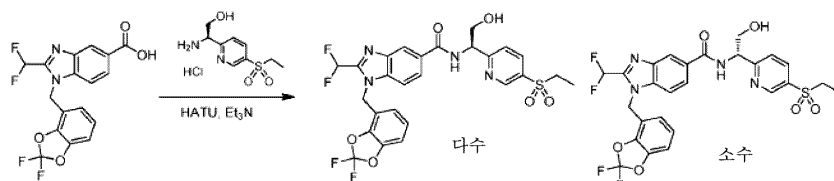
[0672] EtOAc (3 mL) 중 I-130.1 (0.30 g)의 유리 염기의 용액을 헥산 (7 mL)으로 희석시키고, 5일 동안 느슨하게 덮은 상태로 방치하였다. 여과하여 mp 149 내지 152℃의 고체 (224 mg)를 생성하였다. 이 물질은 도 2에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 제공하였다.

[0673] 실시예 4

[0674] (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-131.1)

[0675] 및

[0676] (*S*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-131.2)



[0677]

[0678] CH₂Cl₂ (350 mL) 중 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (8.5 g, 22.25 mmol) 및 Et₃N (6.7 g, 66.75 mmol)의 혼합물에 0℃에서 (*R*)-2-아미노-2-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)에탄올 HCl 염 (7.7 g, 28.83 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. HATU (10.1 g, 26.7 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 16℃에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 추가 13.2 g의 배치와 배합하고, 물 (3 × 300 mL) 및 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc = 1/4 내지 0/1로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, SFC (AD), 분취용 HPLC 분리에 의해 분리하고, 건조-동결시켜,

[0679] 백색 고체로서 (*R*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-131.1, 7.96 g, 28%, 중성 분취용 HPLC 분리) 및 (*S*)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이플루오로메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-131.2, 1.71 g, 6%, 염기성 분취용 HPLC 분리)를 생성하였다.

[0680] SFC 분리 전: 이성질체 SFC t_R = 3분 크로마토그래피 (컬럼: AD-H; 방법명: AD-H_3UM_4_40_4ML_3MIN.M, ee = 68%)에서 0.556 및 0.760분

[0681] SFC 분리 조건:

[0682] 기기: Thar 80

[0683] 컬럼: AD 250 mm × 30 mm, 10 μm

[0684] 이동상: A: 초임계 CO₂, B: IPA (0.05% NH₃, H₂O), A:B = 60:40 (200 mL/min에서)

[0685] 컬럼 온도: 38℃

[0686] 노즐 압력: 100 Bar

[0687] 노즐 온도: 60℃

[0688] 증발기 온도: 20℃

[0689] 트리머 온도: 25℃

[0690] 파장: 220 nm

[0691] **화합물 번호 I-131.1** (7.96 g, 25%) (백색 고체로서)

[0692] LC-MS 방법 3 t_R = 0.713분, MS (ESI) m/z 595.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.49-5.46 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 4.0, 11.6 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 이성질체 SFC t_R = 3분 크로마토그래피 (컬럼: AD-H; 방법명: AD-H_3UM_4_40_4ML_3MIN.M, ee = 99.47%)에서 0.814분

[0693] **중성 분취용 HPLC 방법:**

[0694] 이동상 A: 10 mM NH_4HCO_3 용액을 갖는 물

[0695] 이동상 B: MeCN

[0696] 유량: 120 mL/min.

[0697] 검출: UV 220 nm

[0698] 컬럼: Phenomenex Iuna C18 250 * 50 mm * 10 μ m

[0699] 컬럼 온도: 40°C

시간 (분)	%A	%B
0.00	77	23
21.00	38	62
24.00	0	100
30.00	0	100

[0700]

[0701] **화합물 번호 I-131.2** (1.71 g, 5%) (백색 고체로서)

[0702] LC-MS 방법 3 t_R = 0.719분, MS (ESI) m/z 595.0 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.49-5.45 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 이성질체 SFC t_R = 3분 크로마토그래피 (컬럼: AD-H; 방법명: AD-H_3UM_4_40_4ML_3MIN.M, ee = 95.60%)에서 0.577분

[0703] **염기성 분취용 HPLC 방법:**

[0704] 이동상 A: 0.05% NH_3 H_2O 용액을 함유하는 물

[0705] 이동상 B: MeCN

[0706] 유량: 110 mL/min.

[0707] 검출: UV 220 nm

[0708] 컬럼: Phenomenex Synergi Max-RP 250 * 50 mm * 10 μ m

[0709] 컬럼 온도: 40°C

시간 (분)	%A	%B
0.00	85	15
25.00	35	65
28.00	0	100
31.00	0	100

[0710]

[0711] MeCN (36 mL) 중 동결건조된 I-131.1.HCl 염 (2.03 g)의 용액을 Et_2O (12 mL)로 희석시키고, 시드 결정 I-130.1.HCl 염을 첨가하였다. 1주일에 걸쳐 방치한 후, 혼합물을 2주 동안 냉동기 내에 넣어두었다. 백색 고체

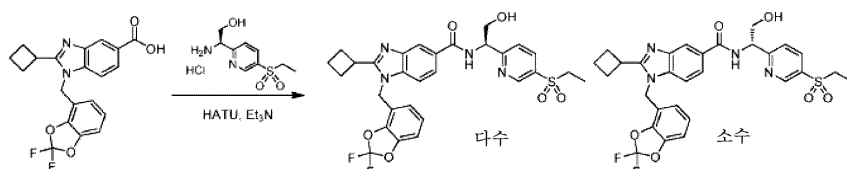
를 여과에 의해 수집하고, 고진공 하에서 건조시켜 I-131.1.HCl 염 (1.30 g, 129 내지 134℃)을 생성하였다. 이 물질은 도 6에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴을 제공하였다.

[0712] 실시예 5

(R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-132.1)

및

(S)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-132.2)



무수 CH_2Cl_2 (150 mL) 중 2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (3.6 g, 9.32 mmol)의 혼합물에 N_2 하에서 0℃에서 (R)-2-아미노-2-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)에탄올 HCl 염 (3.2 g, 12.0 mmol), Et_3N (2.83 g, 28 mmol) 및 HATU (4.6 g, 12.12 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 혼합물을 22℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. (추가 5.5 g의 배치와 함께) 혼합물에 물 (300 mL)을 첨가하고, CH_2Cl_2 (3 × 300 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 50:1$ 내지 25:1로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (11.72 g)를 생성하였으며, 이것을 SFC 분리 (셀룰로스-2)로 분리하여, 황색 고체로서 (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-132.1, 6.2 g + 2.4 g), 및 (S)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-132.2, 1.6 g)를 생성하였다.

I-132.1 (6.2 g)을 염기성 분취용 HPLC 분리로 정제하고, 건조-냉동시켜, 백색 고체로서 (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-132.1, 4.88 g, 35%)를 생성하였다.

I-132.2 (1.6 g)를 염기성 분취용 HPLC 분리로 정제하고, 건조-냉동시켜, 백색 고체로서 (S)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-132.2, 784 mg, 6%)를 생성하였다.

I-132.1 (2.4 g)을 HCl 분취용 HPLC 분리로 정제하고, 건조-냉동시켜, 백색 고체로서 (R)-2-사이클로부틸-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)-2-하이드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-132.1, 1.29 g, 9%)를 생성하였다.

SFC 분리 전: 이성질체 SFC $t_R = 12$ 분 크로마토그래피 (컬럼: 셀룰로스-2; 방법명: CELLULOSE-2_ETOH(DEA)_40_2_12 min.met, ee = 67.57%)에서 7.525 및 10.107분.

SFC 분리 조건:

기기: Berger MultiGram™ SFC, Mettler Toledo Co, Ltd

컬럼: C2 250 mm * 50 mm, 10 μm

이동상: A: 초임계 CO_2 , B: EtOH (0.05% NH_4OH), A:B = 60:40 (200 mL/min에서)

컬럼 온도: 40℃

[0727] 노즐 압력: 100 Bar

[0728] 노즐 온도: 60℃

[0729] 증발기 온도: 20℃

[0730] 트리머 온도: 25℃

[0731] 파장: 220 nm

[0732] **화합물 번호 I-132.1** (4.88 g, 유리 염기) (백색 고체로서)

[0733] LC-MS 방법 3 t_R = 0.649분, MS (ESI) m/z 599.1 $[M+H]^+$ 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07-7.97 (m, 2H), 7.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52-5.35 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.60-4.36 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 이성질체 SFC t_R = 14분 크로마토그래피 (컬럼: 셀룰로스-2; 방법명: CELLULOSE-2-ETOH(DEA)_40_2,5M-14min.met, ee = 99.66%)에서 10.480분.

[0734] **염기성 분취용 HPLC 방법**

[0735] 이동상 A: 물 (0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN

[0736] 이동상 B: CH_3CN

[0737] 유량: 150 mL/min.

[0738] 검출: UV 220 nm/254 nm

[0739] 컬럼: Phenomenex Synergi Max-RP 250 * 50 mm * 10 μm

[0740] 컬럼 온도: 30℃

시간 (분)	%A	%B
0.00	70	30
10.00	45	55
12.00	0	100
13.00	0	100

[0741]

[0742] EtOAc (3 mL) 중 I-132.1 (0.25 g)의 유리 염기의 용액을 헥산 (3 mL)으로 희석시키고, 느슨하게 덮은 상태로 방치하였다. 진공 하에서 여과 및 건조시켜, mp 96 내지 110℃의 고체로서 I-132.1 (177 mg)을 생성하였다. 이 물질은 도 7에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴을 제공하였다.

[0743] **화합물 번호 I-132.2** (0.784 g, 유리 염기) (백색 고체로서)

[0744] LC-MS 방법 3 t_R = 0.653분, MS (ESI) m/z 599.2 $[M+H]^+$ 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8.91 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52-5.41 (m, 1H), 5.35-5.20 (m, 2H), 5.15-4.93 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 3.6, 11.6 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.08 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.49-2.21 (m, 2H), 2.15-1.91 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 이성질체 SFC t_R = 13분 크로마토그래피 (컬럼: 셀룰로스-2; 방법명: CELLULOSE-2-ETOH(DEA)_40_2,5M-13min.met, ee = 95.17%)에서 7.466분.

[0745] **염기성 분취용 HPLC 방법**

[0746] 이동상 A: 물 (0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN

[0747] 이동상 B: CH_3CN

[0748] 유량: 25 mL/min.

[0749] 검출: UV 220 nm/254 nm

[0750] 컬럼: Phenomenex Gemini 150 * 5 mm * 10 μm

[0751] 컬럼 온도: 30℃

시간 (분)	%A	%B
0.00	59	41
10.00	29	71
12.00	0	100
13.00	0	100

[0752]

[0753] **화합물 번호 I-132.1** (1.29 g, HCl 염) (백색 고체로서)

[0754] LC-MS 방법 3 t_R = 0.663분, MS (ESI) m/z 599.1 $[M+H]^+$ 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 9.05 (s, 1H), 8.43-8.36 (m, 1H), 8.35-8.22 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83-7.22 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.66-2.51 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 이성질체 SFC t_R = 13분 크로마토그래피 (컬럼: 셀룰로스-2; 방법명: CELLULOSE-2-ETOH(DEA)_40_2,5M-13min.met, ee = 99.77%)에서 9.673분.

[0755] **HCl 분취용 HPLC 방법**

[0756] 이동상 A: 물 (0.05% HCl)-ACN

[0757] 이동상 B: CH_3CN

[0758] 유량: 120 mL/min.

[0759] 검출: UV 220 nm/254 nm

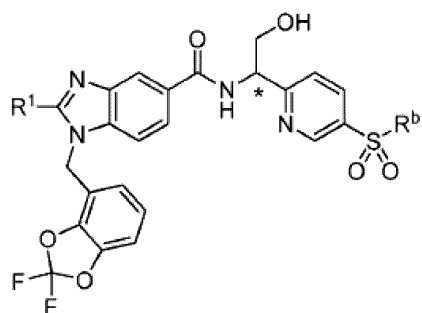
[0760] 컬럼: Phenomenex Synergi Max-RP 250 * 50 mm * 10 μm

[0761] 컬럼 온도: 30℃

시간 (분)	%A	%B
0.00	95	5
10.00	60	40
12.00	0	100
13.00	0	100

[0762]

[0763] 실시예 3, 실시예 4 및 실시예 5에서와 유사한 절차를 사용하여 하기 화합물을 제조한다.



[0764]

화합물 번호	R ¹	*	R ^b
I-133.1	c-Pr	R	Et
I-133.2	c-Pr	S	Et
I-134.1	1-플루오로사이클로프로필	R	Et
I-134.2	1-플루오로사이클로프로필	S	Et
I-135	CF ₃	R	Me

[0765]

[0766] **실시예 6**

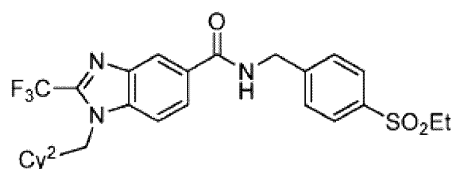
[0767] N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(2-플루오로-3-메톡시벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-136)

[0768]

[0769] TFA (2 mL) 중 3-아미노-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-4-((2-플루오로-3-메톡시벤질)아미노)벤즈아미드 (16.5 mg, mol)의 용액을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 농축 후에, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여, 오일로서 표제 화합물 (6 mg, 31%)을 생성하였다. ¹H NMR (d₄-MeOH) δ 1.20 (s, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.34-6.42 (m, 1H), 6.96-7.10 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.88 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.38 (s, 1H). LC-MS 방법 1 t_R = 1.63분, m/z = 550.

[0770] 유사한 절차를 사용하여 하기 화합물을 제조한다.

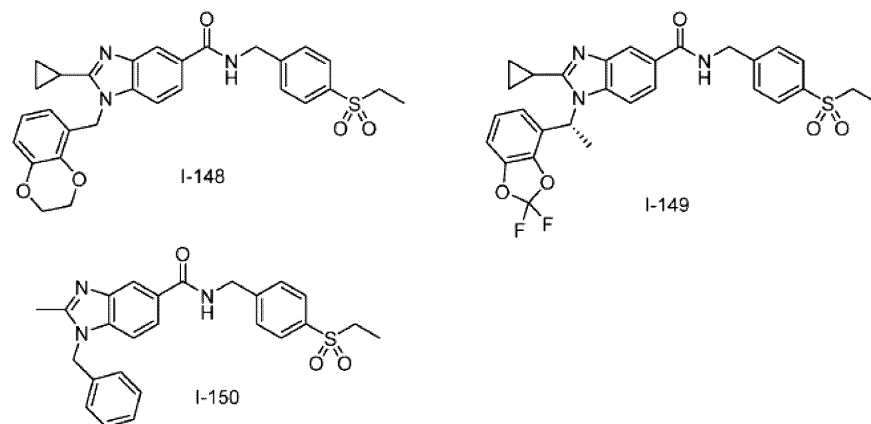
[0771]



화합물 번호	Cy ²
I-137	1-메틸-1H-인다졸-7-일
I-138	4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일
I-139	2-메틸-2H-인다졸-7-일
I-140	1,2-다이메틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-일
I-141	1-메틸-1H-인다졸-4-일
I-142	1H-인다졸-7-일
I-143	2-메틸-2H-인다졸-4-일
I-144	6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리딘-3-일
I-145 ^a	1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일
I-146	1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일
I-147	벤조[d]옥사졸-4-일

^a 조 생성물을 Boc₂O로 처리하여 Boc 기를 재도입하였다.

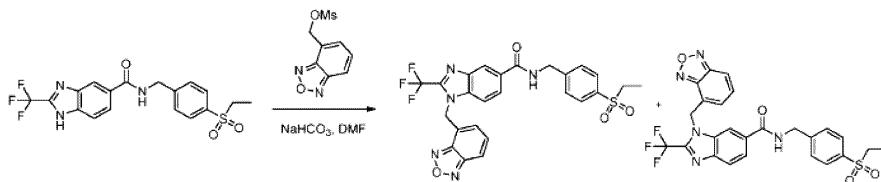
[0773] 유사한 절차에 의해 하기 화합물을 제조한다.



[0774]

[0775] 실시예 7

[0776] 1-(벤조[c][1,2,5]옥사다리아졸-4-일메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-151)



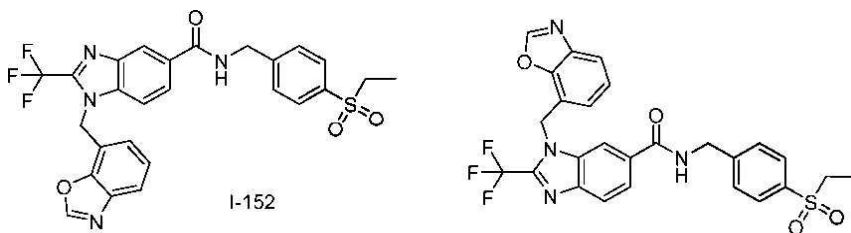
[0777]

[0778]

N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (37 mg, 90 μ mol), 벤조[c][1,2,5]옥사다리아졸-4-일메틸 메탄설포네이트 (31 mg, 135 μ mol), 분말형 NaHCO_3 (23 mg, 0.27 mmol) 및 건성 DMF (2 mL)의 교반된 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (90 mL)로 희석시키고, 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거하여 오일 (111 mg)을 남겼으며, 이것을 분취용 HPLC로 정제하여, 도시된 위치이성질체와의 1:1 혼합물로서 표제 화합물을 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.56분, m/z = 545.

[0779]

유사한 절차에 의해, 또한 위치이성질체들의 혼합물로서, 하기 화합물을 제조한다.



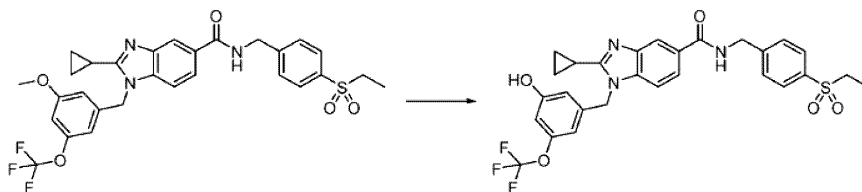
[0780]

[0781]

실시예 8

[0782]

2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(3-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-153)



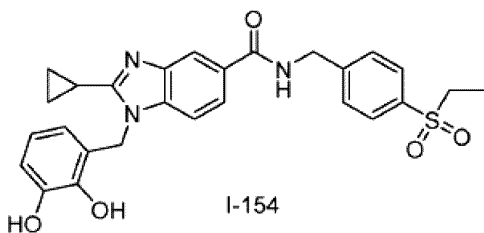
[0783]

[0784]

CH_2Cl_2 (2 mL) 중 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(3-메톡시-5-(트라이플루오로메톡시)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (28 mg, 48 μ mol)의 교반된 병행 용액에 CH_2Cl_2 중 1 M BBr_3 (0.25 mL, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 하룻밤 교반하고, MeOH (5 mL)로 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여, TFA 염으로서 2-사이클로프로필-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(3-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (11 mg, 40%)를 생성하였다. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 6.57-6.65 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.37-2.47 (m, 1H), 1.25-1.45 (m, 4H), 1.13 (t, 3H). LC-MS 방법 1 t_R = 1.26분, m/z = 574.

[0785]

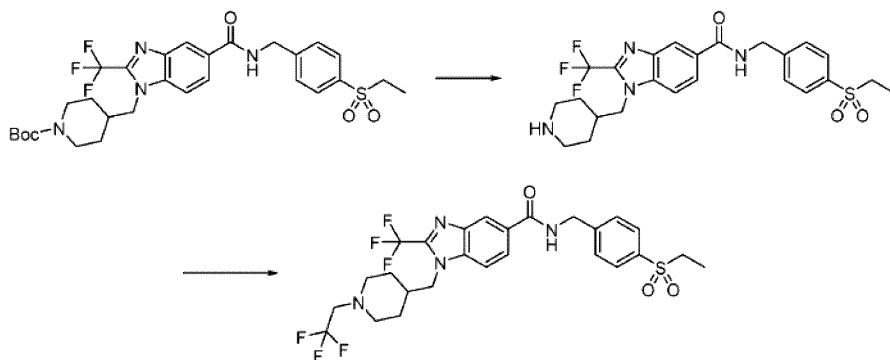
유사한 절차를 사용하여 화합물 번호 I-119로부터 하기 화합물을 제조한다:



[0786]

실시예 9

N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-155)



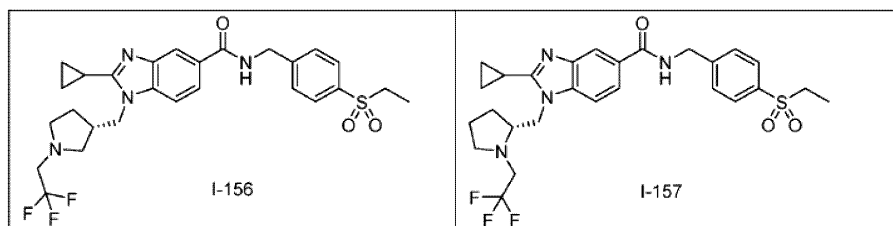
단계 1

4:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (5 mL) 중 *tert*-부틸 4-((5-((4-(에틸설포닐)벤질)카르바모일)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (42 mg, 69 μmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켜, TFA 염 (53 mg, 정량적)으로서 조 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(피페리딘-4-일메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드를 남겼다. LC-MS 방법 1 t_R = 0.74분, m/z = 509.

단계 2

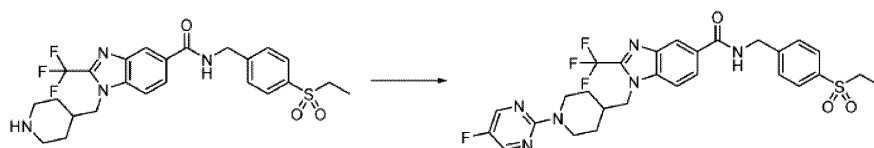
MeCN (1 mL) 중 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(피페리딘-4-일메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 TFA 염 (18 mg, 29 μmol) 및 *i*-Pr₂NEt (21 μL , 0.12 mmol)의 교반된 용액에 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트 (5 μL , 35 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 분취용 HPLC로 정제하여, TFA 염 (8 mg, 39%)으로서 표제 화합물을 생성하였다. ¹H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.82-7.95 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.19 (q, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.15-2.30 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 2H), 1.18 (t, 3H). LC-MS 방법 1 t_R = 1.26분, m/z = 591.

유사한 절차를 사용하여 하기 화합물을 제조한다.



실시예 10

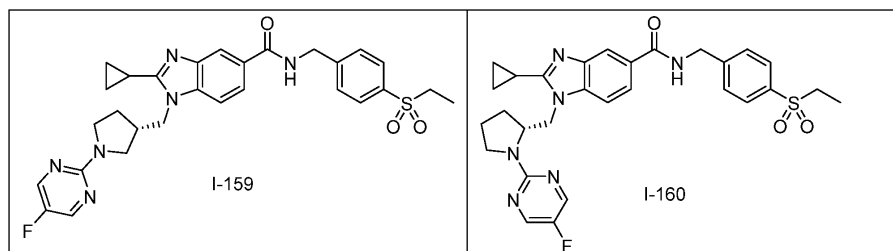
N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-((1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-158)



MeCN (1 mL) 중 N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1-(피페리딘-4-일메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-

카르복스아미드 TFA 염 (18 mg, 29 μmol), 2-클로로-5-플루오로피리미딘(11.5 mg, 86 μmol) 및 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (21 μL , 0.12 mmol)의 용액을 100°C에서 3시간 동안 전자레인지 내에서 가열하였다. 분취용 HPLC를 수행하여, TFA 염 (5 mg, 23%)으로서 표제 화합물을 생성하였다. ^1H NMR (CD_3OD , 400 Mhz) δ 8.40 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.86-7.98 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 3.15-3.40 (m, 4H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.28-2.42 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.25 (t, 3H). LC-MS 방법 1 t_R = 1.54분, m/z = 605.

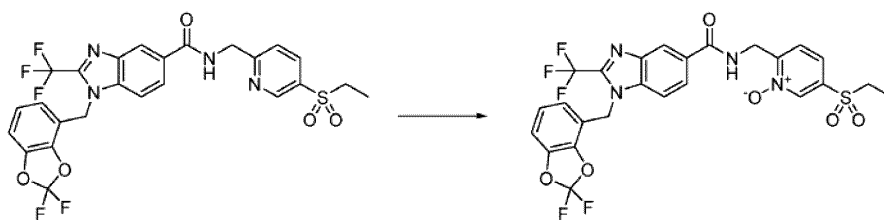
[0800] 유사한 절차를 사용하여 하기 화합물을 제조한다.



[0801]

[0802] 실시예 11

[0803] 2-((1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미도)메틸)-5-(에틸설포닐)피리딘 1-옥사이드 (I-161)

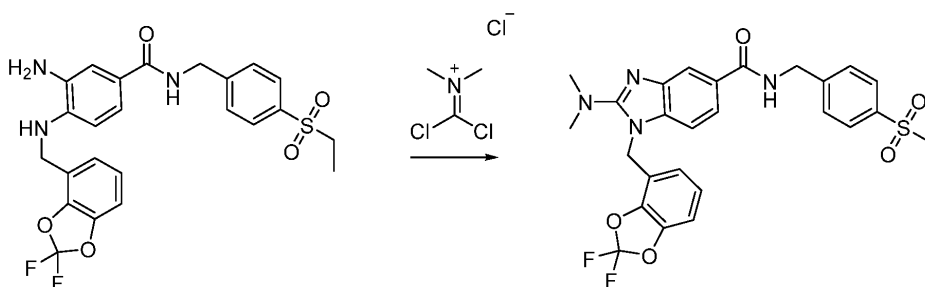


[0804]

[0805] CH_2Cl_2 (2 mL) 중 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((5-(에틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (28 mg, 49 μmol)의 교반된 용액에 m-CPBA (16 mg, 65 μmol ; 70% 순도로 추정됨)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (5.6 mg, 19%)을 생성하였다. ^1H NMR (CD_3OD , 400 Mhz) δ 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.35 (q, 2H), 1.25 (t, 3H). LC-MS 방법 1 t_R = 1.43분, m/z = 599. 출발 물질 (14 mg, 50%)을 또한 회수하였다.

[0806] 실시예 12

[0807] 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(다이메틸아미노)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-162)



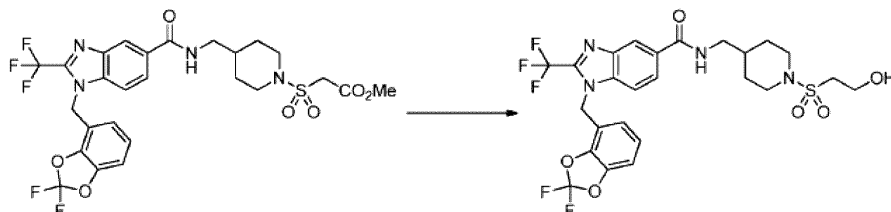
[0808]

[0809] 3-아미노-4-(((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)벤즈아미드 (52 mg, 0.1 mmol), 포스겐 이미늄 클로라이드 (34 mg, 0.21 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.3 mL, 1.7 mmol) 및 1,2-다이

클로로에탄 (1 mL)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (90 mL)로 희석시키고, 물 (10 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 오일 (50 mg)을 남겼다. 분취용 HPLC를 수행하여, 오일로서 표제 화합물 (5 mg, 7%)을 생성하였다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.15-7.27 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.18 (q, 2H), 1.20 (t, 3H). LC-MS 방법 1 t_R = 1.30분, m/z = 557.

[0810] 실시예 13

[0811] 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((1-((2-하이드록시에틸)설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-163)



[0812] MeOH (1 mL) 중 메틸 2-((4-((1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드)메틸)피페리딘-1-일)설포닐)아세테이트 (화합물 번호 I-74, 25 mg, 0.0396 mmol)의 혼합물에 NaBH₄ (8 mg, 0.1978 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 생성물의 63%가 관찰되었음을 보여주었다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액 (15 mL)으로 킨칭하고, EtOAc (3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂/아세톤 = 2/1을 사용하는 분취용 TLC 및 염기성 분취용 HPLC 분리에서 정제하고, 직접 냉동 건조시켜, 백색 고체로서 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((1-((2-하이드록시에틸)설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-163, 9.90 mg, 41%)를 생성하였다. LC-MS 방법 3 t_R = 0.731분, MS (ESI) m/z 605.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.83 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.90-2.75 (m, 3H), 1.93-1.81 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 2H).

[0814] 염기성 분취용 HPLC 방법:

[0815] 이동상 A: 0.05% 암모니아 용액을 함유하는 물

[0816] 이동상 B: MeCN

[0817] 유량: 25 mL/min.

[0818] 검출: UV 220 nm

[0819] 컬럼: Gemini 150 * 25 5 u

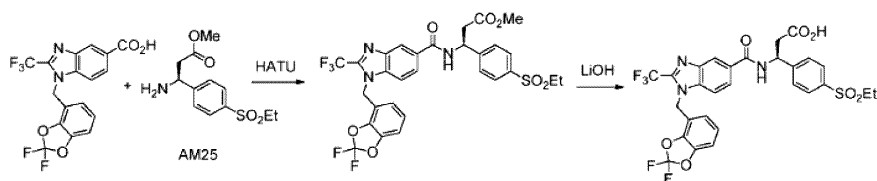
[0820] 컬럼 온도: 40°C

시간 (분)	%A	%B
0.00	65	35
10.00	35	65
10.20	0	100
12.00	0	100

[0822] 실시예 14

[0823] (S)-3-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-

5-카르복스아미도)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판산 (I-165)



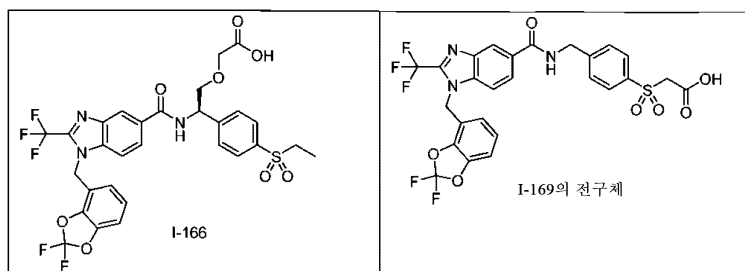
단계 1

실시예 2에 기재된 것과 유사한 조건에 따라 메틸 (S)-3-(1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미도)-3-(4-(에틸설포닐)페닐)프로판산에이트를 제조한다.

단계 2

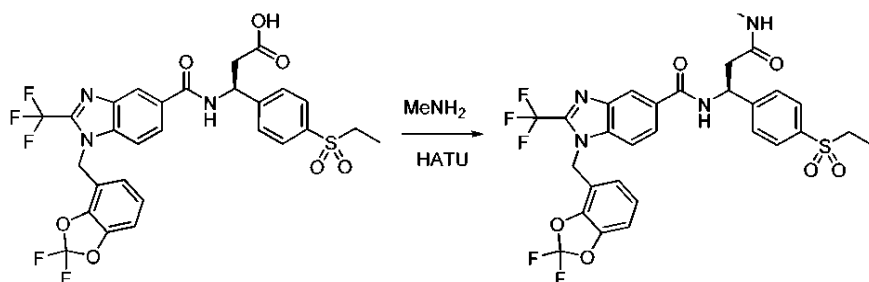
I-165를 생성하기 위한 메틸 에스테르의 가수분해를 제조예 21, 단계 2에 기재된 것과 유사한 조건 하에서 수행한다. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.55-5.41 (m, 3H), 4.85-4.70 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

유사한 절차에 따라 하기에 나타난 화합물을 제조한다.



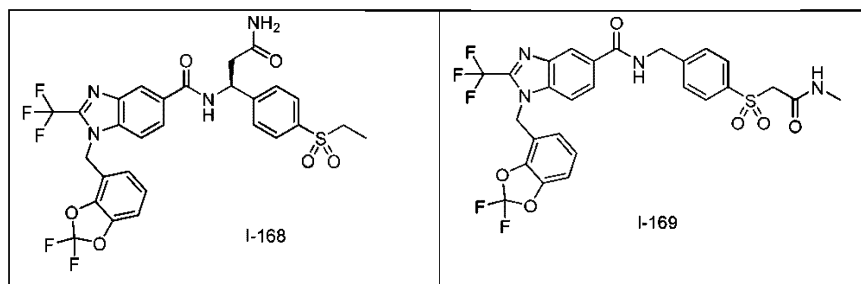
실시예 15

(S)-1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(1-(4-(에틸설포닐)페닐)-3-(메틸아미노)-3-옥소프로필)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (I-167)



실시예 2와 유사한 절차에 따라 I-165로부터 표제 화합물을 제조한다. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 9.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.57-5.51 (m, 2H), 3.09 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 4.8, 14.4 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 (dd, J = 4.4, 14.8 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

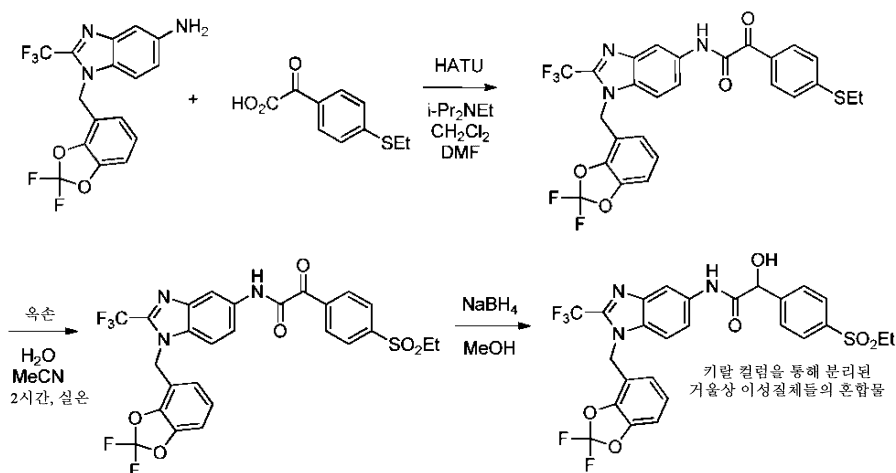
[0835] 유사한 절차에 의해 하기 화합물을 제조한다.



[0836]

[0837] 실시예 16

[0838] N-(1-((2,2-다이하플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(에틸설포닐)페닐)-2-하이드록시아세트아미드 (I-170)



[0839]

[0840] 단계 1

[0841] 실시예 1에서와 유사한 절차에 따랐다. LC-MS 방법 1 t_R = 2.03분, m/z = 564 (M+H).

[0842] 단계 2

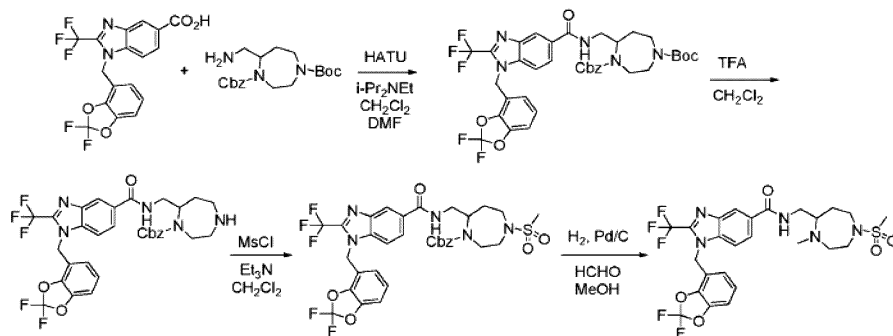
[0843] 1:1 MeCN/H₂O 중 티오에테르의 0.05 M 용액을 촉매 (3 eq)으로 처리하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 수성 잔류물을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 조 설분을 남겼다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.79분, m/z = 596 (M+H).

[0844] 단계 3

[0845] 실시예 13에서와 유사한 절차에 따라 I-170을 생성하였다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.20 (q, 2H), 1.30 (t, 3H). 거울상 이성질체 (I-170.1 및 I-170.2)를 키랄 컬럼 상에서의 크로마토그래피로 분리하였다.

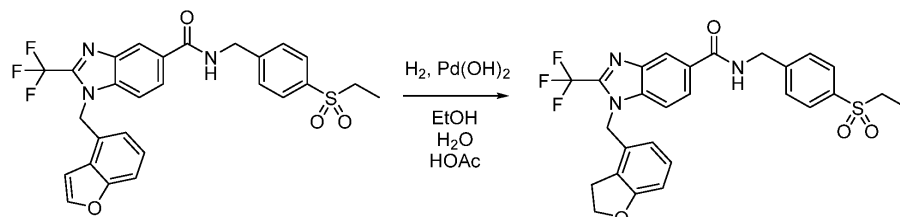
[0846] 실시예 17

[0847] 1-((2,2-다이하플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-((4-메틸-1-(메틸설포닐)-1,4-다이아제판-5-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드 (I-171)



실시예 18

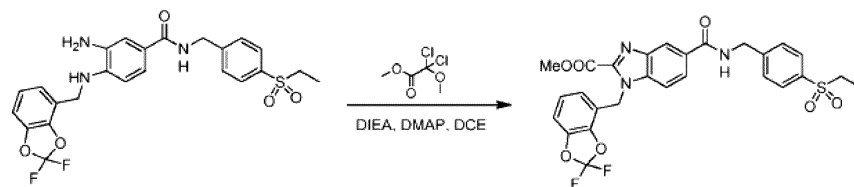
1-((2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)메틸)-N-(4-(에틸설포닐)벤질)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-172)



4:2:1 EtOH/H₂O/HOAc (3.5 mL) 중 용액 I-95 (8 mg)를 Pd(OH)₂ (촉매량)의 존재 하에서 H₂ (1 atm, 별분) 하에서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 분취용 HPLC를 수행하여 표제 화합물 (1.1 mg)을 생성하였다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 6.19 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.73 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 3.19 (q, 2H), 3.05 (t, 2H), 1.20 (t, 3H).

실시예 19

메틸 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-5-((4-(에틸설포닐)벤질)카르바모일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카르복실레이트 (I-173)



단계 1

DCE (4 mL) 중 3-아미노-4-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)아미노-N-(4-(에틸설포닐)벤질)벤즈아미드 (47 mg, 0.093 mmol), DIPEA (72 mg, 0.56 mmol) 및 DMAP (5.7 mg, 0.047 mmol)의 혼합물에 18 °C에서 메틸 2,2-다이클로로-2-메톡시아세테이트 (48 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 18°C에서 0.5시간 동안, 40°C에서 1시간 동안 그리고 60°C에서 0.5시간 동안 교반한 후에, LC-MS는 대부분이 생성물이었음을 보여주었다. 혼합물을 H₂O (25 mL) 및 DCM (30 mL)으로 희석시켰다. 분배 후에, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시키고, 중성 분취용 HPLC 분리로 정제하고, 냉동 건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물 (11.60 mg, 23%)을 생성하였다.

LC-MS 방법 3 t_R = 0.725분, MS (ESI) m/z 572.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.70-6.69 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.11 (q, J

= 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0859] 중성 분취용 HPLC 방법:

[0860] 이동상 A: 10 mM NH_4HCO_3 용액을 함유하는 물

[0861] 이동상 B: CH_3CN

[0862] 유량: 22 mL/min.

[0863] 검출: UV 220 nm/254 nm

[0864] 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10 μm

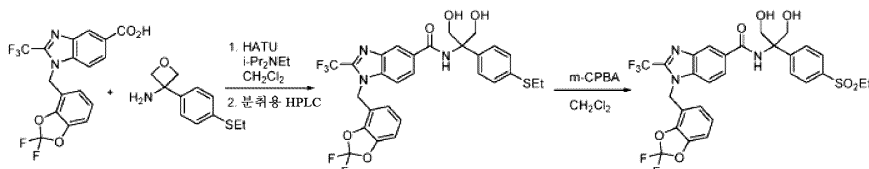
[0865] 컬럼 온도: 30 $^\circ\text{C}$

시간 (분)	%A	%B
0.00	62	38
12.00	32	68
12.20	0	100
14.50	0	100

[0866]

[0867] 실시예 20

[0868] 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-(4-(에틸설포닐)페닐)-1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (I-174)



[0869]

[0870] 단계 1

[0871] CH_2Cl_2 (5 mL) 중 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (137 mg, 0.34 mmol), 3-(4-(에틸티오)페닐)옥세탄-3-아민 HCl 염 (126 mg, 0.51 mmol) 및 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.25 mL, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 고체 HATU (0.26 g, 0.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, EtOAc (90 mL)로 희석시키고, 5% HCl 수용액 (10 mL), 포화 NaHCO_3 수용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거하여 오일 (570 mg)을 남겼다. 헥산 중 0 내지 100% EtOAc 구배로 용리되는 12 g 실리카 카트리지 상에서의 크로마토그래피를 수행하여 오일 (142 mg)을 생성하였다. 이 오일의 23 mg 분량을 분취용 HPLC (H_2O 중 MeCN 구배, 0.1% TFA)로 정제하여, 고체로서 조 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-(4-(에틸티오)페닐)-1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (16 mg)를 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.26분, m/z = 610.

[0872] 단계 2

[0873] CH_2Cl_2 (2 mL) 중 조 1-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸)-N-(2-(4-(에틸티오)페닐)-1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (16 mg, 26 μmol)의 교반된 병행 용액에 m-CPBA (77% 순도 이하, 12 mg, 53 μmol 이하)를 첨가하였다. 혼합물을 빙조 내에서 1시간 동안 교반하고, m-CPBA의 제2 분취량 (77% 이하, 16 mg, 70 μmol 이하)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2 (40 mL)로 희석시키고, 1 M NaOH 수용액 (5 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켜 오일 (19 mg)을 남겼다. 분취용 HPLC를 수행하여, 오일로서 표제 화합물 (10 mg, 59%)을 생성하였다. LC-MS 방법 1 t_R = 1.11분, m/z = 642. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.43 (s, 1H), 8.02-8.08 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.0 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.15

(d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.21 (q, 2H), 1.16 (t, 3H).

[0874]

LC-MS 데이터

화합물 번호	LC-MS 방법	t _R (분)	m/z
I-1	1	1.80	582 (M+H)
I-2	1	1.71	568 (M+H)
I-3	1	1.64	598 (M+H)
I-4	1	1.68	612 (M+H)
I-5	3	0.782	582.9 (M+H)
I-6	1	1.83	515 (M+H)
I-7	1	1.86	576 (M+H)
I-8	1	1.69	548 (M+H)
I-9	1	1.28	554 (M+H)
I-10	2	1.134	575.1 (M+H)
I-11.1	3	0.77	612.0 (M+H)
I-11.2	1	1.63	612 (M+H)
I-12	1	1.10	584 (M+H)
I-13	1	1.31	598 (M+H)
I-14	1	1.62	608 (M+H)
I-15	1	1.07	573 (M+H)
I-16	1	1.23	572 (M+H)
I-17	3	0.73	593.9 (M+H)
I-18	1	1.55	602 (M+H)
I-19	1	1.61	616 (M+H)
I-20.1	3	0.745	597.9 (M+H)
I-20.2	3	0.747	597.8 (M+H)
I-21	3	0.628	570.0 (M+H)
I-22	3	0.776	584.1 (M+H)
I-23.1	3	0.715	579.9 (M+H)
I-23.2	3	0.719	579.9 (M+H)
I-24	3	0.734	587.9 (M+H)
I-25	2	1.25	582.0 (M+H)
I-26	1	1.19	554 (M+H)
I-27	1	1.49	572 (M+H)
I-28	1	1.47	558 (M+H)
I-29	1	1.11	542 (M+H)
I-30	1	1.28	570 (M+H)
I-31	1	1.20	556 (M+H)
I-32	1	1.06	528 (M+H)
I-33	1	1.25	570 (M+H)
I-34	1	1.14	540 (M+H)
I-35	1	1.16	555 (M+H)
I-36	1	1.24	568 (M+H)
I-37	1	1.62	564 (M+H)
I-38	1	1.71	578 (M+H)
I-39.1	1	1.57	584 (M+H)
I-39.2	1	1.52	584 (M+H)
I-40	1	1.71	558 (M+H)
I-41	1	1.54	588 (M+H)
I-42	1	1.62	573 (M+H)
I-43	1	1.67	586 (M+H)
I-44	1	1.43	614 (M+H)
I-45	1	1.70	598 (M+H)
I-46	1	1.60	583 (M+H)
I-47	1	1.27	570 (M+H)
I-48	3	0.893	568.0 (M+H)

[0875]

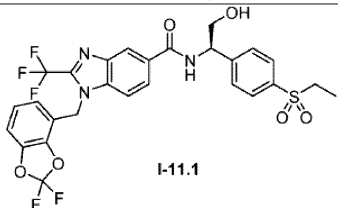
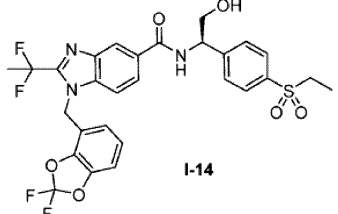
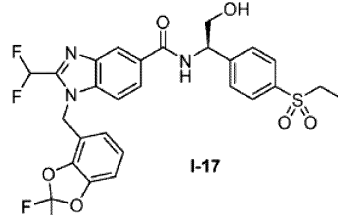
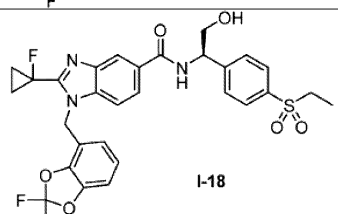
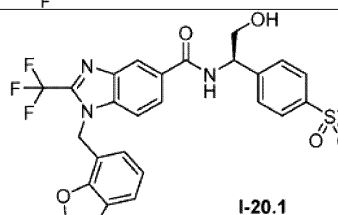
I-49.1	3	0.695	572.0 (M+H)
I-49.2	3	0.695	572.0 (M+H)
I-50	3	0.740	549.9 (M+H)
I-51	3	0.758	569.1 (M+H)
I-52	3	0.79	596.0 (M+H)
I-53	3	0.793	625.8 (M+H)
I-54	3	0.758	586.0 (M+H)
I-55	1	1.54	544 (M+H)
I-56	1	1.30	579 (M+H)
I-57	1	1.36	579 (M+H)
I-58	1	1.36	612 (M+H)
I-59	3	0.917	626.0 (M+H)
I-60	3	0.692	597.9 (M+H)
I-61	3	0.790	615.9 (M+H)
I-62	2	1.128	627.1 (M+H)
I-63	1	1.64	583 (M+H)
I-64	1	1.12	555 (M+H)
I-65	1	1.18	569 (M+H)
I-66	1	1.65	579 (M+H)
I-67	1	1.56	573 (M+H)
I-68	1	1.5	559 (M+H)
I-69	1	1.65	587 (M+H)
I-70	3	0.737	569.0 (M+H)
I-71	3	0.764	574.9 (M+H)
I-72	1	1.11	547 (M+H)
I-73	1	1.65	565 (M+H)
I-74	3	0.773	633.0 (M+H)
I-75	3	0.753	632.0 (M+H)
I-76	3	0.776	632.9 (M+H)
I-77	3	0.763	590.0 (M+H)
I-78	3	0.865	618.1 (M+H)
I-79	3	0.678	604.1 (M+H)
I-80	1	1.66	574 (M+H)
I-81	3	0.842	576.0 (M+H)
I-82	1	1.46	562.2 (M+H)
I-83	1	1.62	557 (M+H)
I-84	1	1.59	586 (M+H)
I-85	1	1.35	527 (M+H)
I-86	1	0.94	533 (M+H)
I-87	1	0.78	560 (M+H)
I-88	1	1.45	532 (M+H)
I-89	1	1.31	533 (M+H)
I-90	1	1.35	527 (M+H)
I-91	1	1.18	569 (M+H)
I-92	1	1.43	553 (M+H)
I-93.1	1	1.41	541 (M+H)
I-93.2	1	1.59	542 (M+H)
I-94	1	1.55	545 (M+H)
I-95	1	1.63	542 (M+H)
I-96	1	1.75	544 (M+H)
I-97	1	1.40	542 (M+H)
I-98	3	0.754	546.0 (M+H)
I-99	3	0.728	560.0 (M+H)
I-100	1	0.79	542 (M+H)
I-101	1	1.34	574 (M+H)
I-102	1	1.05	546 (M+H)

[0876]

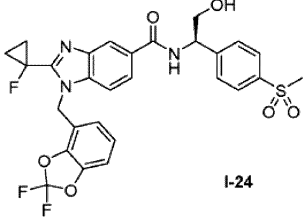
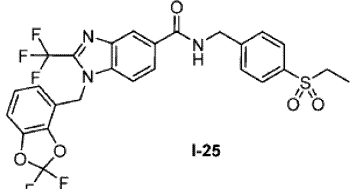
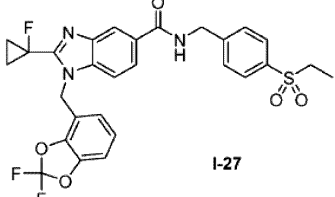
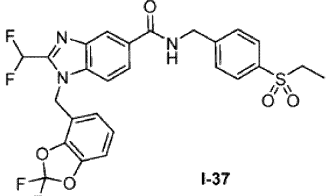
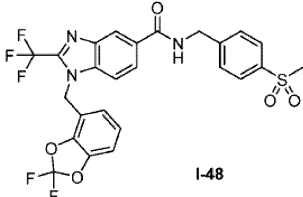
I-103	1	1.05	534.5 (M+H)
I-104	1	1.22	558 (M+H)
I-105	1	1.17	554 (M+H)
I-106	1	1.21	558 (M+H)
I-107	1	1.03	567 (M+H)
I-108	1	1.00	567 (M+H)
I-109	1	1.22	558 (M+H)
I-110	1	1.23	572 (M+H)
I-111	1	0.89	546 (M+H)
I-112	1	0.99	499 (M+H)
I-113	1	1.11	540 (M+H)
I-114	1	0.94	546 (M+H)
I-115	1	1.25	588 (M+H)
I-116	1	1.21	568 (M+H)
I-117	1	1.45	586 (M+H)
I-118	1	1.39	544 (M+H)
I-119	1	1.09	534 (M+H)
I-120	3	0.9	554.1 (M+H)
I-121	1	1.57	531 (M+H)
I-122	1	1.60	545 (M+H)
I-123	3	0.89	629.9 (M+H)
I-124	1	1.34	578.3 (M+H)
I-125.1	1	1.13	556 (M+H)
I-125.2	1	1.13	556 (M+H)
I-126	1	1.66	598 (M+H)
I-127	3	0.663	593.0 (M+H)
I-128	1	1.39	563.3 (M+H)
I-129	1	1.48	557 (M+H)
I-130.1	3	0.729	613.0 (M+H)
I-130.2	3	0.754	612.9 (M+H)
I-131.1	3	0.713	595.1 (M+H)
I-131.2	3	0.704	595.0 (M+H)
I-132.1	3	0.649	599.1 (M+H)
I-132.2	3	0.653	599.2 (M+H)
I-133.1	3	0.660	584.9 (M+H)
I-133.2	3	0.664	584.9 (M+H)
I-134.1	3	0.846	603.0 (M+H)
I-134.2	3	0.846	603.0 (M+H)
I-135	3	0.865	599.0 (M+H)
I-136	1	1.63	550 (M+H)
I-137	1	1.67	556 (M+H)
I-138	1	1.66	586 (M+H)
I-139	1	1.42	556 (M+H)
I-140	1	0.93	570 (M+H)
I-141	1	1.44	556 (M+H)
I-142	1	1.33	542 (M+H)
I-143	1	1.30	556 (M+H)
I-144	1	1.33	601 (M+H)
I-145	1	0.98	553 (M-56+H)
I-146	1	1.09	533 (M+H)
I-147	1	1.51	543 (M+H)
I-148	1	1.01	532 (M+H)
I-149	1	1.20	568 (M+H)
I-150	3	0.730	448.2 (M+H)
I-151	1	1.56	544 (M+H)
I-152	1	1.48	543 (M+H)

I-153	1	1.26	574 (M+H)
I-154	1	1.05	506 (M+H)
I-155	1	1.26	591 (M+H)
I-156	1	0.88	549 (M+H)
I-157	1	1.03	549 (M+H)
I-158	1	1.54	605 (M+H)
I-159	1	0.93	563 (M+H)
I-160	1	0.95	563 (M+H)
I-161	1	1.43	599 (M+H)
I-162	1	1.30	557 (M+H)
I-163	3	0.731	605.0 (M+H)
I-164.1	3	0.732	604.9 (M+H)
I-164.2	3	0.732	604.9 (M+H)
I-165	3	0.748	639.9 (M+H)
I-166	3	0.759	669.9 (M+H)
I-167	3	0.752	652.9 (M+H)
I-168	3	0.739	638.9 (M+H)
I-169	3	0.751	624.9 (M+H)
I-170	1	1.72	598 (M+H)
I-170.1	3	0.785	597.9 (M+H)
I-170.2	3	0.779	597.9 (M+H)
I-171	1	1.12	604 (M+H)
I-172	1	1.53	544 (M+H)
I-173	3	0.725	572.0 (M+H)
I-174	1	1.11	642 (M+H)

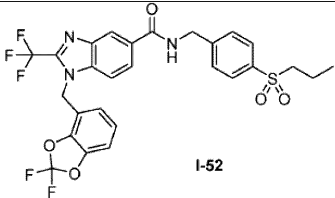
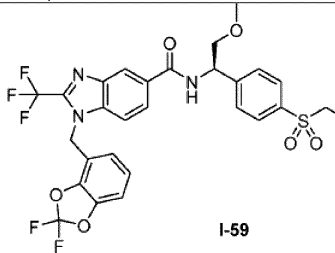
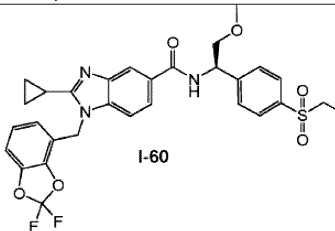
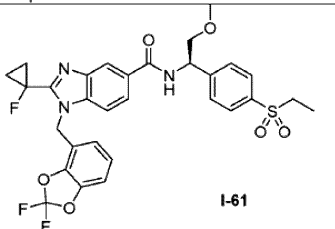
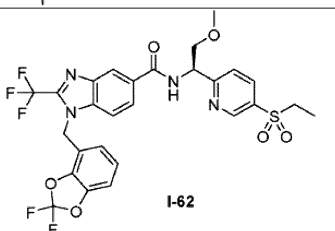
[0879] 선택된 화합물의 ^1H NMR 데이터

화합물	용매	공명
 <p>I-11.1</p>	CDCl_3	8.56 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 5.42-5.40 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 3.42-3.40 (brs, 1H), 3.07 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
 <p>I-14</p>	CD_3OD	8.38 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.00-7.20 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.19 (q, 2H), 2.25 (t, 3H), 1.20 (t, 3H)
 <p>I-17</p>	CD_3OD	8.39 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.30 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
 <p>I-18</p>	CD_3OD	8.33 (s, 1H), 7.92-7.98 (m, 3H), 7.77 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.38 (m, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.23 (q, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.43-1.53 (2H), 1.25 (t, 3H)
 <p>I-20.1</p>	CDCl_3	8.43 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.38-5.30 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (s, 1H).

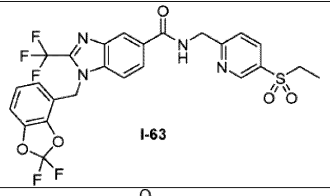
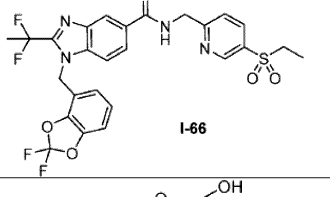
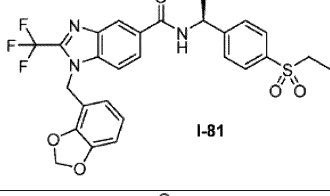
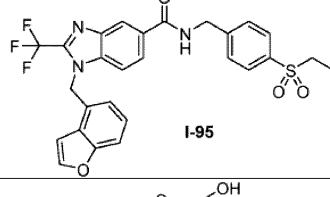
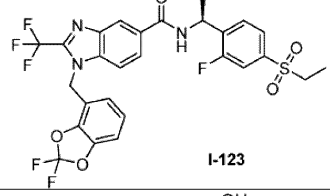
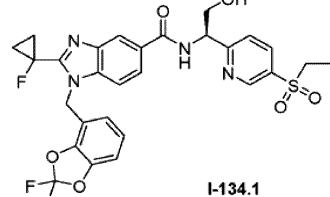
[0880]

 <p style="text-align: center;">I-24</p>	CDCl ₃	8.26 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.42 (brs, 1H), 1.56 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).
 <p style="text-align: center;">I-25</p>	CDCl ₃	8.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.2, 10.0$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
 <p style="text-align: center;">I-27</p>	CD ₃ OD	8.24 (s, 1H), 7.84-7.92 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.05-7.17 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.18 (q, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.35-1.45 (2H), 1.19 (t, 3H)
 <p style="text-align: center;">I-37</p>	CD ₃ OD	8.42 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96-7.92 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.23 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)
 <p style="text-align: center;">I-48</p>	CDCl ₃	8.33 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.73 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H).

[0881]

 <p>I-52</p>	CDCl ₃	8.35 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.78 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.78 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
 <p>I-59</p>	CD ₃ OD	¹ H NMR (CD ₃ OD 400 MHz): δ 9.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.46-5.44 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.20 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
 <p>I-60</p>	CDCl ₃	8.15 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.40-5.33 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.05-0.95 (m, 1H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 5H), 1.18-1.07 (m, 2H).
 <p>I-61</p>	CDCl ₃	8.24 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.38 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.09 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
 <p>I-62</p>	CD ₃ OD	9.04 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 2.0, 6.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.23 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

[0882]

 I-63	CD ₃ OD	8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.82 (d, 2H), 3.26 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)
 I-66	CD ₃ OD	8.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.02-7.17 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.82 (d, 2H), 3.26 (q, 2H), 2.25 (t, 1H), 1.23 (t, 3H)
 I-81	CDCl ₃	8.45 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.97 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.2 Hz, 2H), 5.53 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 5.39-5.33 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.21 (brs, 1H), 3.06 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
 I-95	CD ₃ OD	9.22 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75-7.95 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 3.17 (q, 2H), 1.19 (t, 3H)
 I-123	CDCl ₃	8.51 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
 I-134.1	CD ₃ OD	9.04 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.40 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.08 (q, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 3.28 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

[0883]

[0884]

생물학적 검정

[0885]

방사성-리간드 ROR γ 결합 검정 (검정 1)

[0886]

본 명세서에 기재된 화합물을, 6xHis-글루타티온-S-트랜스퍼라제 (GST) 융합체로서 발현되는 재조합 ROR γ 리간드 결합 도메인 (LBD) 단백질 상의 리간드 결합 부위에 대한, 25-하이드록시 [26,27-³H]-콜레스테롤 (PerkinElmer, Cat. # NET674250UC)인 구매가능한 방사성-리간드 (RL)를 사용하는 무세포 경쟁 검정에서 ROR γ 에 결합하는 능력에 대하여 시험하였다. 이 검정은, 96웰 SPA 플레이트 (PerkinElmer, Cat. # 1450-401)에서 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 10% (v/v) 글리세롤, 2 mM CHAPS, 0.5 mM β -옥틸글루코피라노사이드 및 5 mM DTT를 함유하는 50 mM HEPES 완충액 (pH 7.4) 중에서 수행하였다. 시험 화합물을 DMSO 중에 용해시키고, 화합물의 세미-로그 (3.162x) 연속 희석물을 동일한 용매 중에서 제조하였다. 2 μ L의 DMSO 용액을 28 μ L의 8.6 nM 25-하이드록시 [26,27-³H]-콜레스테롤 및 50 μ L의 24 nM ROR γ LBD와 혼합하였다. 플레이트를 700 rpm으로 20분 동안 진탕하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였으며, 이후에 40 μ L의 poly-Lys YSi SPA 비드 (PerkinElmer, Cat. # RPNQ0010)를 첨가하여 웰당 50 μ g의 비드를 달성하였다. 플레이트를 회전식 진탕기 상에서 20분 동안, 그리고 이어서 실온에서 교반 없이 10분 동안 인큐베이션하였다. 삼중수조 베타 방사선에 대한 SPA 신호를 PerkinElmer Microbeta 플레이트 리더 상에서 기록하였다. DMSO 대조군에 대해 획득된 높은 신호 및 10 μ M 표준 ROR γ 역효능제 T0901317 (SigmaAldrich, Cat. # T2320)에 대해 관찰된 낮은 신호에 기초하여 % 억제 값

을 계산하였다. % 억제 vs. 농도 데이터를 4-파라미터 모델에 적합화하였으며, 그러한 적합으로부터 용량-반응 곡선 상의 변곡점에 상응하는 농도로서 IC50 값을 계산하였다. 하기 식을 사용하여 억제 상수 (Ki)를 계산하였으며, 여기서 [RL]은 검정에서의 농도이고, K_D는 25-하이드록시 [26,27-³H]-콜레스테롤의 해리 상수이다:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{[RL]}{K_D}\right)}$$

[0887]

[0888]

Jurkat 세포에서의 ROR γ 5xRORE 검정 (검정 2)

[0889]

본 명세서에 기재된 화합물을 세포-기반 전사 활성 검정에서 ROR γ 역효능제 활성에 대해 시험하였다. 분비된 Nanoluc® 루시페라제를 Jurkat 세포 (ATCC, Cat. # TIB-152)에서 전장(full-length) ROR γ t의 전사 활성에 대한 리포터로서 사용하였다. ROR 반응 요소 (RORE) AAAGTAGGTCA (서열 번호 1)의 5개의 반복을, KpnI 및 HindIII 제한 부위를 사용하여, 구매가능한 무프로모터(promoterless) 플라스미드 pNL1.3[secNluc] (Promega, Cat. # N1021) 내로 삽입함으로써 리포터 플라스미드를 작제하였다. ROR γ t에 대한 발현 플라스미드를 구입하였다 (GeneCopoeia, Cat. # EX-T6988-M02). Jurkat 세포 (3000만개의 세포)를, Lipofectamine® LTX 및 Plus™ 시약 (Life Technologies, Cat. # 15338-100)을 사용하여 OptiMEM® 배지 중에서 11 μ g의 EX-T6988-M02 및 26 μ g의 리포터 플라스미드로 감염시켰다. 37°C/5% CO₂에서 5 내지 6시간의 인큐베이션 후에, 세포를 수집하고, 10% (v/v) 탈지된 FBS (Hyclone, Cat. # SH30855.03)를 함유하는 페놀-레드 무함유 RPMI 배지 중에 재현탁시키고, 웰당 80,000개의 세포로 96웰 투명 바닥 조직 배양 플레이트 (CoStar, Cat. # 3603) 내로 재분배하였다. 시험 화합물을 동일한 배지 중의 세포에 첨가하고 (DMSO의 최종 농도는 0.1% (v/v)임), 플레이트를 16 내지 18시간 동안 37°C/5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 컨디션닝 상층액에서의 루시페라제 활성을 NanoGlo® 검정 시약 (Promega, Cat.# N1130)을 사용하여 결정하였다. % 억제 값을 완전 억제 및 비억제 (DMSO) 대조군에 기초하여 계산하고, 이들 값을 시험 화합물의 농도에 대해 회귀하여 4-파라미터 비선형 적합 모델을 사용하여 IC50 값을 도출하였다.

[0890]

검정 1 및 검정 2의 결과가 하기 표 3에 제시되어 있다.

[0891] [표 3]

화합물 번호	검정 1 Ki (nM)	검정 2 IC ₅₀ (nM)
I-1	+++	+++
I-2	+++	+++
I-3	+++	+++
I-4	+++	+++
I-5	+++	+++
I-6	+++	+
I-7	++	nt
I-8	++	nt
I-9	+++	+++
I-10	+++	+
I-11.1	+++	+++
I-11.2	+++	+++
I-12	+++	+++
I-13	+++	+++
I-14	+++	+++
I-15	+++	+++
I-16	+++	+++
I-17	+++	+++
I-18	+++	+++
I-19	+++	+++
I-20.1	+++	+++
I-20.2	+++	+++
I-21	+++	+++
I-22	+++	+++
I-23.1	+++	+++
I-23.2	+++	++
I-24	+++	+++
I-25	+++	+++
I-26	+++	+++
I-27	+++	+++
I-28	+++	+++
I-29	+++	+++
I-30	+++	+++
I-31	+++	+++
I-32	+++	+
I-33	+++	+++
I-34	+++	+++
I-35	+++	+++
I-36	+++	+++
I-37	+++	+++
I-38	+++	+++
I-39.1	+++	+++
I-39.2	+++	+++
I-40	+++	+++
I-41	+++	+++
I-42	+++	+++
I-43	+++	+++
I-44	+++	+++
I-45	+++	+++
I-46	+++	+++
I-47	+++	+++
I-48	+++	+++
I-49.1	+++	+++
I-49.2	+++	+++

[0892]

I-50	+++	+++
I-51	+++	++
I-52	+++	+++
I-53	+++	++
I-54	+++	+++
I-55	+++	++
I-56	++	nt
I-57	+++	+++
I-58	+++	++
I-59	+++	+++
I-60	+++	+++
I-61	+++	+++
I-62	+++	+++
I-63	+++	+++
I-64	+++	+++
I-65	+++	+++
I-66	+++	+++
I-67	+++	+++
I-68	+++	+++
I-69	+++	+++
I-70	+++	+++
I-71	+++	+++
I-72	+++	+++
I-73	+++	+++
I-74	+++	+++
I-75	+++	+++
I-76	+++	+++
I-77	+++	+++
I-78	+++	+++
I-79	+++	++
I-80	+++	++
I-81	+++	+++
I-82	+++	+
I-83	+++	++
I-84	+++	++
I-85	+++	+
I-86	+	nt
I-87	++	nt
I-88	+++	+++
I-89	+++	++
I-90	+++	+++
I-91	++	nt
I-92	+++	++
I-93.1	+++	+++
I-93.2	+++	+++
I-94	+++	++
I-95	+++	+++
I-96	+++	+
I-97	+++	+++
I-98	+++	+++
I-99	+++	++
I-100	+++	++
I-101	+++	+
I-102	+++	+++
I-103	+++	++
I-104	+++	+

[0893]

I-105	++	nt
I-106	+++	++
I-107	+	nt
I-108	+	nt
I-109	+++	+++
I-110	++	+
I-111	+	nt
I-112	++	nt
I-113	+++	+++
I-114	+	nt
I-115	+++	+++
I-116	+++	+++
I-117	+	nt
I-118	+++	+
I-119	+++	+++
I-120	+++	++
I-121	++	nt
I-122	+++	+++
I-123	+++	+++
I-124	+++	+
I-125.1	+++	+
I-125.2	+++	+++
I-126	+++	+++
I-127	+++	+++
I-128	+++	+
I-129	++	nt
I-130.1	+++	+++
I-130.2	+++	+++
I-131.1	+++	+++
I-131.2	+++	++
I-132.1	+++	+++
I-132.2	+++	+++
I-133.1	+++	+++
I-133.2	++	nt
I-134.1	+++	+++
I-134.2	+++	+++
I-135	++	nt
I-136	+++	+++
I-137	+++	+++
I-138	+++	++
I-139	+++	+++
I-140	++	nt
I-141	+	++
I-142	++	nt
I-143	+++	++
I-144	++	nt
I-145	++	nt
I-146	++	nt
I-147	+++	++
I-148	+++	+
I-149	+++	+++
I-150	++	+
I-151	+++	+++
I-152	+++	+++
I-153	+++	+++
I-154	+++	+

[0894]

I-155	++	nt
I-156	+	nt
I-157	+	nt
I-158		
I-159	+	nt
I-160	++	nt
I-161	+++	+++
I-162	+++	+++
I-163	+++	+++
I-164.1	+++	+++
I-164.2	+++	+++
I-165	+++	+
I-166	+++	+
I-167	+++	+++
I-168	+++	+++
I-169	+++	+++
I-170	+++	+++
I-170.1	+++	+++
I-170.2	+++	+++
I-171	++	nt
I-172	+++	+++
I-173	+++	++
I-174	+++	nt

nt = 시험되지 않음; +는 1000 nM 초과를 의미하고; ++는 100 nM 내지 1000 nM 을 의미하고; +++는 100 nM 미만을 의미한다.

[0895]

[0896]

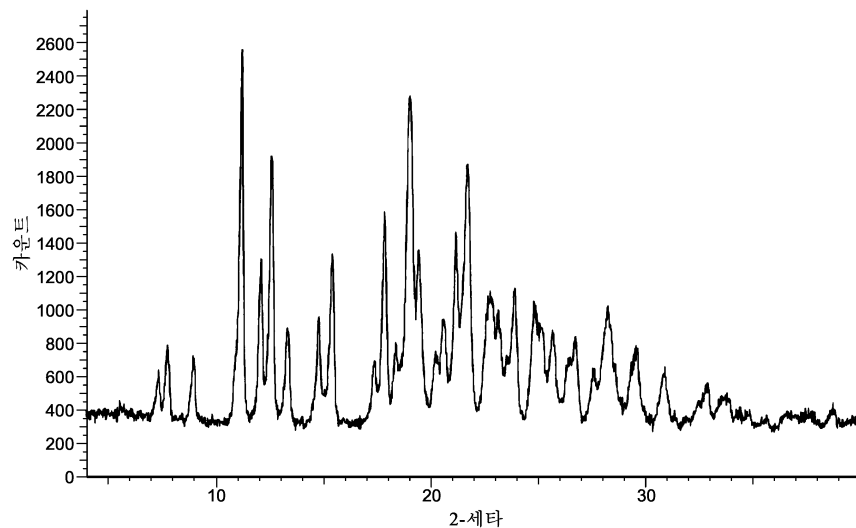
다수의 실시 형태들을 기술하였지만, 본 명세서의 기초 실시예들은 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 실시 형태를 제공하도록 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범주는, 예로서 제시된 구체적인 실시 형태들에 의해서라기보다는 첨부된 청구범위에 의해 정의되어야 함이 이해될 것이다.

[0897]

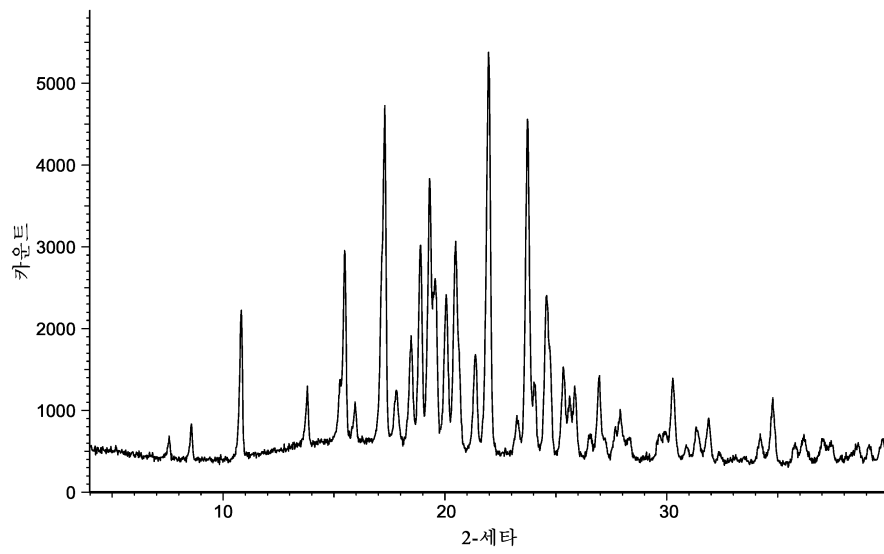
본 출원 전체에 걸쳐 인용된 (서적 참고문헌, 발행 특허, 공개된 특허 출원, 및 공계류 중인 특허 출원을 포함) 모든 참고문헌의 내용은 이로써 본 명세서에 전체적으로 참고로 명확히 포함된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에게 일반적으로 알려진 의미를 따른다.

도면

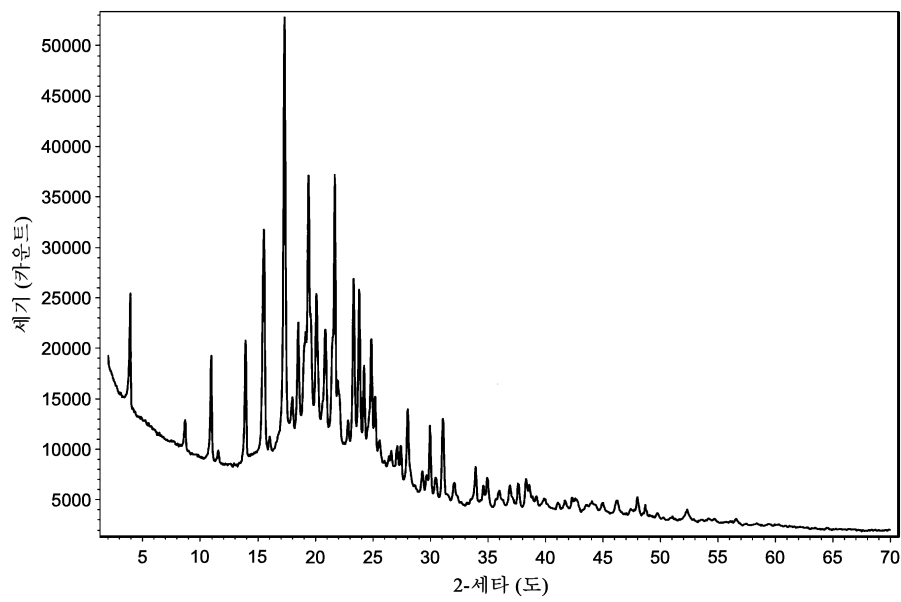
도면1



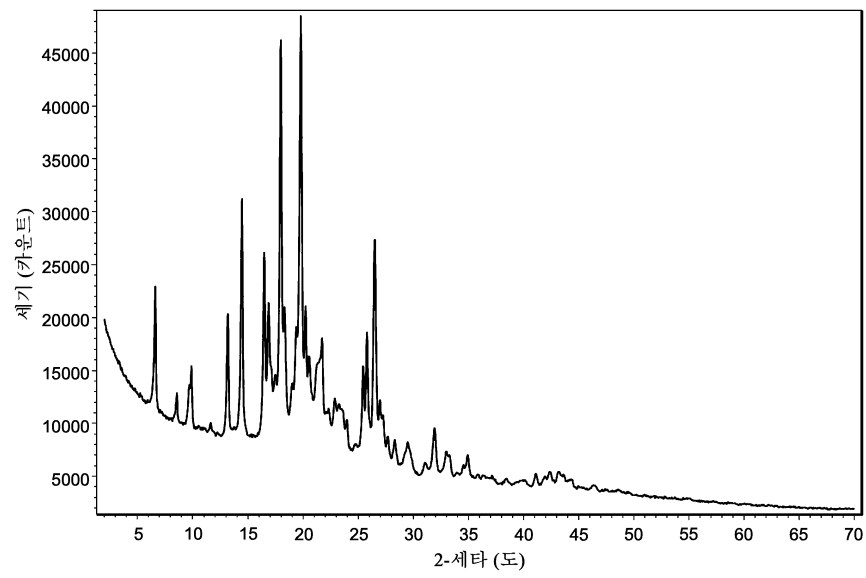
도면2



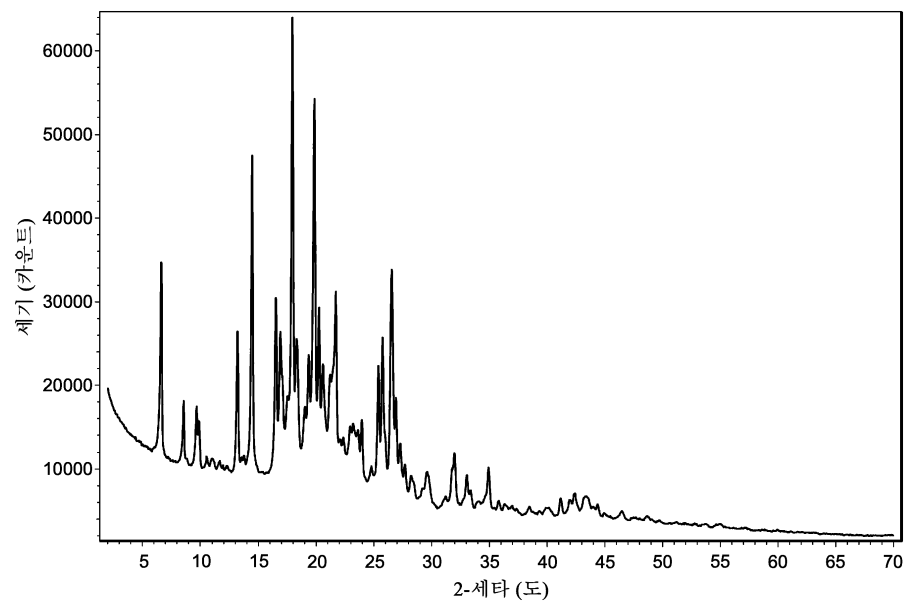
도면3



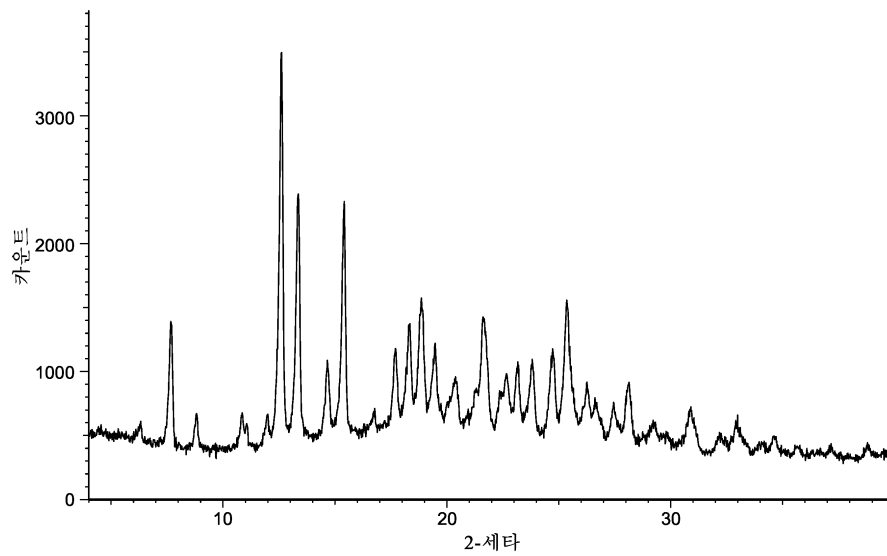
도면4



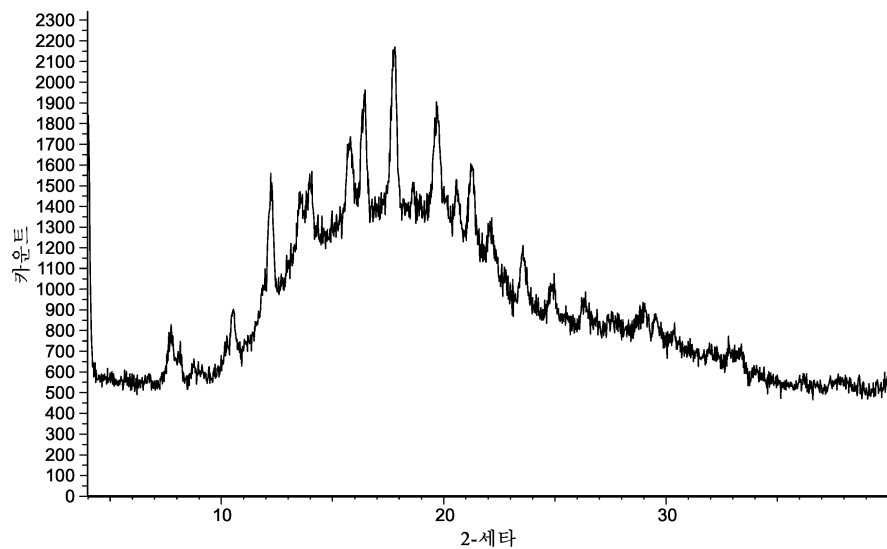
도면5



도면6



도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> VITAE PHARMACEUTICALS, INC.

<120> MODULATORS OF ROR-GAMMA

<130> 121374-01920

<140><141><150> 62/320,893

<151> 2016-04-11

<150> 62/288,487

<151> 2016-01-29

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1

aaagtaggtc a

11

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
6xHis tag"

<400> 2

His His His His His His

1

5