



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0116799
(43) 공개일자 2023년08월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/454 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7018340
- (22) 출원일자(국제) 2021년11월29일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년05월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2021/083279
- (87) 국제공개번호 WO 2022/117477
국제공개일자 2022년06월09일
- (30) 우선권주장
20210859.3 2020년12월01일
유럽특허청(EPO)(EP)

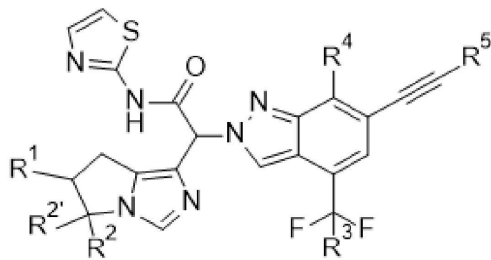
- (71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자
돌렌트 코시모
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
피글러 아닉
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 신규 이미다졸 아세틸렌 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 일반식 (I)을 갖는 신규 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



여기서 R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴ 및 R⁵는 본원에 기재된 바와 같다. 화학식 (I)의 화합물은 약제로서 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

휴웁스 데이비드 스티븐

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

애슈케 게오르크

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

오브스트 잔더 올리케

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

리치 안토니오

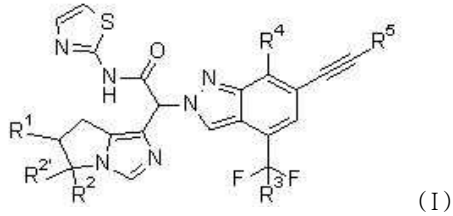
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서,

R^1 은 수소 또는 할로겐이고;

R^2 및 $R^{2'}$ 은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^2 및 $R^{2'}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬을 형성하고;

R^3 은 수소 또는 할로겐이고;

R^4 는 알킬이고; 그리고

R^5 는 히드록시알킬(헤테로시클로알킬)알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 수소 또는 플루오로인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 은 수소인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 및 $R^{2'}$ 은 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로프로필을 형성하는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 및 $R^{2'}$ 은 둘 모두 동시에 알킬이거나; 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬을 형성하는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 및 $R^{2'}$ 은 둘 모두 동시에 메틸이거나; 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로프로필을 형성하는, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 은 수소 또는 플루오로인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 는 메틸인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 는 히드록시알킬(피페리디닐)알킬인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 는 히드록시메틸(피페리디닐)메틸인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드; 및

2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-

(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드; 및

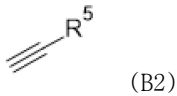
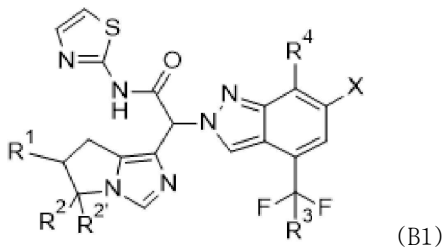
2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법으로서,

염기, Pd(II) 촉매 및 Cu(I) 공급원의 존재하에, 하기 화학식 (B1)의 화합물과 하기 화학식 (B2)의 화합물의 반응을 포함하는, 제조 방법:



여기서 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고 X는 할로젠이다.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

제13항의 제조 방법에 따라 제조되는 경우의 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

치료적으로 활성인 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료적으로 불활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

청구항 18

암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방을 위한 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 19

암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른

화합물의 용도.

청구항 20

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방 방법.

청구항 21

전술한 바와 같은 발명.

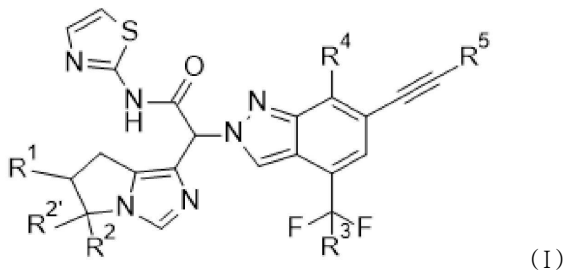
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 EGFR 돌연변이체를 포함하는 T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R 및/또는 L858R/C797S의 선택적 알로스테릭 억제제인 화합물, 이의 제조, 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 치료적 활성 물질로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

[0002] 본 발명은 특히 하기 신규 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0004] 여기서

[0005] R¹은 수소 또는 할로젠이고;

[0006] R² 및 R^{2'}은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0007] 또는 R² 및 R^{2'}은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬을 형성하고;

[0008] R³은 수소 또는 할로젠이고;

[0009] R⁴는 알킬이고; 그리고

[0010] R⁵는 히드록시알킬(헤테로시클로알킬)알킬이다.

[0011] HER 패밀리의 수용체 티로신 카이네이스는 세포 성장, 분화 및 생존의 매개체이다. 수용체 패밀리는 네 가지의 별개의 구성원, 즉 표피 성장 인자 수용체(EGFR, ErbB1, 또는 HER1) HER2(ErbB2), HER3(ErbB3) 및 HER4(ErbB4)를 포함한다. 리간드 결합 시 수용체는 동종 및 이종이량체를 형성하고 고유한 티로신 카이네이스 활성의 후속 활성화는 수용체 자가인산화 및 다운스트림 신호전달 분자의 활성화를 유발한다(Yarden, Y., Sliwkowski, MX. Untangling the ErbB signalling network. Nature Review Mol Cell Biol. 2001 Feb;2(2): 127-37). 과발현 또는 돌연변이에 의한 EGFR의 탈조절은 결장직장암, 췌장암, 신경교종, 두경부암 및 폐암, 특히 비소세포 폐암(NSCLC)을 포함하는 여러 유형의 인간 암과 관련이 있으며 여러 EGFR 표적화 작용제가 수년에 걸쳐 개발되었다(Ciardello, F., and Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. The New England journal of medicine 358, 1160-1174). EGFR 티로신 카이네이스의 가역적 억제제인 에를로티닙(Tarceva[®])은 재발성 NSCLC의 치료를 위해 여러 국가에서 승인을 받았다.

[0012] EGFR 티로신 카이네이스 억제제의 인상적인 단일 제제 활성은 중앙이 체세포 카이네이스 도메인 돌연변이를 수

반하는 NSCLC 환자의 하위집합에서 관찰되는 반면, 야생형 EGFR 환자의 임상적 이점은 크게 감소한다(Paez, J. *et al.* (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* (New York, NY 304, 1497-1500). EGFR의 가장 흔한 체세포 돌연변이는 가장 일반적인 돌연변이인 델타 746-750의 엑손 19 결실 및 가장 흔한 돌연변이인 L858R로의 엑손 21 아미노산 치환이다(Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007 Mar;7(3): 169-81).

[0013] 치료 내성은 수용체의 ATP 부위 내의 2차 T790M 돌연변이로 인해 빈번하게 발생한다. 일부 개발된 돌연변이체 선택적 비가역적 억제제는 T790M 돌연변이체에 대해 높은 활성을 나타내지만, 이들의 효능은 핵심 공유 결합을 형성하는 시스테인 잔기인 C797S의 후천적 돌연변이에 의해 손상될 수 있다(Thress, K. S. *et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat. Med.* 21, 560-562 (2015)). C797S 돌연변이는 T790M-표적화 EGFR 억제제에 대한 내성의 주요 메커니즘인 것으로 Wang에 의해 추가로 보고되었다(Wang *et al.* EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer, *J Hematol Oncol.* 2016; 9: 59). 오시머티닙에 대한 내성을 유발하는 추가 돌연변이는 Yang에 의해 설명되고, 예를 들어 L718Q이다(Yang *et al.*, Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients, *Clinical Cancer Research*, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2310). Lu 등(Targeting EGFR^{L858R/T790M} and EGFR^{L858R/T790M/C797S} resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry, *Med Res Rev* 2018; 1-32)은 NSCLC 치료에서 EGFR^{L858R/T790M} 및 EGFR^{L858R/T790M/C797S} 내성 돌연변이 표적화에 대한 리뷰 논문을 보고했다.

[0014] 대부분의 입수 가능한 EGFR 티로신 카이네이스 억제제가 카이네이스의 ATP-부위를 표적으로 하기 때문에, 예를 들어 약물 내성 EGFR 돌연변이체를 표적으로 하는 것을 통해 상이하게 작용하는 새로운 치료제가 필요하다.

[0015] 최근의 연구는 알로스테릭 부위를 의도적으로 표적화하는 것이 돌연변이체 선택적 억제제를 유발할 수 있음을 시사한다(Jia *et al.* Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, June 2016, *Nature* 534, 129-132).

[0016] 따라서 암의 치료적 및/또는 예방적 치료에 유용한 EGFR 돌연변이체를 포함하는 T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R 및/또는 L858R/C797S, 특히 EGFR 돌연변이체를 포함하는 T790M 및 C797S를 특이적으로 억제하는 선택적 분자의 생성에 대한 충족되지 않은 요구가 있다.

[0017] 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물은 EGFR 돌연변이체를 포함하는 T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R 및/또는 L858R/C797S, 특히 EGFR 돌연변이체를 포함하는 T790M 및 C797S에 대한 개선된 EGFR 효력 및 선택성 및 개선된 물리화학적 특성을 갖는다.

[0018] 본 설명에서 용어 "알킬"은, 단독으로 또는 조합으로, 1 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 특히 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 더욱 특히 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 직쇄 및 분지쇄 C₁-C₈ 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert.-부틸, sec.-부틸, 이성질체 펜틸, 이성질체 헥실, 이성질체 헵틸 및 이성질체 옥틸, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸이다. "알킬"의 특정 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 tert.-부틸이다. 메틸은 화학식 (I)의 화합물에서 "알킬"의 특정 예이다.

[0019] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는, 단독으로 또는 조합으로, 용어 "알킬"이 앞서 주어진 의미를 갖는 화학식 알킬-O-의 기를 의미하며, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시이다. "알콕시"의 특정 예는 메톡시, 에톡시 및 tert-부톡시이다.

[0020] 용어 "옥시"는, 단독으로 또는 조합으로, -O- 기를 의미한다.

[0021] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는, 단독으로 또는 조합으로, 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘, 특히 플루오린 또는 염소를 의미한다. 특정 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오린이다. 용어 "할로"는, 다른 기와 조합으로, 적어도 한 개의 할로젠, 특히 한 개 내지 다섯 개의 할로젠, 특히 한 개 내지 네 개의 할로젠, 즉 한 개, 두 개, 세 개 또는 네 개의 할로젠으로 치환된 상기 기의 치환을 나타낸다.

[0022] 용어 "할로알킬"은, 단독으로 또는 조합으로, 적어도 한 개의 할로젠, 특히 한 개 내지 다섯 개의 할로젠, 특히

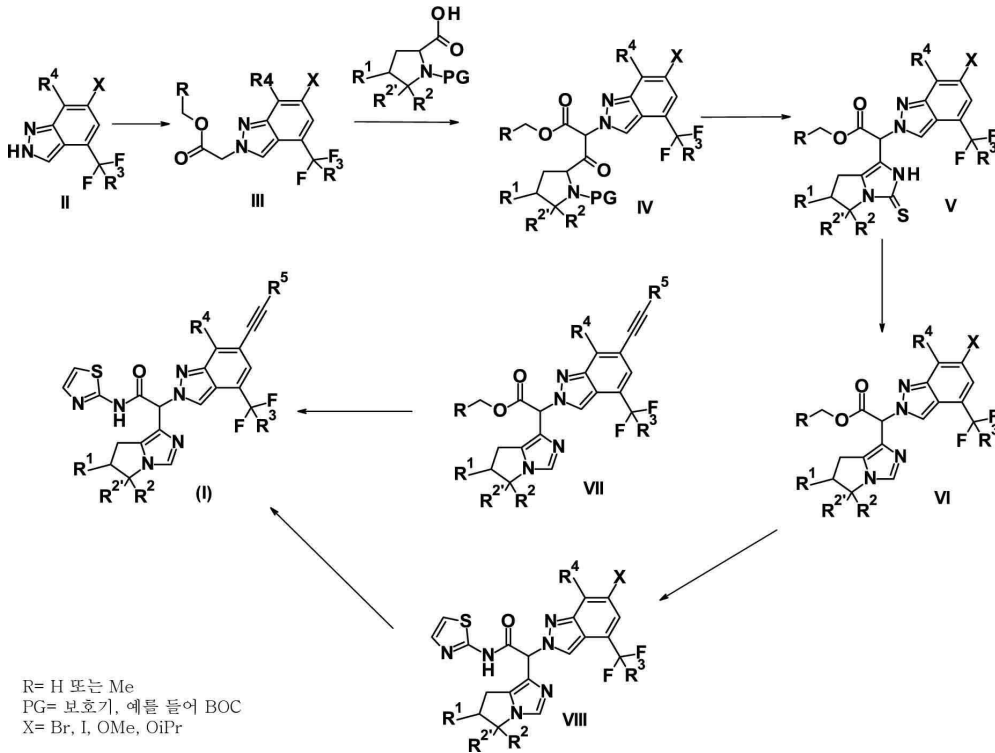
한 개 내지 세 개의 할로겐으로 치환된 알킬 기를 나타낸다. "할로알킬"의 특정 예는 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸이다.

- [0023] 용어 "히드록실" 및 "히드록시"는, 단독으로 또는 조합으로, -OH 기를 의미한다.
- [0024] 용어 "카르보닐"은, 단독으로 또는 조합으로, -C(O)- 기를 의미한다.
- [0025] 용어 "아미노"는, 단독으로 또는 조합으로, 일차 아미노 기(-NH₂), 이차 아미노 기(-NH-) 또는 삼차 아미노 기(-N-)를 의미한다.
- [0026] 용어 "알킬아미노"는, 단독으로 또는 조합으로, -NH- 기에 연결된 알킬 기이다. 용어 "디알킬아미노"는 -N- 원자에 연결된 두 개의 알킬 기를 나타낸다.
- [0027] 용어 "설폰닐"은, 단독으로 또는 조합으로, -SO₂- 기를 의미한다.
- [0028] 용어 "헤테로시클로알킬"은, 단독으로 또는 조합으로, N, O 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3 개의 고리 헤테로원자 및 탄소인 나머지 고리 원자를 포함하는 4 내지 9 개의 고리 원자의 1가 포화 또는 부분 불포화 단환-또는 이환 고리 시스템을 나타낸다. 이환은 하나 또는 둘의 고리 원자를 공동으로 갖는 두 개의 환으로 구성됨을 의미한다. "헤테로시클로알킬"의 예는 모르폴리닐, 피페리디닐, 아제티디닐 및 피페라지닐이다. "헤테로시클로알킬"의 특정 예는 피페리디닐이다.
- [0029] 용어 "시클로알킬"은, 단독으로 또는 조합으로, 3 내지 8 개의 고리 탄소 원자의 1가 포화 환형 탄화수소 기를 나타낸다. "시클로알킬"의 예는 시클로프로필, 시클로부타닐, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이다. "시클로알킬"기의 특정 예는 시클로프로필이다.
- [0030] 용어 "피페리디닐" 및 "피페리딜"은 상호 교환적이고, 단독으로 또는 조합으로, 5 개의 탄소 고리 원자 및 한 개의 질소 고리 원자를 포함하는 포화 단환을 의미한다.
- [0031] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직한, 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 화학식 (I)의 화합물의 염을 지칭한다. 염은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 특히 염산 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등으로써 형성된다. 또한 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가하여 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 유기 염기로부터 유도된 염은 일차, 이차, 및 삼차 아민, 천연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 라이신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리이민 수지 등의 염을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 화학식 (I)의 화합물의 특정한 약제학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드, 포르메이트 및 트리플루오로아세테이트이다.
- [0032] 출발 물질 또는 화학식 (I)의 화합물 중 하나가 하나 이상의 반응 단계의 반응 조건하에 안정하지 않거나 반응성인 하나 이상의 작용기를 포함하는 경우, 적절한 보호기(예를 들어 "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York에 기재된 바와 같은)가 당업계에서 공지된 방법을 적용하는 중요한 단계 전에 도입될 수 있다. 이러한 보호기는 문헌에 기재된 표준 방법을 사용하여 합성의 후반 단계에서 제거될 수 있다. 보호기의 예는 tert-부톡시카르보닐(Boc), 9-플루오레닐메틸 카르바메이트(Fmoc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트(Teoc), 카르보벤질옥시(Cbz) 및 p-메톡시벤질옥시카르보닐(Moz)이다.
- [0033] 화학식 (I)의 화합물은 여러 비대칭 중심을 포함할 수 있고 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 예를 들어 라세미체와 같은 거울상이성질체의 혼합물, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라세미체 또는 부분입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.
- [0034] 용어 "비대칭 탄소 원자"는 네 개의 상이한 치환기를 갖는 탄소 원자를 의미한다. 칸-인골드-프렐로그 규약에 따라, 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 배열일 수 있다.
- [0035] 따라서 본 발명은 다음에 관한 것이다:

- [0036] R^1 이 수소 또는 플루오로인 본 발명에 따른 화합물;
- [0037] R^1 이 수소인 본 발명에 따른 화합물;
- [0038] R^1 이 할로젠인 본 발명에 따른 화합물;
- [0039] R^1 이 플루오로인 본 발명에 따른 화합물;
- [0040] R^2 및 $R^{2'}$ 이 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 이 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬을 형성하는 본 발명에 따른 화합물;
- [0041] R^2 및 $R^{2'}$ 이 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 이 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로프로필을 형성하는 본 발명에 따른 화합물;
- [0042] R^2 및 $R^{2'}$ 이 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 이 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로프로필을 형성하는 본 발명에 따른 화합물;
- [0043] R^2 및 $R^{2'}$ 이 모두 동시에 알킬이거나; 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 이 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬을 형성하는 본 발명에 따른 화합물;
- [0044] R^2 및 $R^{2'}$ 이 모두 동시에 메틸이거나; 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 이 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로프로필을 형성하는 본 발명에 따른 화합물;
- [0045] R^2 및 $R^{2'}$ 이 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택되는 본 발명에 따른 화합물;
- [0046] R^2 및 $R^{2'}$ 이 모두 동시에 알킬인 본 발명에 따른 화합물;
- [0047] R^2 및 $R^{2'}$ 이 모두 동시에 메틸인 본 발명에 따른 화합물;
- [0048] R^2 및 $R^{2'}$ 이 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬을 형성하는 본 발명에 따른 화합물;
- [0049] R^2 및 $R^{2'}$ 이 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로프로필을 형성하는 본 발명에 따른 화합물;
- [0050] R^3 이 수소 또는 플루오로인 본 발명에 따른 화합물;
- [0051] R^3 이 수소인 본 발명에 따른 화합물;
- [0052] R^3 이 할로젠인 본 발명에 따른 화합물;
- [0053] R^3 이 플루오로인 본 발명에 따른 화합물;
- [0054] R^4 가 메틸인 본 발명에 따른 화합물;
- [0055] R^5 가 히드록시알킬(피페리디닐)알킬인 본 발명에 따른 화합물;
- [0056] R^5 가 히드록시메틸(피페리디닐)메틸인 본 발명에 따른 화합물; 및
- [0057] R^5 가 히드록시메틸(헥테로시클로알킬)메틸인 본 발명에 따른 화합물.
- [0058] 본 발명은 또한 다음으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다 :
- [0059] 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;
- [0060] 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

- [0061] 2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;
- [0062] 2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;
- [0063] 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드;
- [0064] 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드;
- [0065] 2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드; 및
- [0066] 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;
- [0067] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0068] 본 발명은 또한 다음으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다:
- [0069] 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드;
- [0070] 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드;
- [0071] 2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드; 및
- [0072] 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;
- [0073] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0074] 본 발명의 특정 구체예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드이다.
- [0075] 본 발명의 특정 구체예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드이다.
- [0076] 본 발명의 특정 구체예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드이다.
- [0077] 본 발명의 특정 구체예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드이다.
- [0078] 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 제조 공정이 또한 본 발명의 목적이다.
- [0079] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 제조는 순차적 또는 수렴적 합성 경로로 수행될 수 있다. 본 발명의 화합물의 합성이 하기 반응식 1 및 특정 예의 설명에서 나타난다. 생성된 생성물의 반응 및 정제를 수행하는데 필요한 기술은 당업자에게 알려져 있다. 하기 공정의 설명에서 사용된 치환기 및 지수는 달리 언급되지 않는 한 본원에서 이전에 주어진 의미를 갖는다. 반응 순서는 반응식 1에 표시된 순서에 국한되지 않지만, 출발 물질과 각각의 반응성에 따라 반응 단계의 순서를 자유롭게 변경할 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나 또는 아래에 주어진 방법과 유사한 방법, 상세한 설명과 실시예에서 언급된 참고문헌에서 기술된 방법, 또는 업계에서 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0080] 반응식 1



[0081]

[0082] 반응식 1에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0083] 화학식 II의 이미다졸은 주위 또는 상승된 온도에서 디메틸아세트아미드 또는 아세토니트릴과 같은 용매 중에서 트리ethyl아민 또는 세슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재하에 또는 바람직하게는 부재하에 에틸 브로모아세테이트 또는 메틸 브로모아세테이트와 같은 알킬화제로 알킬화되어 화학식 III의 이미다졸을 제공할 수 있다. 이 화합물은 LDA 또는 LHMS와 같은 염기로 탈양성자화되고 예를 들어 CDI로 처리하여 사전 활성화된 프롤린 유도체로 처리되어 화학식 IV의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 THF와 같은 용매에서 -78° 내지 실온의 온도에서 수행될 수 있다. 화합물 IV의 보호기는 예를 들어, 디옥산 또는 TFA에서 HCl과 같은 산으로 처리하여 절단될 수 있다. 실온 또는 약간 상승된 온도에서 EtOH와 같은 용매 중에서 포타슘 티오시아네이트를 사용한 후속 처리는 화학식 V의 화합물을 제공한다. 이미다졸 VI로의 전환은 아세트산과 같은 용매에서 과산화수소를 사용한 처리에 의해 또는 레이니 니켈을 사용한 처리에 의해 또는 당업계에 공지된 다른 방법에 의해 달성될 수 있다. 화합물 VII를 얻기 위한 아세틸렌- R^5 의 도입은 소노가시라 반응과 같은 공지된 방법뿐만 아니라 작용기 변환을 위한 다른 공지된 합성 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 전환은 EtOH, THF 및 물과 같은 용매 중에서 LiOH 또는 NaOH와 같은 염기를 사용한 비누화 및 HATU와 같은 커플링제를 사용한 아미노트리아졸 또는 이의 유도체와의 후속 amid 커플링에 의해 달성될 수 있다. 대안적으로, 직접 에스테르-아미드 전환은 아미노리아졸 및 트리메틸알루미늄 또는 이소프로필마그네슘 클로라이드와 같은 시약을 사용하여 달성될 수 있다.

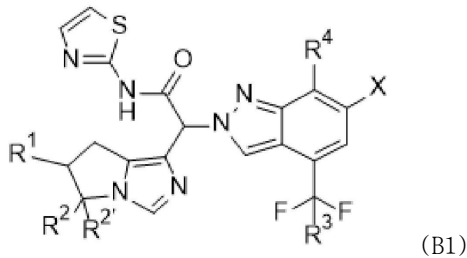
[0084] 화학식 (I)의 화합물과 산의 상응하는 약제학적으로 허용되는 염은 당업자에게 공지된 표준 방법에 의해, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 예를 들어 디옥산 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매에 용해하고 적절한 양의 상응하는 산을 첨가함으로써 취득될 수 있다. 생성물은 일반적으로 여과 또는 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 염기와 함께 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 전환하는 것은 이러한 화합물을 이러한 염기로 처리하여 수행될 수 있다. 예를 들어 이러한 염을 형성하기 위한 한 가지 가능한 방법은, 예를 들어 $M(OH)_n$ (여기서 M = 금속 또는 암모늄 양이온 및 n = 히드록시드 음이온의 수)와 같은 1/n 당량의 염기성 염을 적합한 용매(예를 들어 에탄올, 에탄올-물 혼합물, 테트라히드로푸란-물 혼합물) 중의 화합물의 용액에 첨가하고 증발 또는 동결건조에 의해 용매를 제거하는 것이다. 화학식 (I)의 화합물의 특징한 염은 하이드로클로라이드, 포르메이트 및 트리플루오로아세테이트이다.

[0085] 이의 제조가 실시예에 기재되어 있지 않은 한, 화학식 (I)의 화합물 및 모든 중간 생성물은 유사한 방법에 따라

또는 본원에 제시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

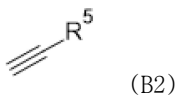
[0086] 본 발명에서 일반식 (I)의 화합물은 생체 내에서 모 화합물로 전환될 수 있는 유도체를 제공하기 위해 작용기에 서 유도체화될 수 있음이 이해될 것이다.

[0087] 따라서 본 발명은 또한 염기, Pd(II) 촉매 및 Cu(I) 공급원의 존재하에 화학식 (B1)의 화합물과



[0088]

[0089] 화학식 (B2)의 화합물의 반응을 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 제조 공정에 관한 것이고



[0090]

[0091] 여기서 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 위에 정의된 바와 같고 X는 할로젠이다.

[0092]

상기 공정에서, X는 편리하게 브로민이다.

[0093]

본 발명의 공정에서, 염기는 예를 들어 피페리딘, 모르폴린, 디이소프로필아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 세슘 카르보네이트 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 편리하게, 염기는 트리메틸아민이다.

[0094]

본 발명의 공정에서, 촉매는 예를 들어 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)디클로라이드일 수 있다.

[0095]

Cu(I) 공급원은 특히 코퍼(I)아이오다이드일 수 있다.

[0096]

본 발명의 공정은 예를 들어 DMF, THF, 디에틸아민, 트리메틸아민 또는 이들의 혼합물과 같은 용매에서 편리하게 수행될 수 있다. 편리하게 용매는 DMF이다.

[0097]

본 발명의 공정을 위한 편리한 조건은 약 20°C-120°C, 특히 약 40°C-110°C, 더욱 구체적으로 약 60°C-100°C일 수 있다. 공정을 위한 편리한 조건은 약 80°C일 수 있다.

[0098]

본 발명의 공정을 위한 편리한 조건은 약 0.25시간-20시간, 특히 약 0.5시간-10시간, 더욱 구체적으로 약 1시간-5시간일 수 있다. 공정을 위한 편리한 조건은 약 1.5시간-2.5시간일 수 있다.

[0099]

본 발명은 또한 본 발명의 공정에 따라 제조된 경우 본 발명에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0100]

본 발명의 또 다른 구체예는 본 발명의 화합물 및 치료적으로 불활성인 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제, 및 이러한 조성물 및 약제를 제조하기 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 한 예에서, 화학식 (I)의 화합물은 주위 온도에서 적절한 pH, 및 원하는 순도에서, 생리학적으로 허용되는 담체, 즉, 생약 투여 형태로 사용되는 농도 및 투여량에서 수용자에게 무독성인 담체와 혼합함으로써 제형화될 수 있다. 제형의 pH는 주로 특정 용도 및 화합물의 농도에 의존하지만, 바람직하게는 약 3 내지 약 8 범위이다. 한 예에서, 화학식 (I)의 화합물은 pH 5에서 아세테이트 버퍼에서 제형화된다. 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 멸균성이다. 화합물은 예를 들어 고체 또는 비정질 조성물로서, 동결건조 제제로서 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

[0101]

조성물은 우수한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제형화되고 복용되고 투여된다. 이 맥락에서 고려해야 할 요인은 치료 중인 특정 장애, 치료 중인 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 약제 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 및 의료 종사자에게 알려진 기타 요인을 포함한다.

[0102]

본 발명의 화합물은 경구, 국소(흡착 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척수강내 및 경막외 및 비강, 바람직한 경우 국소 치료를 위해 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.

[0103]

본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프

레이, 좌약, 겔, 에멀전, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제제에서 통상적인 성분, 예를 들어 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 증량제 및 추가 활성제를 포함할 수 있다.

- [0104] 전형적인 제제는 본 발명의 화합물 및 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들어 Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005에 상세히 설명된다. 제제는 또한, 약물(다시 말하면, 본원 발명의 화합물 또는 이의 제약학적 조성물)의 우아한 외양을 제공하거나 또는 제약학적 산물(다시 말하면, 약제)의 제조를 보조하기 위해 한 가지 또는 그 이상의 완충액, 안정화제, 계면활성제, 침윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화 작용제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제, 풍미제, 희석제 및 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0105] 따라서 본 발명은 또한 특히 다음에 관한 것이다:
- [0106] 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0107] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 치료적으로 불활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물;
- [0108] 암의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0109] 비소세포 폐암의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0110] 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방을 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도;
- [0111] 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도; 및
- [0112] 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방 방법으로서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0113] 본 발명의 특정 구체에는 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 보조 물질을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0114] 본 발명의 특정 구체에는 T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R 및 L858R/C797S로부터 선택된 적어도 하나의 EGFR 돌연변이를 특징으로 하는 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0115] 본 발명의 특정 구체에는 T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R 및 L858R/C797S로부터 선택된 적어도 하나의 EGFR 돌연변이가 암에 존재하는 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이고, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0116] 또한, 본 발명은 적용 가능한 경우 화학식 (I)의 화합물의 상응하는 중수소화 형태의 모든 치환기를 포함한다.
- [0117] 또한, 본 발명은 적용 가능한 경우 화학식 (I)의 화합물의 모든 광학 이성질체, 즉 부분입체이성질체, 부분입체이성질체 혼합물, 라세미 혼합물, 이의 상응하는 거울상이성질체 및/또는 호변이성질체뿐만 아니라 이의 용매화물을 포함한다.
- [0118] 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고 따라서 라세미체, 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별 부분입체이성질체로서 발생할 수 있다. 분자의 다양한 치환기의 특성에 따라 추가적인 비대칭 중심이 존재할 수 있다. 각각의 이러한 비대칭 중심은 독립적으로 두 개의 광학 이성질체를 생성할 것이고 혼합물 중에 및 순수한 또는 부분적으로 정제된 화합물로서 가능한 모든 광학 이성질체 및 부분입체이성질체가 본 발명에 포함되도록 의도된다. 본 발명은 이러한 화합물의 이러한 모든 이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 부분입체이성질체의 독립적인 합성 또는 이들의 크로마토그래피 분리는 본원에 개시된 방법의 적절한 변형에 의해 당업계에 공지된 바와 같이 달성될 수 있다. 이들의 절대 입체화학은 필요한 경우 공지된 절대 배열의 비대칭 중심을 포함하는 시약을 사용하여 유도체화된 결정질 생성물 또는

결정질 중간체의 x-선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 바람직한 경우, 화합물의 라세미 혼합물을 분리하여 개별 거울상이성질체를 단리할 수 있다. 분리는 화합물의 라세미 혼합물을 거울상이성질체로 순수한 화합물에 커플링하여 부분입체이성질체 혼합물을 형성하고 이어서, 분별 결정화 또는 크로마토그래피와 같은 표준 방법에 의한 개별 부분입체이성질체의 분리와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0119] 광학적으로 순수한 거울상이성질체가 제공되는 구체예에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 화합물이 중량으로 > 90 %의 원하는 이성질체, 특히 중량으로 > 95 %의 원하는 이성질체, 또는 더욱 특히 중량으로 > 99 %의 원하는 이성질체를 포함함을 의미하고, 상기 중량 퍼센트는 화합물의 이성질체(들)의 총 중량을 기준으로 한다. 카이랄 순수 또는 카이랄 농축 화합물은 카이랄 선택적 합성에 의해 또는 거울상이성질체의 분리에 의해 제조될 수 있다. 거울상이성질체의 분리는 최종 생성물 또는 대안적으로 적합한 중간체에서 수행될 수 있다.

[0120] 또한 본 발명의 구체예는 기재된 공정 중 어느 하나에 따라 제조된 경우 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물이다.

[0121] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제로서(예를 들어 약제학적 제제의 형태로) 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 내부적으로, 예컨대 경구로(예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태로), 비강으로(예를 들어 비강 스프레이 형태로), 직장으로(예를 들어 좌약 형태로) 또는 국소 안구로(예를 들어 용액, 연고, 겔 또는 수용성 고분자 삽입물 형태로) 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한 비경구로, 예컨대 근육내로, 정맥내로, 또는 안구내로(예를 들어 멸균 주사 용액의 형태로) 실시될 수 있다.

[0122] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 젤라틴 캡슐, 주사 용액 또는 국소 제형의 제조를 위한 약제학적으로 불활성인 무기 또는 유기 보조제로 처리될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이들의 상응하는 염은 예를 들어, 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 이러한 보조제로서 사용될 수 있다.

[0123] 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 보조제는 예를 들어 식물성 기름, 왁스, 지방, 반고체 물질 및 액체 폴리올 등이다.

[0124] 용액 및 시럽의 제조에 적합한 보조제는 예를 들어 물, 폴리올, 사카로스, 전화당, 글루코스 등이다.

[0125] 주사 용액에 적합한 보조제는 예를 들어, 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다.

[0126] 좌약에 적합한 보조제는 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다.

[0127] 국소 안구 제형에 적합한 보조제는 예를 들어 시클로헥시트린, 만니톨 또는 당업계에 공지된 많은 다른 담체 및 부형제이다.

[0128] 더욱이, 약제학적 제제는 보존제, 가용화제, 점도 증가 물질, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미료, 착색제, 풍미제, 삼투압 변화를 위한 염, 완충제, 차폐제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 이들은 또한 다른 치료적으로 가치 있는 물질을 포함할 수 있다.

[0129] 투여량은 넓은 한계에서 다양할 수 있으며, 각 특정 경우에 개별 요건에 맞추어질 것이다. 일반적으로, 경구 투여의 경우 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 20 mg, 바람직하게는 체중 kg당 약 0.5 mg 내지 4 mg(예를 들어 인당 약 300 mg)의 일일 투여량은 바람직하게는 1-3 개별 용량으로 나누어지고, 이는 예를 들어 적절하다면 동일한 양으로 구성될 수 있다. 국소 투여의 경우, 제형은 중량으로 0.001% 내지 15%의 약제 및 0.1 내지 25 mg일 수 있는 필요한 용량을 포함할 수 있다.

[0130] 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제제는 1일당 또는 1주당 단일 용량 또는 1일당 다회 용량(2 내지 4) 또는 1주당 다회 용량으로 투여될 수 있다. 그러나 본원에 주어진 상한 또는 하한이 표시되는 경우 초과될 수 있음이 명백할 것이다.

[0131] **약제학적 조성물**

[0132] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 치료적 활성 물질로서, 예를 들어 약제학적 제제의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 경구로, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다. 그러나 투여는 또한 직장으로, 예를 들어 좌약 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어 주사 용액 형태로 실시될 수 있다.

[0133] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적 제제의 제조를 위한 약제학적으로 불활성

인, 무기 또는 유기 담체로 처리될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염, 등은 예를 들면, 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 담체로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 그러나 활성 물질의 성질에 따라 연질 젤라틴 캡슐의 경우 일반적으로 담체가 필요하지 않다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체는 예를 들어 물, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다. 좌약에 적합한 담체는 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반-액체 또는 액체 폴리올 등이다.

[0134] 더욱이 약제학적 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 풍미제, 삼투압 변화를 위한 염, 완충제, 차폐제 또는 항산화제와 같은 약제학적으로 허용되는 보조 물질을 포함할 수 있다. 약제학적 제제는 또한 다른 치료적으로 가치 있는 물질을 포함할 수 있다.

[0135] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 치료적으로 불활성인 담체를 포함하는 약제가 또한 본 발명에 의해 제공되고, 이의 제조 공정 또한 그러하며, 이는 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및, 원하는 경우, 하나 이상의 다른 치료적으로 유용한 물질을 하나 이상의 치료적으로 불활성인 담체와 함께 생약(galenical) 투여 형태로 만드는 단계를 포함한다.

[0136] 투여량은 넓은 한도 내에서 다양할 수 있으며, 각각의 특정 경우에 개별 요건에 따라 조정되어야 할 것이다. 경구 투여의 경우 성인에 대한 투여량은 일당 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg의 일반식 (I)의 화합물 또는 상응하는 양의 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 다양할 수 있다. 일일 투여량은 단일 용량 또는 분할 용량으로 투여될 수 있으며, 또한 상한이 표시된 것으로 확인될 때 초과될 수 있다.

[0137] 다음 실시예는 본 발명을 제한하지 않고 예시하지만, 단지 이를 대표하는 역할을 한다. 약제학적 제제는 편리하게는 약 1-500 mg, 특히 1-100 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 본 발명에 따른 조성물의 예는 다음과 같다:

[0138] 실시예 A

[0139] 하기 조성의 정제는 일반적인 방식으로 제조된다:

성분	mg/정제			
	5	25	100	500
(1) 화학식 (I)의 화합물	5	25	100	500
(2) 무수 락토스 DTG	125	105	30	150
(3) Sta-Rx 1500	6	6	6	60
(4) 미세결정질 셀룰로스	30	30	30	450
(5) 마그네슘 스테아레이트	1	1	1	1
전체	167	167	167	831

[0140]

[0141] 표 1: 가능한 정제 조성

[0141]

[0142] 제조 절차

[0142]

[0143] 1. 성분 1, 2, 3 및 4와 과립을 정제수와 혼합한다.

[0143]

[0144] 2. 과립을 50°C에서 건조한다.

[0144]

[0145] 3. 과립을 적합한 분쇄 장비에 통과시킨다.

[0145]

[0146] 4. 성분 5를 첨가하고 3 분 동안 혼합한 후; 적합한 압력으로 압축한다.

[0146]

[0147] 실시예 B-1

[0147]

[0148] 하기 조성의 캡슐이 제조된다:

성분	mg/캡슐			
	5	25	100	500
(1) 화학식 (I)의 화합물	5	25	100	500
(2) 가수 락토스	159	123	148	-
(3) 옥수수 전분	25	35	40	70
(4) 활석	10	15	10	25
(5) 마그네슘 스테아레이트	1	2	2	5
전체	200	200	300	600

[0149]

[0150] 표 2: 가능한 캡슐 성분 조성

[0151] 제조 절차

[0152] 1. 성분 1, 2 및 3을 적합한 믹서에서 30분 동안 혼합한다.

[0153] 2. 성분 4 및 5를 첨가하고 3 분 동안 혼합한다.

[0154] 3. 적합한 캡슐에 채운다.

[0155] 화학식 (I)의 화합물, 락토스 및 옥수수 전분을 먼저 믹서에서 이후 분쇄기에서 혼합한다. 혼합물을 믹서로 다시 옮기고; 이에 활석을 첨가하고 완전히 혼합한다. 혼합물을 기계에 의해 적합한 캡슐, 예를 들어 경질 젤라틴 캡슐에 채운다.

[0156] 실시예 B-2

[0157] 하기 조성의 연질 젤라틴 캡슐이 제조된다:

성분	mg/캡슐
화학식 (I)의 화합물	5
황색 왁스	8
수소화 대두유	8
부분적으로 수소화된 식물성 오일	34
대두유	110
전체	165

[0158]

[0159] 표 3: 가능한 연질 젤라틴 캡슐 성분 조성

성분	mg/캡슐
젤라틴	75
글리세롤 85 %	32
Karion 83	8 (건조물)
티탄 디옥사이드	0.4
산화철 황색	1.1
전체	116.5

[0160]

[0161] 표 4: 가능한 연질 젤라틴 캡슐 조성

[0162] 제조 절차

[0163] 화학식 (I)의 화합물을 다른 성분의 가운 용융에서 용해시키고 혼합물을 적절한 크기의 연질 젤라틴 캡슐에 채운다. 채워진 연질 젤라틴 캡슐은 일반적인 절차에 따라 처리된다.

[0164] 실시예 C

[0165] 하기 조성의 좌약이 제조된다:

성분	mg/좌약
화학식 (I)의 화합물	15
좌약 매스	1285
전체	1300

[0166]

[0167] 표 5: 가능한 좌약 조성

[0168] 제조 절차

[0169] 좌약 매스를 유리 또는 강철 용기에서 녹이고, 완전히 혼합하고 45°C로 냉각했다. 그 후, 미분된 화학식 (I)의 화합물 여기에 첨가하고 완전히 분산될 때까지 교반한다. 혼합물을 적절한 크기의 좌약 몰드에 붓고, 식힌 다음; 좌약을 몰드로부터 제거하고 왁스 종이 또는 금속 호일에 개별적으로 포장한다.

[0170] 실시예 D

[0171] 하기 조성의 주사 용액이 제조된다:

성분	mg/주사 용액
화학식 (I)의 화합물	3
폴리에틸렌 글리콜 400	150
아세트산	pH 5.0 까지 충분한 양
주사 용액용 물	1.0 ml 까지

[0172]

[0173] 표 6: 가능한 주사 용액 조성

[0174] 제조 절차

[0175] 화학식 (I)의 화합물을 주사를 위해 폴리에틸렌 글리콜 400 및 물의 혼합물에 용해시킨다 (일부). pH를 아세트산에 의해 5.0로 조정한다. 잔량의 물을 첨가하여 부피를 1.0 ml로 조정했다. 용액을 여과하고, 적절한 초과량을 사용하여 바이알에 채우고 멸균했다.

[0176] 실시예 E

[0177] 하기 조성의 사체(sachet)가 제조된다:

성분	mg/사체
화학식 (I)의 화합물	50
락토스, 미분	1015
미세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 102)	1400
소듐 카복시메틸 셀룰로스	14
폴리비닐피롤리돈 K 30	10
마그네슘 스테아레이트	10
향료 첨가제	1
전체	2500

[0178]

[0179] 표 7: 가능한 사체 조성

[0180] 제조 절차

[0181] 화학식 (I)의 화합물을 락토스, 미세결정질 셀룰로스 및 소듐 카복시메틸 셀룰로스와 혼합하고 물 중의 폴리비닐피롤리돈의 혼합물과 과립화한다. 과립을 마그네슘 스테아레이트 및 향료 첨가제와 혼합하고 사체에 채운다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0182] 실시예

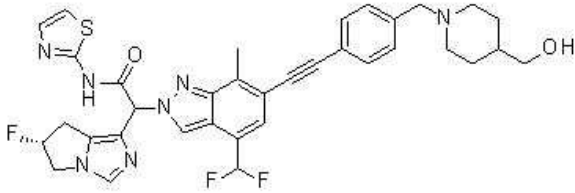
[0183] 약어

[0184] AcOH = 아세트산; ATP = 아데노신 트리포스페이트; CAS = 화학물질 요약 서비스; CDI = 1,1'-카르보닐디이미다졸; DCM = 디클로로메탄; DME = 디메톡시에탄; DMF = 디메틸포름아미드; DMSO = 디메틸 설펡사이드; EtOAc = 에틸 아세테이트; EtOH = 에탄올; HATU = 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄; LDA = 리튬 디이소프로필아미드; MeOH = 메탄올; MS = 질량 분석법; NMR = 핵자기 공명; rt = 실온; THF = 테트라히드로푸란.

[0185] 다음의 실시예는 본 발명의 예시를 위해 제공된다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라 단지 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0186] 실시예 1

[0187] 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0188]

[0189] 단계 1: 1-브로모-5-(디플루오로메틸)-3-플루오로-2-메틸벤젠



[0190]

[0191] DCM(98 mL) 중의 3-브로모-5-플루오로-4-메틸벤즈알데히드(CAS 1370411-47-4, 20.5 g, 89.7 mmol, 당량: 1.0)의 용액을 빙조로 냉각했다. 모르폴리노실퍼 트리플루오라이드(CAS 51010-74-3, 24.8 g, 17.3 mL, 135 mmol, 당량: 1.5)를 일부분씩 첨가했다. 반응 혼합물을 0-5°C에서 20 분 동안 교반한 다음, 16시간 동안 실온에서 교반했다. 얼음 냉각과 함께, 포화 수성 NaHCO₃(300 mL)를 조심스럽게 첨가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 DCM에 붓고 물로 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 120 g, 100% v)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(18.6 g, 87% 수율)로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.50 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 2.50 - 2.22 (m, 3H)

[0192]

단계 2: 6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-1H-이미다졸



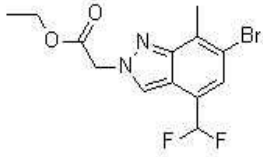
[0193]

[0194] THF(240 mL) 중의 1-브로모-5-(디플루오로메틸)-3-플루오로-2-메틸벤젠(실시예 1, 단계 1)(26.4 g, 110 mmol, 당량: 1.0)의 용액을 -75°C로 냉각했다. LDA(THF/헵탄/에틸벤젠 중의 2 M, 66.3 mL, 133 mmol, 당량: 1.2)를 -70°C 미만에서 적가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 -75°C에서 교반했다. 에틸 포르메이트(16.4 g, 17.7 mL, 220 mmol, 당량: 2.0)를 -70°C 미만에서 첨가했다. 반응 혼합물을 -75°C에서 30 분 동안 교반했다. AcOH(16.6 g, 15.8 mL, 277 mmol, 당량: 2.5)를 -55°C 미만에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 EtOAc에 붓고 묽은 수성 HCl, 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하여 추정 4-브로모-6-(디플루오로메틸)-2-플루오로-3-메틸벤즈알데히드를 황색 오일(29.5 g)로 얻었고 이를 추가 정제 없이 사용했다.

[0195]

미정제 추정 4-브로모-6-(디플루오로메틸)-2-플루오로-3-메틸벤즈알데히드(29.5 g)를 DME(150 mL)에 용해했다. O-메틸히드록실아민 하이드로클로라이드(10.2 g, 122 mmol, 당량: 1.84) 및 K₂CO₃(30.6 g, 221 mmol, 당량: 3.34)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 45°C에서 교반한 다음 소결 유리를 통해 여과하고 DME(2 x)로 세척했다. 여과액을 진공에서 농축했다. 옥심 에테르 중간체를 DMSO(150 mL)에 용해했다. 히드라진 수화물(83 g, 80.5 mL, 1.66 mol, 당량: 25)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 110°C에서 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc/THF 5:1에 붓고 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2 x 120 g, 헵탄 중의 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(13.5 g, 74% 수율)로 얻었다. m/z 258.9, 260.8 [M+H]⁺, ESI pos, Br 동위원소.

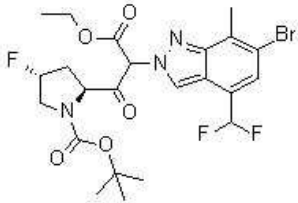
[0196] 단계 3: 에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]아세테이트



[0197]

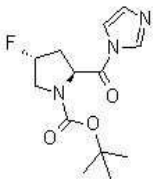
[0198] DMF(75 mL) 중의 6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-1H-이미다졸(실시예 1, 단계 2)(19 g, 72.8 mmol, 당량: 1.0)의 용액에 에틸 2-브로모아세테이트(18.2 g, 12.2 mL, 109 mmol, 당량: 1.5)를 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100°C에서 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc에 붓고 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2 x 120g, 헥산 중의 0% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(21.2 g, 80% 수율)로 얻었다. *m/z* 346.9, 348.8, [M+H]⁺, ESI pos, Br 동위원소.

[0199] 단계 4: tert-부틸 (2S,4R)-2-[2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소-프로파노일]-4-플루오로-피롤리딘-1-카르복실레이트



[0200]

[0201] tert-부틸 (2S,4R)-4-플루오로-2-(이미다졸-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조:



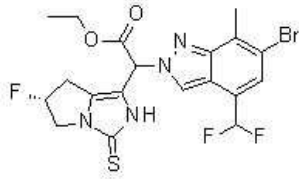
[0202]

[0203] DCM(300 mL) 중의 (2S,4R)-1-tert-부톡시카르보닐-4-플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(CAS 203866-14-2, 30 g, 129 mmol, 당량: 1.0)의 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸(25 g, 154 mmol, 당량: 1.2)을 일부분씩 0°C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 물(3x) 및 1M 수성 NaHCO₃(1x)로 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 30°C에서 진공에서 농축하여 tert-부틸 (2S,4R)-4-플루오로-2-(이미다졸-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트(36.6 g, 129 mmol, 100% 수율)를 백색 고체로 얻었고 이를 사용 전에 -20°C에서 보관했다. ¹H NMR (클로로포름-d, 300 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.56 (br d, 1H, *J*=1.4 Hz), 7.15 (br d, 1H, *J*=12.1 Hz), 4.9-5.2 (m, 1H), 3.6-4.1 (m, 2H), 2.0-2.9 (m, 2H), 1.2-1.5 (m, 9H).

[0204] KO^tBu(4.53 g, 40.3 mmol, 당량: 2.0)를 THF(18 mL)에 용해했다. 반응 혼합물을 -55°C로 냉각했다. THF(24 mL) 중의 에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]아세테이트(실시예 1, 단계 3)(7 g, 20.2 mmol, 당량: 1.0)의 용액을 -50°C 미만에서 적가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -50°C 내지 -55°C에서 교반했다. THF(50 mL) 중의 사전에 제조된 tert-부틸 (2S,4R)-4-플루오로-2-(이미다졸-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트(6.85 g, 24.2 mmol, 당량: 1.2)의 용액을 -50°C 미만에서 적가했다. 반응 혼합물을 15 분 동안 -50°C에서 교반한 다음, -30°C로 가온되도록 했다. 10% 수성 시트르산(60 mL)을 -20°C 미만에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc에 붓고 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 30°C에서 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황색 비정질 반고체(12.9 g, 20.2 mmol, 88% 순도, 100% 수율)로 얻었다. *m/z* 562.1, 563.9 [M+H]⁺, ESI pos, Br 동위원소.

[0205] 단계 5: 에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-3-티옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[*b*]피리미디azol-2-일]아세트산 에틸 에스테르

트라히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]아세테이트



[0206]

[0207]

에탄올(24 mL) 중의 tert-부틸 (2S,4R)-2-[2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소-프로파노일]-4-플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 4) (12.9 g, 20.2 mmol, 당량: 1.0)의 용액에 HCl(에탄올 중의 1.25 M, 80.6 mL, 101 mmol, 당량: 5.0)을 첨가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 55°C에서 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 물(6 mL) 및 포타슘 티오시아네이트(2.55 g, 26.2 mmol, 당량: 1.3)를 첨가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반했다. 에탄올을 진공에서 30°C에서 제거하고, 피리딘(23.9 g, 24.5 mL, 302 mmol, 당량: 15)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 75 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc에 붓고 2 N 수성 HCl(수성상이 pH 1이 될 때까지), 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황색 반고체(9.65 g, 60% 순도, 57% 수율)로 얻었다. *m/z* 502.9, 505.9 [M+H]⁺, ESI pos, Br 동위원소.

[0208]

단계 6: 에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]아세테이트



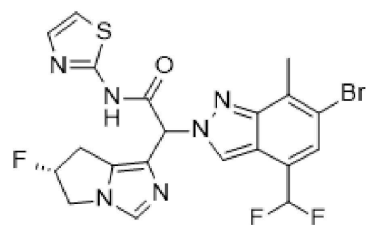
[0209]

[0210]

아세트니트릴(70 mL) 중의 p-톨루엔설폰산 일수화물(10.9 g, 57.5 mmol, 당량: 5.0)의 현탁액에 과산화수소(35% 수성, 8.38 g, 7.42 mL, 86.3 mmol, 당량: 7.5)를 0-3°C에서 적가하여 무색 용액을 얻었다. 10 분 후, 아세트니트릴(28 mL) 중의 에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-3-티옥소-2,5,6,7-테트라히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]아세테이트(실시예 1, 단계 5)(9.65 g, 11.5 mmol, 당량: 1.0)를 8°C 미만에서 적가했다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 0°C에서 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc에 붓고 Na₂CO₃ 용액 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 120 g, 헵탄 중의 0% 내지 60% (EtOAc/EtOH/수성 NH₃ 75:25:2))로 정제하여 표제 화합물을 황색 폼(3.96 g, 73% 수율)으로 얻었다. *m/z* 469.1, 471.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[0211]

단계 7: 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드



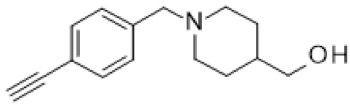
[0212]

[0213]

에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]아세테이트(실시예 1, 단계 6)(200 mg, 0.424 mmol)를 2 ml의 메탄올 및 2 ml의 THF에 용해했다. LiOH(물 중의 1M)(0.4 ml, 0.424 mmol, 당량: 1.0)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축 건조하고 잔류물을 2 ml의 DMF에 용해했다. 티아졸-2-아민(42 mg, 0.424 mmol, 당량: 1.0), 휘니히 염기(0.37 ml, 2.12 mmol, 당량: 5.0) 및 HATU(194 mg, 0.509 mmol, 당량: 1.2)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 추출하고 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 유기층을 물로 추출하고 소듐 설페이트로 건조하고 농축 건조했다. 미정제 생성물을 디

클로로메탄:메탄올 100:0 내지 90:10 구배로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물(115 mg, 49 % 수율)을 밝은 황색 고체 MS: m/e = 527.1 (M+H⁺)로 얻었다.

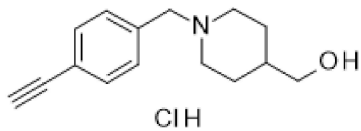
[0214] 단계 8: [1-[(4-에틸닐페닐)메틸]-4-피페리딘]메탄올



[0215]

[0216] 4-에틸닐벤즈알데히드(20.5 g, 157.5 mmol)를 525 ml의 디클로로메탄에 용해했다. 피페리딘-4-일메탄올(20 g, 173.2 mmol, 당량: 1.1) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(53.4 g, 252.0 mmol, 당량: 1.6)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1M 소듐 카르보네이트 용액으로 추출하고 디클로로메탄으로 두 번 추출했다. 유기층을 소듐 설페이트에서 건조하고 농축 건조하여 원하는 생성물(34.8 g, 91 % 수율)을 밝은 황색 고체, MS: m/e = 527.1 (M+H⁺)로 얻었다.

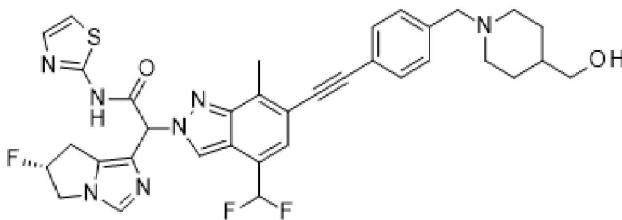
[0217] 단계 9: [1-[(4-에틸닐페닐)메틸]-4-피페리딘]메탄올 하이드로클로라이드



[0218]

[0219] [1-[(4-에틸닐페닐)메틸]-4-피페리딘]메탄올(실시예 1, 단계 8)(34.8 g)을 200 ml의 테트라히드로푸란에 용해했다. 1,4-디옥산 중의 4 M 염화수소 용액(39.4 ml, 158 mmol, 당량: 1.0)을 10-20°C에서 적가했다. 백색 침전물이 형성되었고 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 테트라히드로푸란 50 ml 3회분으로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 화합물(38.6 g, 92%)을 백색 고체, MS: m/e = 527.1 (M+H⁺)로 얻었다.

[0220] 단계 10: 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딘]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드

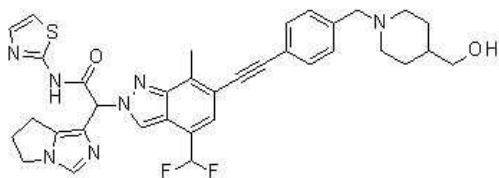


[0221]

[0222] 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 1, 단계 7) (100 mg, 0.19 mmol) 및 [1-[(4-에틸닐페닐)메틸]-4-피페리딘]메탄올 하이드로클로라이드(실시예 1, 단계 9) (76 mg, 0.286 mmol, 당량: 1.5)를 5 ml의 DMF에 용해했다. 트리에틸아민(0.1 ml, 0.76 mmol, 당량: 4.0), 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)디클로라이드(7 mg, 0.01 mmol, 당량: 0.05), 트리페닐포스핀(5 mg, 0.019 mmol, 당량: 0.1) 및 코퍼(I)아이오다이드(2 mg, 0.01 mmol, 당량: 0.05)를 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 80°C에서 교반했다. 반응 혼합물을 물로 추출하고 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고 농축 건조했다. 미정제 생성물을 디클로로메탄:메탄올 100:0 내지 75:25 구배로 용리하는 실리카 겔 컬럼 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물(7 mg, 5 % 수율)을 밝은 황색 오일, MS: m/e = 674.5 (M+H⁺)로 얻었다.

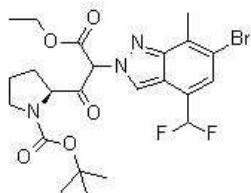
[0223] 실시예 2

[0224] 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딘]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-[(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0225]

[0226] 단계 1: tert-부틸 (2R)-2-[2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소프로파노일]피롤리딘-1-카르복실레이트

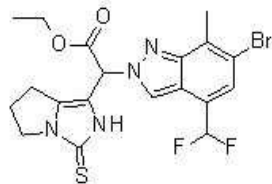


[0227]

[0228] 중간체 1, 단계 3에 기재된 바와 같이 제조된 에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]아세테이트(0.65 g, 1.87 mmol, 당량: 1.0)를 THF(7.58 mL)에 용해하고 -75°C로 냉각했다. LDA(THF 중의 2 M, 1.12 mL, 2.25 mmol, 당량: 1.20)를 5 분 이내에 적가했다. 반응 혼합물을 40 분 동안 -75°C에서 교반했다. THF(7.58 mL) 중의 tert-부틸 (2S)-2-(이미다졸-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트(중간체 1, 단계 4와 유사하게 (2S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-플루오로-피롤리딘-2-카르복실산으로부터 제조됨)(0.77 g, 2.9 mmol, 당량: 1.55)의 용액을 -75°C에서 천천히 첨가하고, 30 분 동안 -75°C에서 교반한 다음 실온으로 가온되도록 하고 18시간 동안 실온에서 교반했다. 포화 수성 NH₄Cl을 첨가한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 두 번 추출했다. 유기층을 물로 세척했다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(1.41 g, 72% 순도, 99%, 수율)을 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. m/z 544.1, 546.0 [M+H]⁺, ESI pos. Br 동위원소.

[0229]

단계 2: 에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(3-티옥소-2,5,6,7-테트라히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트

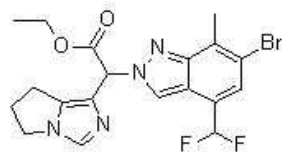


[0230]

[0231] 실시예 1, 단계 5와 유사하게, tert-부틸 (2R)-2-[2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소프로파노일]피롤리딘-1-카르복실레이트(1.4 g, 72% 순도, 1.85 mmol)를 디옥산 중의 HCl 4 M 및 포타슘 티오시아네이트로 처리하여 표제 화합물을 갈색 오일(1.07 g, 85% 순도, 100% 수율)로 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. m/z 485.0, 486.9 [M+H]⁺, ESI pos, Br 동위원소.

[0232]

단계 3: 에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트

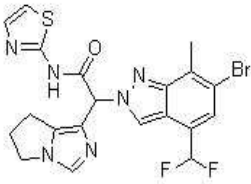


[0233]

[0234] 실시예 1, 단계 6과 유사하게, 에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(3-티옥소-2,5,6,7-테트라히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트(1.06 g, 85% 순도, 1.86 mmol)를 과산화수소 및 p-톨루엔설폰산 일수화물로 처리하여 표제 화합물을 황색 폼(360 mg, 43% 수율)으로 얻었다. m/z 453.0, 454.9

[M+H]⁺, ESI pos, Br 동위원소.

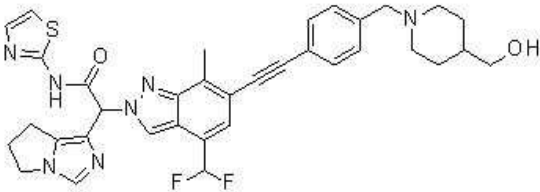
[0235] 단계 4:
 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0236]

[0237] 에틸 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트(실시예 2, 단계 3) 및 티아졸-2-아민으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 폼, MS: m/e = 509.1/511.1 (M+H⁺)로 얻었다.

[0238] 단계 5:
 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0239]

[0240] 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 2, 단계 4) 및 [1-[(4-에틸닐페닐)메틸]-4-피페리딜]메탄올 하이드로클로라이드(실시예 1, 단계 9)로부터 출발하여 실시예 1, 단계 10에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 갈색 고체, MS: m/e = 656.5 (M+H⁺)로 얻었다.

[0241] 실시예 3

[0242] 2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0243]

[0244] 단계 1: 1-브로모-3-플루오로-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤젠



[0245]

[0246] 1-브로모-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠(12.7 g)을 테트라히드로푸란(60 ml)에 용해하고 -75°C로 냉각했다. THF(27.4 ml) 중의 LDA, 2.1mol/l을 적가했다. 30 분 동안 -75°C에서 교반한 후, 아이오도메탄(8.16 g)을 적가했다. 혼합물을 밤새 실온으로 가온되도록 했다. 반포화 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트를 첨

가한 후 층을 분리하고, 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출했다. 유기층을 물로 세척하고, 조합하고, 소듐 설페이트로 건조하고 농축했다. 잔류 갈색 액체(15.42g)를 ~10 mbar 및 60-80°C 오븐 온도에서 벌브-투-벌브 증류하여 표제 화합물을 8 mol%의 에틸벤젠을 포함하는 무색 액체(11.91 g)로 얻었다.

[0247] 단계 2: 4-브로모-2-플루오로-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드



[0248]

[0249] 4-브로모-3,6-디클로로-2-플루오로벤즈알데히드의 합성과 유사하게, 1-브로모-3-플루오로-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤젠을 -75°C에서 테트라히드로푸란 중의 LDA로 먼저 처리하고 이어서 N,N-디메틸포름아미드로 처리했다. 4-브로모-3,6-디클로로-2-플루오로벤즈알데히드의 합성과 유사한 워크업이 미정제 표제 화합물을 갈색 액체로 제공했다.

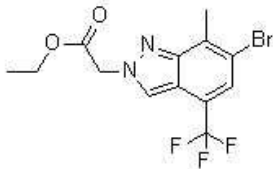
[0250] 단계 3: 6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸



[0251]

[0252] 6-브로모-4-클로로-7-메톡시-2H-이미다졸의 합성과 유사하게, 4-브로모-2-플루오로-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드의 용액을 과량의 히드라진 수화물과 가열하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS: m/e = 278.9 ([M+H]⁺, Br)

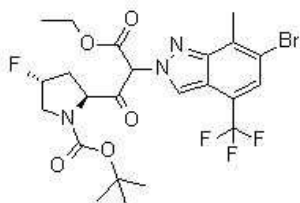
[0253] 단계 4: 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)아세테이트



[0254]

[0255] 6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸(실시예 3, 단계 3)로부터 출발하여 실시예 1, 단계 3에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체, MS: m/e = 365.1/367.1 (M+H)⁺로 얻었다.

[0256] 단계 5: tert-부틸 (2S,4R)-2-(2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)-3-에톡시-3-옥소프로파노일)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트

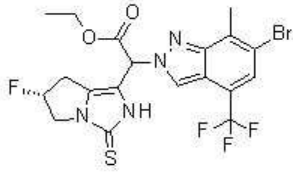


[0257]

[0258] 실시예 1, 단계 4와 유사하게, (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산을 카르보닐 디이미다졸로 처리하여 용액 A를 얻었다. 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)아세테이트를 LDA로 탈양성자화하고 -78°C에서 용액 A로 처리했다. 실온에서 밤새 교반하고 실시예 1, 단계 4와 유사하게 워크업한 후, 미정제 표제 화합물을 얻고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. MS: m/e = 578.4

([M-H]⁻)

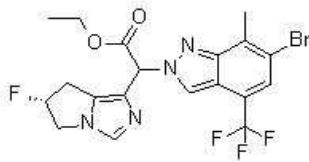
[0259] 단계 6: 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)-2-((R)-6-플루오로-3-티옥소-2,5,6,7-테트라히드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트



[0260]

[0261] 실시예 1, 단계 5와 유사하게, tert-부틸 (2S,4R)-2-(2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)-3-에톡시-3-옥소프로파노일)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 디옥산 중의 HCl을 사용하여 탈보호하고 이어서 포타슘 티오시아네이트와 반응시켜 미정제 표제 화합물을 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. MS: m/e= 519.3 ([M-H]⁻)

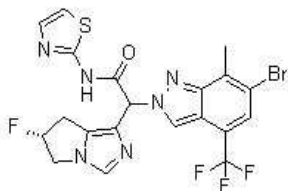
[0262] 단계 6: 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)-2-((R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트



[0263]

[0264] 실시예 1, 단계 6과 유사하게, 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)-2-((R)-6-플루오로-3-티옥소-2,5,6,7-테트라히드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트를 AcOH 중의 과산화수소로 처리하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다. MS: m/e= 489.3 ([M+H]⁺)

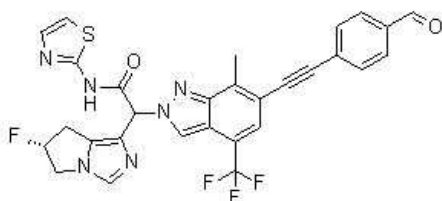
[0265] 단계 7: 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0266]

[0267] 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)-2-((R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트(실시예 3, 단계 6) 및 티아졸-2-아민으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체, MS: m/e = 543.1/545.1 (M+H⁺)로 얻었다.

[0268] 단계 8: 2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-2-[6-[2-(4-포르밀페닐)에틸닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드

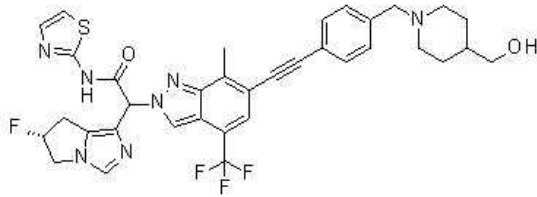


[0269]

[0270] 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 3, 단계 7) 및 4-에틸닐벤즈알데히드로부터 출발하여 실시예

1, 단계 10에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체, MS: m/e = 593.4 (M+H⁺)로 얻었다.

[0271] 단계 9: 2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-2-[6-[2-[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드

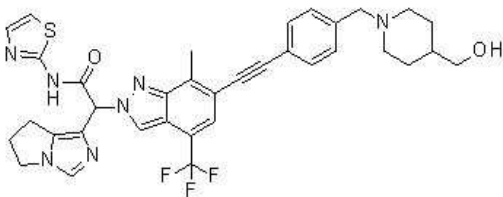


[0272]

[0273] 2-[(6R)-6-플루오로-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일]-2-[6-[2-(4-포르밀페닐)에틸닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 3, 단계 8) 및 피페리딘-4-일메탄올로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체, MS: m/e = 690.6 (M+H⁺)로 얻었다.

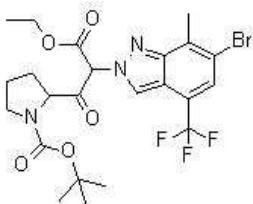
[0274] 실시예 4

[0275] 2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0276]

[0277] 단계 1: tert-부틸 (2R)-2-(2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)-3-에톡시-3-옥소프로판노일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[0278]

[0279] (tert-부톡시카르보닐)-L-프롤린(2.38 g)을 아르곤하에 THF(15 ml)에 용해하고 0℃로 냉각했다. CDI(1.79 g)를 첨가했다. 온도를 실온으로 상승시키고 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물, 소듐 비카르보네이트 용액 및 염수로 세척했다. 유기층을 조합하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 농축하고 건조했다. 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)아세테이트(실시예 3, 단계 4)(2.6 g)를 THF(15 ml)에 용해하고 -76℃로 냉각했다. LDA(2 M, 4.45 ml)를 -76℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 -76℃에서 40 분 동안 교반했다. 이후, THF(15 ml) 중의 상기 제조된 활성화 아미드의 용액을 -75℃에서 적가했다. 혼합물을 30 분 동안 -75℃에서 교반하고, 실온까지 천천히 가온되도록 하고 5시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl-용액으로 킨칭한 다음 EtOAc로 추출했다. 수성층을 EtOAc로 역추출했다. 유기층을 염수로 세척했다. 유기층을 조합하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 표제 화합물(6 g, 약 68% 순도)을 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. MS: m/e = 564.1 ([M+H]⁺)

[0280] 단계 2: 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트



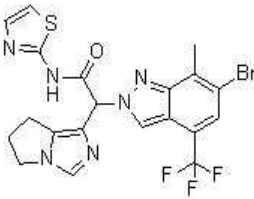
[0281]

[0282]

실시예 1, 단계 5 및 6과 유사하게, tert-부틸 (2R)-2-(2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)-3-에톡시-3-옥소프로파노일)피롤리딘-1-카르복실레이트를 디옥산 중의 HCl을 사용하여 탈보호하고 이어서 포타슘 티오시아네이트와 반응시킨 다음 AcOH 중의 과산화수소와 반응시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS: m/e = 471.2 ([M+H]⁺)

[0283]

단계 3: 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



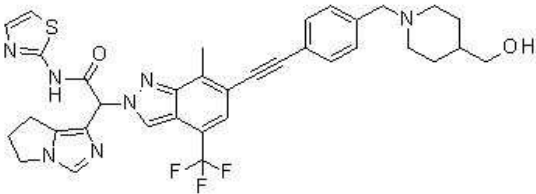
[0284]

[0285]

에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트(실시예 4, 단계 2) 및 티아졸-2-아민으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 폼, MS: m/e = 525.1/527.1 (M+H)⁺로 얻었다.

[0286]

단계 4: 2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0287]

[0288]

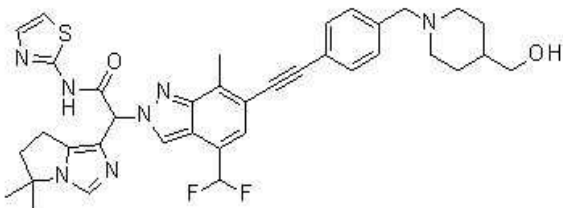
2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 4, 단계 3) 및 [1-[(4-에틸닐페닐)메틸]-4-피페리딜]메탄올 하이드로클로라이드(실시예 1, 단계 9)로부터 출발하여 실시예 1, 단계 10에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체, MS: m/e = 674.4 (M+H)⁺로 얻었다.

[0289]

실시예 5

[0290]

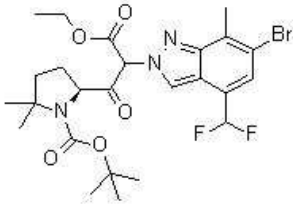
2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0291]

[0292]

단계 1: (5S)-5-[2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-3-에톡시-3-케토-프로파노일]-2,2-디메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



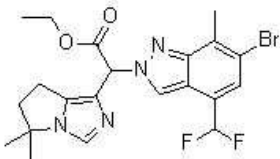
[0293]

[0294]

실시예 1, 단계 4와 유사하게, (2S)-1-tert-부톡시카르보닐-5,5-디메틸-프롤린을 카르보닐디이미다졸로 처리하여 용액 A를 얻었다. 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]아세트산 에틸 에스테르를 LDA로 탈양성자화하고 -78°C에서 용액 A로 처리했다. 실온에서 밤새 교반하고 실시예 1, 단계 4와 유사하게 워크업한 후, 미정제 표제 화합물을 백색 폼으로 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. MS: m/e= 572.3 ([M+H]⁺)

[0295]

단계 2: 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)아세트산 에틸 에스테르



[0296]

[0297]

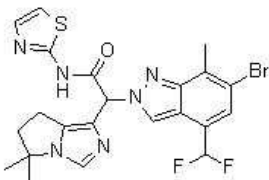
실시예 1, 단계 5와 유사하게, (5S)-5-[2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-3-에톡시-3-케토-프로파노일]-2,2-디메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 디옥산 중의 HCl을 사용하여 탈보호하고 이어서 포타슘 티오시아네이트와 반응시켜 미정제 중간체를 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0298]

실시예 1, 단계 6과 유사하게, 중간체를 AcOH 중의 과산화수소로 처리하여 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다. MS: m/e= 489.3 ([M+H]⁺)

[0299]

단계 3: 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



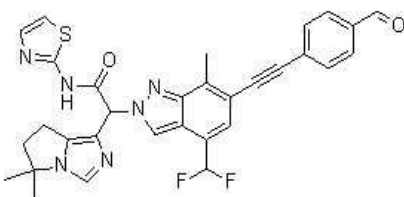
[0300]

[0301]

2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)아세트산 에틸 에스테르 (실시예 5, 단계 2) 및 티아졸-2-아민으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 폼, MS: m/e = 537.2 (M+H⁺)로 얻었다.

[0302]

단계 4: 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-(4-포르밀페닐)에티닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0303]

[0304]

2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 5, 단계 3) 및 4-에티닐벤즈알데히드로부터 출발하여 실시예 1, 단계 10에

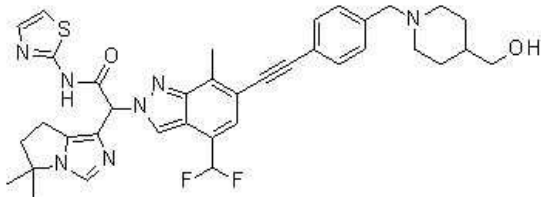
기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 어두운 갈색 폼, MS: m/e = 585.4 (M+H⁺)로 얻었다.

[0305]

단계

5:

2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딘]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0306]

[0307]

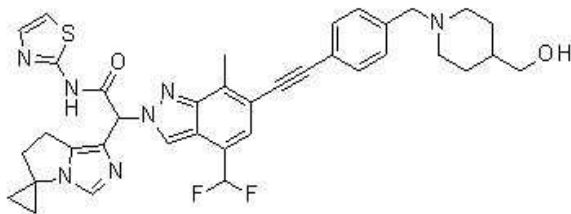
2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-(4-포르밀페닐)에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 5, 단계 4) 및 피페리딘-4-일메탄올로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체, MS: m/e = 684.7 (M+H⁺)로 얻었다.

[0308]

실시예 6

[0309]

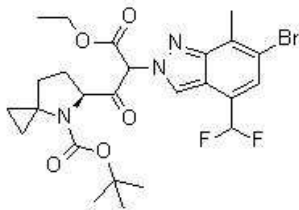
2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딘]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0310]

[0311]

단계 1: (5S)-5-[2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-3-에톡시-3-케토-프로파노일]-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르



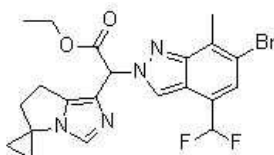
[0312]

[0313]

실시예 1, 단계 4와 유사하게, (5S)-4-tert-부톡시카르보닐-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산을 카르보닐디이미다졸로 처리하여 용액 A를 얻었다. 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]아세트산 에틸 에스테르를 LDA로 탈양성자화하고 -78°C에서 용액 A로 처리했다. 실온에서 밤새 교반하고 실시예 1, 단계 4와 유사하게 워크업한 후, 미정제 표제 화합물을 밝은 황색 폼으로 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. MS: m/e = 572.3 ([M+H]⁺)

[0314]

단계 2: 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-아세트산 에틸 에스테르

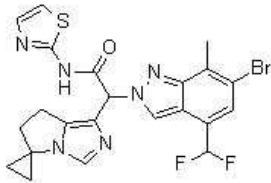


[0315]

[0316] 실시예 1, 단계 5와 유사하게, (5S)-5-[2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-3-에톡시-3-케토-프로파노일]-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 디옥산 중의 HCl을 사용하여 탈보호하고 이어서 포타슘 티오시아네이트와 반응시켜 미정제 중간체를 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0317] 실시예 1, 단계 6과 유사하게, 중간체를 AcOH 중의 과산화수소로 처리하여 표제 화합물을 밝은 황색 폼으로 얻었다. MS: m/e = 481.2 ([M+H]⁺)

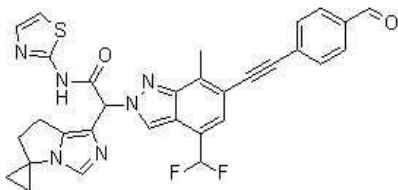
[0318] 단계 3: 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0319]

[0320] 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-아세트산 에틸 에스테르(실시예 6, 단계 2) 및 티아졸-2-아민으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 폼, MS: m/e = 535.0 (M+H⁺)로 얻었다.

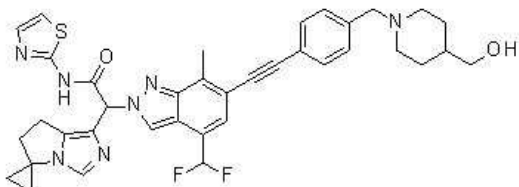
[0321] 단계 4: 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-(4-포르밀페닐)에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0322]

[0323] 2-[6-브로모-4-(디플루오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 6, 단계 3) 및 4-에틸닐벤즈알데히드로부터 출발하여 실시예 1, 단계 10에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 어두운 갈색 비정질, MS: m/e = 583.3 (M+H⁺)로 얻었다.

[0324] 단계 5: 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



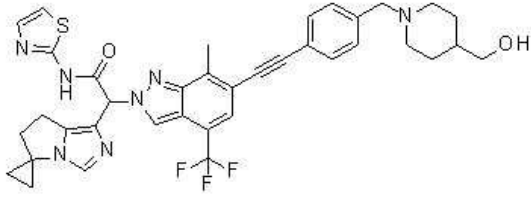
[0325]

[0326] 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-(4-포르밀페닐)에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 6, 단계 4) 및 피페리딘-4-일메탄올로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체, MS: m/e = 682.5 (M+H⁺)로 얻었다.

[0327] 실시예 7

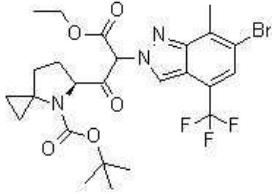
[0328] 2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]메

틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0329]

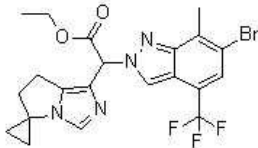
[0330] 단계 1: tert-부틸 (5S)-5-[2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소-프로파노일]-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실레이트



[0331]

[0332] 실시예 1, 단계 4와 유사하게, (5S)-4-tert-부톡시카르보닐-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산을 카르보닐디이미다졸로 처리하여 용액 A를 얻었다. 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)아세테이트를 LDA로 탈양성자화하고 -78°C에서 용액 A로 처리했다. 실온에서 밤새 교반하고 실시예 1, 단계 4와 유사하게 워크업한 후, 미정제 표제 화합물을 밝은 갈색 폼으로 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. MS: m/e= 590.3 ([M+H]⁺)

[0333] 단계 2: 에틸 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트

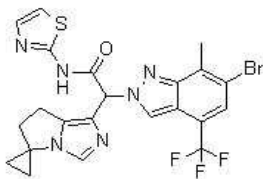


[0334]

[0335] 실시예 1, 단계 5와 유사하게, tert-부틸 (5S)-5-[2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소-프로파노일]-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실레이트를 디옥산 중의 HCl을 사용하여 탈보호하고 이어서 포타슘 티오시아네이트와 반응시켜 미정제 중간체를 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0336] 실시예 1, 단계 6과 유사하게, 중간체를 AcOH 중의 과산화수소로 처리하여 표제 화합물을 백색 폼으로 얻었다. MS: m/e= 499.2 ([M+H]⁺)

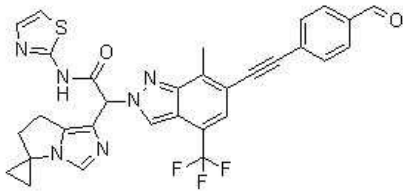
[0337] 단계 3: 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0338]

[0339] 에틸 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)아세테이트(실시예 7, 단계 2) 및 티아졸-2-아민으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 폼, MS: m/e = 552.9 (M+H⁺)로 얻었다.

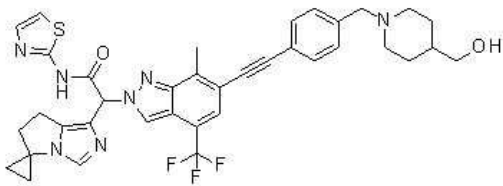
[0340] 단계 4: 2-[6-[2-(4-포르밀페닐)에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0341]

[0342] 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 7, 단계 3) 및 4-에티닐벤즈알데히드로부터 출발하여 실시예 1, 단계 10에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 어두운 갈색 폼, MS: m/e = 601.4 (M+H⁺)로 얻었다.

[0343] 단계 5: 2-(5-에틸-5-메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딘]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드

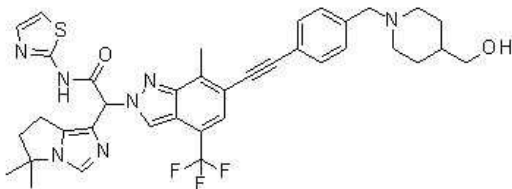


[0344]

[0345] 2-[6-[2-(4-포르밀페닐)에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 7, 단계 4) 및 피페리딘-4-일메탄올로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체, MS: m/e = 700.6 (M+H⁺)로 얻었다.

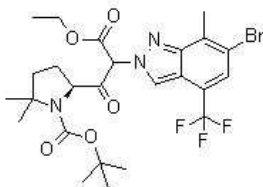
[0346] 실시예 8

[0347] 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딘]메틸]페닐]에티닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0348]

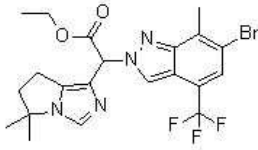
[0349] 단계 1: 5-[2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-3-에톡시-3-케토-프로파노일]-2,2-디메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0350]

[0351] 실시예 1, 단계 4와 유사하게, (2S)-1-tert-부톡시카르보닐-5,5-디메틸-프로린을 카르보닐디이미다졸로 처리하여 용액 A를 얻었다. 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)-2H-인다졸-2-일)아세테이트를 LDA로 탈양성자화하고 -78°C에서 용액 A로 처리했다. 실온에서 밤새 교반하고 실시예 1, 단계 4와 유사하게 워크업한 후, 미정제 표제 화합물을 밝은 갈색 폼으로 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. MS: m/e = 590.3 ([M+H]⁺)

[0352] 단계 2: 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)아세트산 에틸 에스테르

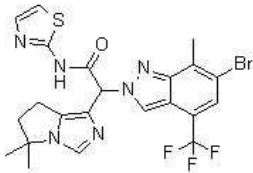


[0353]

[0354] 실시예 1, 단계 5와 유사하게, 5-[2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-3-에톡시-3-케토-프로판노일]-2,2-디메틸-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 디옥산 중의 HCl을 사용하여 탈보호하고 이어서 포타슘 티오시아네이트와 반응시켜 미정제 중간체를 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0355] 실시예 1, 단계 6과 유사하게, 중간체를 AcOH 중의 과산화수소로 처리하여 표제 화합물을 밝은 황색 폼으로 얻었다. MS: m/e = 501.2 ($[M+H]^+$)

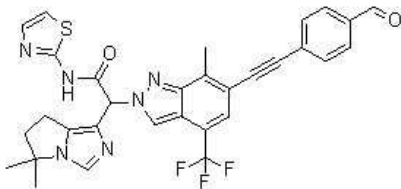
[0356] 단계 3: 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0357]

[0358] 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)아세트산 에틸 에스테르(실시예 8, 단계 2) 및 티아졸-2-아민으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 폼, MS: m/e = 555.1 ($M+H^+$)로 얻었다.

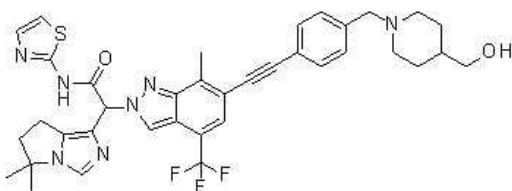
[0359] 단계 4: 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-(4-포르밀페닐)에틸닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0360]

[0361] 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 8, 단계 3) 및 4-에틸닐벤즈알데히드로부터 출발하여 실시예 1, 단계 10에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 어두운 갈색 폼, MS: m/e = 603.4 ($M+H^+$)로 얻었다.

[0362] 단계 5: 2-[4-(디플루오로메틸)-6-[2-[4-[[4-(히드록시메틸)-1-피페리딘]메틸]페닐]에틸닐]-7-메틸-인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)-N-티아졸-2-일-아세트아미드



[0363]

[0364] 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[6-[2-(4-포르밀페닐)에틸닐]-7-메틸-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드(실시예 8, 단계 4) 및 피페리딘-4-일메탄올로부터 출발하여

실시예 1, 단계 8에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체, MS: $m/e = 702.5$ ($M+H^+$)로 얻었다.

[0365] 실시예 9

[0366] HTRF 포스포 EGFR LRCS 분석 (세포)

[0367] 세포주 및 배지

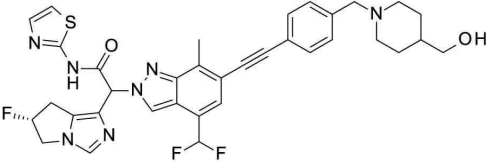
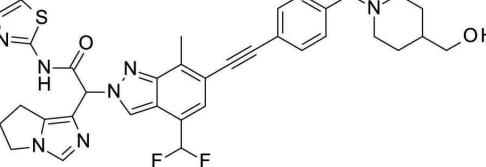
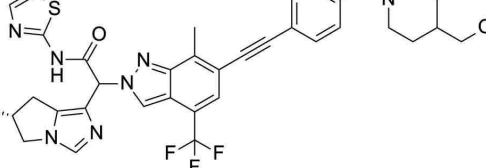
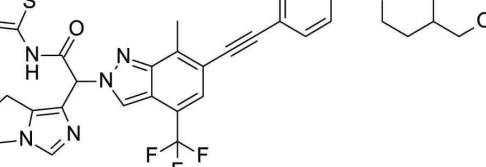
[0368] BaF3-LRCS 세포주를 Crownbio (San Diego, CA, USA)로부터 입수했다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 10% 소 태아 혈청(FBS)이 보충된 RPMI ATCC (Gibco 31870) + 2mM 글루타민 + 0.5 μg/ml 푸로마이신 (Gibco) 중에서 유지했다.

[0369] 프로토콜

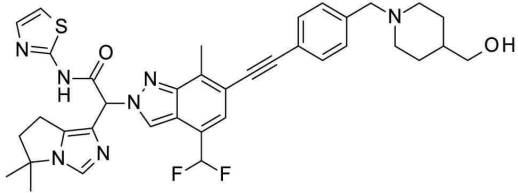
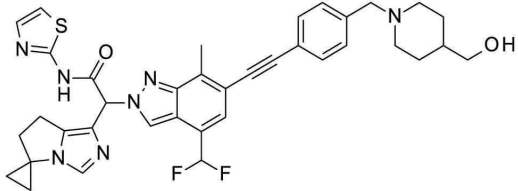
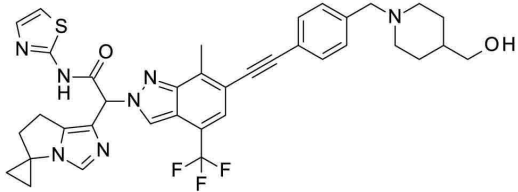
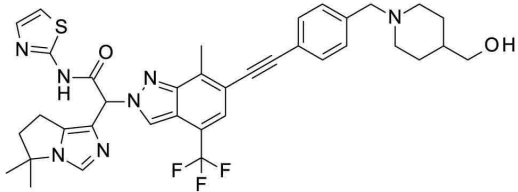
[0370] 플레이트를 (용량 반응으로) 테스트될 화합물의 12.5 nL의 DMSO 용액 또는 DMSO 단독으로 미리 채운 후, 세포를 상기와 같이 Greiner Bio-One, Nr. 784-08 마이크로-타이터플레이트로 12.5 μL의 성장 배지/웰 중에 20000 세포/웰로 옮겼다. 플레이트를 300 x g에서 30 초 동안 회전시킨 후 세포를 4시간 동안 37°C, 5% CO₂, 95% 습도에서 인큐베이션했다. 세포를 화합물 혼합물 4 μL/웰의 보충된 용해 버퍼(Cis-bio, Phospho-EGFR HTRF 키트, 64EG1PEH)에 첨가하여 용해시키고, 이어서 30 분 동안 실온에서 진탕(400 rpm)하며 인큐베이션했다. 이후 플레이트를 동결하고 -80°C에서 밤새 보관했다. 다음 날 플레이트를 해동한 후, 공급된 검출 버퍼 중에 제조된 항-포스포-EGFR 크립테이트 및 항-포스포-EGFR-d2 항체 용액의 혼합물 4 μL를 각 웰에 첨가했다. 이후 뚜껑이 닫힌 플레이트를 4시간 동안 실온에서 인큐베이션한 후 Envision 판독기 (Perkin Elmer)를 사용하여 616 및 665 nm에서의 형광 방출을 판독했다. 665 대 616 신호에 10000을 곱한 정규화된 비율을 사용하여 상기와 같이 유사한 방식으로 데이터를 분석했다.

[0371] 결과는 표 1에 나타난다.

[0372] 표 8: BaF3 세포 HTRF 포스포 EGFR LRCS 분석 데이터

실시예	구조	IC ₅₀ (BaF3 LRCS)
1		22nM
2		23nM
3		15nM
4		9nM

[0373]

실시예	구조	IC ₅₀ (BaF3 LRCS)
5		11nM
6		10nM
7		11nM
8		12nM

[0374]