(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년02월27일
(11) 등록번호 10-1367645
(24) 등록일자 2014년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7028249
(22) 출원일자(국제) 2007년04월18일
심사청구일자 2012년04월17일
(85) 번역문제출일자 2008년11월19일
(65) 공개번호 10-2009-0008371
(43) 공개일자 2009년01월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/066860
(87) 국제공개번호 WO 2007/124316
국제공개일자 2007년11월01일
(30) 우선권주장
60/793,697 2006년04월20일 미국(US)
60/883,539 2007년01월05일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20050113566 A1
전체 청구항 수 : 총 20 항

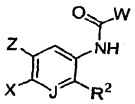
(73) 특허권자
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
일리그 카알 알.
미국 펜실베이니아주 19460 피닉스빌 조나단 드라이브 25
발렌타인 셸리 케이.
미국 펜실베이니아주 19446 랜즈데일 암스트롱 드라이브 1985
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최규팔, 이은선

심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 **C-FMS 키나제의 저해제로서의 복소환식 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 단백질 티로신 키나제, 특히 c-fms 키나제를 억제하는 일반식 (I) (여기서, Z, X, J, R^2 및 W는 명세서에 기재한 바와 같다)의 화합물, 및 이의 용매화물, 수화물, 토토머 및 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 일반식 (I)의 화합물은 자가 면역 질환; 및 염증 성분을 갖는 질환을 치료하고; 난소암, 자궁암, 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 위암, 및 모발상 세포 백혈병의 전이를 치료하며; 종양 전이 또는 골관절염으로 인한 골격통, 또는 내장, 염증성, 및 신경성 통증을 포함하는 통증을 치료하고; 골다공증, 파젯병, 및 류머티스성 관절염 및 다른 형태의 염증성 관절염, 골관절염, 인공 관절 장애, 골용해성 육종, 골수종, 및 뼈로의 종양 전이를 비롯한 골흡수가 병적 상태를 매개하는 다른 질환을 치료하는 방법에 사용될 수 있다.



(I)

(72) 발명자

첸 진셍

미국 펜실베이니아주 19341 엑스톤 페어윈드 레인 11

데스자라이스 러네 루이스

미국 펜실베이니아주 19087 세인트 데이비드 콘월 서클 11

미갈라 사나스 케이.

미국 펜실베이니아주 19061 부스윈 하이랜드 드라이브 3822

월 마크

미국 펜실베이니아주 19031 플라우어타운 더블유. 밀 로드 36

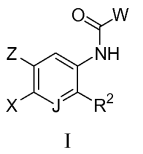
윌슨 케니스

미국 펜실베이니아주 19063 미디어 밸리 플레이스 119

특허청구의 범위

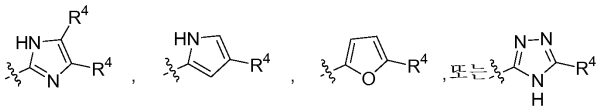
청구항 1

일반식 I의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 토토머 또는 약제학적으로 허용가능한 염:



I

상기 식에서,

W는  이고;

R^4는 H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $-C_{(1-3)}$알킬, $-CO_2R^5$, $CONR^6R^7$, $C{\equiv}CR^8$, 또는 CN이며;

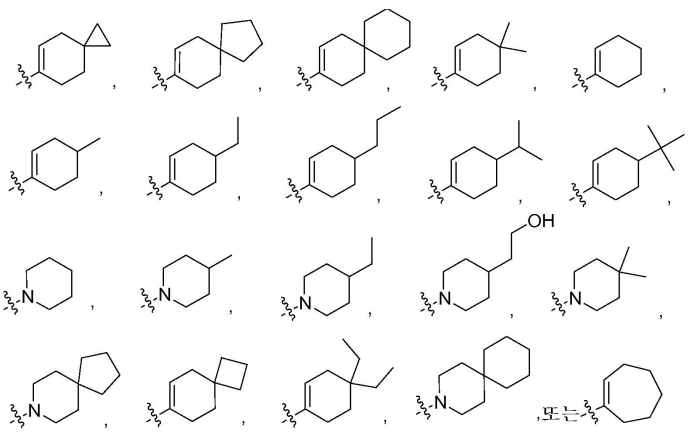
R^5는 H, 또는 $-C_{(1-3)}$알킬이고;

R^6은 H, 또는 $-C_{(1-3)}$알킬이며;

R^7은 H, 또는 $-C_{(1-3)}$알킬이고;

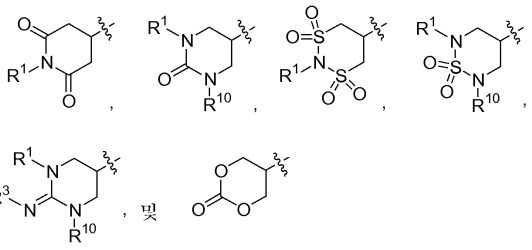
R^8은 H, $-CH_2OH$, 또는 $-CH_2CH_2OH$이며;

R^2는



이거나; 또는 티오페닐, 디하이드로술포노피라닐, 페닐, 푸라닐, 테트라하이드로피리딜, 또는 디하이드로피라닐이고, 이들은 각각 독립적으로 클로로, 플루오로, 하이드록시$C_{(1-3)}$알킬, 및 $C_{(1-4)}$알킬 중 각각의 1개 또는 2개로 치환될 수 있으며;

X는



로 구성되는 그룹 중에서 선택되고;

R^1 및 R^{10}은 독립적으로 H; $-CH_3$; 또는 Me, Et, OH, NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NEt_2, 피롤리디닐, 피리딜, 모르폴리노, $CONH_2$, 또는 COOH 중 1개 또는 2개로 치환되거나 비치환된 $-C_2-C_5$ 알킬이며, 2개의 헤테로원자가 상기 C_2-C_5 알킬기에 결합되는 경우에는 이들 사이에 적어도 2개의 탄소 원자가 존재하고,

R^3는 $-SO_2Me$, SO_2Et, $-CO_2R^9$, $-NO_2$, 또는 -CN이며;

R^9은 H, 또는 $C_{(1-3)}$알킬이고;

Z는 H, F, Cl, Br, C_1-C_3 알킬 또는 $-CH_2OH$이며;

J는 CH 또는 N이다.

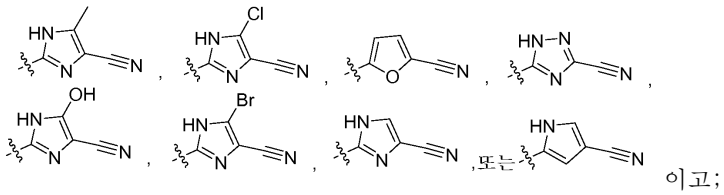
청구항 2

제1항에 있어서, R^2가 사이클로헥세닐, 4,4-디메틸 사이클로헥세닐, 4,4-디에틸 사이클로헥세닐, 4-메틸 사이클로헥세닐, 4-에틸 사이클로헥세닐, 4-n-프로필 사이클로헥세닐, 4-이소-프로필 사이클로헥세닐, 4-tert-부틸 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 스피로[2.5]옥트-5-에닐, 스피로[3.5]논-6-에닐, 스피로[4.5]데스-7-에닐, 스피로[5.5]운데스-2-에닐, 3-아자-스피로[5.5]운데카닐, 8-아자-스피로[4.5]데카닐, 피페리디닐, 4-메틸 피페리디닐, 4-에틸 피페리디닐, 4-(1'하이드록시에트-2'일)피페리디닐, 4,4-디메틸 피페리디닐, 티오페닐, 디하이드로술포노피라닐, 페닐, 푸라닐, 테트라하이드로피리딜, 및 디하이드로피라닐로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

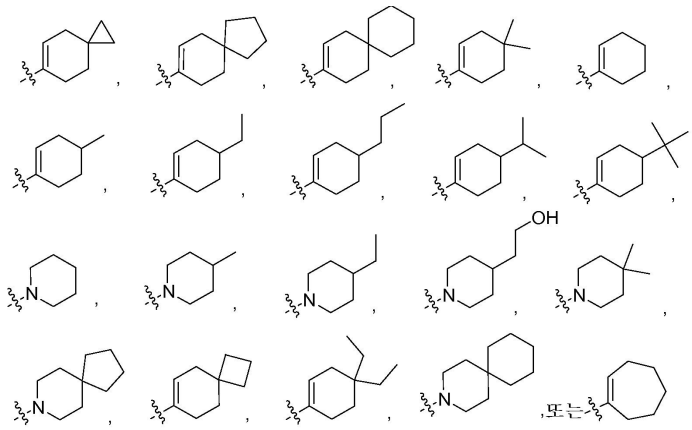
제1항에 있어서,

W는



이고;

R^2는

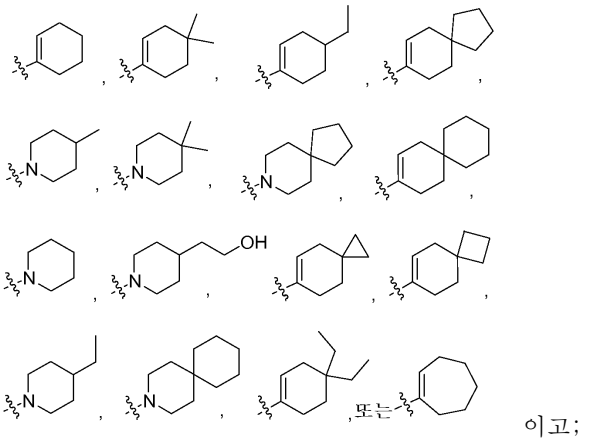


인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

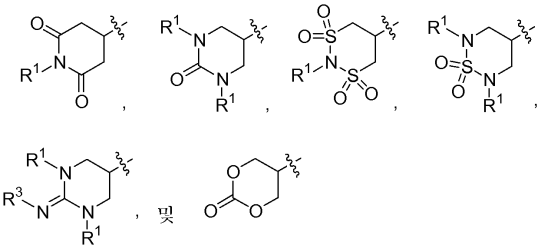
제3항에 있어서,

R^2는



이고;

X는



로 구성되는 그룹 중에서 선택되며;

R^1은 H; $-CH_3$; 또는 Me, Et, OH, NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NEt_2, 피롤리디닐, 피리딜, 모르폴리노, $CONH_2$, 또는 COOH 중 1개 또는 2개로 치환되거나 비치환된 $-C_2-C_5$ 알킬이고, 2개의 헤테로원자가 상기 C_2-C_5 알킬기에 결합되는 경우에는 이들 사이에 적어도 2개의 탄소 원자가 존재하며;

R^3는 $-SO_2Me$, SO_2Et, $-CO_2R^9$, $-NO_2$, 또는 -CN이고;

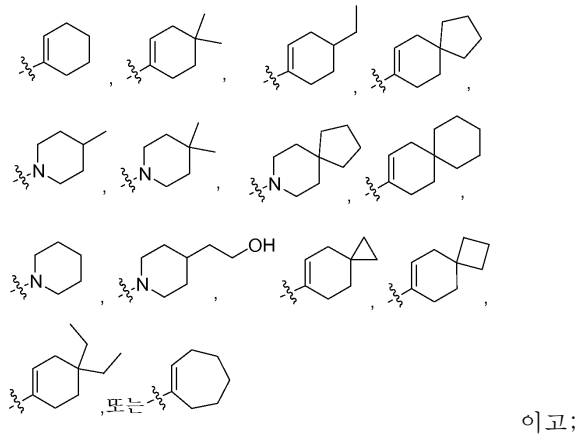
R^9 = H, 또는 $C_{(1-3)}$알킬이며;

Z는 H, C_1-C_3 알킬 또는 $-CH_2OH$인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

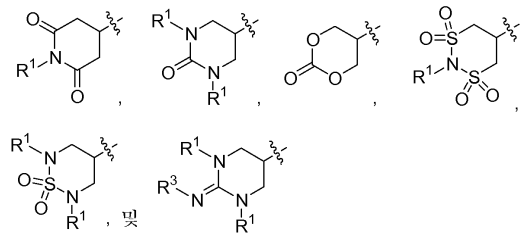
R^2는



이고;

Z는 H 또는 $-CH_2OH$이며;

X는



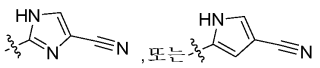
로 구성되는 그룹 중에서 선택되고;

R^1은 H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, 또는 $-CH_3$이며;

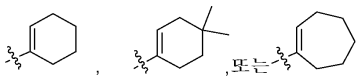
R^3는 $-SO_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-NO_2$, 또는 -CN인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

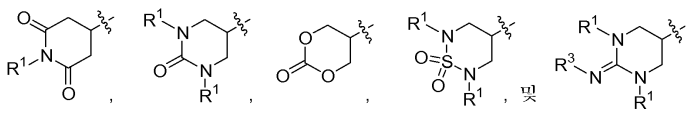
제5항에 있어서,

W는 

이고;

R^2는 

이며;

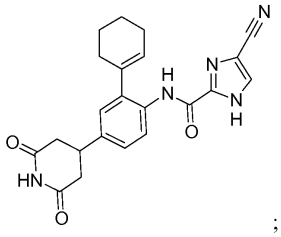
X는 

로 구성되는 그룹 중에서 선택되고;

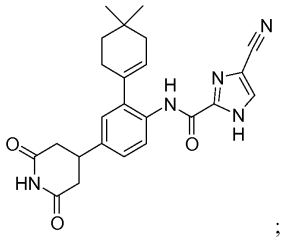
R^1은 H, 또는 $-CH_3$이며;

R^3는 $-SO_2CH_3$, 또는 -CN인 것을 특징으로 하는 화합물.

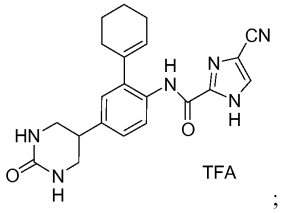
청구항 7



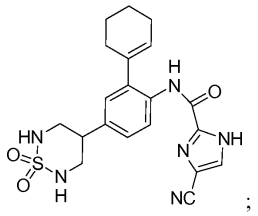
;

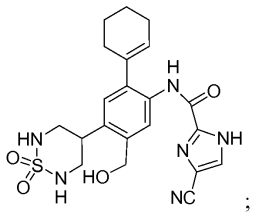


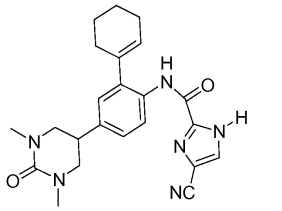
;

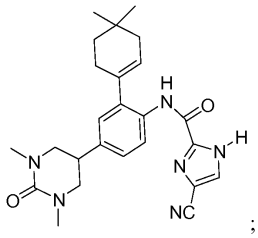


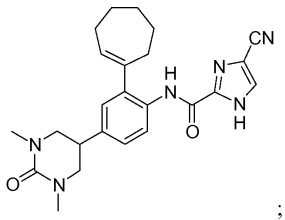
;

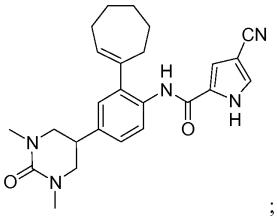

;

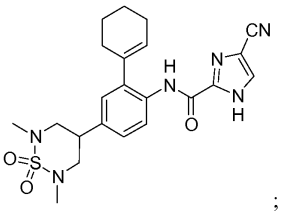

;

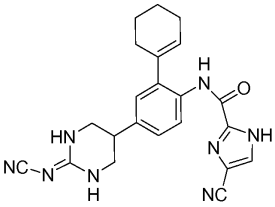

CF_3CO_2H
;

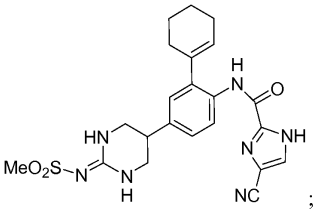

;

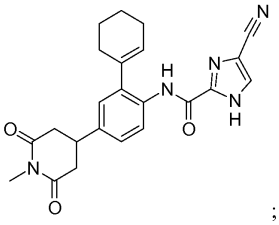

;

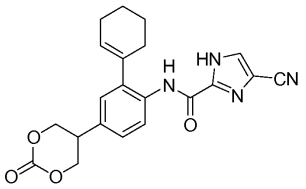

;

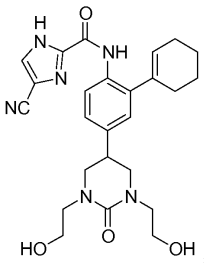

;

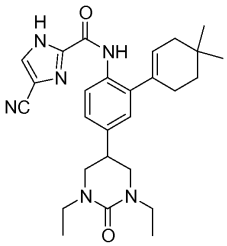

;

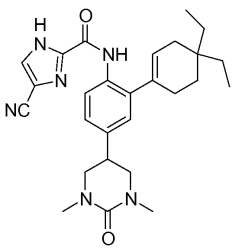

;

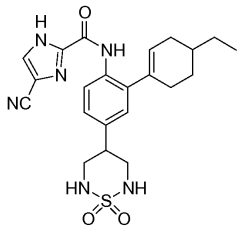

;

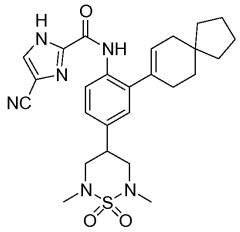

;

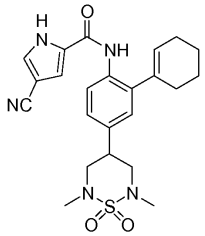

;

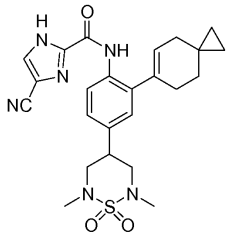

;

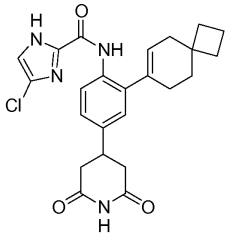

;

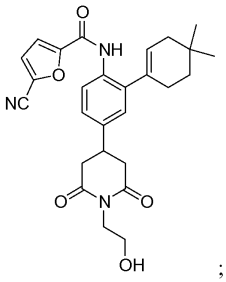

;

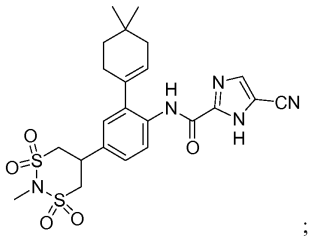

;

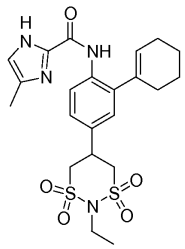

;

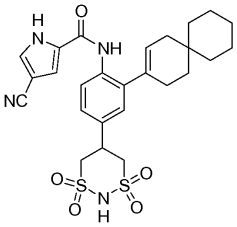

;

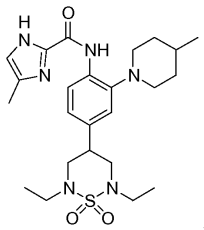

;

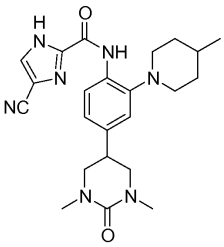

;

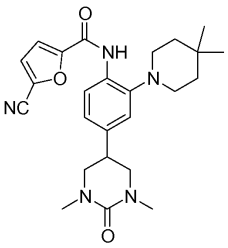

;

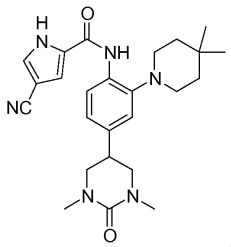

;

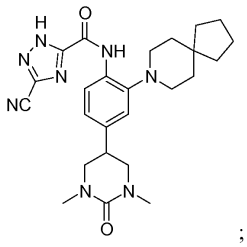

;

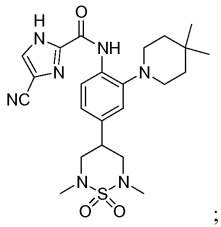

;

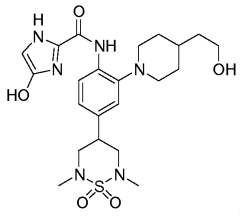

;

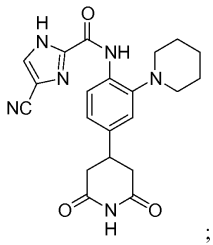

;

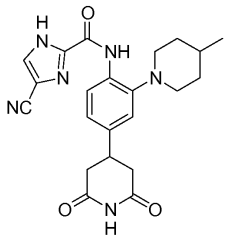

;

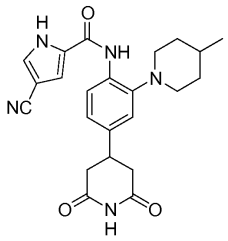

;

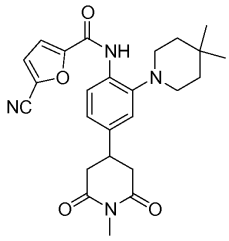

;

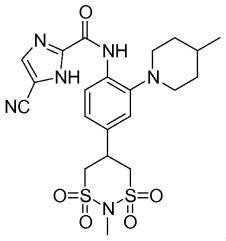

;


;

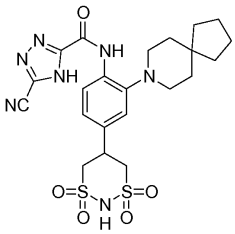

;


;

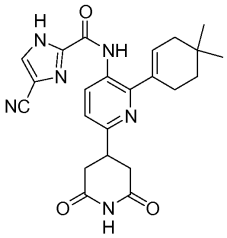

;



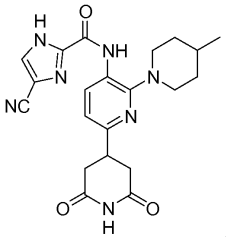
;



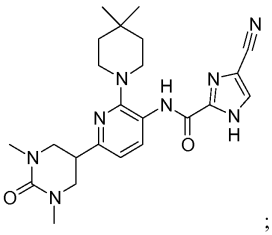
;

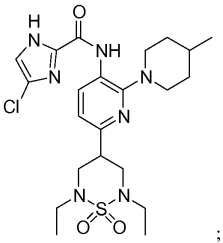


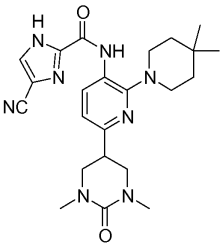
;

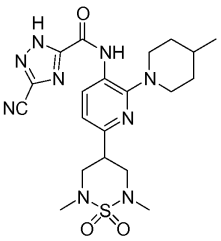


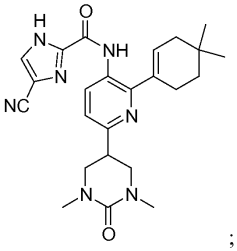
;

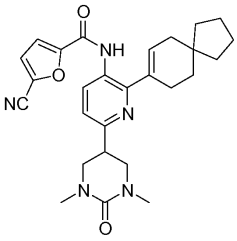

;

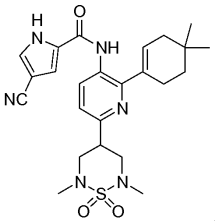

;

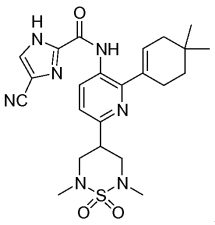

;

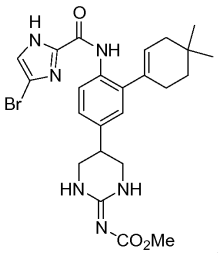

;

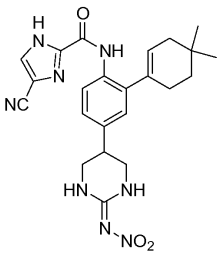

;

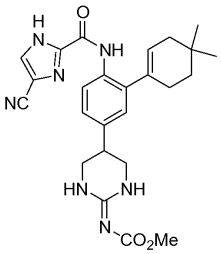

;


;


;


;

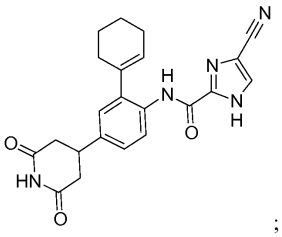

;

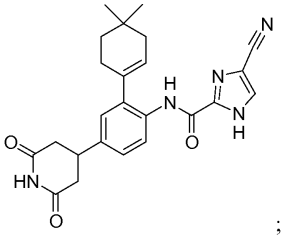


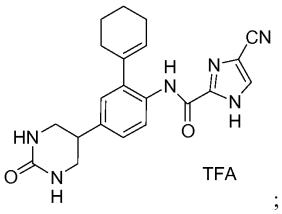
로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 토토머 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

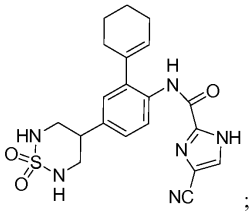
청구항 8

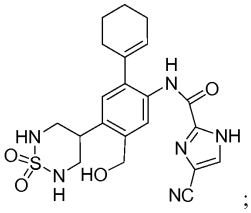
제7항에 있어서,

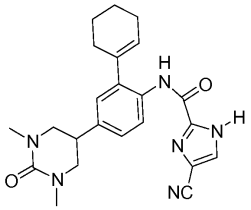

;


;


;

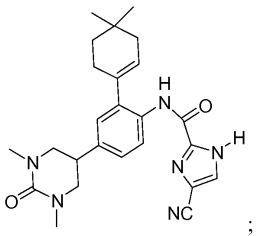

;


;

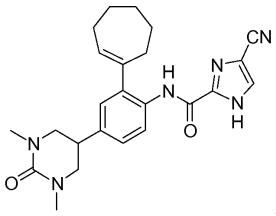


CF_3CO_2H

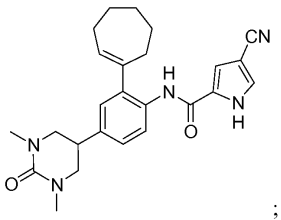
;



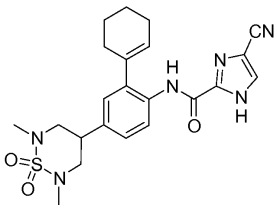
;



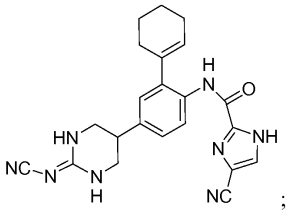
;

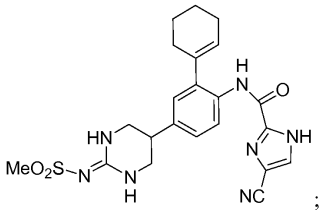


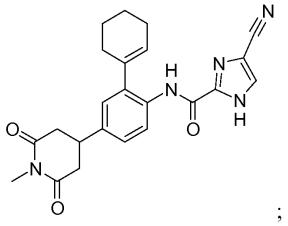
;

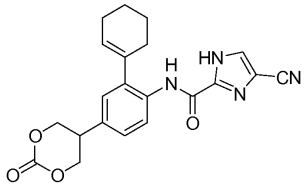


;


;


;

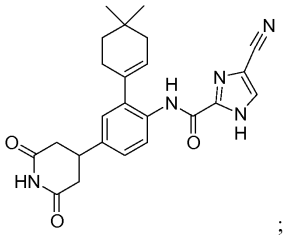

;

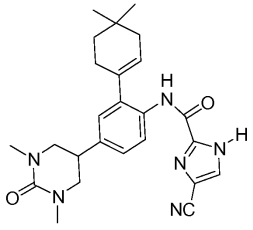


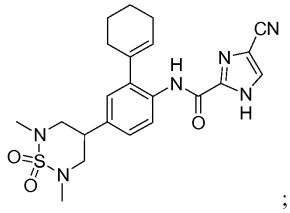
로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 토토머 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

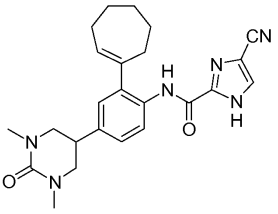
청구항 9

제8항에 있어서,


;

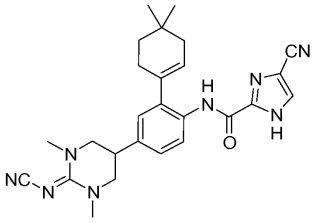



;



로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 토토머 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10



인 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 토토머 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는,

(a) 염증;

(b) 암;

(c) 심혈관 질환;

(d) 사구체 신염, 염증성 장질환, 인공 관절 장애, 사르코이도시스, 울혈성 폐색성 폐질환, 특발성 폐섬유증, 천식, 췌장염, HIV 감염, 건선, 당뇨병, 종양 관련 혈관 형성, 노인성 황반 변성, 당뇨병성 망막증, 재협착, 정신 분열증 및 알츠하이머 치매로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 염증 성분을 갖는 질환;

(e) 종양 전이 또는 골관절염으로 인한 골격 통증, 또는 내장통증, 염증성 통증, 및 신경성 통증으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 통증;

(f) 골다공증; 파젯병; 및 류머티스성 관절염 및 다른 형태의 염증성 관절염, 골관절염, 인공 관절 장애, 골용해성 육종, 골수종, 및 뼈로의 종양 전이를 포함하는 골흡수가 병적 상태를 매개하는 질환;

(g) 난소암, 자궁암, 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 위암, 또는 모발상 세포 백혈병의 전이; 또는

(h) 전신성 홍반성 낭창, 류머티스성 관절염, 및 다른 형태의 염증성 관절염, 건선, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증 및 포도막염을 포함하는 자가면역질환 치료용 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 0.5 ㎎ 내지 10 g, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는,

(a) 염증;

(b) 암;

(c) 심혈관 질환;

(d) 사구체 신염, 염증성 장질환, 인공 관절 장애, 사르코이도시스, 울혈성 폐색성 폐질환, 특발성 폐섬유증, 천식, 췌장염, HIV 감염, 건선, 당뇨병, 종양 관련 혈관 형성, 노인성 황반 변성, 당뇨병성 망막증, 재협착, 정신 분열증 및 알츠하이머 치매로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 염증 성분을 갖는 질환;

(e) 종양 전이 또는 골관절염으로 인한 골격 통증, 또는 내장통증, 염증성 통증, 및 신경성 통증으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 통증;

(f) 골다공증; 파젯병; 및 류머티스성 관절염 및 다른 형태의 염증성 관절염, 골관절염, 인공 관절 장애, 골용해성 육종, 골수종, 및 뼈로의 종양 전이를 포함하는 골흡수가 병적 상태를 매개하는 질환;

(g) 난소암, 자궁암, 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 위암, 또는 모발상 세포 백혈병의 전이; 또는

(h) 전신성 홍반성 낭창, 류머티스성 관절염, 및 다른 형태의 염증성 관절염, 건선, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증 및 포도막염을 포함하는 자가면역질환 치료용 약제학적 제형.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 염증 치료용 약제.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 암 치료용 약제.

청구항 18

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 심혈관 질환 치료용 약제.

청구항 19

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 사구체 신염, 염증성 장질환, 인공 관절 장애, 사르코이도시스, 울혈성 폐색성 폐질환, 특발성 폐섬유증, 천식, 췌장염, HIV 감염, 건선, 당뇨병, 종양 관련 혈관 형성, 노인성 황반 변성, 당뇨병성 망막증, 재협착, 정신 분열증 및 알츠하이머 치매로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 염증 성분을 갖는 질환 치료용 약제.

청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 종양 전이 또는 골관절염으로 인한 골격 통증, 또는 내장통증, 염증성 통증, 및 신경성 통증으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 통증 치료용 약제.

청구항 21

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 골다공증; 파젯병; 및 류머티스성 관절염 및 다른 형태의 염증성 관절염, 골관절염, 인공 관절 장애, 골용해성 육종, 골수종, 및 뼈로의 종양 전이를 포함하는 골흡수가 병적 상태를 매개하는 질환 치료용 약제.

청구항 22

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 난소암, 자궁암, 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 위암, 또는 모발상 세포 백혈병의 전이 치료용 약제.

청구항 23

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 전신성 홍반성 낭창, 류머티스성 관절염, 및 다른 형태의 염증성 관절염, 건선, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증 및 포도막염을 포함하는 자가면역질환 치료용 약제.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조:

[0002] 본원은 각각 이들의 내용이 본 명세서에 그 전체로서 포함되는 2006년 4월 20일자로 출원된 미국 가특허출원 제60/793,697호 및 2007년 1월 5일자로 출원된 미국 가특허출원 제60/883,539호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 본 발명은 단백질 티로신 키나제 저해제로서 작용하는 신규 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 c-fms 키나제의 저해제로서 작용하는 신규 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 단백질 키나제는 아데노신 5'-트리포스페이트 (ATP)에서 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기의 하이드록시기로의 말단 인산염의 이송을 촉진시킴으로써 신호 변환 경로의 주요 성분으로서 작용하는 효소이다. 그 때문에, 단백질 키나제 저해제 및 기질은 단백질 키나제의 활성화의 생리학적 영향을 평가하기 위한 유익한 수단이다. 포유동물에 있어서의 정상 또는 변이 단백질 키나제의 과잉 발현 또는 부적절한 발현은 암 및 당뇨병을 포함하는 다수의 질환의 발증에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 입증되었다.

[0005] 단백질 키나제는 2개의 부류로 분리될 수 있다: 티로신 잔기를 선택적으로 인산화하는 것 (단백질 티로신 키나제), 및 세린 및/또는 트레오닌 잔기를 선택적으로 인산화하는 것 (단백질 세린/트레오닌 키나제). 단백질 티로신 키나제는 세포 증식의 촉진 및 세포 증식을 정지하는 분화에 이르는 다양한 기능을 행한다. 이들은 수용체 단백질 티로신 키나제 또는 세포내 단백질 티로신 키나제로 분류될 수 있다. 세포외 리간드 결합 영역 및 내인성 티로신 키나제 활성을 지닌 세포내 촉매 도메인을 갖는 수용체 단백질 티로신 키나제는 20개의 서브패밀리에 분포된다.

[0006] HER-1, HER-2/neu 및 HER-3 수용체를 포함하는 상피 증식 인자 ("EGF") 패밀리의 수용체 티로신 키나제는 세포외 결합 영역, 막 관통 영역 및 세포내 세포질 촉매 도메인을 포함한다. 수용체 결합에 의해, 다중 세포내 티로신 키나제 의존성 인산화 과정이 개시되어, 결국은 종양 유전자 전사가 일어난다. 유방암, 결장직장암 및 전립선암은 이러한 수용체의 패밀리와 관련되어 있다.

[0007] 인슐린 수용체 ("IR") 및 인슐린양 성장 인자 I 수용체 ("IGF-IR")는 구조적으로 기능적으로 관련되어 있으나, 상이한 생물학적 효과를 나타낸다. IGF-1R 과잉 발현은 유방암과 관련되어 있다.

[0008] 혈소판 유래 증식 인자 ("PDGF") 수용체는 증식, 이동 및 생존을 포함하는 세포 반응을 조정하고, PDGFR, 간세포 인자 수용체 (c-kit) 및 c-fms를 포함한다. 이들 수용체는 아테롬성 동맥경화증, 섬유증 및 증식성 유리체망막증 등의 질환과 관련되어 있다.

[0009] 섬유아세포 증식 인자 ("FGR") 수용체는 혈관 형성, 사지 성장, 및 다수의 세포 종류의 증식 및 분화에 관여하는 4개의 수용체로 구성된다.

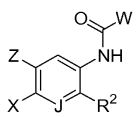
[0010] 혈관 내피 성장 인자 ("VEGF"), 내피 세포의 강력한 미토겐은 난소암을 포함하는 다수의 종양에 의해 증가된 양으로 생성된다. VEGF에 관한 공지의 수용체는 VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4)로 나타낸다. 수용체, tie-1 및 tie-2 키나제의 관련 그룹은 혈관 내피 및 조혈 세포에서 동정된다. VEGF 수용체는 맥관 형성 및 혈관 형성과 관련되어 있다.

[0011] 세포내 단백질 티로신 키나제는 비수용체 단백질 티로신 키나제로도 공지되어 있다. 이러한 24개 이상의 키나제는 동정되어, 11개의 서브패밀리로 분류되어 있다. 세포 단백질 티로신 키나제와 마찬가지로, 세린/트레오닌 단백질 키나제는 주로 세포내이다.

[0012] 당뇨병, 혈관 형성, 건선, 재협착, 안질환, 정신 분열증, 류머티스성 관절염, 심혈관 질환 및 암은 이상 단백질 티로신 키나제 활성과 관련되어 있는 전형적인 병인 상태이다. 따라서, 선택적이고 강력한 소분자 단백질 티로신 키나제 저해제가 요구된다. 미국 특허 제6,383,790호; 제6,346,625호; 제6,235,746호; 제6,100,254호 및 PCT 국제 특허 출원 제WO 01/47897호, 제WO 00/27820호 및 제WO 02/068406호에는 이러한 저해제를 합성하는 최근의 시도가 제시되어 있다.

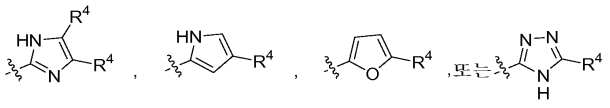
발명의 상세한 설명

[0013] 본 발명은 강력한 c-fms 키나제의 저해제를 제공함으로써 선택적이고 강력한 단백질 티로신 키나제 저해제를 요하는 현행 요구에 대응한다. 본 발명은 일반식 I의 신규 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 토토머 또는 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



[0014] I

[0015] 상기식에서,

[0016] W는  이고;

[0017] R^4 = H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $-C_{(1-3)}$알킬, $-CO_2R^5$, $CONR^6R^7$, $C{\equiv}CR^8$, 또는 CN이며;

[0018] R^5 = H, 또는 $-C_{(1-3)}$알킬이고;

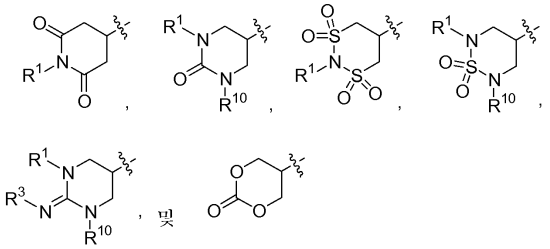
[0019] R^6 = H, 또는 $-C_{(1-3)}$알킬이며;

[0020] R^7 = H, 또는 $-C_{(1-3)}$알킬이고;

[0021] R^8 = H, $-CH_2OH$, 또는 $-CH_2CH_2OH$이며;

[0022] R^2는 사이클로알킬 (사이클로헥세닐, 및 사이클로헵테닐 포함), 스피로 치환된 사이클로알케닐 (스피로[2.5]옥트-5-에닐, 스피로[3.5]논-6-에닐, 스피로[4.5]데스-7-에닐, 및 스피로[5.5]운데스-2-에닐 포함), 헤테로사이클릴 (피페리디닐 포함), 스피로 치환된 피페리디닐 (3-아자-스피로[5.5]운데카닐, 및 8-아자-스피로[4.5]데카닐 포함), 티오페닐, 디하이드로술포노피라닐, 페닐, 푸라닐, 테트라하이드로피리딜, 또는 디하이드로피라닐이고, 각각은 클로로, 플루오로, 하이드록시, $C_{(1-3)}$알킬, 및 $C_{(1-4)}$알킬 (치환된 사이클로알킬은 4,4-디메틸 사이클로헥세닐, 4,4-디에틸 사이클로헥세닐, 4-메틸 사이클로헥세닐, 4-에틸 사이클로헥세닐, 4-n-프로필 사이클로헥세닐, 4-이소-프로필 사이클로헥세닐, 및 4-tert-부틸 사이클로헥세닐을 포함하고; 치환된 피페리디닐은 4-메틸 피페리디닐, 4-에틸 피페리디닐, 4-(1'하이드록시에트-2'일)피페리디닐, 및 4,4-디메틸 피페리디닐을 포함한다) 중 각각의 1개 또는 2개로 독립적으로 치환될 수 있으며;

[0023] X는:

[0024] 

[0025] 로 구성되는 그룹 중에서 선택되고;

[0026] R^1 및 R^{10}는 독립적으로 H, $-CH_3$, 또는 Me, Et, OH, NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NEt_2, 피롤리디닐, 피리딜, 모르폴리노, $CONH_2$, 또는 COOH 중 1개 또는 2개로 임의로 치환되는 $-C_2$-C_5 알킬이며, 임의의 2개의 헤테로원자가 상기 C_2-C_5 알킬기에 결합되는 경우에는 이들 사이에 적어도 2개의 탄소 원자가 존재하고,

[0027] R^3는 $-SO_2Me$, SO_2Et, $-CO_2R^9$, $-NO_2$, 또는 -CN이며;

[0028] R^9 = H, 또는 $C_{(1-3)}$알킬이고;

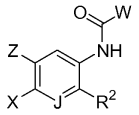
[0029] Z는 H, F, Cl, Br, C_1-C_3 알킬 또는 $-CH_2OH$이며;

[0030] J는 CH 또는 N이다.

[0031] 본 명세서 및 본 출원서를 통해, 용어 "Me", "Et", "Pr", 및 "Bu"는 각각 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸을 말한다.

[0032] 본 발명은 일반식 I의 신규 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 토토머 또는 약제학적으로 허용가능한 염에

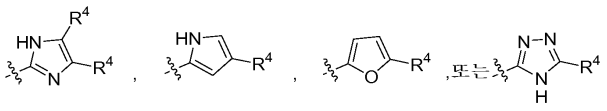
관한 것이다:



I

[0033]

[0034] 상기식에서,

[0035] W는  이고;

[0036] R^4 = H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $-C_{(1-3)}$알킬, $-CO_2R^5$, $CONR^6R^7$, $C{\equiv}CR^8$, 또는 CN이며;

[0037] R^5 = H, 또는 $-C_{(1-3)}$알킬이고;

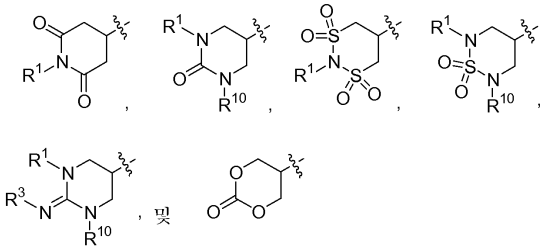
[0038] R^6 = H, 또는 $-C_{(1-3)}$알킬이며;

[0039] R^7 = H, 또는 $-C_{(1-3)}$알킬이고;

[0040] R^8 = H, $-CH_2OH$, 또는 $-CH_2CH_2OH$이며;

[0041] R^2는 사이클로알킬 (사이클로헥세닐, 및 사이클로헵테닐 포함), 스피로 치환된 사이클로알케닐 (스피로[2.5]옥트-5-엔, 스피로[3.5]논-6-엔, 스피로[4.5]데스-7-엔, 및 스피로[5.5]운데스-2-엔), 헤테로사이클릴 (피페리디닐 포함), 스피로 치환된 피페리디닐 (3-아자-스피로[5.5]운데카닐, 및 8-아자-스피로[4.5]데칸 포함), 티오페닐, 디하이드로술포노피라닐, 페닐, 푸라닐, 테트라하이드로피리딜, 또는 디하이드로피라닐이고, 각각은 클로로, 플루오로, 하이드록시, $C_{(1-3)}$알킬, 및 $C_{(1-4)}$알킬 (치환된 사이클로알킬은 4,4-디메틸 사이클로헥세닐, 4,4-디에틸 사이클로헥세닐, 4-메틸 사이클로헥세닐, 4-에틸 사이클로헥세닐, 4-n-프로필 사이클로헥세닐, 4-이소-프로필 사이클로헥세닐, 및 4-tert-부틸 사이클로헥세닐을 포함하고; 치환된 피페리디닐은 4-메틸 피페리디닐, 4-에틸 피페리디닐, 4-(1'하이드록시에트-2'일)피페리디닐, 및 4,4-디메틸 피페리디닐을 포함한다) 중 각각의 1개 또는 2개로 독립적으로 치환될 수 있으며;

[0042] X는:



[0043]

[0044] 로 구성되는 그룹 중에서 선택되고;

[0045] R^1 및 R^{10}는 독립적으로 H, $-CH_3$, 또는 Me, Et, OH, NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NEt_2, 피롤리디닐, 피리딜, 모르폴리노, $CONH_2$, 또는 COOH 중 1개 또는 2개로 임의로 치환되는 $-C_2$-C_5 알킬이며, 임의의 2개의 헤테로원자가 상기 C_2-C_5 알킬기에 결합되는 경우에는 이들 사이에 적어도 2개의 탄소 원자가 존재하고,

[0046] R^3는 $-SO_2Me$, SO_2Et, $-CO_2R^9$, $-NO_2$, 또는 -CN이며;

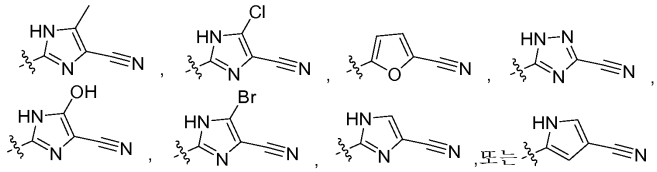
[0047] R^9 = H, 또는 $C_{(1-3)}$알킬이고;

[0048] Z는 H, F, Cl, Br, C_1-C_3 알킬 또는 -CH_2OH이며;

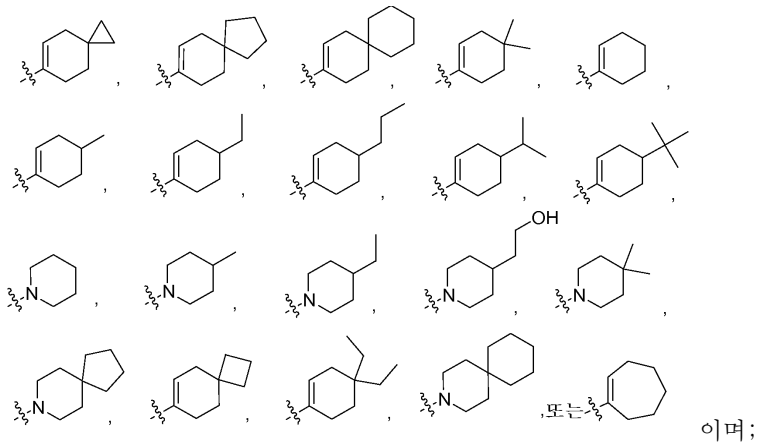
[0049] J는 CH 또는 N이다.

[0050] 본 발명의 바람직한 실시형태에 있어서:

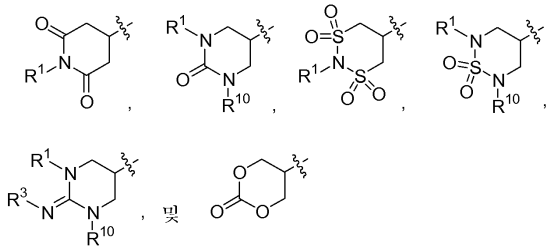
[0051] W가

[0052] 
이고;

[0053] R^2가

[0054] 
이며;

[0055] X가:

[0056] 

[0057] 로 구성되는 그룹 중에서 선택되고:

[0058] R^1 및 R^{10}이 독립적으로 H, -CH_3, 또는 Me, Et, OH, NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NEt_2, 피롤리디닐, 피리딜, 모르폴리노, $CONH_2$, 또는 COOH 중 1개 또는 2개로 임의로 치환되는 -C_2-C_5 알킬이며, 임의의 2개의 헤테로원자가 상기 C_2-C_5 알킬기에 결합되는 경우에는 이들 사이에 적어도 2개의 탄소 원자가 존재하고,

[0059] R^3가 -SO_2Me, SO_2Et, -CO_2R^9, -NO_2, 또는 -CN이며;

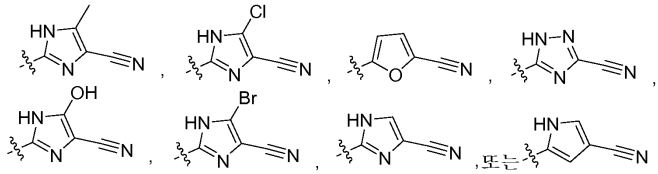
[0060] R^9 = H, 또는 $C_{(1-3)}$알킬이고;

[0061] Z가 H, F, Cl, Br, C_1-C_3 알킬 또는 -CH_2OH이며;

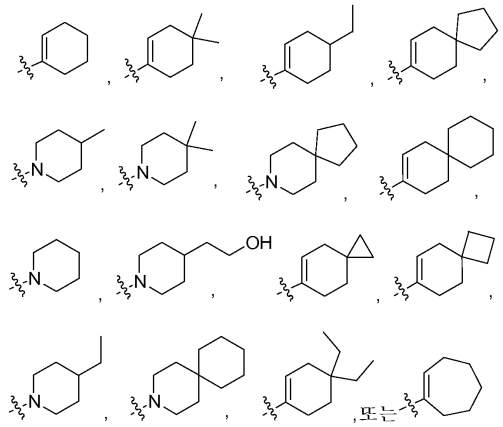
[0062] J가 CH 또는 N인 화합물, 및 이의 용매화물, 수화물, 토토머 및 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0063] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서:

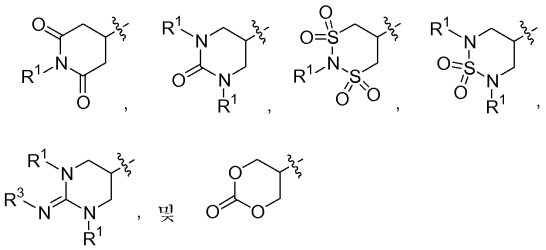
[0064] W가

[0065]  이고;

[0066] R^2가

[0067]  이며;

[0068] X가:

[0069] 

[0070] 로 구성되는 그룹 중에서 선택되고:

[0071] R^1이 H, $-CH_3$, 또는 Me, Et, OH, NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NEt_2, 피롤리디닐, 피리딜, 모르폴리노, $CONH_2$, 또는 COOH 중 1개 또는 2개로 임의로 치환되는 $-C_2$-C_5 알킬이며, 임의의 2개의 헤테로원자가 상기 C_2-C_5 알킬기에 결합되는 경우에는 이들 사이에 적어도 2개의 탄소 원자가 존재하고,

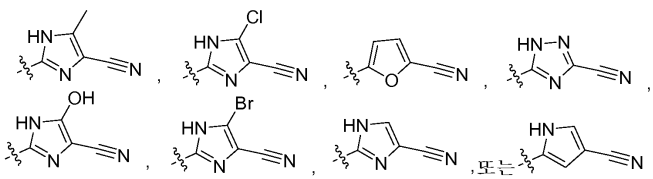
[0072] R^3가 $-SO_2Me$, SO_2Et, $-CO_2R^9$, $-NO_2$, 또는 -CN이며;

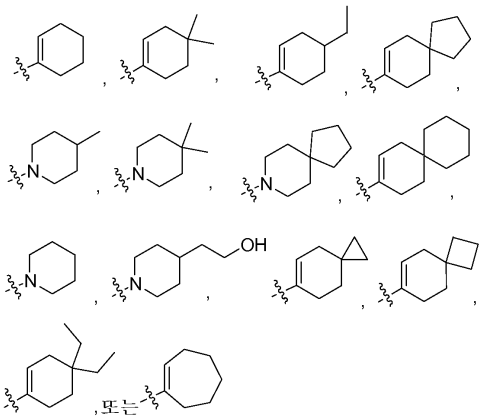
[0073] R^9 = H, 또는 $C_{(1-3)}$알킬이고;

[0074] Z가 H, C_1-C_3 알킬 또는 $-CH_2OH$이며;

[0075] J가 CH 또는 N인 화합물, 및 이의 용매화물, 수화물, 토토머 및 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0076] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서:

[0077] W가  이고;

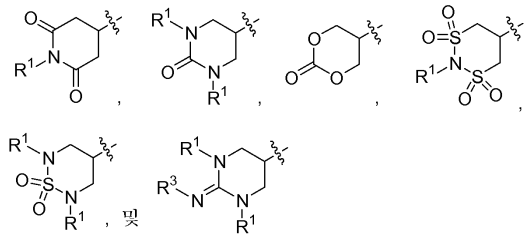


[0078] R^2가 ,또는 이며;

[0079] Z가 H, 또는 $-CH_2OH$이고;

[0080] J가 CH이며;

[0081] X가:



[0082] , 및

[0083] 로 구성되는 그룹 중에서 선택되고:

[0084] R^1이 H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, 또는 $-CH_3$이며;

[0085] R^3가 $-SO_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-NO_2$, 또는 -CN인 화합물, 및 이의 용매화물, 수화물, 토토머 및 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0086] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서:

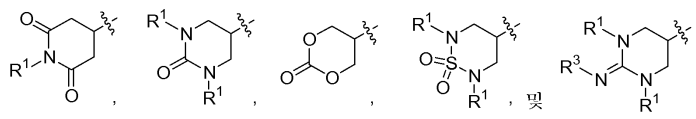
[0087] W가 ,또는 이고;

[0088] R^2가 , ,또는 이며;

[0089] Z가 H, 또는 $-CH_2OH$이고;

[0090] J가 CH이며;

[0091] X가:



[0092] , 및

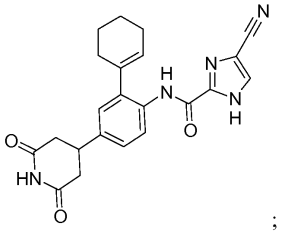
[0093] 로 구성되는 그룹 중에서 선택되고:

[0094] R^1이 H, 또는 $-CH_3$이며;

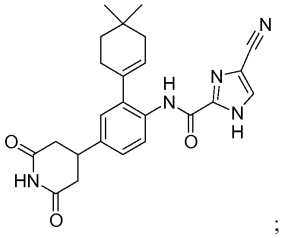
[0095] R^3가 $-SO_2CH_3$, 또는 -CN인 화합물, 및 이의 용매화물, 수화물, 토토머 및 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0096] 본 발명의 실시형태는 실시예 1 및 3 내지 53의 화합물로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 화합물, 이들 화합물의 용매화물, 수화물, 토토머 및 약제학적으로 허용가능한 염, 및 이들의 혼합물이다.

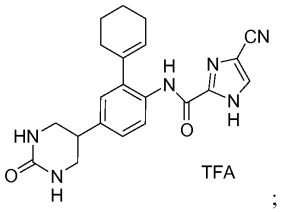
[0097] 다른 실시형태는:



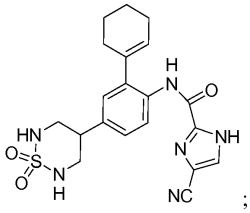
;



;

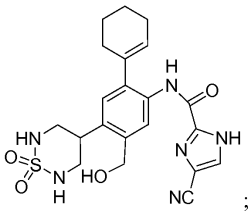


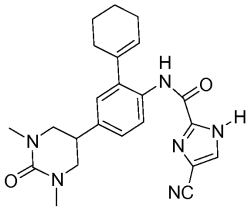
;

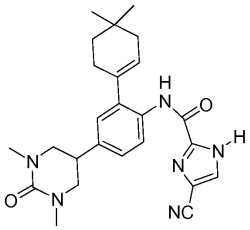


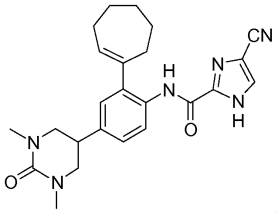
;

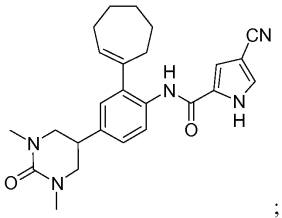
[0098]


;

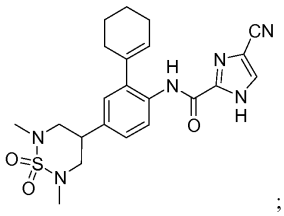

CF_3CO_2H
;

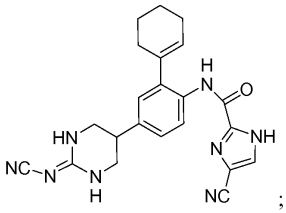

;

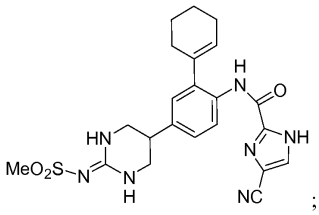

;

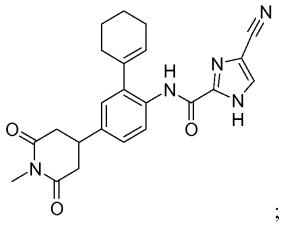

;

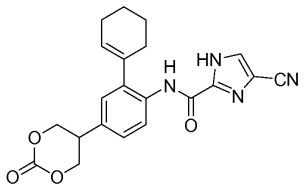
[0099]


;


;


;

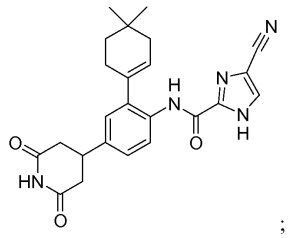

;

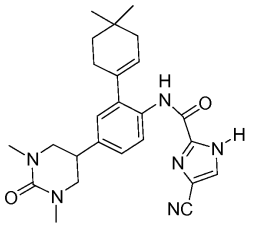


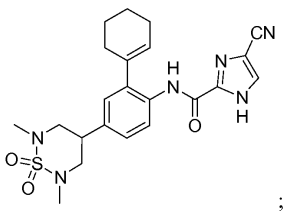
[0100]

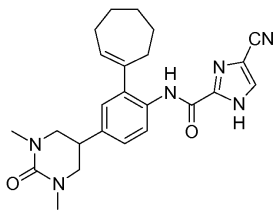
[0101] 로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 화합물, 및 이의 용매화물, 수화물, 토토머 및 약제학적으로 허용가능한 염이다. 본 실시형태의 화합물은 실시예 1 내지 15에 있다.

[0102] 또 다른 실시형태는


;



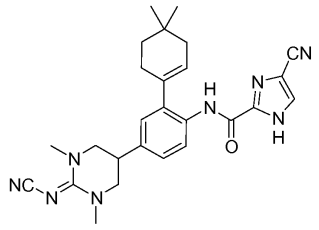

;



[0103]

[0104] 로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 화합물, 및 이의 용매화물, 수화물, 토토머 및 약제학적으로 허용가능한 염이다. 본 실시형태의 화합물은 실시예 3, 8, 9, 및 11에 있다.

[0105] 또 하나의 실시형태는 화합물



[0106] , 및 이의 용매화물, 수화물, 토토머 및 약제학적으로 허용가능한 염이다. 본 실시형태의 화합물은 실시예 54에 있다.

[0107] 본 발명은 또한 적어도 하나의 일반식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여함으로써, 포유동물의 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 바람직한 티로신 키나제는 c-fms이다.

[0108] 본 발명은 모든 일반식 I의 화합물의 라세미 혼합물 뿐만 아니라, 이들의 에난티오머, 디아스테레오머 및 토토머를 포함하는 것으로 여겨진다. 또한, 일반식 I로 나타내는 일부의 화합물은 프로드러그, 즉, 작용약과 비교하여, 우수한 배달능 및 약효를 지니는 작용약의 유도체일 수 있다. 프로드러그는 생체 내 효소 또는 화학 과정에 의해 작용약으로 변환된다.

[0109] 정의:

[0110] 용어 "알킬"은 달리 지정하지 않는 한, 탄소 원자수가 12 이하, 바람직하게는 6 이하인 직쇄상 및 분기상 라디칼을 나타내며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실 및 도데실을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0111] 용어 "하이드록시알킬"은 하나의 수소 원자가 OH기로 치환되어 있는 탄소 원자수가 6 이하인 직쇄상 및 분기상 라디칼을 나타낸다.

[0112] 용어 "하이드록시알킬아미노"는 탄소쇄의 하나의 수소 원자가 아미노기로 치환되어 있는 하이드록시알킬기를 나타내며, 질소는 분자의 나머지 부분의 결합점이다.

[0113] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자수로 구성되는 포화 또는 부분 불포화 환을 나타낸다. 4개 이하의 알킬 치환기는 임의로 환 상에 존재할 수 있다. 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 1,1-디메틸사이클로부틸, 1,2,3-트리메틸사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 및 4,4-디메틸사이클로헥세닐을 들 수 있다.

[0114] 용어 "아미노알킬"은 알킬쇄를 따라 탄소 원자에 결합된 적어도 하나의 일차 또는 이차 아미노기를 나타내며, 알킬기는 분자의 나머지 부분의 결합점이다.

[0115] 용어 "알킬아미노"는 하나의 알킬 치환기를 갖는 아미노를 나타내며, 아미노기는 분자의 나머지 부분의 결합점이다.

[0116] 용어 "디알킬아미노"는 2개의 알킬 치환기를 갖는 아미노이며, 아미노기는 분자의 나머지 부분의 결합점이다.

[0117] 용어 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴"은 5 내지 7원 모노- 또는 8 내지 10원 이환식 방향족환계를 나타내며, 각각의 환은 질소 및 황 원자가 허용 산화 상태로 존재할 수 있는 N, O 또는 S 중에서 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자로 구성될 수 있다. 이들의 예로는 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 푸릴, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴 및 티에닐을 들 수 있다.

[0118] 용어 "헤테로 원자"는 질소 및 황 원자가 허용 산화 상태로 존재할 수 있는 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 나타낸다.

[0119] 용어 "알콕시"는 달리 지정하지 않는 한, 산소 원자에 결합된 탄소 원자수가 12 이하인 직쇄상 또는 분기상 라디칼을 나타낸다. 이의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 및 부톡시를 들 수 있다.

[0120] 용어 "아릴"은 환 내에 6 내지 12개의 탄소를 포함하는 단환식 또는 이환식 방향족환계를 나타낸다. 알킬 치환기는 임의로 환 상에 존재할 수 있다. 이의 예로는 벤젠, 비페닐 및 나프탈렌을 들 수 있다.

[0121] 용어 "아랄킬"은 아릴 치환기를 포함하는 C_{1-6} 알킬기를 나타낸다. 이의 예로는 벤질, 페닐에틸 또는 2-나프틸메틸을 들 수 있다.

[0122] 용어 "술포닐"은 R_a가 수소, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로아랄킬인 기 $-S(O)_2R_a$를 나타낸다. "술포닐화제"는 $-S(O)_2R_a$기를 분자에 가한다.

[0123] 용어 "스피로 치환된 사이클로알케닐"은 단일 탄소 원자를 공유하는 한 쌍의 사이클로알킬 환을 말하며, 환 중 적어도 하나는 부분 불포화된 것으로, 예를 들면 이다.

[0124] 용어 "스피로 치환된 헤테로사이클릴"은 단일 탄소 원자를 공유하는 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬 환, 예를 들면 를 말한다.

[0125] 치료상 용도:

[0126] 일반식 I의 화합물은 c-fms 등의 신규한 강력한 단백질 티로신 키나제의 저해제로, 이들 키나제의 작용으로 인한 질환의 예방 및 치료에 유용할 수 있다.

[0127] 본 발명은 또한 단백질 티로신 키나제를 적어도 하나의 일반식 I의 화합물의 유효 억제량과 접촉시키는 것을 포함하는 단백질 티로신 키나제를 억제하는 방법을 제공한다. 바람직한 티로신 키나제는 c-fms이다. 본 발명의 화합물은 또한 FLT3 티로신 키나제 활성의 저해제이다. 단백질 티로신 키나제를 억제하는 일실시형태에 있어서, 적어도 하나의 일반식 I의 화합물은 공지의 티로신 키나제 저해제와 병용된다.

[0128] 본 발명의 각종 실시형태에 있어서, 일반식 I의 화합물에 의해 억제되는 단백질 티로신 키나제는 세포, 포유동물 또는 시험관 내에 위치한다. 인간을 포함하는 포유동물의 경우에는, 적어도 하나의 일반식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 형태의 치료학적 유효량이 투여된다.

[0129] 본 발명은 또한 적어도 하나의 일반식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 조성물의 치료학적 유효량을 투여함으로써, 인간을 포함하는 포유동물의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 전형적인 암으로는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 난소암, 자궁암, 전립선암, 폐암, 유방암, 결장암, 위암, 및 모발상 세포 백혈병을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 본 발명은 또한 골수섬유증을 포함하는 특정한 전암병변을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 일실시형태에 있어서, 적어도 하나의 일반식 I의 화합물의 유효량은 화학요법약의 유효량과 병용된다.

[0130] 본 발명은 또한 난소암, 자궁암, 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 위암, 및 모발상 세포 백혈병을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는 암으로 인한 전이를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

[0131] 본 발명은 또한 골다공증, 파젯병, 및 류머티스성 관절염 및 다른 형태의 염증성 관절염, 골관절염, 인공 관절 장애, 골용해성 육종, 골수종, 및 유방암, 전립선암, 및 결장암을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 암에 종종 발생되는 뼈로의 종양 전이를 비롯한 골흡수가 병적 상태를 매개하는 다른 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0132] 본 발명은 또한 통증, 특히 내장, 염증성, 및 신경성 통증 뿐만 아니라, 종양 전이 또는 골관절염으로 인한 골격통을 치료하는 방법을 제공한다.

[0133] 본 발명은 또한 적어도 하나의 일반식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 형태의 치료학적 유효량을 투여함으로써, 인간을 포함하는 포유동물의 심장 혈관, 염증성, 및 자가 면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 염증 성분을 갖는 질환의 예로는 사구체 신염, 염증성 장질환, 인공 관절 장애, 사르코이도시스, 울혈성 폐색성 폐질환, 특발성 폐섬유증, 천식, 췌장염, HIV 감염, 건선, 당뇨병, 종양 관련 혈관 형성, 가령 황반변성증, 당뇨병성 망막증, 재협착, 정신 분열증 또는 알츠하이머형 인지증을 들 수 있다. 이들은 본 발명의 화합물로 효과적으로 치료될 수 있다. 효과적으로 치료될 수 있는 다른 질환으로는 아테롬성 동맥경화증 및 심장 비대를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 전신성 홍반성 낭창, 류머티스성 관절염 및 다른 형태의 염증성 관절염, 건선, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 또는 포도막염 등의 자가 면역 질환도 본 발명의 화합물로 치료될 수 있다.

[0134] 본 명세서에 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의가 추구하고 있는, 치료중인 질환 또는 장애의 증상의 발병 또는 진행을 경감, 예방, 치료, 또는 지연하는 것을 포함하는 조직계, 동물

또는 인간에서 생물학적 또는 의약적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

[0135] 단백질 티로신 키나제 저해제로서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 1일 1회 또는 분할 투여로 약 0.5 mg 내지 약 10 g, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 5 g의 용량 범위 내의 유효량으로 투여될 수 있다. 투여된 용량은 투여 경로, 수혜자의 건강 상태, 체중 및 연령, 처리 횟수, 및 병용 및 비관련 요법의 존재 등의 인자에 의해 영향을 받을 것이다.

[0136] 또한 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물에 대한 치료학적 유효량이 원하는 효과에 따라 다를 것이다함은 당업자에게 명백하다. 따라서, 투여할 최적 용량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 사용된 특정 화합물, 투여 방법, 제제 강도, 및 병상의 진전에 따라 변화할 것이다. 또한, 대상 연령, 체중, 다이어트 및 투여 시간을 포함한 특정 치료 대상과 관련된 인자로 인해, 용량을 적절한 치료 레벨로 조절할 필요가 있을 것이다. 따라서, 상기 용량은 전형적인 평균 케이스이다. 물론, 고저 용량 범위가 얻어지는 개별적인 경우가 얻어질 수 있으며, 상술한 것은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0137] 일반식 I의 화합물은 공지의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 전형적인 담체로는 적절한 용매, 분산매, 코팅, 항균제, 항진균제 및 등장제를 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 제제의 성분일 수도 있는 전형적인 부형제로는 충전제, 결합제, 붕괴제 및 윤활제를 들 수 있다.

[0138] 일반식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 무기 또는 유기 산 또는 염기로 형성되는 통상적인 비독성 염 또는 사차 암모늄염을 포함한다. 이러한 산부가염의 예로는 아세테이트, 아디페이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 시트레이트, 캄포레이트, 도데실술페이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술페이트 및 타르트레이트를 들 수 있다. 염기성 염으로는 암모늄염, 나트륨염 및 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염 및 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염, 디사이클로헥실아미노염 등의 유기 염기와의 염 및 아르기닌 등의 아미노산과의 염을 들 수 있다. 또한, 염기성 질소 함유기는 예를 들면, 할로겐화알킬로 사급화될 수 있다.

[0139] 본 발명의 약제학적 조성물은 사용 목적을 달성하는 수단에 의해 투여될 수 있다. 예로는 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 구강 또는 안구내 경로에 의한 투여를 포함한다. 선택적으로 또는 동시에, 경구 경로에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여용의 적절한 제제로는 수용성 형태, 예를 들면, 수용성 염의 활성 화합물 수용액, 산성 용액, 알칼리성 용액, 덱스트로스-물 용액, 등장성 탄수화물 용액 및 사이클로덱스트린 포접 화합물을 포함한다.

[0140] 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체를 본 발명의 화합물과 혼합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 포함한다. 게다가, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체를 본 발명의 화합물과 혼합함으로써 제조된 약제학적 조성물을 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 생성물 및 직접적으로 또는 간접적으로 특정량의 특정 성분의 배합으로 얻어진 생성물을 포함하는 것이다.

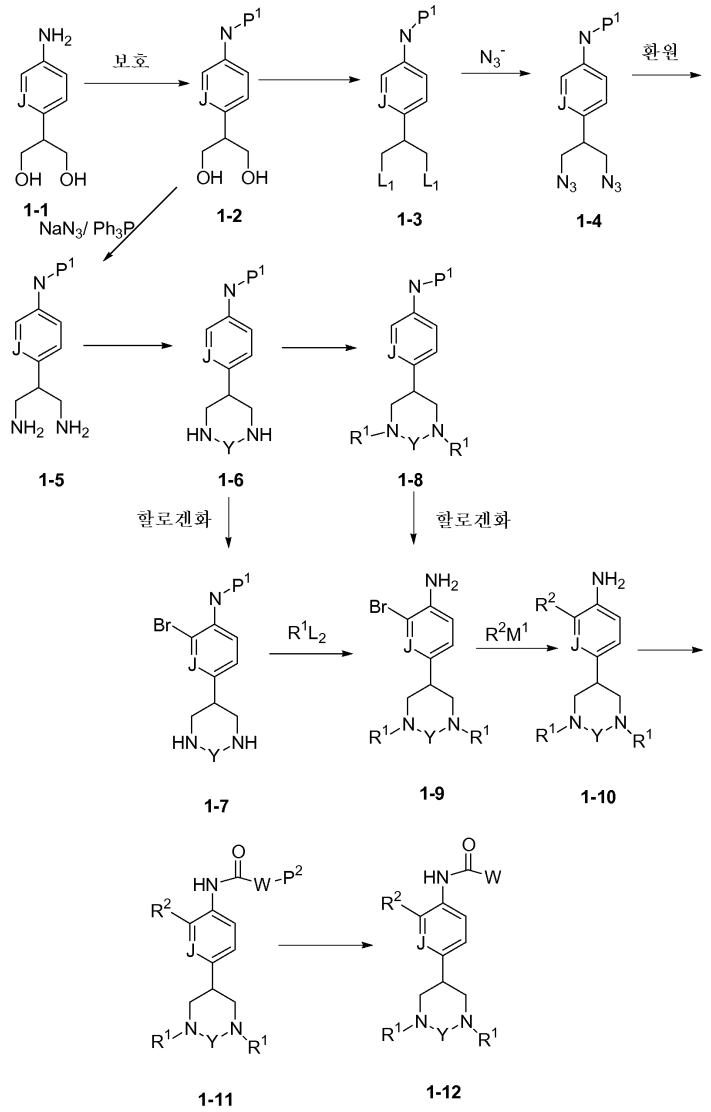
[0141] 다형체 및 용매화물:

[0142] 또한, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다형체 또는 비결정질 결정성 형태를 가질 수 있고, 그 자체로서 본 발명의 범위 내에 포함되도록 한 것이다. 또한, 화합물은 예를 들면 물 (즉, 수화물) 또는 범용 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 결합을 의미한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 포함하여, 이온 및 공유 결합 정도를 변화시키는 것을 포함한다. 경우에 따라서는, 용매화물은 예를 들면, 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 내에 혼입되는 경우에는 분리될 수 있을 것이다. 용어 "용매화물"은 액상 및 분리가능한 용매화물을 포함하도록 이루어진 것이다. 적절한 용매화물의 비한정적인 예로는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 들 수 있다.

[0143] 본 발명은 이의 범위 내에 본 발명의 화합물의 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에 있어서, 용어 "투여하는"는 본 명세서에 기재된 증후군, 장애 또는 질환을 본 발명의 화합물, 또는 구체적으로 개시되어 있지 않지만 명백히 본 발명의 범위 내에 포함되는 이의 용매화물로 치료, 개선 또는 예방하기 위한 수단을 포함할 것이다.

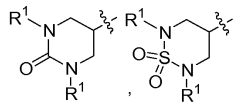
[0144] 제조 방법:

[0145] 반응도식 1



[0146]

[0147] 반응도식 1은 X가:



[0148] (Y는 반응도식 1에서 CO 및 SO_2이다)

[0149] 인 일반식 1의 화합물의 합성을 기재한다.

[0150] 시판용 2-페닐-프로판-1,2-디올은 문헌 [참조: Journal of Medicinal Chemistry 40(25), 4030-4052, (1997)]에 기재된 절차에 따라, J가 CH인 아미노디올 1-1로 전환될 수 있다. J가 N인 경우에는, (2-피리딜)프로판 디올을 출발물질로 하여, 유사한 절차가 사용될 수 있음을 알 수 있다 (Tetrahedron: Asymmetry 8(13), 2175-2187, (1997)).

[0151] 아미노디올 1-1의 화합물 1-2로의 전환은 표준 보호기 화학반응을 이용하여 달성된다. 적절한 N 보호기 P^1의 예는 문헌 [참조: "Protective Groups in Organic Synthesis," by Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons. Inc., NY, (1999)]에서 발견될 수 있다. 바람직한 보호기는 테트라하이드로푸란 (THF) 및 Na_2CO_3 수용액 중에서 아미노디올 1-1을 디-tert-부틸디카보네이트 ($(BOC)_2O$)와 반응시킴으로써 도입될 수 있는 tert-부틸옥시카보닐 (BOC)이다. 디올 1-2의 디아민 1-5으로의 전환은 중간체 1-3의 이탈기 L^1의 아지드 음이온으로의 치환에 의해 제조될 수 있는 대응하는 디아지드 1-4를 통해 공지된 방법, 예컨대 Ph_3P 또는 바람직하

게는 촉매 수소화로 디아민 1-5으로의 환원을 통해 달성될 수 있다. 적절한 이탈기 L^1의 예로는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 및 할로겐, 예컨대 Br 또는 I이다. 중간체 1-3의 L^1은 공지의 문헌 방법을 이용하여 중간체 1-2의 디올 작용기의 전환에 의해 도입될 수 있다. 바람직한 이탈기는 DCM 중에서 디올 1-2과 메실클로라이드 (MsCl) 및 삼차 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민 (Et_3N)과의 반응에 의해 제조될 수 있는 메실레이트이다. 또는, 중간체 1-2는 공지된 합성 프로토콜, 예컨대 Ph_3P/NaN_3 (Synthetic Communications 30(12), 2233, (2000)) 또는 이러한 프로토콜의 적절한 변형을 이용한 하나의 단계에서 1-5로 전환될 수 있다.

[0152] 디아민 1-5의 환상 우레아 1-6 (여기서, Y는 CO이다)으로의 변환은 적절한 온도 및 용매에서의 디아민과 카보닐 화제 ("포스겐 동등물"), 예컨대 S,S-디메틸디티오카보네이트 (DMDTC) (J Org. Chem., 61, 4175, (1996)), 비스(4-니트로페닐)카보네이트 (Helvetica Chimica Acta 82(8), 1195, (1999)), 우레아 (J. Chem. Soc., Perkin Trans 2, 317, (1981)), 벤질 숙신이미도카보네이트 (Bull. Chem. Soc., Jpn., 11, 699, (1998)), 헥사클로로아세톤 (Liebigs Annalen/Recueil, (5), 925, (1997)), 트리포스겐 (Tett. Lett., 32, 4185, (1991)) 및 카보디이미다졸 (J. Med. Chem., 40, 1707, (1997))의 반응에 의해 또는 전이금속, 예컨대 텅스텐 (J. Org. Chem., 67, 4086, (2002)), Ni (J. Organomet. Chem., 419, 251, (1991)), Pd (Macromolecules, 26, 1784, (1993)), Ru (J. Mol. Catal. A: Chem., 122, 103, (1997)), Mn (Inorg. Chem. 4, 293, (1965,) 및 J. Organomet. Chem., 134, 203, (1977)) 또는 Co (J. Mol. Catal, 60, 41, (1990))의 착물을 이용하여 행해질 수 있다. 주족 원소, 예컨대 S (J. Org. Chem. 26, 3306 및 3309, (1961)) 및 Se (Bull. Chem. Soc., Jpn., 60, 1793, (1987))도 이러한 변환을 촉진하는데 사용될 수 있다.

[0153] 환상 우레아 1-6 (Y는 CO이다) 합성의 바람직한 방법은 1,2-디클로로에탄 중에서의 디아민 1-5과 비스(4-니트로페닐) 카보네이트의 반응이다. 술포닐 우레아 1-6 (Y는 SO_2이다)는 카보닐화제를 술포닐화제, 예컨대 염화술푸릴 (Acta. Chem. Scand, 17, 2141, (1963)) 및 술파미드 (Bioorganic and Medicinal Chemistry, 13, 755, (2005))로 치환함으로써, 유사 방법으로 제조될 수 있다. 따라서, 피리딘 중에서의 디아민 1-5과 술파미드의 반응은 술포닐우레아 1-6를 제조하는데 사용될 수 있다.

[0154] 술포닐우레아 및 우레아 1-6는 공지된 문헌 절차 (Synthetic Communications, 18(5), 487-494 (1988)), WO 9600708, DE 4028040)를 이용하여, N-알킬화될 수 있다. 바람직한 알킬화 방법은 용매, 예컨대 톨루엔 및 디옥산 중에서 적절한 상이동 촉매, 예컨대 테트라부틸암모늄 염의 존재하에 알킬화제, 예컨대 할로겐화알킬 R^1L^2 (L^2는 할로겐이다) 및 술페이트 ($R^1OSO_2OR^1$)와의 열반응에 의해, 중간체 1-8 (여기서, Y는 CO, 또는 SO_2이고, R^1은 알킬이다)을 제조하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0155] 중간체 1-8 (여기서, Y는 CO 또는 SO_2이다)의 보호기 P^1은 적절한 조건하에서 제거되어, 아민 작용기를 탈마스크할 수 있다. 중간체 1-8 (여기서, Y는 CO, SO_2이다)의 BOC 기의 제거에 관해서는, TFA가 사용될 수 있고, 얻어진 아닐린은 이의 TFA 염 또는 유리 염기로서 분리될 수 있다.

[0156] 일반식 1-10 (여기서, Y는 CO 또는 SO_2이다)의 화합물은 탈보호된 아미노 화합물의 오르토 할로겐화, 바람직하게는 브롬화, 이어서 브로모아미노 중간체 1-9와 보론산 또는 보론산 에스테르 (스즈키 반응, 여기서 R^2M^1은 $R^2B(OH)_2$ 또는 보론산 에스테르이다) 또는 주석 시약 (스틸레 반응, 여기서 R^2M^1은 $R^2Sn(\text{알킬})_3$이다) (검토를 위해, N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95:2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl, 25: 508024 (1986) 및 A. Suzuki in Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988) 참조)과의 금속 촉매 커플링 반응에 의해 얻어질 수 있다. 유사하게는, BOC 보호 중간체 1-6는 오르토 할로겐화되어, 중간체 1-7가 얻어진 다음에, 산성 조건하에 탈보호되어, 중간체 1-9 (여기서, R^1은 H이고, Y는 CO 또는 SO_2이다)이 제조될 수 있다.

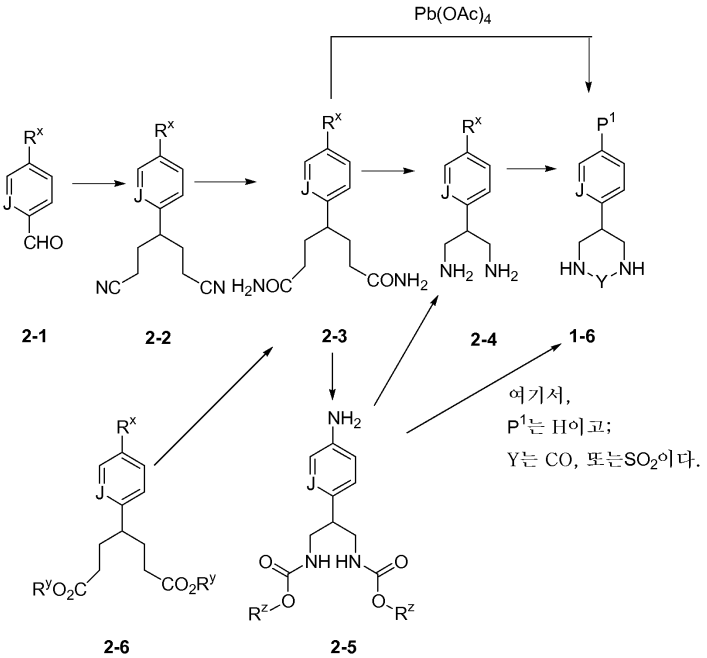
[0157] 상기 브롬화에 대한 바람직한 조건은 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), 디클로로메탄 (DCM) 또는 바람직하게는 아세토니트릴 중에서의 N-브로모숙신이미드 (NBS)이다. 금속 촉매 커플링, 바람직하게는 스즈키 반응은 상술한 표준 방법에 따라, 바람직하게는 팔라듐 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) ($Pd(PPh_3)_4$), 염기 수용액, 예컨대 Na_2CO_3 수용액의 존재하에, 적절한 용매, 예컨대 톨루엔, 에탄올, 디메톡시에

탄 (DME) 또는 DMF 중에서 행해질 수 있다.

[0158] 그 다음에, 화합물 1-10의 아미노기는 아미드 결합 형성 (검토를 위해, M. Bodansky and A. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, NY (1984))에 대한 표준 절차에 따라 헤테로사이클릭산 P^2-WCOOH (또는 대응하는 이의 염 P^2-WCOOM^2 (M^2는 Li, Na 또는 K이다))와 커플링되거나 산염화물 WCOCl 또는 활성화 에스테르 WCO_2Rq (여기서, Rq는 펜타플루오로페닐 또는 N-숙신이미드 등의 이탈기이다)와의 반응에 의해, 생성물 1-11을 생성할 수 있다. P^2-WCOOH 또는 P^2-WCOOM^2와의 커플링에 대한 바람직한 반응조건은: W가 푸란인 경우에는 (임의의 보호기 P^2가 존재하지 않음), 촉매로서 DMF를 사용한 디클로로메탄 (DCM) 중의 염화옥살릴로부터 산염화물 WCOCl을 생성시킨 다음, 트리알킬아민, 예컨대 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA)의 존재하에서의 커플링; W가 피롤인 경우에는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) 및 1-하이드록시벤조트리아졸-6-술폰아미도메틸 하이드로클로라이드 (HOBt); 및 W가 이미다졸 또는 트리아졸인 경우에는, 바람직한 조건은 용매, 예컨대 DCM 또는 DMF 중의 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) 및 DIEA이다.

[0159] 화합물 1-11의 W가 상술한 임의의 보호기 P^2를 포함하는 경우에는, 이 시점에서 제거될 수 있다. 예를 들면, W는 질소가 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEM)로 임의로 보호되는 이미다졸인 경우에는, SEM기는 산성 시약, 예컨대 트리플루오로아세트산 TFA 또는 플루오라이드 원, 예컨대 tert-부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF)로 제거되어, 원하는 최종 생성물 1-12 (Y는 CO, SO_2이다)를 얻을 수 있다. 이러한 탈보호에 대한 바람직한 반응 조건은 적절한 용매, 예컨대 DMF 중에서 에틸렌 디아민의 존재 또는 부재하에 기질을 TBAF로 처리하여, 최종 생성물 1-12를 제조한다.

[0160] 반응도식 2



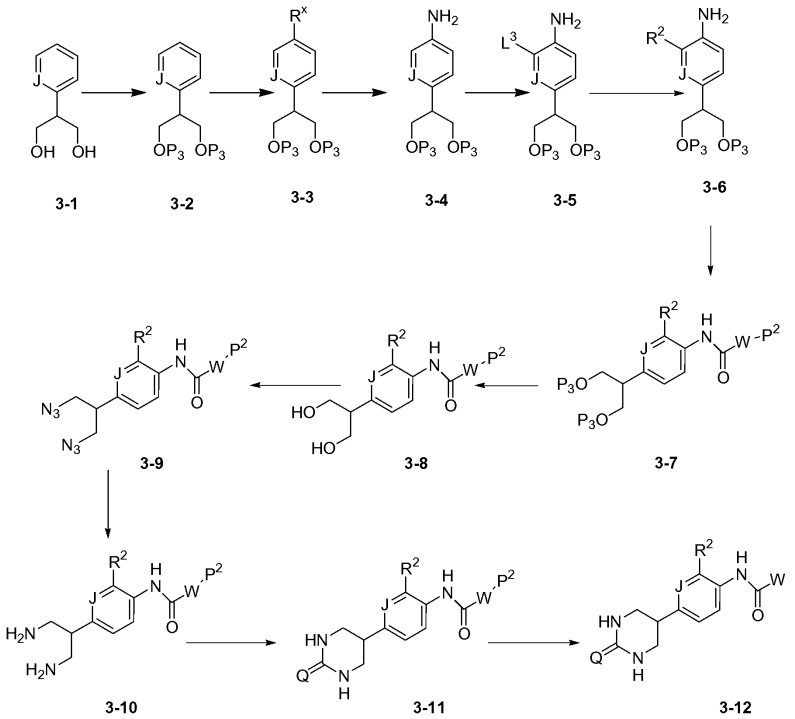
[0161]

[0162] Y가 CO 또는 SO_2인 일반식 1-6의 중간체의 제조에 관한 다른 합성 경로는 반응도식 2에 나타낸다. 본 합성 경로의 중요 중간체는 문헌 절차 (EP 24776)에 따라, 대응하는 4-포밀 화합물 2-1로부터 제조될 수 있는 4 치환된 페닐 글루타로니트릴 2-2이다. 본 합성 경로의 R^x가 적절히 보호된 아민, 또는 아민, 예컨대 NO_2로 전환될 수 있는 작용기일 수 있음을 알 수 있다. R^x는 출발물질에 존재할 수 있거나, 반응도식 1에 기재된 바와 같이 적절한 단계에서 도입될 수 있다. 페닐글루타로니트릴 2-2의 니트릴 작용기는 적절한 문헌 절차 (참조를 위해, "Comprehensive Organic Transformations", by Richard C. Larock, John Wiley & Sons. Inc, NY, (1999) 참조)에 따라, 가수분해되어 페닐글루타르아미드 2-3를 얻을 수 있다. 또한, 문헌 절차 (Journal of the Indian Chemical Society, 55(9), 897-901, (1978))와 유사한 절차를 이용하여 제조될 수 있는 디에스테르 중

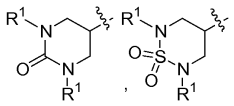
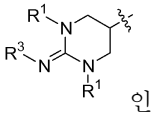
간체 2-6 (R^y는 알킬이다)는 또한 문헌 절차 (Synthesis, (11), 973-4, (1982))에 따라, 페닐글루타르아미드 2-3로 전환될 수 있다.

[0163] 페닐글루타르아미드 2-3는 호프만 전위에 의해 분리되거나 분리되지 않은 카바메이트 중간체 2-5를 통해 (US 6022968) 원하는 환상 우레아 1-6 (Y는 CO이다)로 전환될 수 있다. 또한, 호프만 전위가 문헌 절차 (WO 9943659)의 작은 변형을 행하는 것으로, 시약, 예컨대 $Pb(OAc)_4$로 개시되는 경우에는, 환상 우레아 1-6 (Y는 CO이다)가 중간체 2-3로부터 직접 얻어질 수 있음을 알 수 있다. R^x가 중간체 1-6 (Y는 CO, SO_2이다)에 아미노 작용기를 제공하도록 적절한 단계에서 조작될 수 있음은 당업자에게 명백하다. 또한, 카바메이트 2-5 (R^z는 t-Bu이다)는 또한 산성 조건하에, 바람직하게는 TFA 하에 디아민 2-4로 전환될 수 있다. 그 다음에, 디아민 2-4는 반응도식 1에서 1-6의 생성에 관해 기재된 각종 방법에 의해 환상 우레아 및 환상 술포닐우레아 1-6의 합성에 대한 전구체로서 사용될 수 있다.

[0164] 반응도식 3



[0165]

[0166] 반응도식 3는 환상 우레아, X가  인 환상 술포닐우레아 및 X가  인 환상 구아니딘의 제조에 관한 또 하나의 합성 경로를 예시한다.

[0167] 본 반응도식의 합성 전략을 예증하기 위해, 시약 및 조건은 J가 CH인 기질에 정의된다. 반응도식 1에서 상술한 바와 같이, 유사한 합성 방법이 J가 N인 경우에 작은 변형과 함께 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0168] 시판용 2-페닐-프로판-1,2-디올 3-1은 본 합성 시퀀스에서 출발물질로서 사용되고, 보호되어 3-2를 얻을 수 있다. 적절한 O 보호기의 예는 문헌 [참조: "Protective Groups in Organic Synthesis", by Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons. Inc, NY, (1999)]에서 발견될 수 있다. 바람직한 디올 보호는 대응하는 디아세테이트 3-2 (여기서, P_3는 Ac이다)로의 전환이다 (Tetrahedron, 46(20), 7081, (1990)).

[0169] 중간체 3-2의 아민 3-4의 전환은 2개의 방법에 의해 달성될 수 있다. 하나의 방법에서, 3-2의 할로겐화, 바람직하게는 브롬화에 이어서, 할로 중간체 3-3 (여기서, R^x는 할로겐이다)의 금속 촉매 아미노화 (검토를 위해, S. L. Buchwald, et al., Top. Curr. Chem., 219:131-209 (2001) 및 J. F. Hartwig in "Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis," Wiley Interscience, NY (2002) 참조)가 사용될 수 있다. 다른 하나의 방

법에 있어서는, 화합물 3-2는 니트로화된 다음에, 니트로 중간체 3-3 (여기서, R^x는 NO_2이다) (참고를 위해, The Nitro Group in Organic Synthesis" by Noboru Ono, John Wiley & Sons. Inc. 참조)는 환원된다. 이러한 변환에 대한 바람직한 방법은 진한 HNO_3를 사용하여 중간체 3-2를 니트로화하여, 화합물 3-3 (R^x는 NO_2이다)를 얻은 다음에, 촉매 수소화에 의해 니트로기를 3-4의 대응하는 아미노기로 전환된다.

[0170] 일반식 3-6의 화합물은 아닐린 기질 3-4의 오르토 할로겐화, 바람직하게는 브롬화에 의해 중간체 3-5 (L^3는 할로겐이다)를 얻은 다음에, R^2를 도입하도록 반응도식 1에서 상술한 바와 같이 후자와 적절한 파트너의 금속 촉매 커플링 반응에 의해 얻어질 수 있다. 중간체 3-4의 브롬화에 대한 바람직한 조건은 적절한 용매, 예컨대 DMF, DCM 또는 아세토니트릴 중에서의 NBS이다. 금속 촉매 커플링, 바람직하게는 스즈키 반응은 반응도식 1에 기재된 표준 방법에 따라, 바람직하게는 적절한 용매, 예컨대 톨루엔, DME 또는 디옥산 중에서 팔라듐 (0) 촉매, 예컨대 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 ($Pd_2(dba)_3$)의 존재하에 비수용성 염기, 예컨대 K_3PO_4 및 포스핀 리간드, 예컨대 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-비페닐 (S-Phos)의 존재하에 행해질 수 있다.

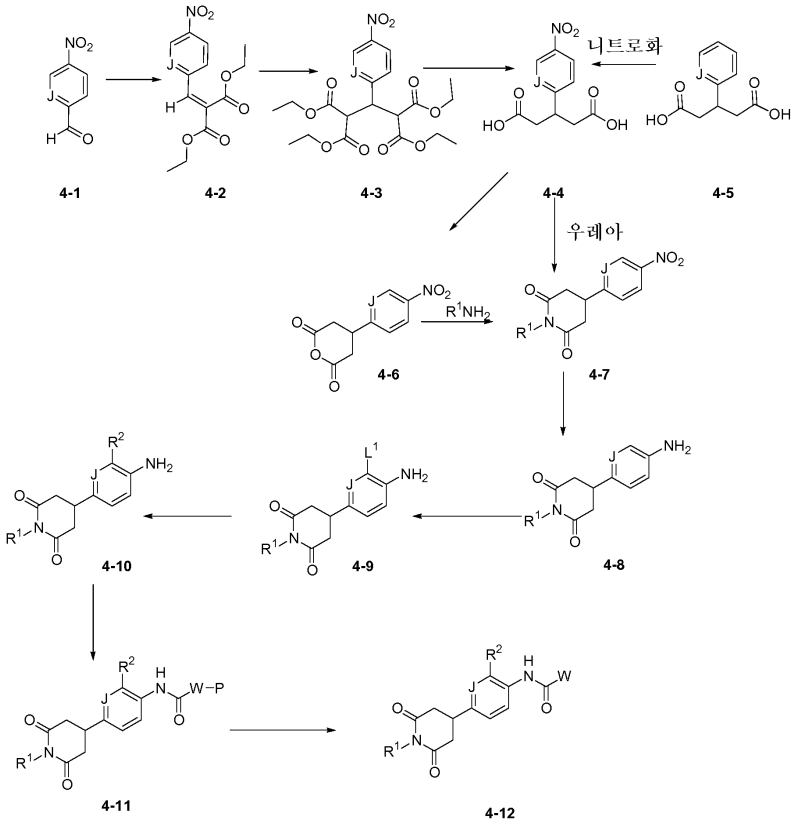
[0171] 일반식 3-7의 화합물은 일반식 3-6의 화합물과 상술한 카복실산 P^2-WCOOH의 반응에 의해 제조될 수 있다. 그 다음에, 중간체 3-7의 보호기 P_3는 제거되어, 디올 작용기를 탈마스크할 수 있다. 바람직한 탈보호 방법은 적절한 용매, 예컨대 에틸 알콜 (EtOH) 중에서의 무기 염기, 예컨대 KOH를 사용한 디아세테이트 3-7 (P_3는 Ac이다)의 비누화를 포함한다. 중간체 3-8의 디올 작용기는 촉매 수소화를, 예컨대 Zn/NH_4Cl을 사용한 올레핀을 환원시키지 않는 적절한 환원 방법으로 치환하여, 디아지드 3-9을 통해 반응도식 1에서 상술한 바와 같이 디아민 3-10으로 변환될 수 있다.

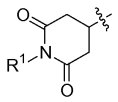
[0172] X가 환상 구아니딘인 경우에는, 디아민은 적절한 구아니디닐화 (guanidinylating) 시약, 예컨대 S,S'-디메틸 시아노디티오이미도카보네이트, N-[비스(메틸티오)메틸렌]메탄술폰아미드 및 디메틸 N-니트로이미도디티오카보네이트 (Australian Journal of Chemistry, 46(6), 873, (1993), 디메틸 N-니트로이미도디티오카보네이트 (WO 9204329) 및 메틸 [비스(메틸티오)메틸렌]카바메이트 (US 3839416)와 반응하여, 화합물 3-11 (Q는 NR^3이다)을 얻을 수 있다.

[0173] 화합물 3-11의 W가 상술한 임의의 보호기 P^2를 포함하는 경우에는, 반응도식 1에서 상술한 바와 같이 이 시점에서 제거되어, 최종 생성물 3-12를 얻을 수 있다.

[0174] Q가 환상 우레아 또는 술포닐우레아인 경우에는, 디아민 3-10은 또한 반응도식 1에 기재된 바와 같이 카보닐화 시약 및 술포닐화 시약과 반응한 다음에, 존재하는 경우 P^2를 제거시킬 수 있다.

[0175] 반응도식 4



[0176] 

[0177] X가 인 일반식 1의 환상 이미드의 제조에 관한 합성 경로는 반응도식 4에 나타낸다. 시약 및 조건이 합성 방법을 예증하기 위해 J가 CH인 기질에 대하여 정의되어 있지만, 유사한 합성 방법이 J가 N인 작은 변형과 함께 사용될 수 있음은 당업자에게 명백하다.

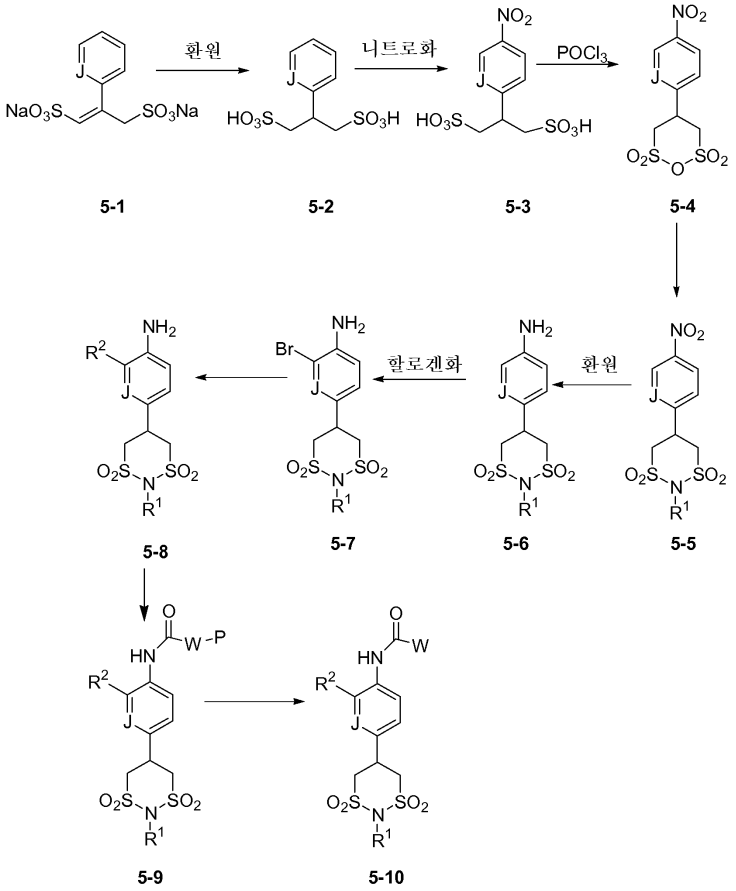
[0178] 4-니트로페닐글루타르산 4-4은 본 합성 경로에서 중요 중간체로서 사용될 수 있다. 이 물질은 페닐글루타르산 4-5의 직접 니트로화에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변환에 대한 바람직한 조건은 페닐글루타르산 4-5을 진한 HNO_3로 처리하는 것이다 (WO 9923063). 또는, 이 기질은 페닐글루타르산의 합성에 관한 문헌 (Journal of Medicinal Chemistry, 47(8), 1900, (2004))에 기재된 제조 방법을 이용하여, 4-니트로벤즈알데히드 4-1을 출발물질로 하여, 중간체 4-2 및 4-3를 통해 제조될 수 있다. 이미드 환구조의 구성은 니트로페닐 글루타르산 4-4의 대응하는 무수물 4-6로의 전환 후에, 아민 R^1NH_2에 의한 개환 및 얻어진 아미드산 중간체의 후속 폐환을 통해 4-7를 얻도록 이뤄질 수 있다. 4-니트로페닐글루타르산 4-4는 또한 이를 우레아와 융합함으로써, 이미드 4-7 (R^1은 H이다)로 직접 전환될 수 있다 (Chemistry-A European Journal, 7(20), 4512, (2001)). 경우에 따라서는, R^1은 최종 생성물에서 요구되는 기이다. 이 반응에 사용된 아민 R^1NH_2가 보호기, 예컨대 p-메톡시벤질 (PMB)를 포함하는 경우에는, 비치환된 이미드 4-7, (R^1은 H이다)은 공지된 문헌 방법 (예를 들면, 탈보호 방법: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991) 참조)에 의해, p-메톡시벤질기를 제거함으로써 얻어질 수 있다. 이 변환에 대한 바람직한 방법은 중간체 4-7 (R^1은 p-메톡시벤질이다)을 암모늄 세륨 (IV) 니트레이트 (CAN) (Bull. Chem. Soc. Jpn. 58, 1413, (1985))로 처리하는 것이다.

[0179] 아미노 화합물 4-8를 얻는 중간체 4-7의 니트로기의 전환은 반응도식 2에서 상술한 공지된 문헌 방법에 의해 달성될 수 있다. 이러한 변환의 바람직한 방법은 촉매 수소화이다. R^2 치환기는 상술한 중간체 4-8의 오르토 할로겐화 및 얻어진 생성물 4-9 (여기서, L^1은 할로겐, 바람직하게는 Br이다)의 금속 촉매 커플링 반응을 통해 도

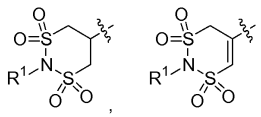
입되어, 4-10을 얻을 수 있다.

[0180] 화합물 4-11은 화합물 4-10과 반응도식 1에서 상술한 카복실산 P^2-WCOOH의 반응에 의해 제조될 수 있다. 화합물 4-11의 W가 상술한 임의의 보호기 P^2를 포함하는 경우에는, 반응도식 1에 기재된 바와 같이 제거되어, 최종 생성물 4-12를 얻을 수 있다.

[0181] 반응도식 5



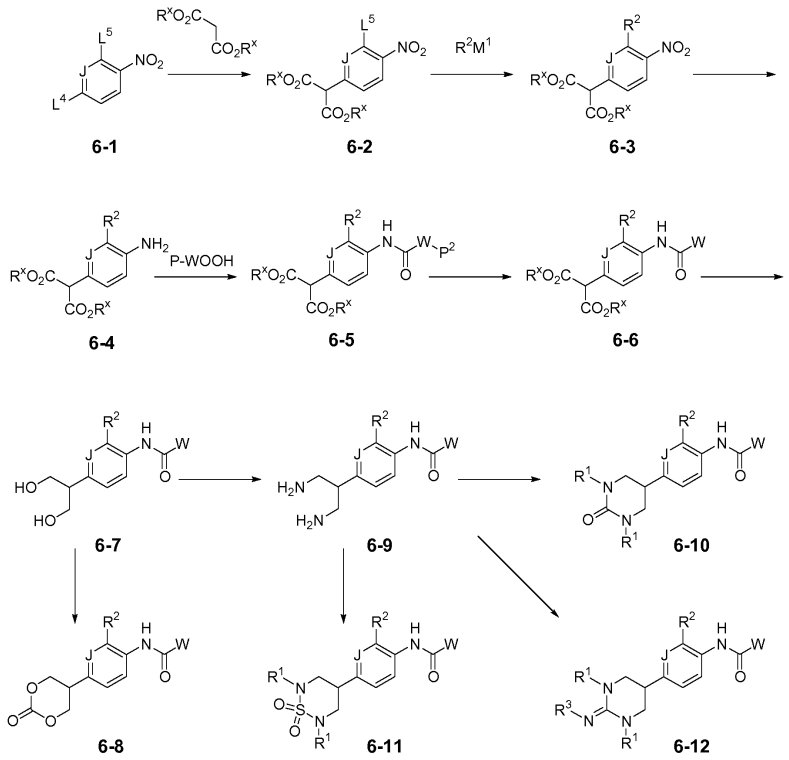
[0182]



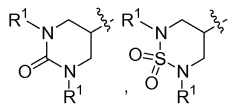
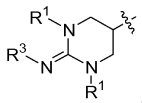
[0183] X가 인 일반식 1의 환상 이미드의 제조에 관한 합성 경로는 반응도식 5에 나타낸다. 시약 및 조건이 합성 방법을 예증하기 위해 J가 CH인 기질에 대하여 정의되어 있지만, 유사한 합성 방법이 J가 N인 작은 변형과 함께 사용될 수 있음은 당업자에게 명백하다.

[0184] 2-페닐-1-프로펜-1,3-디술폰산 5-1 (J. Amer. Chem. Soc., 66, 1105-9, (1944))은 본 합성에서 출발물질로서 사용될 수 있다 (J는 CH이다). 이 물질은 촉매 수소화되어, 5-2가 얻어진 다음에, 반응도식 4에서 상술한 바와 같이 니트로화되어, 중간체 5-3를 얻을 수 있다. 중간체 5-3는 문헌 절차 (Chem. Ber. 91, 1512-15, (1958))에 따라, 무수물 5-4로 전환될 수 있다. 환상 술폰이미드 5-5는 무수물 4-6의 환상 이미드 4-7으로의 전환에 대하여 반응도식 4에 기재된 합성 방법을 이용하여, 중간체 5-4로부터 얻어질 수 있다. 경우에 따라서는, 중간체 술폰아미도술폰산의 환화는 바람직하게는 $POCl_3$를 사용하여, 문헌 (Ann., 657, 86-94 (1962))에 기재된 방법을 이용하는 것을 필요로 할 수 있다. 중간체 5-5의 니트로기는 아미노기로 환원되어 중간체 5-6를 얻을 수 있는데, 반응도식 4에 기재된 비와 같이 중간체 4-8의 4-12로의 전환에 대하여 기재된 화학반응을 이용하여 다음 4개의 단계를 통해 행해질 수 있다.

[0185] 반응도식 6



[0186]

[0187] 반응도식 6는 X가 인 일반식 1의 환상 카보네이트의 제조에 관한 합성 경로, 및 각각 환상 우레아 및 X가  (R^1은 H이다)인 일반식 1의 환상 술포닐우레아, 및 X가  (R^1은 H이다)인 환상 구아니딘의 제조에 관한 다른 경로를 예시한다. 출발물질 6-1은 이탈기 L^4가 클로로 또는 바람직하게는 플루오로이고, L^5가 브로모 또는 요오도인 디할로니트로 화합물이다. 화합물 6-1은 극성 비양성자성 용매, 예컨대 N,N-디메틸아세트아미드 (DMA), 디메틸술폭사이드 (DMSO) 또는 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 중에서 염기, 예컨대 KH, LiH, KOtBu 또는 바람직하게는 NaH의 존재하에, 말론산디알킬, 예를 들면 말론산디에틸 (R^x는 Et이다) 또는 바람직하게는 말론산디메틸 (R^x는 Me이다)과 반응하여, 화합물 6-2를 얻을 수 있다.

[0188] 그 다음에, 화합물 6-2의 제 2 할라이드 L^5는 적절한 팔라듐 촉매, 예컨대 $Pd(Ph_3P)_4$ 또는 바람직하게는 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) ($Pd(dppf)Cl_2$) 및 적절한 염기, 예컨대 Cs_2CO_3 또는 바람직하게는 K_3PO_4의 존재하에, 보론산 또는 보론산 에스테르 (R^2M^1이 각각 $R^2B(OH)_2$, 예를 들면, 사이클로헥산-1-에닐 보론산, 또는 $R^2B(OR)_2$ (여기서, $(OR)_2$는 피나콜라토이다)인 스즈키 반응) 또는 주석 시약 (R^2M^1이 $R^2Sn(알킬)_3$인 스틸레 반응)과의 금속 촉매 커플링 반응을 행하여, 화합물 6-3를 얻을 수 있다. 이러한 커플링 반응의 검토를 위해, 문헌 [참조: N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95, 2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl, 25, 508-24 (1986) 및 A. Suzuki in Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)]을 참조한다.

[0189] 화합물 6-3의 니트로기는 NH_4Cl의 존재하에 용매, 예컨대 수성 에탄올 중에서, 올레핀을 환원시키지 않는 환원제, 예컨대 철 분말에 의해 아미노기로 환원되어, 아민 6-4을 생성할 수 있다.

[0190] 그 다음에, 화합물 6-4의 아미노기는 반응도식 1에 기재된 아미드 결합 형성에 관한 절차에 따라, 헤테로사이클

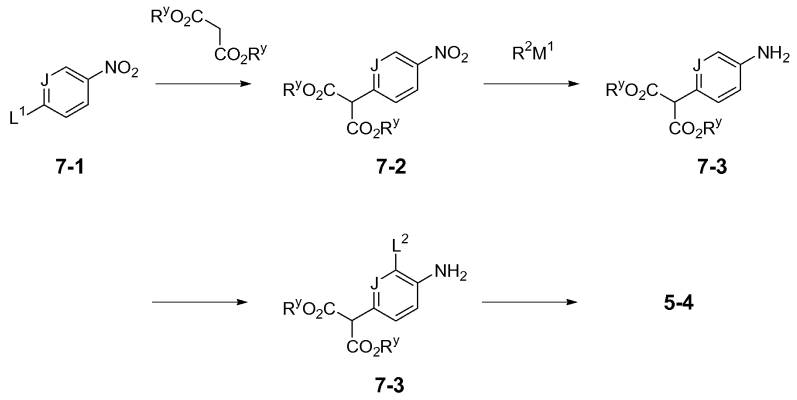
릭산 P^2-WCOOH (또는 이의 대응하는 염 P^2-WCOOM^2 (M^2는 Li, Na 또는 K이다)과 커플링되어, 아미드 생성물 6-5 (P^2는 반응도식 1에서 정의된 바와 같은 임의의 보호기이다)를 생성할 수 있다. 존재한다면, 화합물 6-5의 W의 임의의 보호기, 예컨대 W가 이미다졸 또는 트리아졸을 포함하는 경우에 질소를 보호하는데 임의로 사용되는 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEM)은 반응도식 1에 기재된 조건, 바람직하게는 산성 조건하에서, 가장 바람직하게는 트리플루오로아세트산으로 제거되어, 화합물 6-6를 얻을 수 있다. 또는 임의의 보호기 P^2는 적절한 용매, 예컨대 DMF 또는 THF 중에서 플루오라이드 시약, 바람직하게는 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 제거될 수 있다.

[0191] 화합물 6-6의 2개의 에스테르기는 적절한 용매, 예컨대 메탄올과 tert-부탄올의 혼합물의 존재하에, 적절한 환원제, 예컨대 수소화붕소나트륨에 의해 선택적으로 환원되어, 화합물 6-7을 얻을 수 있다.

[0192] 디올 6-7은 염기, 예컨대 피리딘 또는 루티딘의 존재하에 유기 용매, 예컨대 THF 중에서, 적절한 카보닐화제, 예컨대 포스겐, 카보닐디이미다졸, 비스(4-니트로페닐) 카보네이트 또는 바람직하게는 트리포스겐과 반응하여, 화합물 6-8을 얻을 수 있다.

[0193] 디올 6-7은 또한 디올 3-8의 디아민 3-10으로의 전환에 대하여 반응도식 3에 기재된 방법에 의해 디아민 6-9의 전구체로서 작용할 수 있다. 디아민 6-9은 반응도식 1에서 화합물 1-6의 합성에 관하여 기재된 바와 같이 환상 우레아 6-10 (R^1은 H이다) 및 환상 술포닐우레아 6-11 (R^1은 H이다)의 합성 및 반응도식 3에서 화합물 3-10의 합성에 관하여 기재된 바와 같이 환상 구아니딘 6-12 (R^1은 H이다)의 합성에 유용하다.

[0194] 반응도식 7



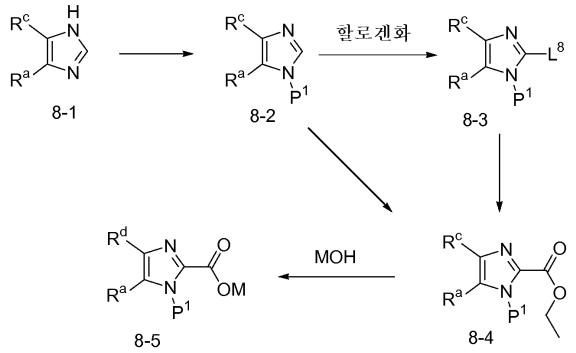
[0195]

[0196] 반응도식 6의 중간체 6-4에 대한 다른 경로는 반응도식 7에 예시되어 있으며, J가 N인 반응도식 6에 나타낸 화합물 6-8, 6-10, 6-11 및 6-12의 합성에 특히 유용하다.

[0197] 화합물 7-1은 L^1이 클로로 또는 바람직하게는 플루오로인 출발물질로서 작용할 수 있으며, 반응도식 6에 기재된 말론산 에스테르로 치환되어, 화합물 7-2를 얻을 수 있다. 니트로 화합물 7-2의 아민 7-3로의 환원은 임의의 다수의 표준 환원 방법 (참조: M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry," Wiley, NY (1984))에 의해, 바람직하게는 적절한 촉매, 예컨대 탄소에 담지된 팔라듐 상의 수소를 사용하여 적절한 용매, 예컨대 에탄올 중에서 행해질 수 있다.

[0198] L^2를 도입하기 위한 아민 7-3의 할로겐화, 바람직하게는 브롬화는 화합물 1-9의 제조에 대하여 반응도식 1에 기재된 바와 같이 행해질 수 있다. 그 다음에, 반응도식 6에 기재된 보론산 또는 보론산 에스테르 R^2M^1를 사용한 스즈키 커플링은 중간체 6-4를 제공할 수 있으며, 반응도식 6에도 기재된 최종 화합물에 행해진다.

[0199] 반응도식 8



[0200]

[0201] 반응도식 8은 W가 이미다졸인 일반식 I의 화합물의 합성에서 중간체로서 사용되는 일반식 8-5 (여기서, R^a는 H 또는 $C_{(1-4)}$알킬이고, R^d는 H, 알킬, -CN, 또는 $-CONH_2$이다)의 2-이미다졸카복실레이트의 제조 경로를 예시한다.

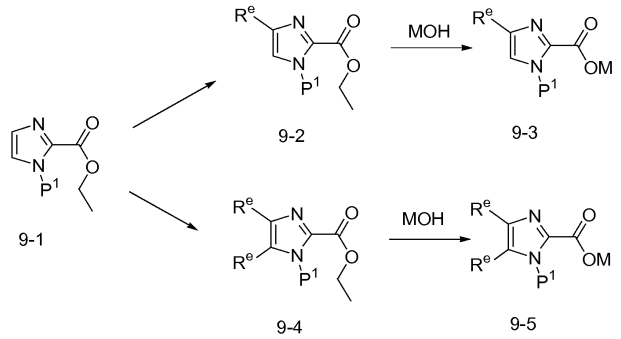
[0202] 일반식 8-1 (여기서, R^a는 H 또는 $C_{(1-4)}$알킬이고, R^c는 H, $C_{(1-4)}$알킬 또는 -CN이다)의 이미다졸은 시판용이거나, R^c가 -CN인 경우에는 시판용 알데히드 8-1 (여기서, R^c는 CHO이다)로부터 하이드록실아민과의 반응, 이어서 적절한 시약, 예컨대 옥시염화인 또는 무수 아세트산 (Synthesis, 677, 2003)을 사용한 탈수에 의해 용이하게 얻어질 수 있다. 일반식 8-1의 이미다졸은 적절한 기 (P^1), 예컨대 메톡시메틸아민 (MOM), 또는 바람직하게는 SEM 기로 보호되어, 일반식 8-2의 화합물을 얻는다 (Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991) 참조).

[0203] 일반식 8-2 (여기서, R^c는 -CN이다)의 이미다졸은 용매, 예컨대 DCM 또는 CH_3CN 중에서 친전자성 조건하에 또는 개시제, 예컨대 아조비스(이소부티로니트릴) (AIBN)의 존재하에 용매, 예컨대 CCl_4 중에서 라디칼 조건하에, 적절한 시약, 예컨대 N-브로모숙신이미드 또는 N-요오도숙신이미드로 할로겐화하여, 일반식 8-3 (여기서, L^8은 이탈기 (바람직하게는 브로모 또는 요오도)이다)의 화합물을 얻는다. 일반식 8-3의 화합물에서의 할로겐-마그네슘 교환에 의해, 오르가노마그네슘 종을 제공하고, 그 다음에 적절한 친전자체와 반응하여, 일반식 8-4의 화합물을 얻는다. 할로겐-마그네슘 교환에 관한 바람직한 조건은 적절한 용매, 예컨대 THF 중에서 -78℃ 내지 0℃의 온도에서 알킬-마그네슘 시약, 바람직하게는 이소프로필마그네슘 클로라이드를 사용하는 것이다. 바람직한 친전자체는 에틸 클로로포메이트 또는 에틸 시아노포메이트이다. 시아노이미다졸에 대한 할로겐-마그네슘 교환에 관한 예로는 문헌 [J. Org. Chem. 65, 4618, (2000)]을 참조한다.

[0204] 일반식 8-2 (여기서, R^c는 -CN가 아니다)의 이미다졸에 관해서는, 이들은 적절한 염기, 예컨대 알킬리튬을 사용한 탈프로톤화, 이어서 오르가노마그네슘 종에 대하여 상술한 친전자체와의 반응에 의해, 일반식 8-4의 이미다졸로 직접 전환될 수 있다. 바람직한 조건은 이미다졸을 THF 중에서 -78℃에서 n-부틸리튬으로 처리하여, 얻어진 오르가노리튬 종을 에틸 클로로포메이트로 켄칭 (quenching)하는 것이다 (예를 들면, Tetrahedron Lett., 29, 3411-3414, (1988) 참조).

[0205] 그 다음에, 일반식 8-4의 에스테르는 1 당량의 금속 수산화물 (MOH) 수용액, 바람직하게는 적절한 용매, 예컨대 에탄올 또는 메탄올 중에서의 수산화칼륨을 사용하여, 일반식 8-5의 카복실산 (M은 H이다) 또는 카복실산염 (M은 Li, Na, 또는 K이다)으로 가수분해될 수 있다. 일반식 8-5 (여기서, R^d는 $-CONH_2$이다)의 화합물의 합성은 처음에 일반식 8-4 (여기서, R^c는 -CN이다)의 화합물을 적절한 알콕사이드, 예컨대 포타슘 에톡사이드로 처리하여, 시아노기를 이미데이트기로 전환 (피너 (Pinner) 반응)한 다음에, 에스테르 및 이미데이트기를 2 당량의 금속 수산화물 수용액으로 가수분해함으로써 달성된다.

[0206] 반응도식 9



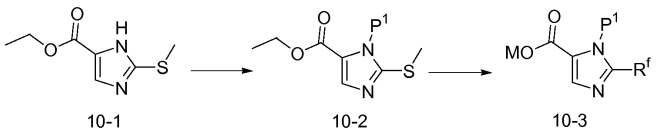
[0207]

[0208] 반응도식 9는 일반식 I (여기서, W는 이미다졸이다)의 화합물의 합성에서 중간체로서 사용되는 일반식 9-3 또는 9-5 (여기서, R^e는 클로로 또는 브로모이고, M은 H, Li, K, 또는 Na이다)의 2-이미다졸카복실레이트에 대한 경로를 예시한다.

[0209] 일반식 9-1의 화합물은 처음에 반응도식 8에 개요된 방법에 따라, 시판용 에틸 이미다졸카복실레이트를 바람직하게는 SEM 기로 보호함으로써 제조된다.

[0210] 일반식 9-2의 화합물은 적절한 용매, 예컨대 CH_3CN, DCM 또는 DMF 중에서 25℃에서 일반식 9-1의 화합물과 1 당량의 적절한 할로겐화 시약, 예컨대 NBS 또는 N- 클로로숙신이미드 (NCS)의 반응에 의해 제조된다. 일반식 9-4의 화합물은 적절한 용매, 예컨대 CH_3CN 또는 DMF 중에서 30℃ 내지 80℃의 온도에서 일반식 9-1의 화합물과 2 당량의 적절한 할로겐화 시약, 예컨대 NBS 또는 NCS의 반응에 의해 제조된다. 그 다음에, 일반식 9-3 및 9-5의 이미다졸은 반응도식 8에 기재된 바와 같이 가수분해에 의해 각각의 에스테르로부터 얻어진다.

[0211] 반응도식 10



[0212]

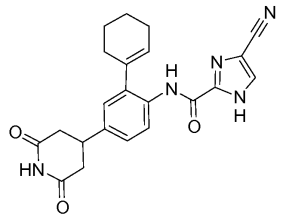
[0213] 반응도식 10은 일반식 I (여기서, W는 이미다졸이다)의 화합물의 합성에서 중간체로서 사용되는 일반식 10-3 (여기서, R^f는 $-SCH_3$, $-SOCH_3$ 또는 $-SO_2CH_3$이고, M은 H, Li, K, 또는 Na이다)의 이미다졸의 제조에 관한 방법을 예시한다. 이미다졸 10-1 (WO 1996011932)은 반응도식 8에 기재된 방법에 따라, 바람직하게는 SEM 보호기로 보호하여, 일반식 10-2의 화합물을 얻는다. 반응도식 8의 절차에 따른 에스테르 가수분해에 의해, 일반식 10-3 (여기서, R^f는 $-SCH_3$이다)의 화합물을 얻는다. 1 당량의 적절한 산화제를 사용하여, 일반식 10-2의 2-메틸티오 이미다졸을 산화한 다음에, 반응도식 8의 절차에 따라 에스테르 가수분해하여, 일반식 10-3 (여기서, R^f는 $-SOCH_3$이다)의 화합물을 얻는다. 2 당량의 적절한 산화제로 산화한 다음에, 반응도식 8의 절차에 따라 에스테르 가수분해하여, 일반식 10-3 (여기서, R^f는 $-SO_2CH_3$이다)의 화합물을 얻는다. 산화에 관한 바람직한 시약은 DCM 중의 MCPBA이다. 일반식 I의 화합물이 비환상 또는 환상 술파이드를 포함하는 경우에는, 술파이드는 또한 대응하는 술폭사이드 또는 술폰으로 산화될 수 있다. 술폭사이드는 적절한 산화제, 예컨대 1 당량의 메타-클로로과벤조산 (MCPBA)을 사용한 산화 또는 $NaIO_4$로 처리함으로써 얻어질 수 있으며 (예를 들면, J. Med. Chem., 46: 4676-86 (2003) 참조), 술폰은 2 당량의 MCPBA를 사용하거나 4-메틸모르폴린 N-옥사이드 및 촉매 사산화오스뮴으로 처리하여 얻어질 수 있다 (예를 들면, PCT 출원 WO 01/47919 참조). 또한, 술폭사이드 및 술폰은 각각 티타늄 (IV) 이소프로폭사이드의 존재하에 1 당량 및 2 당량의 H_2O_2를 사용함으로써 제조될 수 있다 (예를 들면, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1039-1051 (2002) 참조).

실 시 예

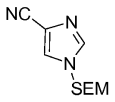
[0214] 하기의 실시예는 다만 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

[0215] 실시예 1:

[0216] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드

[0217] 

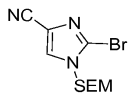
[0218] a) 1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카보니트릴

[0219] 

[0220] 이미다졸-4-카보니트릴 (0.50 g, 5.2 mmol) (Synthesis, 611, 2003), 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (SEMCl) (0.95 mL, 5.3 mmol), K_2CO_3 (1.40 g, 10.4 mmol), 및 아세톤 (5 mL)을 주입한 플라스크를 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세트산에틸 (EtOAc) (20 mL)로 희석하고, 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세정하여, 유기층을 $MgSO_4$로 건조시켰다. 조생성물을 30% EtOAc/헥산으로 20-g SPE 카트리지 (실리카)로부터 용리하여, 무색 오일로서의 표제 화합물 0.80 g (70%)을 얻었다:

[0221] 질량 스펙트럼 (CI (CH_4), m/z) $C_{10}H_{17}N_3OSi$ 에 대한 계측치, 224.1 (M+H), 실측치 224.1.

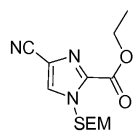
[0222] b) 2-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카보니트릴

[0223] 

[0224] CCl_4 (10 mL) 중의 1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카보니트릴 (0.70 g, 3.1 mmol) (전단계에서 제조한 것)의 용액에, N-브로모숙신이미드 (NBS) (0.61 g, 3.4 mmol) 및 아조비스(이소부티로니트릴) (AIBN, 촉매)을 가해, 혼합물을 60℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, $NaHCO_3$ (2 × 30 mL), 염수 (30 mL)로 세정하여, 유기층을 Na_2SO_4로 건조시킨 다음에, 농축시켰다. 표제 화합물 30% EtOAc/헥산으로 20-g SPE 카트리지 (실리카)로부터 용리하여, 황색 고체 0.73 g (77%)을 얻었다:

[0225] 질량 스펙트럼 (CI (CH_4), m/z) $C_{10}H_{16}BrN_3OSi$ 에 대한 계측치, 302.0/304.0 (M+H), 실측치 302.1/304.1.

[0226] c) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산에틸 에스테르

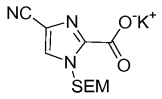
[0227] 

[0228] -40℃에서의 테트라하이드로푸란 (THF) (6 mL) 중의 2-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카보니트릴 (0.55 g, 1.8 mmol) (전단계에서 제조한 것)의 용액에, THF (1 mL) 중의 2 M 이소프로필마그네슘 클로라이드 (i-PrMgCl)의 용액을 적가하였다. 반응물을 -40℃에서 10 분간 교반한 다음에, -78℃로 냉각하여, 에틸 시아노포메이트 (0.30 g, 3.0 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에 이르게 하여, 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고, EtOAc (20 mL)로 희석하여, 염수 (2 × 20 mL)로 세정하였다. 유기

층을 Na_2SO_4로 건조시킨 다음에, 농축시켰다. 표제 화합물을 30% EtOAc/헥산으로 20-g SPE 카트리지 (실리카)로부터 용리하여, 무색 오일 0.40 g (74%)을 얻었다:

[0229] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{13}H_{21}N_3O_3Si$ 에 대한 계측치, 296.1 (M+H), 실측치296.1.

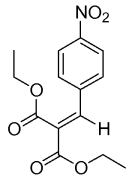
[0230] d) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 칼륨염

[0231] 

[0232] 에탄올 (3 mL) 중의 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2- 카복실산에틸 에스테르 (0.40 g, 1.3 mmol) (전단계에서 제조한 것)의 용액에, 6 M KOH (0.2 mL)의 용액을 가해, 반응물을 10 분간 교반한 다음에, 농축시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물을 0.40 g (100%) 얻었다:

[0233] ^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 7.98 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H). 질량 스펙트럼(ESI-neg, m/z):$C_{11}H_{16}KN_3O_3Si$에 대한 계측치, 266.1 (M-K), 실측치 266.0.

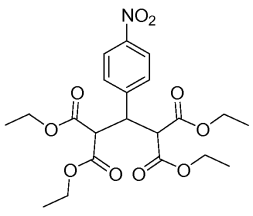
[0234] e) 2-(4-니트로-벤질리딘)-말론산디에틸 에스테르

[0235] 

[0236] 톨루엔 (30 mL) 중의 4-니트로-벤즈알데히드 3.00 g (19.9 mmol)의 용액을 말론산디에틸 에스테르 3.62 mL (23.8 mmol) 및 피페리딘 0.5 mL로 처리하였다. 혼합물을 100℃로 24 시간 동안 가열하여, 실온 (RT)으로 냉각시키고, 톨루엔 (80 mL)으로 희석하여, 물 (1 × 100 mL), 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (1 × 100 mL), 및 1.0 M HCl 용액 (1 × 100 mL)으로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 25% EtOAc-헥산을 사용한 잔사의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 표제 화합물 5.09 g (87%)을 얻었다:

[0237] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.77 (s 1H), 7.63 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.35 (qd, 4H, J = 7.2, 2.0 Hz), 1.30 (t, 6H, J = 7.2 Hz).

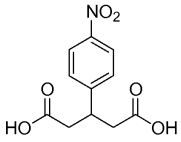
[0238] f) 2,4-비스-에톡시카보닐-3-(4-니트로-페닐)-펜탄디오산디에틸 에스테르

[0239] 

[0240] EtOH (30 mL) 중의 고체 NaOEt 1.42 g (20.8 mmol)의 용액을 실온에서 20 분간 말론산디에틸 에스테르 3.43 mL (22.6 mmol)로 처리하였다. 이 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 2-(4-니트로-벤질리딘)-말론산디에틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것) 5.09 g (17.4 mmol)의 용액으로 처리하였다. AcOH (5 mL)를 가해, 혼합물을 5 분간 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)과 CH_2Cl_2 (125 mL)에 분배하였다. 유기층을 분리하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물 7.32 g (93%)을 얻었다:

[0241] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.12 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.30 (s, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.26-4.11 (m, 9H), 1.32-1.20 (m, 12H).

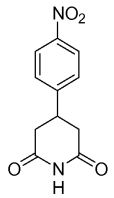
[0242] g) 3-(4-니트로-페닐)-펜탄디오산

[0243] 

[0244] 진한 HCl (15 mL) 중의 2,4-비스-에톡시카보닐-3-(4-니트로-페닐)-펜탄디오산디에틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것) 7.32 g (16.1 mmol)의 현탁액을 100℃로 22 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 얻어진 침전물을 여과하고, 냉수로 세정하여, 공기 건조시켜, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물을 3.58 g (88%) 얻었다:

[0245] ^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.12 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.87-2.66 (m, 4H).

[0246] h) 4-(4-니트로-페닐)-피페리딘-2,6-디온

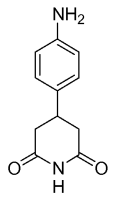
[0247] 

[0248] 3-(4-니트로-페닐)-펜탄디오산 (전단계에서 제조한 것) 250 mg (0.987 mmol)과 우레아 119 mg (1.98 mmol)의 혼합물을 150℃로 40 분간 가열하였다 (모든 고체가 용융되어, 가스 발생이 멈출 때까지). 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc (70 mL)에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (2 × 40 mL)으로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서의 표제 화합물을 52.0 mg (22%) 얻었다:

[0249] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.28 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H).

[0250] 또는, 표제 화합물을 하기의 방법으로 얻을 수 있다: 디옥산 50 mL 중의 3-(4-니트로-페닐)-펜탄디오산 (전단계에서 제조한 것) 500 mg (1.97 mmol)의 용액을 10℃로 냉각시켜, 메틸 클로로포메이트 229 ㎕ (2.96 mmol) 및 트리에틸아민 936 ㎕ (6.71 mmol)로 7.2 시간 동안 처리하였다. 디옥산 (15.8 mL, 7.90 mmol) 중의 0.5 M 암모니아의 용액을 10℃에서 가해, 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여, 필터 케이크를 EtOAc로 세정하고, 및 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 잔사를 NaOAc 고체 1.30 g (15.8 mmol) 및 무수 아세트산 (4 mL)으로 처리하여, 100℃로 1 시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 초기 용적의 절반으로 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (1 × 75 mL), 염수 (1 × 75 mL), 및 물 (1 × 75 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 50 내지 60% EtOAc-헥산을 사용한 50-g 배리언 메가본드 엘루트 (Varian MegaBond Elut) SPE 칼럼 상의 잔기의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물을 197 mg (43%) 얻었다 (상기 스펙트럼 참조).

[0251] i) 4-(4-아미노-페닐)-피페리딘-2,6-디온



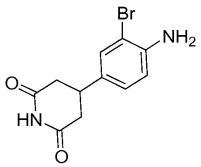
[0252]

[0253] 메틸 알콜 (MeOH) (15 mL) 중의 4-(4-니트로-페닐)-피페리딘-2,6-디온 (전단계에서 제조한 것) 197 mg (0.841 mmol)의 용액을 실온에서 5 시간 동안 20 psi로 10% Pd/C에서 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여, 필터 케이크를 MeOH로 세정하고, 용매를 진공 중에서 증발시켜, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물을 106 mg (62%) 얻었다:

질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{11}H_{12}N_2O_2$

[0254] 에 대한 계측치, 205.1 (M+H), 실측치 205.1.

[0255] j) 4-(4-아미노-3-브로모-페닐)-피페리딘-2,6-디온



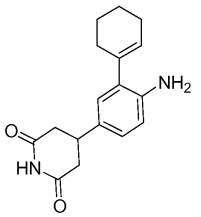
[0256]

[0257] CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 4-(4-아미노-페닐)-피페리딘-2,6-디온 (전단계에서 제조한 것) 106 mg (0.519 mmol)의 용액을 0℃로 냉각하고, NBS 92.4 mg (0.519 mmol)로 35 분간 처리하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 희석하여, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (2 × 40 mL) 및 물 (1 × 40 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켜, 황갈색 고체로서의 표제 화합물을 138 mg (94%) 얻었다:

질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{11}H_{11}N_2O_2Br$ 에 대한 계측치,

[0258] 283.0/285.0 (M+H), 실측치 283.1/285.1.

[0259] k) 4-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-피페리딘-2,6-디온



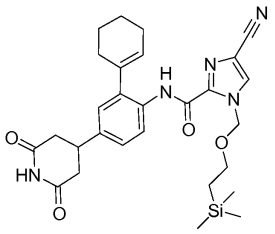
[0260]

[0261] 톨루엔 (10 mL) 및 디옥산 (10 mL) 중의 4-(4-아미노-3-브로모-페닐)-피페리딘-2,6-디온 (전단계에서 제조한 것) 69.0 mg (0.244 mmol)의 용액을 사이클로헥스-1-에닐보론산 30.7 mg (0.244 mmol), K_3PO_4 104 mg (0.487 mmol), 및 2-(디사이클로헥실포스피노)비페닐 34.2 mg (0.0975 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 초음파 처리를 통해 탈가스하여, Ar 하에 두고, $Pd(OAc)_2$ 5.50 mg (0.0244 mmol)로 처리하여, 90℃로 5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석시켜, 물 (2 × 20 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켜, 황갈색 고체로서의 표제 화합물을 73.5 mg (106%, 일부 용매 포획) 얻었다:

질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{17}H_{20}N_2O_2$에 대한 계측치

[0262] , 285.2 (M+H), 실측치 285.2.

[0263] l) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드



[0264]

[0265] CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 4-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-피페리딘-2,6-디온 (전단계에서 제조한 것) 73.5 mg (0.259 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 PyBroP 64.4 mg (0.388 mmol), 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 칼륨염 (본 실시예, 단계 (d)에서 제조한 것) 86.8 mg (0.284 mmol), 및 DIEA 135 ㎕ (0.775 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 희석하여, 포화 $NaHCO_3$ (2 × 30 mL) 수용액으로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켜, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물을 70.0 mg (51%) 얻었다:

[0266] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{28}H_{35}N_5O_4Si$에 대한 계측치, 534.3 (M+H), 실측치534.2.

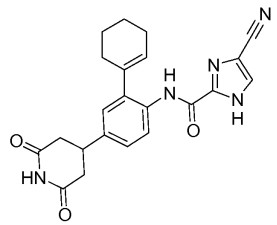
[0267] m) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드

[0268] CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것) 70.0 mg (0.131 mmol)의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 OH (2 방울) 및 TFA (3 mL)로 처리하였다. 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 30 분간에 걸쳐서 0.1% TFA/H_2O 중의 10 내지 80% CH_3CN로 역상 고압 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC) (C18)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 5.3 mg (8%) 얻었다:

[0269] ^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.85-5.78 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 4H), 2.32-2.22 (m, 4H), 1.90-1.73 (m, 4H).
질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{22}H_{21}N_5O_3$에 대한 계측치, 404.2 (M+H), 실측치404.0.

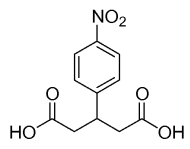
[0270] 실시예 2:

[0271] 실시예 1의 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드의 제조에 관한 다른 방법



[0272]

[0273] a) 3-(4-니트로-페닐)-펜탄디오산



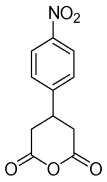
[0274]

[0275] 진한 H_2SO_4 (400 mL)로 주입한 플라스크를 0℃로 냉각하여, 3-페닐-펜탄디오산 50.0 g (240 mmol)으로 조금씩 20 분간에 걸쳐서 처리하고, 발연 HNO_3 (10 mL)으로 20 분간에 걸쳐서 적하하여 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하여, 얼음 (1000 mL에 상당하는 양)에 붓고, 침전물을 여과하여, 냉수로 세정하고, 공기

건조시켜, 진공 데시케이터에서 건조시켰다. 고체를 최소량의 CH_3CN으로 트리튜레이션 (trituration)하고, 여과시켜, 공기 건조시켰다. 여액을 농축시켜, 다시 최소량의 CH_3CN으로 트리튜레이션하여, 여과시키고, 공기 건조시켜, 제 2 배취를 얻었다. 2개의 배취를 합해, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물을 56.9 g (94%) 얻었다:

[0276] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6; 400 MHz): δ 8.15 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.62-3.50 (m, 1H), 2.79-2.57 (m, 4H).

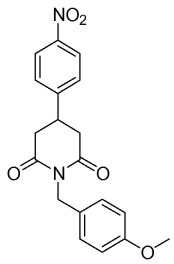
[0277] b) 4-(4-니트로-페닐)-디하이드로-피란-2,6-디온

[0278] 

[0279] 플라스크에 3-(4-니트로-페닐)-펜탄디오산 (전단계에서 제조한 것) 20.0 g (79.0 mmol) 및 무수 아세트산 22.4 mL (237 mmol)를 주입하였다. 혼합물을 80℃로 1 시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켜, 생성물이 침전하기 시작할 때까지 에테르로 서서히 처리하였다. 고체를 완전히 침전시킨 후에, 고체를 여과하여, 에테르로 세정하고, 공기 건조시켜, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물을 13.0 g (70%) 얻었다:

[0280] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.28 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 2H).

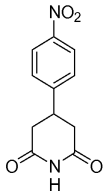
[0281] c) 1-(4-메톡시-벤질)-4-(4-니트로-페닐)-피페리딘-2,6-디온

[0282] 

[0283] THF (160 mL) 중의 4-(4-니트로-페닐)-디하이드로-피란-2,6-디온 (전단계에서 제조한 것) 12.6 g (53.6 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 4-메톡시-벤질아민 9.04 mL (6.96 mmol)로 처리하였다. 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 잔사를 1.0 N HCl (200 mL)에 용해시켜, EtOAc (2 × 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (1 × 200 mL)로 세정하고, 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 잔사를 무수 아세트산 (200 mL) 및 트리에틸아민 (30 mL)으로 처리하여, 85℃로 1.5 시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 1.0 N HCl (200 mL)로 처리하여, EtOAc (3 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (1 × 200 mL) 및 물 (1 × 200 mL)로 세정하고, 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 고체를 초음파 처리를 이용하여 헥산으로 트리튜레이션하여, 여과하고, 공기 건조시켜, 담황갈색 고체로서의 표제 화합물을 16.5 g (87%) 얻었다:

[0284] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{19}H_{21}N_2O$에 대한 계측치, 325.1 (M-OCH_3+2H), 실측치325.0.

[0285] d) 4-(4-니트로-페닐)-피페리딘-2,6-디온



[0286]

[0287] CH_3CN (150 mL) 중의 1-(4-메톡시-벤질)-4-(4-니트로-페닐)-피페리딘-2,6-디온 (전단계에서 제조한 것) 22.8 g (64.2 mmol)의 현탁액을 물 (100 mL) 중의 용액으로서 질산세륨암모늄 (CAN) 70.4 g (128 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)로 희석하여, EtOAc (2 × 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (1 × 100 mL) 및 물 (1 × 100 mL)로 세정하였다. 합한 수층을 EtOAc (1 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 고체 잔사를 최소량의 CH_3CN으로 트리튜레이션하고, 여과하여, 공기 건조시켜. 여액을 농축시켜, 다시 최소량의 CH_3CN으로 트리튜레이션하고, 여과하여, 제 2 배취로서 공기 건조시켰다. 2개의 배취를 합해, 회색을 띤 백색 고체로서 7.00 g (47%)을 얻었다.

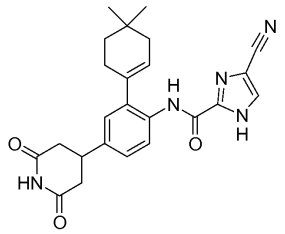
[0288] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.26 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.97 (br s, 1H), 7.42 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H).

[0289] e) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드

[0290] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (i) 내지 (m)에 기재된 동일한 절차를 이용하여, 4-(4-니트로-페닐)-피페리딘-2,6-디온 (전단계에서 제조한 것)으로부터 제조하였다. 스펙트럼은 실시예 1, 단계 (m)의 스펙트럼과 동일하다.

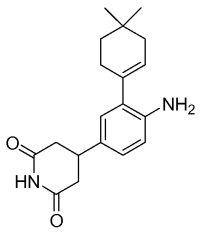
[0291] 실시예 3:

[0292] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드



[0293]

[0294] a) 4-[4-아미노-3-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-피페리딘-2,6-디온



[0295]

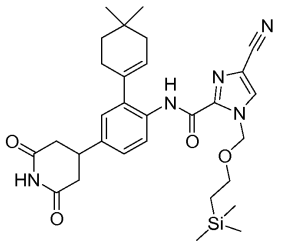
[0296] 톨루엔 (20 mL) 및 디옥산 (20 mL) 중의 4-(4-아미노-3-브로모-페닐)-피페리딘-2,6- 디온 (실시예 1, 단계 (j)에서 제조한 것) 600 mg (2.12 mmol)의 용액을 K_3PO_4 900 mg (4.24 mmol), 4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐 보론산 424 mg (2.76 mmol), 및 2-(디사이클로헥실포스피노)비페닐 297 mg (0.848 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 초음파 처리를 통해 탈가스하여, Ar 하에 두고, $Pd(OAc)_2$ 47.6 mg (0.212 mmol)로 처리하여, 80℃로 2.5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하여, 물 (2 × 70 mL)로 세정하였다. 수층을 EtOAc

(100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 25 내지 50% EtOAc-헥산을 사용한 50-g 배리언 메가본드 엘루트 SPE 칼럼 상의 잔기의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 황갈색 고체로서의 표제 화합물을 140 mg (21%) 얻었다:

질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{19}H_{24}N_2O_2$

[0297] 에 대한 계측치, 313.2 (M+H), 실측치 313.1.

[0298] b) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드



[0299]

[0300] CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 4-[4-아미노-3-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-피페리딘-2,6-디온 (전단계에서 제조한 것) 140 mg (0.448 mmol)의 용액을 PyBroP 313 mg (0.672 mmol), 4-시아노-1-(2- 트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 칼륨염 (실시예 1, 단계 (d)에서 제조된 된 것) 151 mg (0.493 mmol), 및 DIEA 234 ㎕ (1.34 mmol)로 실온에서 30 분간 처리하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (30 mL)로 희석하여, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (1 × 30 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 10 내지 42% EtOAc-헥산을 사용여 잔기의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물을 192 mg (76%) 얻었다:

질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{30}H_{39}N_5O_4Si$

[0301] 에 대한 계측치, 562.3 (M+H), 실측치 562.0.

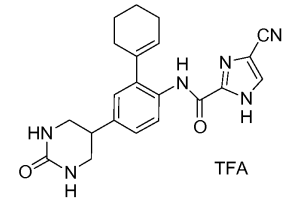
[0302] c) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드

[0303] CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것) 190 mg (0.338 mmol)의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 MeOH (200 ㎕) 및 TFA (3 mL)로 처리하였다. MeOH (30 mL)를 가해, 혼합물을 절반의 용적으로 농축시켜, MeOH (15 mL)를 가하고, 용매를 <35℃에서 ㅈ진공 중에서 완전히 제거하였다. 25 내지 75% EtOAc-헥산을 사용한 잔사의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 백색 고체로서의 표제 화합물을 92.9 mg (64%) 얻었다:

[0304] ^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.93-2.76 (m, 4H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.62 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 1.10 (s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{24}H_{25}N_5O_3$에 대한 계측치, 432.2 (M+H), 실측치 432.1.

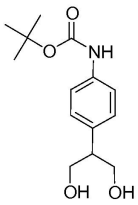
[0305] 실시예 4:

[0306] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 트리플루오로아세트산 염



[0307]

[0308] a) [4-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

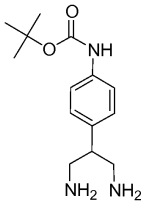


[0309]

[0310] 2-(4-아미노-페닐)-프로판-1,3-디올 (1.6 g, 9.6 mmol, J. Med. Chem., 40(25), 4030-4052, (1997)), 디-tert-부틸 디카보네이트 $(BOC)_2O$ (2.30 g, 10.5 mmol), THF (200 mL), 물 (100 mL) 및 Na_2CO_3 (1.12 g, 10.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL) 및 포화 염수 (200 mL)로 희석하고. 유기층을 분리하여, 수층을 EtOAc (2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 (20 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (1.2 g, 47%)을 얻었다:

[0311] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{14}H_{21}NO_4$에 대한 계측치, 290.3 (M+Na), 실측치290.0.

[0312] b) [4-(2-아미노-1-아미노메틸-에틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르



[0313]

[0314] DCM (10 mL) 및 Et_3N (0.35 mL, 2.5 mmol) 중의 [4-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (267 mg, 1.00 mmol, 전단계에서 제조한 것)의 현탁액에, 메탄술포닐 클로라이드 (MsCl) (0.15 mL, 2.0 mmol)를 0℃에서 조금씩 가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하고, DCM (10 mL)으로 희석시켜, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (20 mL)으로 세정하였다. 유기층을 분리하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜, 메탄술폰산 2-(4-tert-부톡시카보닐아미노-페닐)-3-메탄술포닐옥시-프로필 에스테르를 얻어, 진공 중에서 건조시켜, 다음 단계에서 직접 사용하였다:

[0315] 질량 스펙트럼, (ESI, m/z):$C_{16}H_{25}NO_8S_2$에 대한 계측치, 446.1 (M+Na), 실측치446.0.

[0316] DMF (10 mL) 중의 조제의 메탄술폰산 2-(4-te/t-부톡시카보닐아미노- 페닐)-3-메탄술포닐옥시-프로필 에스테르 (상기에서 제조한 것)의 용액에, NaN_3 (130 mg, 2.00 mmol). 얻어진 혼합물을 70℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에테르 (10 mL)로 희석하여, 물 (3 × 10 mL)로 세정하였다. 유기층을 분리하여, 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 (10% EtOAc-헥산)에서 정제하여, [4-(2-아지도-1-아지도메틸-에틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (206 mg, 65% 전체)를 얻었다:

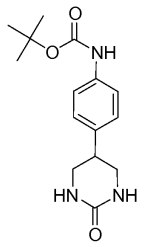
[0317] ^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 7.33 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 3.48 (m, 4H), 2.93 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

[0318] [4-(2-아지도-1-아지도메틸-에틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (240 mg, 0.757 mmol, 상기에서 제조한

것)를 40 psi H_2로 0% Pd/C (120 mg)에 대하여 1 시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 농축시키고, 진공 중에서 건조시켜, [4-(2-아미노-1-아미노메틸-에틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (169 mg, 64%)를 얻었다:

[0319] ^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 7.35 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 2.90 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

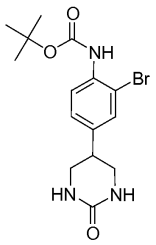
[0320] c) [4-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

[0321] 

[0322] 1,2-디클로로에탄 (250 mL) 중의 [4-(2-아미노-1-아미노메틸-에틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 739 mg, 2.78 mmol) 및 비스 4-니트로페닐카보네이트 (850 mg, 2.79 mmol)의 용액을 24 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 얻어진 잔사를 실리카 (50% EtOAc-헥산-5% MeOH-EtOAc)에서 정제하여, 표제 화합물 (437 mg, 53%)을 얻었다:

[0323] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{15}H_{21}N_3O_3$에 대한 계측치, 292.3 (M+H), 실측치 292.0.

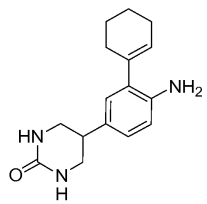
[0324] d) [2-브로모-4-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

[0325] 

[0326] CH_3CN (1 mL) 중의 [4-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 29 mg, 0.10 mmol)의 용액에, NBS (19.5 mg, 0.100 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 교반하여, 절반의 용적으로 농축시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물 (12 mg, 32 %)을 얻었다:

[0327] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{15}H_{20}BrN_3O_3$에 대한 계측치, 370.0 및 372.0 (M+H), 실측치 370.1 및 372.1.

[0328] e) 5-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-테트라하이드로-피리미딘-2-온

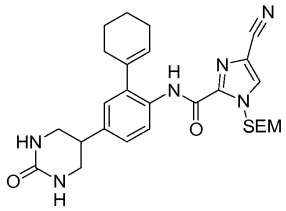
[0329] 

[0330] [2-브로모-4-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (99 mg, 0.26 mmol, 전단계에서 제조한 것)를 TFA (1 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 진공 중에서 1 시간 동안 건조시켜, EtOH (0.5 mL) 및 톨루엔 (1 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 사이클로헥스-1-에닐 보론산 (20.5 mg, 0.16 mmol), 2M Na_2CO_3 (0.5 mL, 1 mmol) 및 Pd

$(PPh_3)_4$ (30 mg, 0.025 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc (2 × 10 mL)로 추출하였다. EtOAc 층을 합해, 건조시켜 (Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 (2% MeOH-EtOAc)에서 정제하여, Ph_3PO로 오염된 표제 화합물 (31 mg)을 얻어, 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다:

[0331] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{16}H_{21}N_3O$에 대한 계측치, 272.1 (M+H), 실측치272.1.

[0332] f) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드

[0333] 

[0334] 5-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-테트라하이드로-피리미딘-2-온 (22 mg, 전단계에서 제조한 것)을 실시예 1, 단계 (l)에 기재된 바와 같이, 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산, 칼륨염 (실시예 1, 단계 (d)에서 제조한 것, 27.2 mg, 0.0890 mmol)에 커플링시켜, 실리카 (3% MeOH-EtOAc)에서 정제한 후에, 표제 화합물 (14 mg, 2개의 단계에 대하여)을 얻었다:

[0335] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{27}H_{36}N_6O_3Si$에 대한 계측치, 521.2 (M+H), 실측치 521.1.

[0336] g) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 트리플루오로아세트산 염

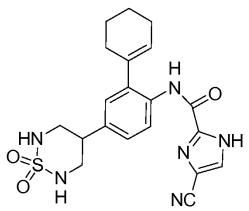
[0337] 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것, 14 mg, 0.026 mmol)를 DCM (1 mL), EtOH (30 ㎕) 및 TFA (0.3 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 교반하여, 농축시켰다. 얻어진 잔사에 대하여, C18 칼럼 상에서 20 분간에 걸쳐서 0.1% TFA/H_2O 중의 20% 내지 100% CH_3CN으로 용리하는 RP-HPLC를 행하여, 표제 화합물 (1.1 mg, 8%)을 얻었다:

[0338] ^{1}H-NMR ($CD_3OD/CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.75 (br s, 1H), 3.47 (4H, m), 3.17 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 4H), 1.72-1.83 (m, 4H). 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{21}H_{22}N_6O_2$에 대한 계측치, 391.3 (M+H), 실측치391.2.

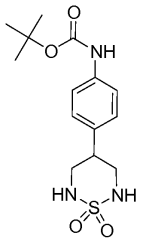
[0339] 실시예 5:

[0340] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산

[2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-아미드

[0341] 

[0342] a) [4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

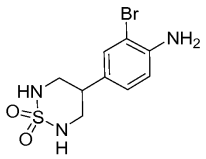


[0343]

[0344] 피리딘 (0.7 mL) 중의 [4-(2-아미노-1-아미노메틸-에틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (실시예 4, 단계 (b)에서 제조한 것, 30.4 mg, 0.114 mmol) 및 술파미드 (15.4 mg, 0.802 mmol)를 환류하에 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔사를 실리카 (20% 내지 70% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (24 mg, 64%)을 얻었다:

[0345] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6; 400 MHz): δ 9.35 (br s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).

[0346] b) 2-브로모-4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐아민

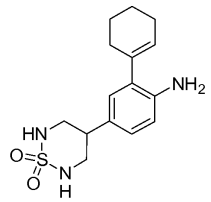


[0347]

[0348] [4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 100 mg, 0.305 mmol)를 TFA (1 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 실온에서 30 분간 교반하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔사 (74.3 mg)를 진공 중에서 1 시간 동안 건조시켜, HOAc (2 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 0℃로 냉각하여, NBS (42.6 mg, 0.239 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 30 분간 교반하고,, $NaHCO_3$ 수용액 (2 mL)로 세정하여, 농축시켰다. 잔사를 실리카 (20 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (49 mg, 52%)을 얻었다:

[0349] ^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 7.23 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.93 (dd, 1H, J = 8.2, 2.0 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.63 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.82 (m, 1H).

[0350] c) 2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐아민



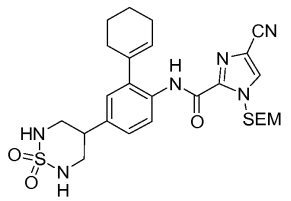
[0351]

[0352] 2-브로모-4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐아민 (전단계에서 제조한 것, 46.9 mg, 0.153 mmol)을 실시예 4, 단계 (e)의 스즈키 커플링 절차에 따라, 사이클로헥산-1-에닐 보론산 (24.1 mg, 0.191 mmol)과 반응시키고, 실리카 (20 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (30.7 mg, 65%)을 얻었다:

[0353] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{15}H_{21}N_3O_2S$에 대한 계측치, 308.1(M+H),실측치 308.1.

[0354] d) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,1-디옥소-

1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-아미드



[0355]

[0356] 2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐아민 (전단계에서 제조한 것, 30.7 mg, 0.100 mmol)을 실시예 1, 단계 (l)에 기재된 바와 같이, 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산, 칼륨염 (실시예 1, 단계 (d)에서 제조한 것, 33.6 mg, 0.260 mmol)에 커플링시켜, 실리카 (20 내지 50% EtOAc-헥산)에서 정제한 후에, 표제 화합물 (14 mg, 25%)을 얻었다:

질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{26}H_{36}N_6O_4SSi$에 대한 계측치, 557.2 (M+H)

[0357] ,실측치 556.8.

[0358] e) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-아미드

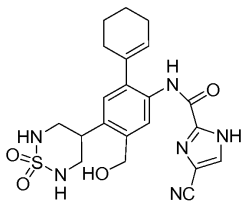
[0359] DMF (35 ㎕) 및 에틸렌디아민 (13 ㎕, 0.18 mmol) 중의 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2- 카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것, 17.8 mg, 0.0320 mmol)의 용액에, 고체 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF) (25 mg, 0.090 mmol)를 가하였다. 얻어진 용액을 60℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 얻어진 잔사를 실리카 (20 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (9.3 mg, 68%)을 얻었다:

^{1}H-NMR (CD_3OD; 400

[0360] MHz): δ 8.19 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.81 (br s, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 4H), 1.82-1.90 (m, 4H). 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{20}H_{22}N_6O_3S$에 대한 계측치, 427.1 (M+H), 실측치 427.2.

[0361] 실시예 6:

[0362] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-5-하이드록시메틸-페닐]-아미드



[0363]

[0364] TFA (0.3 mL)를 DCM (1 mL) 및 EtOH (30 ㎕) 중의 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-아미드 (실시예 5, 단계 (d)에서 제조한 것, 21 mg, 0.030 mmol)의 용액에 가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 (20 내지 50% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (8.0 mg, 46%)을 얻었다:

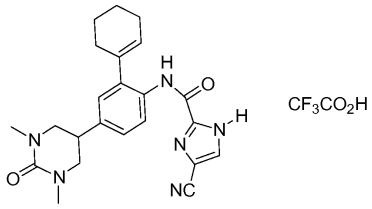
^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ

8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.7 (ABq, 1H, J = 16 Hz), 4.48 (ABq, 1H, J = 16 Hz), 4.3 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.22-2.34 (m, 4H), 1.72-1.90 (m, 4H). 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{21}H_{24}N_6O_4S$

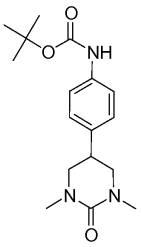
[0365] 에 대한 계측치, 439.1 ($M-H_2O+H$), 실측치439.2.

[0366] 실시예 7:

[0367] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 트리플루오로아세트산 염

[0368] 

[0369] a) [4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

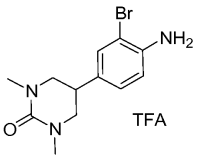
[0370] 

[0371] [4-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (실시예 4, 단계 (c)에서 제조한 것, 376 mg, 1.29 mmol), 분말상 K_2CO_3 (744 mg, 5.39 mmol), Bu_4NBr (41.9 mg, 0.130 mmol), 1,2-디클로로에탄 (8 mL), 및 Me_2SO_4 (0.5 mL)의 혼합물을 밀폐관에서 하룻밤 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 무기 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 1:1 디옥산/DCM (3 × 20 mL)으로 세정하였다. 유기층을 합해, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 (20 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (259 mg, 63%)을 얻었다:

질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{17}H_{25}$

[0372] N_3O_3에 대한 계측치, 320.2 (M+H), 실측치320.0.

[0373] b) 5-(4-아미노-3-브로모-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온 트리플루오로아세트산 염

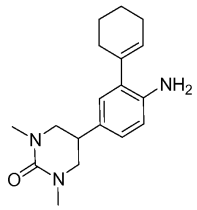
[0374] 

[0375] [4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 106 mg, 0.333 mmol)를 TFA (2 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하여, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 진공 중에서 30 분간 건조시켜, DCM (5 mL)에 재용해시켰다. 얻어진 용액을 0℃로 냉각하여, NBS (64 mg, 0.35 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하여, DCM (20 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (20 mL)으로 처리하였다. 유기층을 분리하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜, 다음 단계에서 추가의 정제없이 직접 사용되는 표제 화합물 (92 mg, 92%)을 얻었다.

질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{12}H_{16}BrN_3O$에 대한 계측치, 298.0 및

[0376] 300.0 (M+H), 실측치298.2 및 300.2.

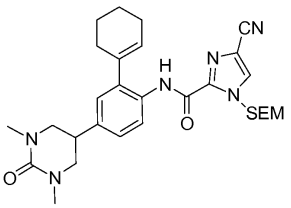
[0377] c) 5-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온

[0378] 

[0379] 5-(4-아미노-3-브로모-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온 트리플루오로아세트산 염 (전단계에서 제조한 것, 92 mg, 0.30 mmol)을 실시예 4, 단계 (e)의 스즈키 커플링 절차에 따라, 사이클로헥스-1-에닐 보론산 (48.7 mg, 0.375 mmol)과 반응시키고, 실리카 (2% MeOH-EtOAc)에서 정제시켜, 표제 화합물 (35 mg, 38%)을 얻었다:

[0380] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{18}H_{25}N_3O$ 에 대한 계측치, 300.2 (M+H), 실측치300.3.

[0381] d) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드

[0382] 

[0383] 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것, 41 mg, 0.13 mmol)를 실시예 1, 단계 (l)에서 기재된 바와 같이, 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산, 칼륨염 (실시예 1, 단계 (d)에서 제조한 것, 50 mg, 0.16 mmol)에 커플링시켜, 실리카 (50 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제한 후에, 표제 화합물 (66 mg, 87%)을 얻었다:

[0384] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{29}H_{40}N_6O_3Si$에 대한 계측치, 549.2 (M+H), 실측치549.2.

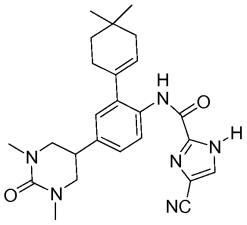
[0385] e) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 트리플루오로아세트산 염

[0386] DMF (2 mL) 중의 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2- 카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것, 66 mg, 0.12 mmol)의 용액에, 고체 TBAF (109 mg, 0.410 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 6 시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 중에서 제거하여, 얻어진 잔사를 C18 칼럼에서 20 분간에 걸쳐서 0.1% TFA/H_2O 중의 20% 내지 100% CH_3CN으로 용리하는 RP-HPLC에서 정제하여, 표제 화합물 (26 mg, 52%)을 얻었다:

[0387] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 9.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.87 (br s, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.94 (s, 6H), 2.22-2.34 (m, 4H), 1.72-1.90 (m, 4H). 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{23}H_{26}N_6O_2$에 대한 계측치, 419.2 (M+H), 실측치419.3.

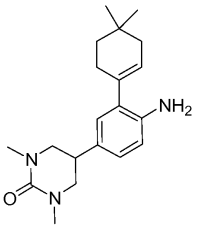
[0388] 실시예 8:

[0389] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드



[0390]

[0391] a) 5-[4-아미노-3-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온

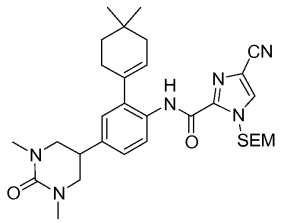


[0392]

[0393] 사이클로헥스-1-에닐보론산 대신에 4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐 보론산을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 4, 단계 (e)의 스즈키 커플링 절차에 따라 제조하였다:

[0394] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{28}H_{29}N_3O$에 대한 계측치, 328.2 (M+H), 실측치328.3.

[0395] b) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드



[0396]

[0397] 실시예 1, 단계 (1)에 기재된 바와 같이, 표제 화합물을 5-[4-아미노-3-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온 (전단계에서 제조한 것)으로부터 합성하였다:

[0398] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{31}H_{44}N_6O_3Si$에 대한 계측치, 577.3 (M+H), 실측치577.2.

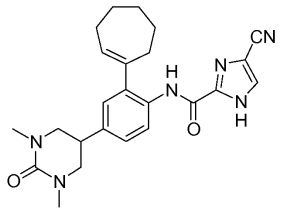
[0399] c) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 트리플루오로아세트산 염

[0400] 실시예 7, 단계 (e)에 기재된 바와 같이, 표제 화합물을 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것)로부터 합성하였다.

[0401] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.06 (s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.33 (m, 3H), 3.13 (s, 6H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.16 (s, 6H); 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{25}H_{30}N_6O_2$에 대한 계측치 , 447.2 (M+H), 실측치447.3.

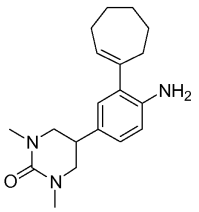
[0402] 실시예 9:

[0403] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헵트-1-에닐-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드



[0404]

[0405] a) 5-(4-아미노-3-사이클로헵트-1-에닐-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온

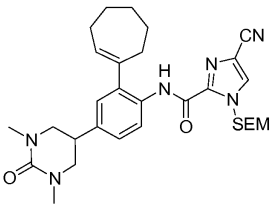


[0406]

[0407] 톨루엔 (0.7 mL) 중의 5-(4-아미노-3-브로모-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온 트리플루오로아세트산 염 (실시예 7, 단계 (b)에서 제조한 것, 105 mg, 0.352 mmol), 사이클로헵텐-1-일 보론산 (74 mg, 0.52 mmol), K_3PO_4 (224 mg, 1.05 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (0) ($Pd_2(dba)_3$) (32 mg, 0.034 mmol), 및 2- 디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (S-Phos) (57.5 mg, 0.350 mmol)의 용액을 100℃에서 Ar 하에 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 여과하였다. 필터 케이크를 DCM (2 × 10 mL)으로 세정하였다. 유기층을 합하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 (20 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (95 mg, 86%)을 얻었다:

[0408] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{19}H_{27}N_3O$에 대한 계측치, 314.2 (M+H), 실측치 314.3.

[0409] b) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2- 사이클로헵트-1-에닐-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드



[0410]

[0411] 5-(4-아미노-3-사이클로헵트-1-에닐-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온 (전단계에서 제조한 것, 47.5 mg, 0.151 mmol)을 실시예 1, 단계 (1)에 기재된 바와 같이, 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산, 칼륨염 (실시예 1, 단계 (d)에서 제조한 것, 27.2 mg, 0.0890 mmol)에 커플링하여, 실리카 (20 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제한 후에, 표제 화합물 (82 mg, 96%)을 얻었다:

[0412] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{30}H_{42}N_6O_3Si$에 대한 계측치, 563.3 (M+H), 실측치 563.1.

[0413] c) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헵트-1-에닐-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 트리플루오로아세트산 염

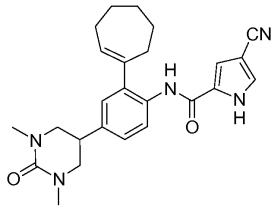
[0414] DMF (2 mL) 중의 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2- 카복실산 [2-사이클로헵트-1-에닐-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것, 86 mg, 0.15 mmol)의 용액에, 고체 TBAF (213 mg, 0.816 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 6 시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 중에서 제거하여, 얻어진 잔사에 대하여 C18 칼럼 상에서 20 분간에 걸쳐서 0.1% TFA/H_2O 중의 20% 내지 100% CH_3CN으로 용리하는 RP-HPLC를 행하여, 표제 화합물 (39 mg, 47%)을 얻었다:

^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.98 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 3.53-3.38 (m, 5H), 2.96 (m, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.65-1.83 (m, 4H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{24}H_{28}N_6O_2$에 대한 계측치, 433.2 (M+H), 실측치 433.2.

[0415]

[0416] 실시예 10:

[0417] 4-시아노-1H-피롤-2-카복실산 [2-사이클로헵트-1-에닐-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드



[0418]

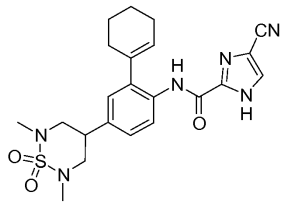
[0419] DCM (0.5 mL) 중의 5-(4-아미노-3-사이클로헵트-1-에닐-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온 (실시예 9, 단계 (a)에서 제조한 것, 21 mg, 0.067 mmol), 4-시아노피롤카복실산 (Canadian J. Chem. 59: 2673 (1981))(24.6 mg, 0.180 mmol), EDCI (19.4 mg, 0.101 mmol), HOBt (9.2 mg, 0.068 mmol), DIEA (35 ㎕, 0.20 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔사를 C18 칼럼 상에서 20 분간에 걸쳐서 0.1% TFA/H_2O 중의 20% 내지 100% CH_3CN으로 용리하는 RP-HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (4.2 mg, 14%)을 얻었다:

^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 7.58 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.15-7.24 (m, 3H), 5.93 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 3.38-3.61 (m, 5H), 2.96 (m, 6H), 2.48 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.45-1.23 (m, 4H); 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{25}H_{29}N_5O_2$에 대한 계측치, 432.2 (M+H), 실측치 432.2.

[0420]

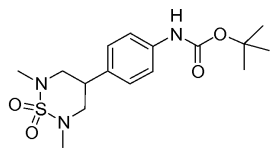
[0421] 실시예 11:

[0422] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-아미드



[0423]

[0424] a) [4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르



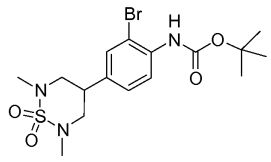
[0425]

[0426] DMF (10 mL) 중의 [4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (실시예 5, 단계 (a)에서 제조한 것, 327 mg, 1.00 mmol), 분말상 K_2CO_3 (1.88 g, 10.0 mmol) 및 MeI (0.64 mL, 15 mmol)의 혼합물을 밀폐관에서 50℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 무기 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 1:1 디옥산/DCM (3 × 20 mL)으로 세정하였다. 유기층을 합해, 진공 중에서

농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 (20 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (233 mg, 65.6%)을 얻었다:

[0427] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{16}H_{25}N_3O_4S$에 대한 계측치, 356.1 (M+H), 실측치 356.1.

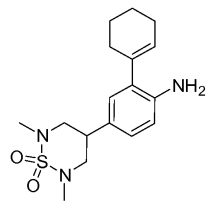
[0428] b) [2-브로모-4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

[0429] 

[0430] 표제 화합물을 실시예 5, 단계 (b)에 기재된 절차에 따라, [4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것)로부터 제조하였다:

[0431] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{11}H_{16}BrN_3O_2S$에 대한 계측치, 334.0 및 336.0 (M+H), 실측치 334.0 및 336.0.

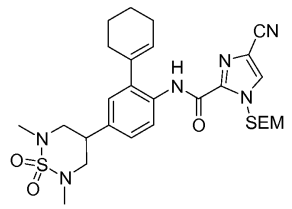
[0432] c) 2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐아민

[0433] 

[0434] 표제 화합물을 실시예 4, 단계 (e)에 기재된 절차에 따라, [2-브로모-4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것)으로부터 제조하였다:

[0435] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{17}H_{25}N_3O_2S$에 대한 계측치, 336.1 (M+H), 실측치 336.2.

[0436] d) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-아미드

[0437] 

[0438] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (l)에 기재된 절차에 따라, 2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐아민 (전단계에서 제조한 것)으로부터 제조하였다:

[0439] 질량 스펙트럼(ESI, m/z): $C_{28}H_{40}N_6O_4SSi$에 대한 계측치, 585.2 (M+H), 실측치 584.9.

[0440] e) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-아미드 트리플루오로아세트산 염

[0441] 표제 화합물을 실시예 9, 단계 (b)에 기재된 SEM 탈보호 절차에 따라, 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메

틸)-1H-이미다졸-2-카복실산

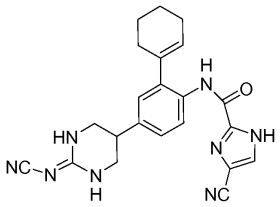
[2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것)로부터 제조하였다:

^{1}H-NMR (CDCl$_3$; 400 MHz): δ 11.85 (br s, 1H), 9.54 (s, 1H,), 8.37 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.04 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 4H), 1.65-1.92 (m, 4H): 질량 스펙트럼(ESI, m/z): $C_{22}H_{26}N_6O_2S$에 대한 계측치, 455.1 (M+H), 실측치 455.2.

[0442]

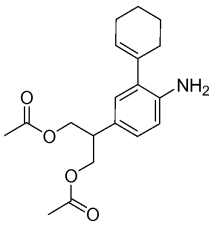
[0443] 실시예 12:

[0444] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-시아노이미노-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-사이클로헥스-1-에닐-페닐]-아미드



[0445]

[0446] a) 아세트산 3-아세톡시-2-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-프로필 에스테르



[0447]

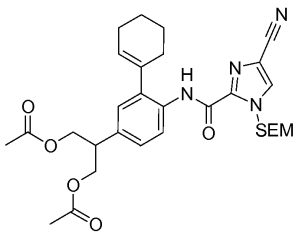
[0448] DCM (50 mL) 중의 아세트산 3-아세톡시-2-(4-아미노-페닐)-프로필 에스테르 (Tetrahedron, 46(20), 7081, (1990), 1.2 g, 5.0 mmol)의 용액에, NBS (903 mg, 5.07 mol)를 0℃에서 가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 통상적인 워크업을 행하여, 다음 단계에서 직접 사용되는 아세트산 3-아세톡시-2-(4-아미노-3-브로모-페닐)-프로필 에스테르 (1.4 g, 89%)를 얻었다.

[0449] 아세트산 3-아세톡시-2-(4-아미노-3-브로모-페닐)-프로필 에스테르 (상기에서 제조한 것) 및 사이클로헥스-1-에닐 보론산을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 9, 단계 (a)의 스즈키 커플링 절차에 따라 제조하였다:

질량 스펙트럼, (ESI, m/z):$C_{19}H_{25}NO_4$에 대한 계측치, 332.1 (M+H), 실측치 332.1.

[0450]

[0451] b) 아세트산 3-아세톡시-2-(4-{[4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카보닐]-아미노}-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-프로필 에스테르



[0452]

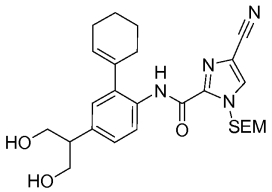
[0453] 아세트산 3-아세톡시-2-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-프로필 에스테르 (전단계에서 제조한 것)를 실시예 1, 단계 (1)에 기재된 바와 같이, 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산, 칼

륨염 (실시예 1, 단계 (d)에서 제조한 것)에 커플링시켜, 표제 화합물을 얻었다:

질량 스펙트럼

[0454] (ESI, m/z): $C_{30}H_{40}N_4O_6Si$에 대한 계측치, 581.2 (M+H), 실측치 581.0.

[0455] c) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-페닐]-아미드



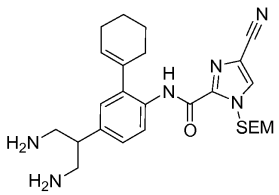
[0456]

[0457] i-PrOH (15 mL) 중의 아세트산 3-아세톡시-2-(4-{[4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카보닐]-아미노}-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-프로필 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 580 mg, 1.00 mmol)의 용액에, 2 N NaOH (1 mL, 2 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하여, DCM (200 mL) 및 물 (200 mL)을 가하였다. 유기층을 분리하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔사를 실리카 (40% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (312 mg, 63%)을 얻었다:

질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $C_{26}H_{36}N_4O_4Si$에 대한 계측치,

[0458] 497.2 (M+H), 실측치 497.0.

[0459] d) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-아미노-1-아미노메틸-에틸)-2-사이클로헥스-1-에닐-페닐]-아미드



[0460]

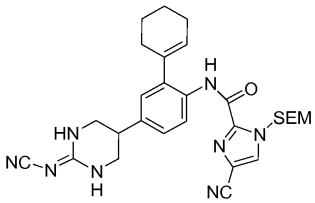
[0461] 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것)를 실시예 4, 단계 (b)에서 상술한 바와 같이, 다음 단계에서 추가의 정제없이 직접 사용되는 대응하는 디아지드, 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-아지도-1-아지도메틸-에틸)-2-사이클로헥스-1-에닐-페닐]-아미드로 전환시켰다.

[0462] 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-아지도-1-아지도메틸-에틸)-2-사이클로헥스-1-에닐-페닐]-아미드 (상기에서 제조한 것, 546 mg, 1.00 mmol)를 THF (1 mL), 물 (2 mL) 및 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 NH_4Cl (534 mg, 25.0 mmol) 및 Zn 부말 (653 mg, 10.0 mmol)을 냉각하면서 가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하, 얇은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 MeOH (2 × 10 mL)로 세정하였다. 여액을 농축시키고, 5% i-PrOH/DCM에 용해시켜, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (20 mL)으로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜, 표제 화합물 (207 mg, 42%)을 얻었다:

질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $C_{26}H_{38}N_6O_2Si$에 대한 계측치, 495.3 (M+H),

[0463] 실측치 495.2.

[0464] e) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-시아노이미노-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-사이클로헥스-1-에닐-페닐]-아미드



[0465]

[0466] DCM (10 mL) 중의 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-아미노-1-아미노메틸-에틸)-2-사이클로헥스-1-에닐-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것, 15 mg, 0.030 mmol)의 용액에, 디메틸 N-시아노디티오이미노카보네이트 (4.2 mg, 0.28 mmol)를 가하였다. 얻어진 용액을 환류하에 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 (20 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (11 mg, 62%)을 얻었다:

질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{28}H_{36}N_8$

[0467] O_2Si에 대한 계측치 , 545.3 (M+H),실측치 545.1.

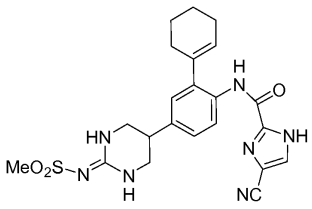
[0468] f) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-시아노이미노-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-사이클로헥스-1-에닐-페닐]-아미드

[0469] 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-시아노이미노-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-사이클로헥스-1-에닐-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것)에 대하여, 실시예 9, 단계 (c)에 기재된 바와 같이, SEM 탈보호를 행하여, 표제 화합물을 얻었다:

[0470] ^{1}H-NMR ($CD_3OD/CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.25 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.85 (br s, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 4H), 1.77-1.90 (m, 4H):질량 스펙트럼 , (ESI, m/z):$C_{22}H_{27}N_8O_2$에 대한 계측치, 415.2 (M+H),실측치 415.2.

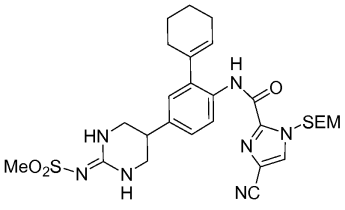
[0471] 실시예 13:

[0472] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-메탄술포닐이미노-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드



[0473]

[0474] a) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-메탄술포닐이미노-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드



[0475]

[0476] 1,2-디클로로에탄 (20 mL) 중의 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-아미노-1-아미노메틸-에틸)-2-사이클로헥스-1-에닐-페닐]-아미드 (실시예 12, 단계 (d)에서 제조한 것, 250 mg, 0.506 mmol) 및 N-(비스-메틸술파닐-메틸렌)-메탄술폰아미드 (Australian Journal of Chemistry, 46(6), 873, (1993), 100 mg, 0.506 mmol)의 용액을 환류하에 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 실리카 (20 내지 100% EtOAc-헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (117 mg, 39%)을 얻었다:

질량 스펙트럼 , (ESI, m/z): $C_{28}H_{39}N_7O_4SSi$ 에 대한 계측치, 598.2 (M+H),실측치598.2.

[0477]

[0478] b) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-메탄술포닐이미노-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드

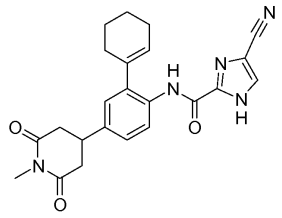
[0479] 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-메탄술포닐이미노-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것)에 대하여, 실시예 9, 단계 (c)에 기재된 바와 같이, SEM 탈보호를 행하여, 표제 화합물을 얻었다:

^{1}H-NMR (DMSO-d_6; 400 MHz): δ 14.2 (br s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.65 (br s, 1H), 3.32-3.36 (m, 4H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.02-2.18 (m, 4H), 1.45-1.68 (m, 4H): 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $C_{22}H_{25}N_7O_3S$에 대한 계측치, 468.2 (M+H),실측치468.3.

[0480]

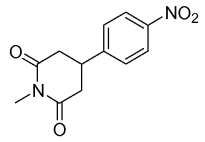
[0481] 실시예 14:

[0482] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1-메틸-2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드



[0483]

[0484] a) 1-메틸-4-(4-니트로-페닐)-피페리딘-2,6-디온



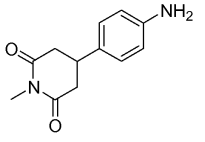
[0485]

[0486] THF (8 mL) 중의 4-(4-니트로-페닐)-디하이드로-피란-2,6-디온 (실시예 2, 단계 (b)에서 제조한 것) 399 mg (1.70 mmol)의 용액을 THF 중의 2.0 M 메틸아민 1.10 mL (2.21 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 45 분간 교반하여, 진공 중에서 농축시키고, 1 N HCl 수용액 (10 mL)에 용해시켜, EtOAc (2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 잔사를 무수 아세트산 (7 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (1 mL)으로 처리하여, 80℃로 1 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc (20 mL)에 용해시키고, 1 N HCl 수용액, 포화 $NaHCO_3$ 수용액, 및 물 (각 1 × 10 mL)로 연속하여 세정하였다. 유기층을 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 25 내지 50% EtOAc-헥산을 사용한 잔사의 실리카겔 크로마토그래피에 의해, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물을 348 mg (83%) 얻었다:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 2H).

[0487]

[0488] b) 4-(4-아미노-페닐)-1-메틸-피페리딘-2,6-디온



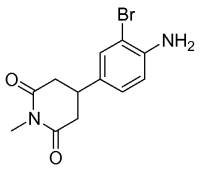
[0489]

[0490] MeOH (10 mL) 중의 1-메틸-4-(4-니트로-페닐)-피페리딘- 2,6-디온 (전단계에서 제조한 것) 348 mg (1.40 mmo

l)의 현탁액을 20 psi로 10% Pd/C에서 실온에서 1 시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여, 필터 케이크를 MeOH로 세정하고, 용매를 진공 중에서 증발시켜, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물을 289 mg (94%) 얻었다:

[0491] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{12}H_{14}N_2O_2$에 대한 계측치, 219.1 (M+H),실측치219.1.

[0492] c) 4-(4-아미노-3-브로모-페닐)-1-메틸-피페리딘-2,6-디온

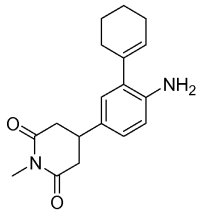


[0493]

[0494] CH_2Cl_2 (15 mL) 중의 4-(4-아미노-페닐)-1-메틸-피페리딘-2,6- 디온 (전단계에서 제조한 것) 289 mg (1.32 mmol)의 용액을 고체 NBS 224 mg (1.29 mmol)으로 20 분간 조금씩 처리하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (30 mL)로 희석하여, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (2 × 30 mL)으로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 25 내지 50% EtOAc-헥산을 사용한 잔사의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 황갈색 고체로서의 표제 화합물을 265 mg (67%) 얻었다:

[0495] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{12}H_{13}N_2O_2Br$에 대한 계측치, 297.0/299.0 (M+H),실측치 297.0/299.0.

[0496] d) 4-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-1-메틸-피페리딘-2,6-디온

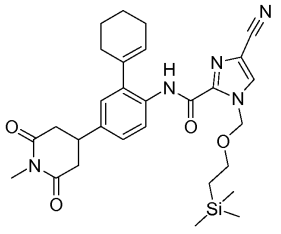


[0497]

[0498] 톨루엔 (15 mL) 및 디옥산 (15 mL) 중의 4-(4-아미노-3-브로모-페닐)-1-메틸-피페리딘-2,6-디온 (전단계에서 제조한 것) 265 mg (0.892 mmol)의 현탁액을 K_3PO_4 379 mg (1.78 mmol), 사이클로헥스-1-에닐보론산 146 mg (1.16 mmol), 및 2-(디사이클로헥실포스피노)-비페닐 125 mg (0.357 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 초음파 처리를 통해 탈가스하여, Ar 하에 두고, $Pd(OAc)_2$ 20.0 mg (0.00892 mmol)으로 처리하여, 80℃로 2.5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (70 mL)로 희석하여, 물 (2 × 50 mL)로 세정하였다. 합한 유기층을 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 20 내지 50% EtOAc-헥산을 사용한 50-g 배리언 메가본드 엘루트 SPE 칼럼 상의 잔기의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 황갈색 고체로서의 표제 화합물을 266 mg (100%) 얻었다:

[0499] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{18}H_{22}N_2O_2$에 대한 계측치, 299.2 (M+H),실측치299.1.

[0500] e) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1-메틸-2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드



[0501]

[0502] CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 4-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-1-메틸-피페리딘-2,6-디온 (전단계에서 제조한 것) 266 mg (0.891 mmol)의 용액을 PyBroP 623 mg (1.34 mmol), 4-시아노-1-(2- 트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 칼륨염 (실시예 1, 단계 (d)에서 제조한 것) 300 mg (0.981 mmol), 및 DIEA 466 ㎕ (2.67 mmol)로 실온에서 16 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (30 mL)로 희석하여, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (1 × 30 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 25% EtOAc-헥산을 사용한 50-g 배리언 메가본드 엘루트 SPE 칼럼 상의 잔기의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물을 130 mg (27%) 얻었다:

질량

[0503] 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{29}H_{37}N_5O_4Si$에 대한 계측치, 548.3 (M+H), 실측치 547.9.

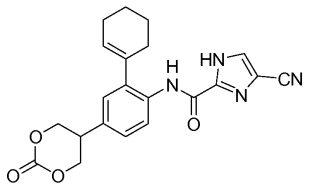
[0504] f) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1-메틸-2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드

[0505] CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(1-메틸-2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것) 130 mg (0.237 mmol)의 용액을 실온에서 1.25 시간 동안 MeOH (200 ㎕) 및 TFA (3 mL)로 처리하였다. MeOH (30 mL)를 가해, 혼합물을 절반의 용적으로 농축시키고, MeOH (20 mL)를 가해, 용매를 <35℃에서 진공 중에서 완전히 제거하였다. 25 내지 50% EtOAc-헥산을 사용한 50-g 배리언 메가본드 엘루트 SPE 칼럼 상의 잔기의 실리카 겔 크로마토그래피 및 30 분간에 걸친 0.1% TFA/H_2O 중의 10 내지 80% CH_3CN을 사용한 RP-HPLC (C18)에 의해, 백색 고체로서의 표제 화합물을 8.0 mg (8%) 얻었다:

[0506] ^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.19 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.87-5.82 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 4H), 2.33-2.25 (m, 4H), 1.92-1.77 (m, 4H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{23}H_{23}N_5O_3$ 에 대한 계측치, 418.2 (M+H), 실측치 418.1.

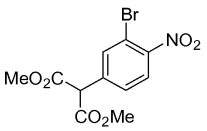
[0507] 실시예 15:

[0508] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-옥소-[1,3]디옥산-5-일)-페닐]-아미드



[0509]

[0510] a) 2-(3-브로모-4-니트로-페닐)-말론산디메틸 에스테르



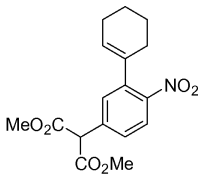
[0511]

[0512] 0℃에서의 DMF 10 mL 중의 NaH (364 mg, 9.08 mmol)의 현탁액에, 말론산디메틸 에스테르 (519 ㎕, 4.54 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시켜, Ar 하에 0.5 시간 동안 교반하였다. 2-브로모-4-플루오로-1-니트로-벤젠 (500 mg, 2.27 mmol)을 혼합물에 가해, 반응물을 Ar 하에 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액 2 mL, 이어서 H_2O 10 mL로 처리하여, DCM (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (10 mL), 염수 (5 mL)로 세정하여, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 용매를 진공 중에서 제거한 다음에, 잔사를 실리카 겔 (1:4 헥산-DCM)에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 디에스테르 (A)와 이의 에놀 토토머 (B)의 혼합물로서의 순수한 표제 화합물을 함유하는 황록색 오일 604 mg (80%)을 얻었다:

^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): **A:** δ 8.48 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.21 (dd, 1H, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.34 (s, 1H), 3.81 (s, 6H). **B:** δ 7.85 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 8.4, 1.9 Hz), 4.68 (s, 1H), 3.80 (s, 6H).

[0513]

[0514] b) 2-(3-사이클로헥스-1-에닐-4-니트로-페닐)-말론산디메틸 에스테르

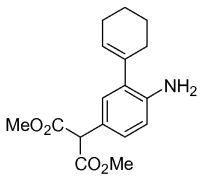


[0515]

[0516] DMF 5 mL 중의 2-(3-브로모-4-니트로-페닐)-말론산디메틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 300 mg, 0.903 mmol), 사이클로헥산-1-에닐 보론산 (125 mg, 0.994 mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물 ($Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2) (66.0 mg, 0.0903 mmol)의 혼합물에, K_3PO_4 (765 mg, 3.61 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 Ar 하에 60℃에서 9 시간 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 혼합물을 EtOAc 50 mL로 처리하여, H_2O (3 × 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 (Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 잔사를 10% EtOAc-헥산으로 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서의 표제 화합물을 210 mg (70%) 얻었다:

[0517] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{17}H_{19}NO_6$에 대한 계측치, 334.1 (M+H), 실측치 334.0.

[0518] c) 2-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-말론산디메틸 에스테르

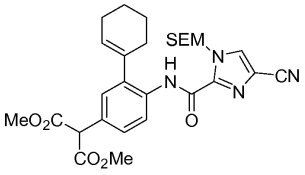


[0519]

[0520] 에탄올 6 mL 중의 2-(3-사이클로헥스-1-에닐-4-니트로-페닐)-말론산디메틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 200 mg, 0.600 mmol), 철 분말 (168 mg, 3.00 mmol) 및 NH_4Cl (321 mg, 6.00 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 혼합물을 H_2O 30 mL로 처리하여, EtOAc (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 (30% EtOAc-헥산)에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 오일로서의 표제 화합물을 129 mg (71%) 얻었다:

[0521] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):
$C_{17}H_{21}NO_4$에 대한 계측치, 304.2 (M+H), 실측치 304.1.

[0522] d) 2-(4-{[4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카보닐]-아미노}-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-말론산디메틸 에스테르



[0523]

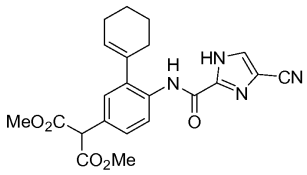
[0524] DMF 3 mL 중의 2-(4-아미노-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-말론산디메틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 100 mg, 0.330 mmol), 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산칼륨 (실시예 1, 단계 (d)에서 제조한 것, 106 mg, 0.346 mmol) 및 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로-포스페이트 (PyBroP) (154 mg, 0.330 mmol)의 혼합물에, N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA) (0.172 mL, 0.990 mmol)을 가하였다. 실

온에서 16 시간 교반한 후에, 혼합물을 EtOAc 50 mL로 처리하고, H_2O (2 × 15 mL), 염수 (15 mL)로 세정하여, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 유기 용매를 증발시켜, 잔사를 실리카 겔 (5 내지 10% EtOAc-헥산)에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 표제 화합물을 118 mg (85%) 얻었다:

질량 스펙트럼(ESI, m/z): $C_{28}H_{36}N_4O_6Si$에 대한 계측치

[0525] , 553.2(M+H), 실측치552.6.

[0526] e) 2-{4-[(4-시아노-1H-이미다졸-2-카보닐)-아미노]-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐}-말론산디메틸 에스테르



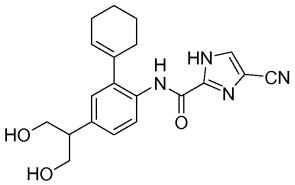
[0527]

[0528] DCM (CH_2Cl_2) 1.0 mL 중의 2-(4-{[4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카보닐]-아미노}-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐)-말론산디메틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 145 mg, 0.262 mmol)의 용액에, TFA 1.0 mL를 가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 (20 내지 30% EtOAc-헥산)에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 93 mg (84%) 얻었다:

질량 스펙트럼(ESI, m/z):

[0529] $C_{22}H_{22}N_4O_5$에 대한 계측치, 423.1 (M+H), 실측치422.8.

[0530] f) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-페닐]-아미드



[0531]

[0532] 80℃의 tert-부틸 알콜 (t-BuOH) 1 mL 중의 2-{4-[(4-시아노-1H-이미다졸-2-카보닐)-아미노]-3-사이클로헥스-1-에닐-페닐}-말론산디메틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 30.0 mg, 0.0710 mmol) 및 $NaBH_4$ (13.4 mg, 0.355 mmol)의 혼합물에, MeOH (50 ㎕)를 5 분간에 걸쳐서 가하였다. 얻어진 혼합물을 Ar 하에 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 혼합물을 10% 시트르산 수용액으로 처리하여, pH 7로 되게 하였다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc 30 mL로 처리하려, H_2O (5 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 (Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 잔사를 1 내지 5% MeOH-DCM을 사용하여 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 14.1 mg (61%) 얻었다:

^{1}H-NMR (CD_3OD; 400

MHz): δ 8.00 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.59 (m, 1H), 3.71-3.84 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 2.15-2.29 (m, 4H), 1.67-1.84

[0533] (m, 4H). 질량 스펙트럼(ESI, m/z): $C_{20}H_{22}N_4O_3$에 대한 계측치, 367.2 (M+H), 실측치366.8.

[0534] g) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-옥소- [1,3]디옥산-5-일)-페닐]-아미드

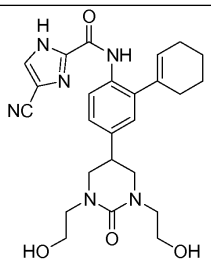
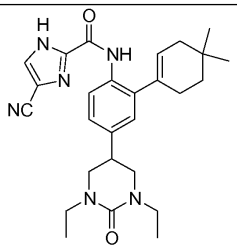
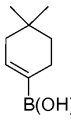
[0535] -78℃에서의 THF 0.5 mL 중의 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것, 5.4 mg, 0.015 mmol) 및 피리딘 (3.0 ㎕, 0.037 mmol)의 용액에, DCM 0.5 mL 중의 의트리포스겐 (1.8 mg, 0.0061 mmol) 용액을 가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시켜, Ar 하에 1 시간 동안 계속해서 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 다음에, 잔사를 실리카 겔 (1 내지 2% MeOH-DCM)에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 2.8 mg (48%)

얻었다:

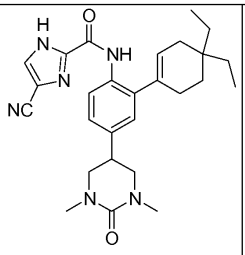
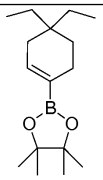
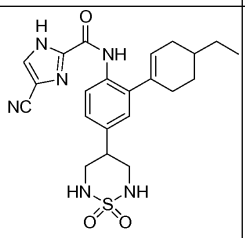
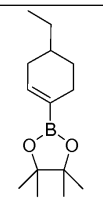
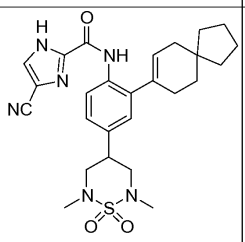
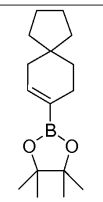
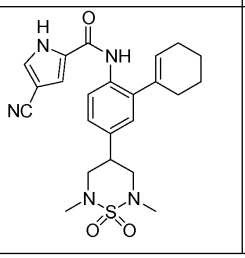
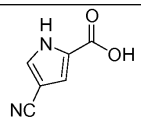
[0536] ^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.01 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.66 (m, 1H), 4.65 (dd, 2H, J = 10.9, 10.9 Hz), 4.45 (dd, 2H, J = 10.9, 4.9 Hz), 3.72 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.70-1.88 (m, 4H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{21}H_{20}N_4O_4$ 에 대한 계측치 ,393.2 (M+H), 실측치 393.1.

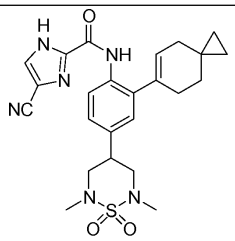
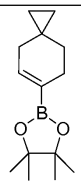
[0537] 하기 실시예를 하기 표에 나타낸 대응하는 시약을 사용하여, 이전의 실시예의 절차에 따라 제조하였다:

[0538]

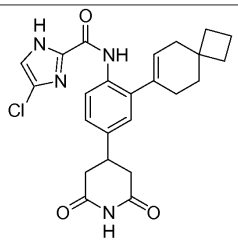
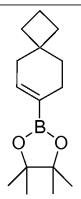
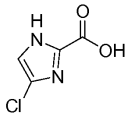
실시예 번호	화합물명	구조	절차 참조	시약
16	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산{4-[1,3-비스-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일]-2-사이클로헥스-1-에닐-페닐}-아미드		실시예 4, 단계 (a)-(c); 실시예 7	$Br(CH_2)_2OSi$-t-$BuMe_2$ (Aldrich Chemical Co.)
17	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[4-(1,3-디에틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-아미드		실시예 4, 단계 (a)-(c); 실시예 7	EtI ;  (Combi-Blocks, Inc.)

[0539]

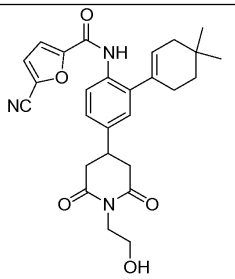
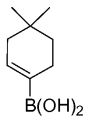
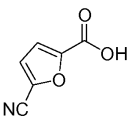
18	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[2-(4,4-디에틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드		실시예 4, 단계 (a)-(c); 실시예 7	 (WO 2005063705)
19	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-2-(4-에틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-아미드		실시예 4, 단계 (a)-(b); 실시예 5	 (WO 2005063705)
20	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-2-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일-페닐]-아미드		실시예 4, 단계 (a)-(b); 실시예 5, 단계 (a); 실시예 11	 (WO 2005063705)
21	4-시아노-1H-피롤-2-카복실산 [2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6 [1,2,6] 티아디아지난-4-일)-페닐]-아미드		실시예 11	 (*Canadian J. Chem.* 59, 2673 (1981))

22	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-2-스피로[2.5]옥트-5-엔-6-일-페닐]-아미드		실시예 4, 단계 (a)-(b); 실시예 5, 단계 (a); 실시예 11	 (WO 2005063705)

[0540]

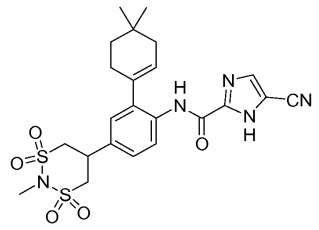
실시예 번호	화합물명	구조	절차 참조	시약
23	4-클로로-1H-이미다졸-2-카복실산[4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-2-스피로[3.5]논-6-엔-7-일-페닐]-아미드		실시예 2	 (WO 2005063705);  (실시예 44, 단계(b))

[0541]

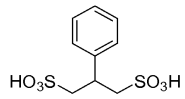
24	5-시아노-푸란-2-카복실산{2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-[1-(2-하이드록시-에틸)-2,6-디옥소-피페리딘-4-일]-페닐}-아미드		실시예15	$H_2N(CH_2)_2OH$;  (Combi-Blocks, Inc.);  (WO 2004096795 A2)

[0542] 실시예 25:

[0543] 5-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(2-메틸-1,1,3,3-테트라옥소-1λ^6,3λ^6-[1,3,2]디티아지난-5-일)-페닐]-아미드

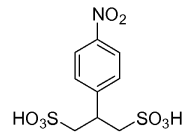
[0544] 

[0545] b) 2-페닐-프로판-1,3-디술폰산

[0546] 

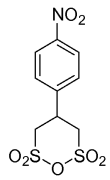
[0547] THF-물 (1:1) 중의 2-페닐-프로펜-1,3-디술폰산 (J. Amer. Chem. Soc., 66, 1105-9 (1944))에, 탄소에 담지된 5% 팔라듐 10 wt%를 가해, 반응이 얇은 층 크로마토그래피 (TLC)에 의해 완료될 때까지, 혼합물을 15 lb 수소 압력하에 파르 (Parr) 셰이커에서 수소화하였다. 혼합물 여과하고 (셀라이트), 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다.

[0548] c) 2-(4-니트로-페닐)-프로판-1,3-디술폰산

[0549] 

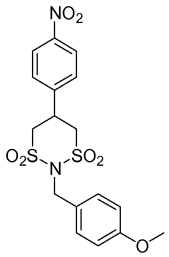
[0550] 2-페닐-프로판-1,3-디술폰산 (전단계에서 제조한 것)을 실시예 2, 단계 (a)의 절차에 따라, 진한 H_2SO_4 및 발연 HNO_3로 처리하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0551] c) 4-(4-니트로-페닐)-[1,2,6]옥사디티안 2,2,6,6-테트라옥사이드

[0552] 

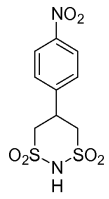
[0553] 2-(4-니트로-페닐)-프로판-1,3-디술폰산 (전단계에서 제조한 것)을 문헌 [참조: Chem. Berichte., 91, 1512-15 (1958)]에 기재된 바와 같이, $POCl_3$로 처리하고, 표제 화합물을 분리하여, 추가의 정제없이 다은 단계에서 사용하였다.

[0554] d) 2-(4-메톡시-벤질)-5-(4-니트로-페닐)-[1,3,2]디티아지난 1,1,3,3-테트라옥사이드

[0555] 

[0556] 4-(4-니트로-페닐)-[1,2,6]옥사디티안 2,2,6,6-테트라옥사이드 (전단계에서 제조한 것)의 용액을 실시예 2, 단계 (c)의 절차에 따라, 4-메톡시-벤질아민으로 처리하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0557] e) 5-(4-니트로-페닐)-[1,3,2]디티아지난 1,1,3,3-테트라옥사이드



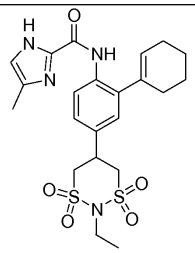
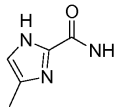
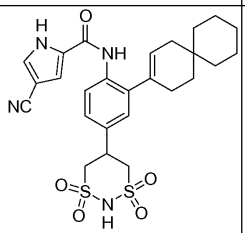
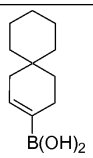
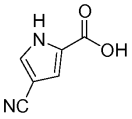
[0558]

[0559] 2-(4-메톡시-벤질)-5-(4-니트로-페닐)-[1,3,2]디티아지난 1,1,3,3-테트라옥사이드 (전단계에서 제조한 것)를 실시예 2, 단계 (d)의 절차에 따라, 질산세륨암모늄 (CAN)으로 처리하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0560] f) 5-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-4-(2-메틸-1,1,3,3-테트라옥소-1λ^{6},3λ^{6}-[1,3,2]디티아지난-5-일)-페닐]-아미드

[0561] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (i) 내지 (m)에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 5-(4-니트로-페닐)-[1,3,2]디티아지난 1,1,3,3- 테트라옥사이드 (전단계에서 제조한 것)로부터 제조하였다.

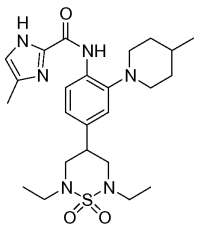
[0562] 하기 화합물을 표에 나타낸 대응하는 시약을 사용하여, 이전의 실시예와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

26	4-메틸-1H-이미다졸-2-카복실산[2-사이클로헥스-1-에닐-4-(2-에틸-1,1,3,3-테트라옥소-1λ^{6},3λ^{6}-[1,3,2]디티아지난-5-일)-페닐]-아미드		상기 실시예 25, 단계 (a)-(c), (e)-(f)	EtNH2;  (실시예 28, 단계 (c))
27	4-시아노-1H-피롤-2-카복실산[2-스피로[5.5]운데스-2-엔-3-일-4-(1,1,3,3-테트라옥소-1λ^{6},3λ^{6}-[1,3,2]디티아지난-5-일)-페닐]-아미드		상기 실시예 25	 (WO 2005063705);  (*Canadian J. Chem.* 59, 2673 (1981))

[0563]

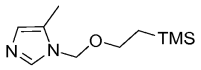
[0564] 실시예 28:

[0565] 4-메틸-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^{6}-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-2-(4-메틸-피페리딘-1-일)-페닐]-아미드



[0566]

[0567] a) 5-메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸

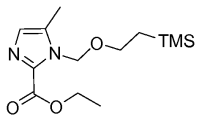


[0568]

[0569] 0℃에서의 아세토니트릴 10 mL 중의 4-메틸이미다졸 (2.70 g, 33.0 mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (NEt_3) (4.00 g, 39.6 mmol) 및 염화아세틸 (2.80 g, 36.3 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에 이르게 한 다음에, 여과시켜 ppt를 제거하고, 여액을 농축시켜, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용되는 1-(4-메틸-이미다졸-1-일)-에탄온을 얻었다. 아세토니트릴 15 mL 중의 1-(4-메틸-이미다졸-1-일)-에탄온 (4.10 g, 33.0 mmol)의 용액에, SEM-Cl (5.80 g, 35.0 mmol)를 가해, 용액을 25℃에서 10 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 제거하여, 잔사에 2.5 M NaOH 100 mL를 가해, 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 에테르 (3 × 100 mL)로 추출하여, Na_2SO_4로 건조시켜, 농축시켰다. 표제 화합물을 75% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일 4.30 g (61%)을 얻었다:

[0570] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{10}H_{20}N_2O_4Si$에 대한 계측치, 213.1 (M+H), 실측치213.1.

[0571] b) 5-메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산에틸 에스테르



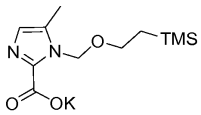
[0572]

[0573] -78℃에서의 THF 5 mL 중의 5-메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸 (전단계에서 제조한 것, 0.320 g, 1.50 mmol)의 용액에, n-BuLi (0.80 mL, 사이클로헥산 중의 2 M)을 가해, 혼합물을 실온에 이르게 하여, 30 분간 교반하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 에틸 시아노포메이트 (0.160 g, 1.65 mmol)를 가해, 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 15 mL로 희석하여, $NaHCO_3$ (2 × 15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세정하였다. 표제 화합물을 50% EtOAc/헥산으로 20-g SPE로부터 용리하여, 담갈색 오일 0.160 g (38%)을 얻었다:

질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{13}H_{24}N_2O_3Si$에 대한 계측치, 285.2 (M+H)
, 실측치284.9.

[0574]

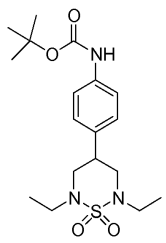
[0575] c) 5-메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 칼륨염



[0576]

[0577] 실온에서의 에틸 알콜 (EtOH) 2 mL 중의 5-메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산에틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것, 0.090 g, 0.32 mmol)의 용액에, 2 N KOH 0.16 mL를 가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음에, 농축시키고, 감압하에 건조시켜, 추가의 정제없이 사용되는 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

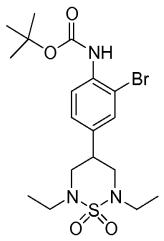
[0578] d) [4-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르



[0579]

[0580] 표제 화합물을 실시예 11, 단계 (a)의 절차에 따라, N-[4-(1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-아세트아미드 (실시예 5, 단계 (a)에서 제조한 것) 및 EtI로부터 제조하였다.

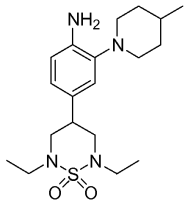
[0581] e) [2-브로모-4-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르



[0582]

[0583] 표제 화합물을 실시예 11, 단계 (b)의 절차에 따라, [4-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것)로부터 제조하였다.

[0584] f) 4-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-2-(4-메틸-피페리딘-1-일)-페닐아민



[0585]

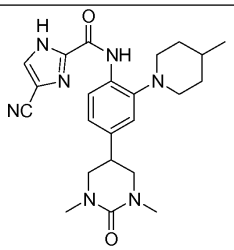
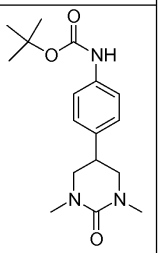
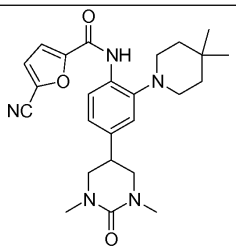
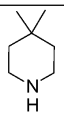
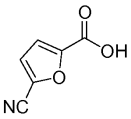
[0586] 표제 화합물을 문헌 절차 [Buchwald (Org. Lett., 4, 2885-8 (2002)]에 따라, [2-브로모-4-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것) 및 4-메틸피페리딘으로부터 제조하였다. 얻어진 잔사를 적절한 용매 혼합물을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 분리 후에, 얻어진 중간체로부터의 BOC 보호기의 제거는 실온에서 TFA-DCM (1:2) 중에서 교반하고, 완료를 위해 TLC로 모니터링한 다음에, 진공 중에서 농축시켜 행하였다.

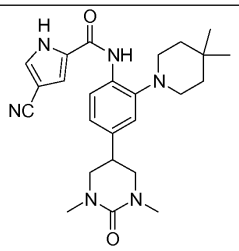
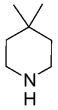
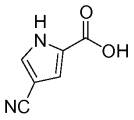
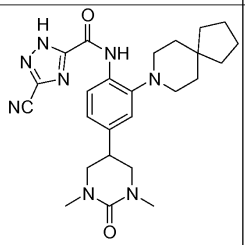
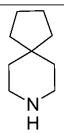
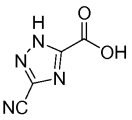
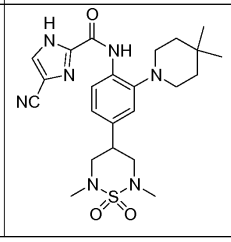
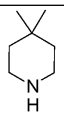
[0587] g) 4-메틸-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-2-(4-메틸-피페리딘-1-일)-페닐]-아미드

[0588] 표제 화합물을 실시예 11, 단계 (d) 내지 (e)의 절차에 따라, 4-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-2-(4-메틸-피페리딘-1-일)-페닐아민 (전단계에서 제조한 것) 및 5-메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 칼륨염 (본 실시예, 단계 (c)에서 상기와 같이 제조한 것)으로부터 제조하였다.

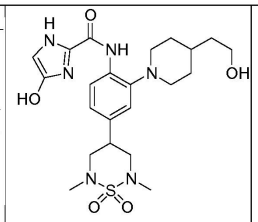
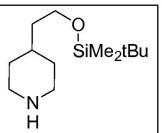
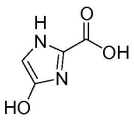
[0589] 하기 화합물을 추가의 절차를 행하거나 행하지 않고서, 표에 나타낸 대응하는 시약을 사용하여, 이전의 실시예와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0590]

실시예 번호	화합물명	구조	절차 참조	시약
29	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-(4-메틸-피페리딘-1-일)-페닐]-아미드		실시예 7, 단계 (a); 실시예 4, 단계 (b); 실시예 7, 단계 (d); 실시예 28, 단계 (e)-(f)	 (실시예 7, 단계 (a))
30	5-시아노-푸란-2-카복실산[4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-(4,4-디메틸-피페리딘-1-일)-페닐]-아미드		실시예 29	 (US 2003236247);  (WO 2004096795 A2)

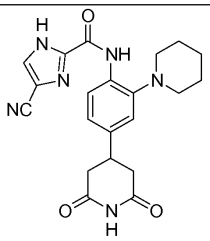
31	4-시아노-1H-피롤-2-카복실산[4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-(4,4-디메틸-피페리딘-1-일)-페닐]-아미드		실시예 29	 (US 2003236247)  (*Canadian J. Chem.* 59, 2673 (1981))
32	5-시아노-2H-[1,2,4]트리아졸-3-카복실산[2-(8-아자-스피로[4.5]데스-8-일)-4-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-페닐]-아미드		실시예 29	 (*J. Med. Chem.*, 8, 766-76 (1965));  (*Hecheng Huaxue,* 11(4), 351-353 (2003))
33	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-2-(4,4-디메틸-피페리딘-1-일)-페닐]-아미드		실시예 28	 (US 2003236247)

[0591]

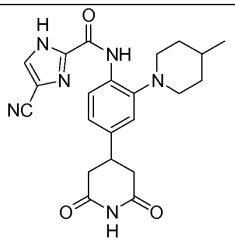
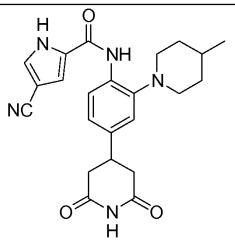
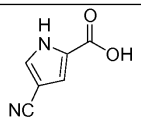
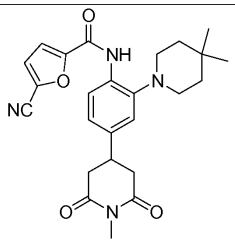
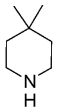
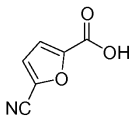
34	4-하이드록시-1H-이미다졸-2-카복실산{4-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-일]-페닐}-아미드		실시예 28	 (WO 9811086 A1);  Berichte, 58B, 1346-53 (1925)

[0592]

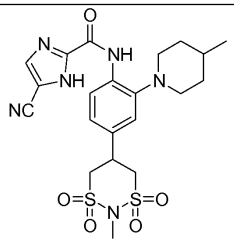
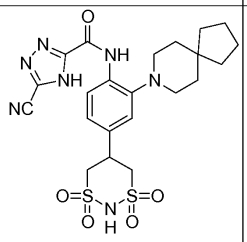
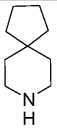
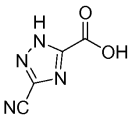
[0593] 하기 화합물을 추가의 절차를 행하면서, 표에 나타낸 대응하는 시약을 사용하여, 이전의 실시예와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 번호	화합물명	구조	절차 참조	시약
35	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-2-피페리딘-1-일-페닐]-아미드		실시예 1, 단계 (a)-(j); 실시예 28,단계 (e); 실시예 1, 단계 (l)-(m)	

[0594]

36	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-2-(4-메틸-피페리딘-1-일)-페닐]-아미드		실시예 1, 단계 (a)-(j); 실시예 28, 단계 (e); 실시예 1, 단계 (l)-(m)	
37	4-시아노-1H-피롤-2-카복실산[4-(2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-2-(4-메틸-피페리딘-1-일)-페닐]-아미드		실시예 1, 단계 (a)-(j); 실시예 28, 단계 (e); 실시예 1, 단계 (l)-(m)	 (*Canadian J. Chem.* 59, 2673 (1981))
38	5-시아노-푸란-2-카복실산[2-(4,4-디메틸-피페리딘-1-일)-4-(1-메틸-2,6-디옥소-피페리딘-4-일)-페닐]-아미드		실시예 15, (a)-(b); 실시예 4, (a) 및 (d); 실시예 28, 단계 (e); 실시예 1, 단계 (l)-(m)	$MeNH_2$;  (US 2003236247);  (WO 2004096795 A2)

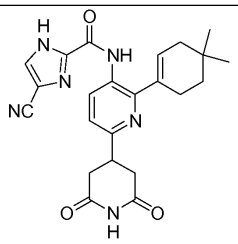
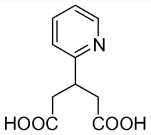
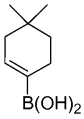
[0595]

39	5-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[2-(4-메틸-피페리딘-1-일)-4-(2-메틸-1,1,3,3-테트라옥소-1λ⁶,3λ⁶-[1,3,2]디티아지난-5-일)-페닐]-아미드		실시예 25, 단계 (a)-(d); 실시예 1, 단계 (i); 실시예 43, 단계 (c); 실시예 4, 단계 (d); 실시예 28, 단계 (e); 실시예 1, 단계 (l)-(m)	$MeNH_2$
40	5-시아노-4H-[1,2,4]트리아졸-3-카복실산[2-(8-아자-스피로[4.5]데스-8-일)-4-(1,1,3,3-테트라옥소-1λ⁶,3λ⁶-[1,3,2]디티아지난-5-일)-페닐]-아미드		실시예 25, 단계 (a)-(d); 실시예 15, 단계 (c); 실시예 43, 단계 (c); 실시예 4, 단계 (a) 및 (d); 실시예 28, 단계 (e); 실시예 1, 단계 (l)-(m); 실시예 2, 단계 (d)	 (*J. Med. Chem.*, 8, 766-76 (1965));  (*Hecheng Huaxue*, 11(4), 351-353 (2003))

[0596]

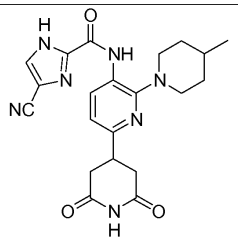
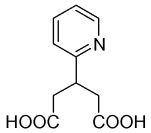
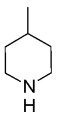
[0597]

[0598] 하기 화합물을 추가의 절차를 행하면서, 표에 나타낸 대응하는 시약을 사용하여, 이전의 실시예와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 번호	화합물명	구조	절차 참조	시약
41	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[6-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-2',6'-디옥소-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[2,4]비피리디닐-5-일]-아미드		실시예 2	 (WO 9737979 A1);  (Combi-Blocks, Inc.)

[0599]

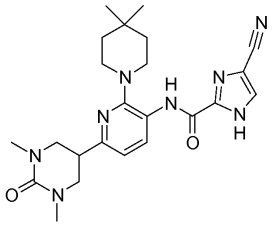
[0600] 하기 화합물을 추가의 절차를 행하면서, 표에 나타낸 대응하는 시약을 사용하여, 이전의 실시예와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 번호	화합물명	구조	절차 참조	시약
42	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산(4-메틸-2'',6''-디옥소-3,4,5,6,1'',2'',3'',4'',5'',6''-테카하이드로-2H-[1,2';6',4'']터피리딘-3'-일)-아미드		실시예 2, 단계 (a)-(d); 실시예 1, 단계 (i); 실시예 4, 단계 (a); 실시예 43; 단계 (h); 실시예 1, 단계 (l)-(m)	 (WO 9737979 A1); 

[0601]

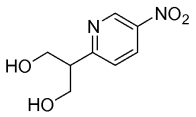
[0602] 실시예 43:

[0603] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [6'-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-4,4-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-3'-일]-아미드



[0604]

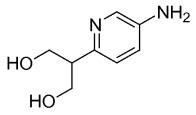
[0605] a) 2-(5-니트로-피리딘-2-일)-프로판-1,3-디올



[0606]

[0607] 표제 화합물을 실시예 2, 단계 (a)의 절차에 따라, 2-피리딘-2-일-프로판-1,3-디올 (Tetrahedron: Asymmetry 8(13), 2175-2187 (1997))로부터 제조하였다.

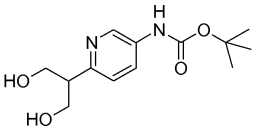
[0608] b) 2-(5-아미노-피리딘-2-일)-프로판-1,3-디올



[0609]

[0610] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (i)의 절차에 따라, 2-(5-니트로-피리딘-2-일)-프로판-1,3-디올 (전단계에서 제조한 것)로부터 제조하였다.

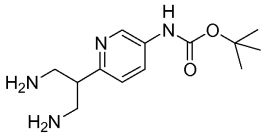
[0611] c) [6-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-피리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르



[0612]

[0613] 표제 화합물을 문헌 [참조: "Protective Groups in Organic Synthesis", by Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc. NY, (1999)]에 기재된 표준 절차에 따라, 2-(5-아미노-피리딘-2-일)-프로판-1,3-디올 (전단계에서 제조한 것) 및 $(BOC)_2O$로부터 제조하였다.

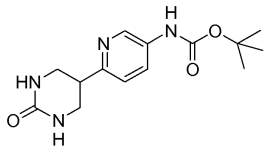
[0614] d) [6-(2-아미노-1-아미노메틸-에틸)-피리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르



[0615]

[0616] 표제 화합물을 실시예 4, 단계 (b)의 절차에 따라, [6-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)- 피리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것)로부터 제조하였다.

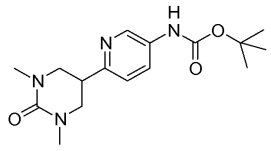
[0617] e) [6-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-피리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르



[0618]

[0619] 표제 화합물을 실시예 4, 단계 (c)의 절차에 따라, [6-(2-아미노-1-아미노메틸-에틸)-피리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것)로부터 제조하였다.

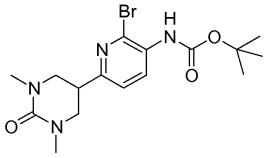
[0620] f) [6-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-피리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르



[0621]

[0622] 표제 화합물을 실시예 7, 단계 (a)의 절차에 따라, [6-(2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-피리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것)로부터 제조하였다.

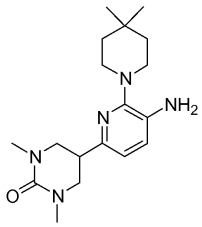
[0623] g) [2-브로모-6-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-피리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르



[0624]

[0625] 표제 화합물을 실시예 4, 단계 (d)의 절차에 따라, [6-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-피리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것)로부터 제조하였다.

[0626] h) 5-(3'-아미노-4,4-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-6'-일)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온



[0627]

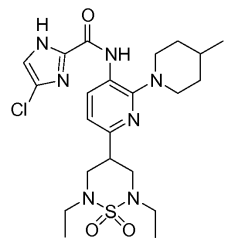
[0628] 표제 화합물을 문헌 절차 [Buchwald, Org. Lett, 4, 2885-8 (2002)에 따라, [2-브로모-6-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-피리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (전단계에서 제조한 것) 및 4,4-디메틸피페리딘 (US 2003236247)로부터 제조하였다. 얻어진 잔사를 적절한 용매 혼합물을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 분리 후에, 얻어진 중간체로부터의 BOC 보호기의 제거는 실온에서 TFA-DCM (1:2) 중에서 교반하고, 완료를 위해 TLC로 모니터링한 다음에, 진공 중에서 농축시켜 행하였다.

[0629] i) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [6'-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-4,4-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-3'-일]-아미드

[0630] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (l) 및 (m)의 절차에 따라, 5-(3'-아미노-4,4-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-6'-일)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-온 (전단계에서 제조한 것)으로부터 제조하였다.

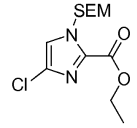
[0631] 실시예 44:

[0632] 4-클로로-1H-이미다졸-2-카복실산 [6'-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^{6}-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-3'-일]-아미드



[0633]

[0634] a) 4-클로로-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산에틸 에스테르



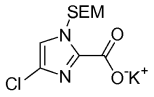
[0635]

[0636] 표제 화합물을 실시예 51, 단계 (b)의 절차에 따라, NBS를 N-클로로숙신이미드 (NCS)로 치환하여 제조하였다.

질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{12}H_{21}$

[0637] ClN_2O_3Si에 대한 계측치, 305.1 (M+H), 실측치304.7.

[0638] b) 4-클로로-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 칼륨염

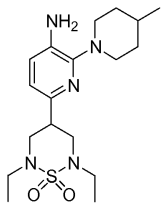
[0639] 

[0640] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (d)의 절차에 따라, 4-클로로-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산에틸 에스테르 (전단계에서 제조됨)로부터 제조하였다.

질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{10}H_{16}$

[0641] $ClKN_2O_3Si$에 대한 계측치, 277.1 (M+H-K), 실측치 276.7.

[0642] c) 6'-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-3'-일아민

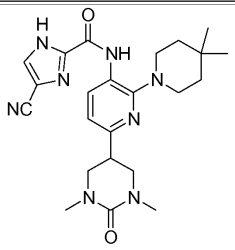
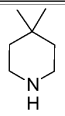
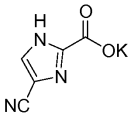
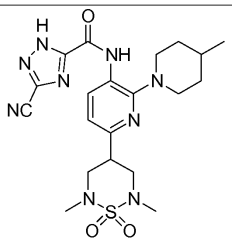
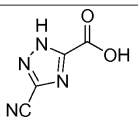
[0643] 

[0644] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (a) 내지 (h)의 절차에 따라, Me_2SO_4를 EtI로 치환하여, 4-클로로-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산에틸 에스테르 (전단계에서 제조됨)로부터 제조하였다.

[0645] d) 4-클로로-1H-이미다졸-2-카복실산 [6'-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-3'-일]-아미드

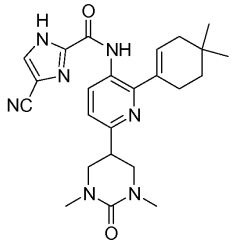
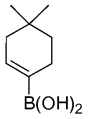
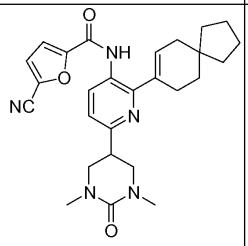
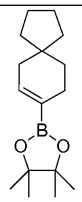
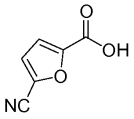
[0646] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (l)의 절차에 이어서, 실시예 1, 단계 (m)의 절차에 따라, 6'-(2,6-디에틸-1,1-디옥소-1λ^6-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-3'-일아민 (전단계에서 제조한 것) 및 4-클로로-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 칼륨염 (본 실시예, 단계 (b)에서 제조한 것)로부터 제조하였다.

[0647] 하기 화합물을 표에 나타낸 대응하는 시약을 사용하여, 이전의 실시예와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

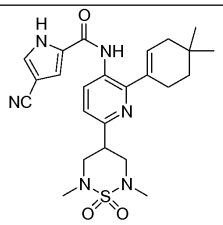
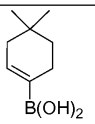
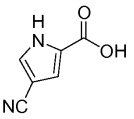
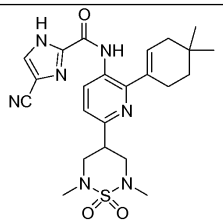
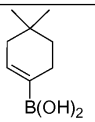
실시예 번호	화합물명	구조	절차 참조	시약
45	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[6'-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-4,4-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-3'-일]-아미드		실시예 44	 (US 2003236247);  (실시예 1, 단계 (d)
46	5-시아노-2H-[1,2,4]트리아졸-3-카복실산[6'-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ⁶-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로- 2H-[1,2']비피리디닐-3'-일]-아미드		실시예 44	 (*Hecheng Huaxue,* 11(4), 351-353 (2003))

[0648]

[0649] 하기 화합물을 표에 나타낸 대응하는 시약을 사용하여, 이전의 실시예와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 번호	화합물명	구조	절차 참조	시약
47	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-6-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-피리딘-3-일]-아미드		실시예 43, 단계 (a)-(g); 실시예 3, 단계 (a) 및 (c); 실시예 1, 단계 (l)-(m)	 (Combi-Blocks, Inc.)
48	5-시아노-푸란-2-카복실산[6-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일-피리딘-3-일]-아미드		실시예 43, 단계 (a)-(g); 실시예 3, 단계 (a) 및 (c); 실시예 1, 단계 (l)-(m)	 (WO 2005063705);  (WO 2004096795 A2)

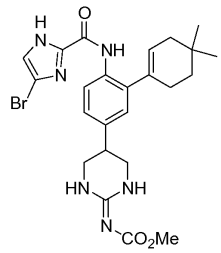
[0650]

49	4-시아노-1H-피롤-2-카복실산[2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-6-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ⁶-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-피리딘-3-일]-아미드		실시예 43, 단계 (a)-(d); 실시예 5, 단계 (a); 실시예 11, 단계 (a)-(d)	 (Combi-Blocks, Inc.);  (*Canadian J. Chem.* 59, 2673 (1981))
50	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-6-(2,6-디메틸-1,1-디옥소-1λ⁶-[1,2,6]티아디아지난-4-일)-피리딘-3-일]-아미드		실시예 43, 단계 (a)-(d); 실시예 5,단계(a); 실시예 11, 단계 (a)-(e)	 (Combi-Blocks, Inc.)

[0651]

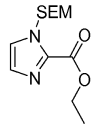
[0652] 실시예 51:

[0653] {5-[4-[(4-브로모-1H-이미다졸-2-카보닐)-아미노]-3-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴}-카르밤산메틸 에스테르



[0654]

[0655] a) 1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산에틸 에스테르

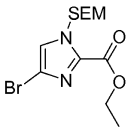


[0656]

[0657] 1H-이미다졸-2-카복실산에틸 에스테르 (1.03 g, 7.36 mmol), K_2CO_3 (2.00 g, 14.5 mmol), SEM-Cl (1.56 mL, 8.89 mmol), 및 아세톤 20 mL를 주입한 플라스크를 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL)로 희석하여, $NaHCO_3$ (2 × 100 mL), 염수 (100 mL)로 세정하고, 유기층을 Na_2SO_4로 건조시켜, 농축시켰다. 표제 화합물을 50% EtOAc/헥산으로 20-g SPE로부터 용리하여, 무색 오일 1.50 g (76%)을 얻었다.

[0658] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{12}H_{22}N_3O_3Si$에 대한 계측치, 271.1 (M+H), 실측치271.1.

[0659] b) 4-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산에틸 에스테르

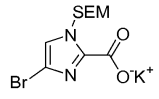


[0660]

[0661] CH_3CN 2 mL 중의 1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산에틸 에스테르 (0.20 g, 0.74 mmol) (전단계에서 제조됨)의 용액에, NBS (0.13 g, 0.74 mmol)를 가해, 혼합물을 60℃로 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜, 표제 화합물을 20% EtOAc/헥산을 사용하여 20-g SPE 칼럼으로부터 용리하여 정제하여, 무색 오일 0.10 g (39%)을 얻었다.

[0662] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{12}H_{21}BrN_2O_3Si$에 대한 계측치, 349.0 (M+H), 실측치348.7.

[0663] c) 4-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 칼륨염



[0664]

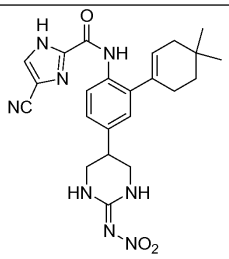
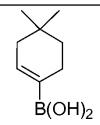
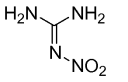
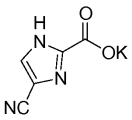
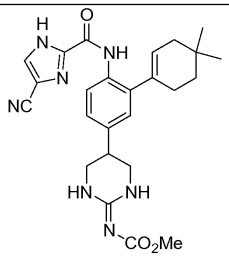
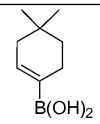
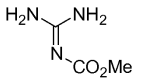
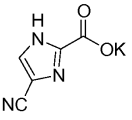
[0665] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (d)의 절차에 따라 제조하였다.

[0666] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{10}H_{16}BrKN_2O_3Si$에 대한 계측치, 322.0 (M+H-K), 실측치322.6.

[0667] d) {5-[4-[(4-브로모-1H-이미다졸-2-카보닐)-아미노]-3-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴}-카르밤산메틸 에스테르

[0668] 실시예 12의 절차에 따라, 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 칼륨염을 4-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 칼륨염 (본 실시예, 단계 (c)에서 제조한 것)으로 치환하고, 사이클로헥스-1-에닐보론산을 4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐보론산으로 치환하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0669] 실시예 52 및 53를 표에 나타낸 대응하는 시약을 사용하여, 이전의 실시예와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

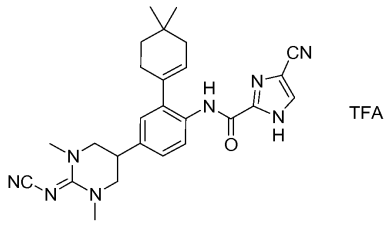
실시예 번호	화합물명	구조	절차 참조	시약
52	4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산[4-(2-니트로이미노-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-아미드		실시예 51	 (Combi-Blocks, Inc.);  (Aldrich Chemical Co., Inc.);  (실시예 1, 단계 (d)
53	{5-[4-[(4-시아노-1H-이미다졸-2-카보닐)-아미노]-3-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴}-카르밤산 메틸 에스테르		실시예 51	 (Combi-Blocks, Inc.);  (*Helv. Chim. Acta,* 35, 1005-20 (1952));  (실시예 1, 단계 (d)

[0670]

[0671]

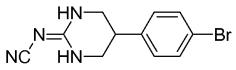
[0672] 실시예 54:

[0673] 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-시아노이미노-1,3-디메틸-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-아미드 트리플루오로아세트산 염



[0674]

[0675] a) 5-(4-브로모-페닐)-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴-시안아미드



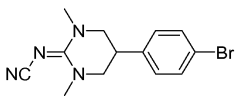
[0676]

[0677] 0℃에서 DCM (50 mL) 및 Et_3N (0.7 mL, 5 mmol) 중의 2-(4-브로모-페닐)-프로판-1,3-디올 (462 mg, 2.00 mmol, JACS, 125(46), 13948)의 교반 현탁액에, MsCl (0.3 mL, 4.0 mmol)을 가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 4 시간 동안 교반하여, 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)로 처리하였다. DCM 층을 분리하여, 수층을 DCM (2 × 20 mL)으로 2회 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 비스메실레이트를 고진공하에서 2 시간 동안 건조시켜, DMF (5 mL)에 재용해시켰다. 이 혼합물에, NaN_3 (0.52 g, 8.0 mmol)을 가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물 (10 mL)로 처리하였다. 그 다음에, 생성물을 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 디아지드를 고진공하에서 2 시간 동안 건조시켜, 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. 디아지드 (280 mg, 1 mmol)를 MeOH (5 mL) 및 Et_3N (1.4 mL, 10 mmol)에 용해시켜, 얻어진 용액을 N_2 하에 두었다. 이 용액에 프로판디티올 (1.0 mL, 10 mmol)을 가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 농축시켜, 점성 오일을 얻어, 고진공하에서 2 시간 동안 건조시키고, 에테르 (20 mL)에 용해시켜, 에테르 중의 2 M HCl (10 mL, 20 mmol)로 처리하였다. 얻어진 현탁액을 5 분간 초음파 처리하여, 5 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 흡인 여과로 수집하고, 진공 중에서 건조시켜, 다음 단계에서 추가의 정제없이 직접 사용되는 2-(4-브로모-페닐)-프로판-1,3-디아민 디하이드로클로라이드를 얻었다. 디하이드로클로라이드 염 (302 mg, 1 mmol)을 EtOH (10 mL) 중의 Et_3N (0.7 mL, 5 mmol) 및 디메틸 N-시아노디티오이미노카보네이트 (146 mg, 1.00 mmol)의 용액에 가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 흡인 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물 92 mg (33%)을 얻었다.

질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{11}H_{11}BrN_4$에 대한 계측치, 279.0

[0678] (M+H), 실측치279.1.

[0679] b) 5-(4-브로모-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴-시안아미드



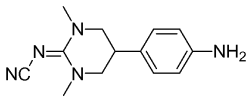
[0680]

[0681] 무수 DMF (10 mL) 중의 NaH (80 mg, 2 mmol)의 현탁액에, DMF (5 mL) 중의 5-(4-브로모-페닐)-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴-시안아미드 (279 mg, 1.00 mmol, 전단계에서 제조된)를 0℃에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하고, 0℃로 다시 냉각하여, MeI (0.24 mL, 4.0 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켜, 2 시간 동안 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하여, DCM (3 × 20 mL)으로 추출하였다. DCM 층을 합해, 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 얻어진 고체를 헥산 중에 현탁시켜, 5 분간 초음파 처리하고, 침전물을 흡인 여과에 의해 수집하여, 173 mg, 62%를 얻었다.

질량 스펙트럼

[0682] (ESI, m/z):$C_{13}H_{15}BrN_4$에 대한 계측치, 307.0 (M+H), 실측치307.4.

[0683] c) 5-(4-아미노-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴-시안아미드

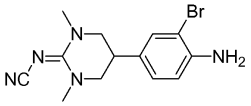


[0684]

[0685] Ar 하의 트리-tert-부틸포스핀 (5.0 mg, 0.025 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14.3 mg, 0.0250 mmol), $Zn[N(SiMe_3)_2]_2$ (116 mg, 0.300 mmol) 및 LiCl (12.6 mg, 0.300 mmol)을 포함하는 스크루 캡된 바이알에, THF (1 mL) 중의 5-(4-브로모-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴-시안아미드 (153 mg, 0.500 mmol), 전단계에서 제조된 것)를 가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켜, 1 N HCl (0.2 mL)로 처리하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 분액 깔때기로 옮기고, DCM (10 mL)으로 로 희석하여, 1 N NaOH (5 mL)로 세정하였다. DCM 층을 합해, 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 얻어진 고체를 실리카 (50% 내지 100% EtOAc/헥산)에서 정제하여, 표제 화합물 (40 mg, 33%)을 얻었다.

[0686] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{13}H_{17}N_5$에 대한 계측치, 244.10 (M+H),실측치244.2.

[0687] d) 5-(4-아미노-3-브로모-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴-시안아미드

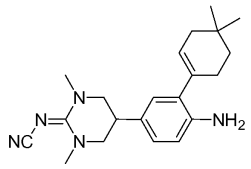


[0688]

[0689] 실시예 1, 단계 (j)의 브롬화 절차에 따라, 출발물질로서 5-(4-아미노-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴-시안아미드를 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다:

[0690] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{13}H_{16}BrN_5$에 대한 계측치, 322.1 (M+H), 실측치322.2.

[0691] e) 5-[4-아미노-3-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴-시안아미드

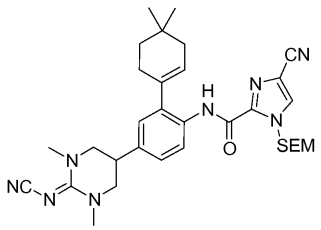


[0692]

[0693] 실시예 3, 단계 (a)의 스즈키 커플링 절차에 따라, 4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐 보론산 및 5-(4-아미노-3-브로모-페닐)-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴-시안아미드를 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다:

[0694] 질량 스펙트럼(ESI, m/z):$C_{21}H_{29}N_5$ 에 대한 계측치, 352.2 (M+H), 실측치352.4

[0695] f) 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-시아노이미노-1,3-디메틸-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-아미드



[0696]

[0697] 5-[4-아미노-3-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-1,3-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-2-일리덴-시안아

미드 (전단계에서 제조한 것)를 실시예 1, 단계 (l)에 기재된 바와 같이, 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산, 칼륨염 (실시예 1에서 제조한 것)에 커플링하여, 표제 화합물을 얻었다:

[0698] 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{32}H_{44}N_8O_2Si$ 에 대한 계측치, 601.3 (M+H), 실측치601.3.

[0699] g) 4-시아노-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-시아노이미노-1,3-디메틸-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-아미드 트리플루오로아세트산 염

[0700] 표제 화합물을 실시예 7, 단계 (e)에 기재된 바와 같이, 4-시아노-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산 [4-(2-시아노이미노-1,3-디메틸-헥사하이드로-피리미딘-5-일)-2-(4,4-디메틸-사이클로헥스-1-에닐)-페닐]-아미드 (전단계에서 제조한 것)로부터 합성하였다:

[0701] ^{1}H-NMR (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.82 (br s, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.25 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.15 (s, 6H); 질량 스펙트럼 (ESI, m/z):$C_{26}H_{30}N_8O$ 에 대한 계측치, 471.2 (M+H), 실측치 471.3.

[0702] IV. 결과

[0703] 형광 편광 경합 면역측정법

[0704] 형광 편광 경합 면역측정법을 이용하여, 합성 CSF-1R$_{555-568}$ 펩티드 (SYEGNSYTFIDPTQ)에 대한 티로신의 CSF-1R 인산화의 화합물 억제율을 측정하였다. 블랙 96 웰 마이크로플레이트 (Cat # 42-000-0117, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)에서 분석을 행하였다. 각 웰에, 화합물 5 ㎕ (4% DMSO 중에서)를 3.5 nM CSF-1R 2 ㎕, 분석 완충액 (100 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM DTT, 0.01% Tween-20) 중의 25 mM $MgCl_2$, 및 분석 완충액 중의 1540 μM 펩티드 2 ㎕와 혼합시켰다. 분석 완충액에 10 mM ATP 1 ㎕를 가해, 키나제 반응을 개시하였다. 10 ㎕ 반응 혼합물의 최종 농도는 100 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM DTT, 0.01% Tween-20, 2% DMSO, 308 μM SYEGNSYTFIDPTQ, 1 mM ATP, 5 mM $MgCl_2$, 및 0.7 nM CSF-1R이었다. 분석 완충액 중의 4% DMSO가 화합물 대신에 사용된 각 플레이트에 포지티브 및 네가티브 대조 웰이 포함되며; 또한, 포지티브 대조 웰은 반응 개시 전에 50 mM EDTA 1.2 ㎕를 수용하였다.

[0705] 플레이트를 커버하여, 실온에서 80 분간 인큐베이션하였다. 50 mM EDTA 1.2 ㎕를 첨가하여, 반응을 중지시켰다. 그 다음에, 각 웰은 각각, 10X 안티포스포티로신 항체, 10X PTK 그린 트레이서 (green tracer), 및 FP 희석 완충액 (Cat. # P2837, Invitrogen, Carlsbad, CA)의 1:1:3 혼합물 10 ㎕를 수용하였다. 플레이트를 커버하고, 실온에서 30 분간 인큐베이션한 다음, 애널리스트 플레이트 리더 (Molecular Devices)에서 형광 편광을 판독하였다. 기기 세팅은: 485 nm 여기, 530 nm 발광, 505 nm 컷오프 필터; Z 높이: 웰 중간부; G 인자: 0.93 이었다. 이러한 조건하에서, 포지티브 및 네가티브 대조군에 대한 형광 편광도는 각각 약 290 및 160이며, CSF-1R 반응의 100% 및 0% 억제율을 정의하는데 사용되었다. 리포트된 IC_{50} 값은 적어도 3개의 측정치의 평균이다.

[0706] CSF-1로 구동되는 마우스 골수 유래 대식세포 분석

[0707] 세균 접시에 10% FCS (소 태아 혈청) 및 50 ng/ml 재조합 마우스 CSF-1로 보충된 알파-MEM에 마우스 골수를 배양함으로써, 대식세포가 유래되었다. 6일째에, 대식세포를 접시에서 분리시키고, 세정하여, 10% FCS를 함유하는 알파-MEM에 0.1 × 10^6 세포/ml에 재현탁시켰다. 96 웰 플레이트에 웰 당 세포 현탁액 100 ㎕를 분배하였다. 15 ng/ml CSF-1, 3 μM 인도메타신, 및 테스트 화합물의 희석 계열 3X를 함유하는 배지 50 ㎕를 가해 웰을 추가로 보충하였다. 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 30 시간 동안 배양하였다. 최종 6 시간 동안에, 배양액을 브로모데옥시우리딘 (BrDU) 1:500 희석액을 함유하는 배지 30 ㎕를 가해 보충하였다. 배양 기간 종료시에, 배지를 제거하여, 실온에서 30초간 고정액 200 ㎕로 교체하였다. 그 다음에, 고정액을 플레이트에서 제거하여, 플레이트를 공기 건조시켰다. 고정 건조 세포로의 BrDU의 혼입을 특정한 ELISA (Cat X1327K) (Exalpha Corporation (Watertown MA) 제)를 이용하여 정량화하였다. 백그라운드값을 BrDU 시약을 포함하지 않는 웰로부터 측정하였다. IC_{50}값을 화합물이 존재하지 않는 CSF-1 자극 세포로부터의 신호에 의거하여 계산하였다.

[0708] 표 1은 본 발명의 대표적인 화합물에 대한 분석 결과를 나타낸다.

[0709] 표 1:

실시예 번호	IC50 (μM)	mCSF 로 유발된 증식 BMDM (마우스) (μM)
1	0.001	0.01
3	0.001	0.007
4	0.003	0.07
5	0.003	0.06
6	0.01	0.06
7	0.001	0.01
8	0.0004	0.003
9	0.001	0.005
10	N/A	0.1
11	0.002	0.002
12	0.003	0.04
13	0.002	0.1
14	0.001	0.004
15	>0.3	N/A
54	0.00042	0.039

[0710]

[0711] 상술한 명세서가 예시를 위해 주어진 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 나타내지만, 본 발명의 실시가 모든 통상적인 변경, 개조 및/또는 변형이 하기 청구의 범위 및 이들의 등가물의 범위 내에 포함되는 것을 알 수 있을 것이다.

[0712] 상기 명세서에 개시된 모든 공보는 전체로서 참조로 본 명세서에 포함된다.