



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0061377
(43) 공개일자 2021년05월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 - C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
 - A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01)
 - A61K 31/542 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
 - C07D 235/16 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
 - C07D 409/14 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
 - C07D 498/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 - C07D 403/04 (2013.01)
 - A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7011001
- (22) 출원일자(국제) 2019년09월17일
 - 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년04월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/051567
- (87) 국제공개번호 WO 2020/061086
 - 국제공개일자 2020년03월26일
- (30) 우선권주장
 - 62/733,029 2018년09월18일 미국(US)
 - (뒷면에 계속)
- (71) 출원인
 - 테른스, 인크.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 스위트 100
이. 힐스테일 블러바드 1065
- (72) 발명자
 - 로메로, 에프. 안토니
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 스위트 100
이. 힐스테일 블러바드 1065
 - 키르슈베르그, 토르스텐 에이.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 스위트 100
이. 힐스테일 블러바드 1065
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 - 양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 특정 백혈병을 치료하기 위한 화합물

(57) 요약

화합물, 바람직하게는 아벨슨 단백질 (ABL1), 아벨슨-관련 단백질 (ABL2), 또는 키메라 단백질 BCR-ABL1로부터 선택되는 단백질의 티로신 키나제 효소적 활성을 억제하는 화합물, 그의 조성물, 및 그의 제조 방법, 및 아벨슨 단백질 (ABL1), 아벨슨-관련 단백질 (ABL2), 또는 키메라 단백질 BCR-ABL1로부터 선택되는 단백질의 티로신 키나제 효소적 활성을 억제하는 방법, 및 BCR-ABL1 활성의 조절이 질환의 병리상태 및/또는 증상을 예방하거나, 억제하거나, 또는 호전시키는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5383 (2013.01)
A61K 31/542 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
C07D 235/16 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/816,637 2019년03월11일 미국(US)
62/889,929 2019년08월21일 미국(US)

(72) 발명자

할콤, 랜들

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 스위트 100
이. 힐스테일 블러바드 1065

슈, 잉지

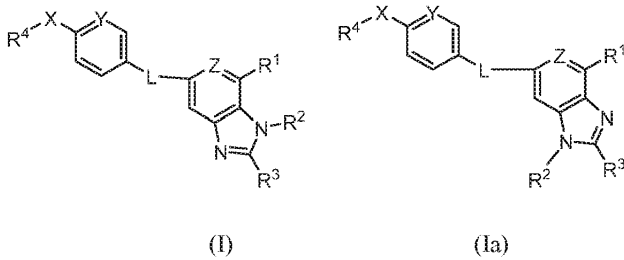
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 스위트 100
이. 힐스테일 블러바드 1065

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물 또는 그의 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염:



여기서:

L은 -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO₂-, 또는 -SO₂-NH-이고;

R¹은 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 4-10원 헤테로사이클, C(O)NR⁶R⁷, S(O)₂NR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, NR⁶SO₂R⁷, 또는 C(O)OR⁶이고;

R²는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이고;

R³은 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, OR⁶, 또는 NR⁶R⁷이거나;

또는 R² 및 R³은 개재 원자와 함께 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 또는 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐이고;

X는 O 또는 S이고;

Y는 CH, C-(C₁-C₂ 알킬), C-할로 또는 N이고;

Z는 CR⁵ 또는 N이고;

R⁵는 H 또는 할로겐이고;

R⁶은 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이고;

R⁷은 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이거나;

또는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 질소와 함께 임의로 치환된 4-7원 헤테로사이클을 형성하고,

단 화합물은 (i) 1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산, 5-[[[(4-메톡시페닐)술포닐]아미노]-1-메틸- 또는 (ii) 1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산, 5-[[[(4-에톡시페닐)술포닐]아미노]-1-메틸- 이외의 것이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R¹은 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 또는 4-10원 헤테로사이클이고;

R²는 할로젠, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), 및 -C(O)NH(C₃-C₆ 시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5-10원 헤테로아릴이고;

R³은 할로젠, 히드록실, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이거나;

또는 R² 및 R³은 개재 원자와 함께 C₁-C₆ 알킬, 히드록실, C₁-C₆ 알킬-OH, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬 또는 4-10원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R⁴는 1-3개의 할로젠에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₂-C₆ 알키닐이고;

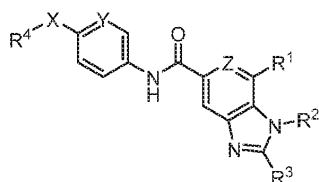
R⁶은 할로젠, 히드록실, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5-10원 헤테로아릴이고;

R⁷은 할로젠, 히드록실, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5-10원 헤테로아릴이거나;

또는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 질소와 함께 할로젠, 히드록실, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4-7원 헤테로사이클을 형성하는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

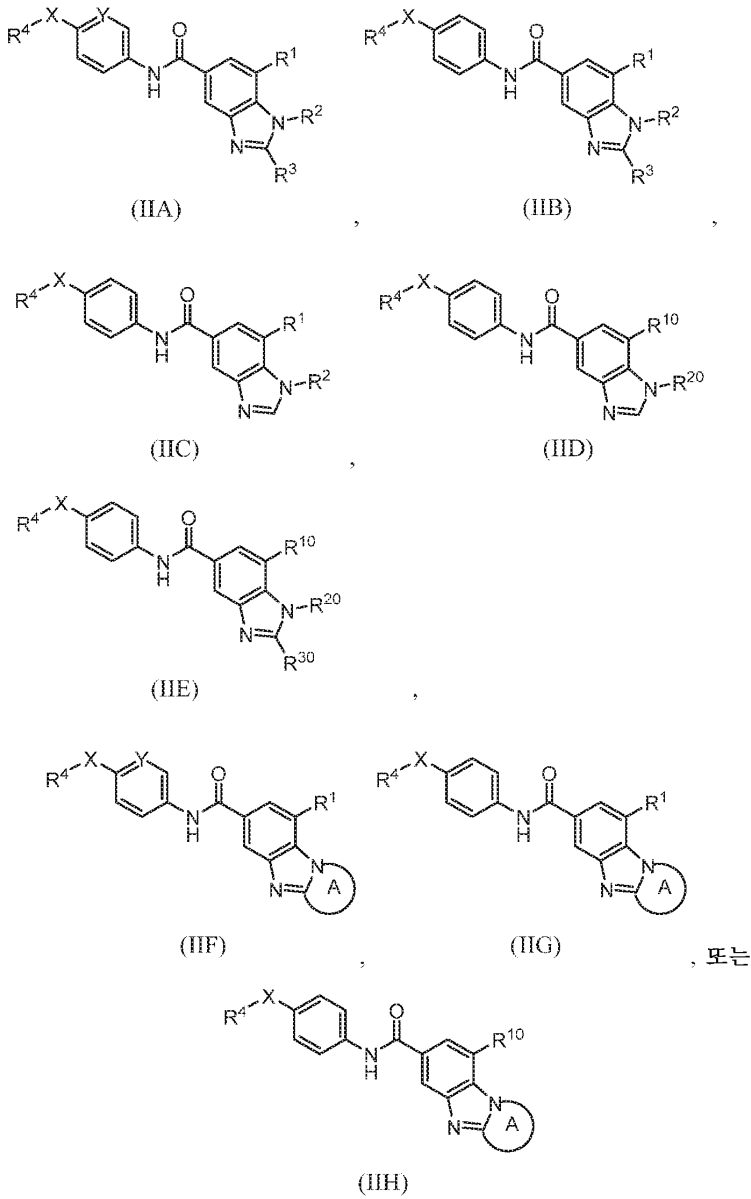
제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (IA-1)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(IA-1)

청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 (IIA)-(IIH)로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서:

R¹⁰은 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고;

R²⁰은 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₄ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬 이고;

R³⁰은 H, 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₄ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 이고;

고리 A는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬이다.

청구항 5

제4항에 있어서,

R¹⁰은 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고;

R²⁰은 할로젠, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), 및 -C(O)NH(C₃-C₆ 시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬, C₃-C₄ 시클로알킬, 또는 4-6원 헤테로시클로알킬이고;

R³⁰은 할로젠, 히드록실, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬, C₃-C₄ 시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬이고;

고리 A는 C₁-C₆ 알킬, 히드록실, C₁-C₆ 알킬-OH, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

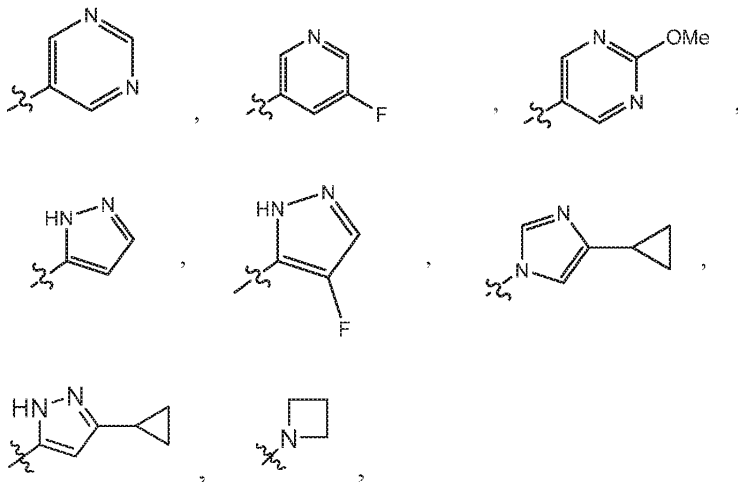
제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
X는 0인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

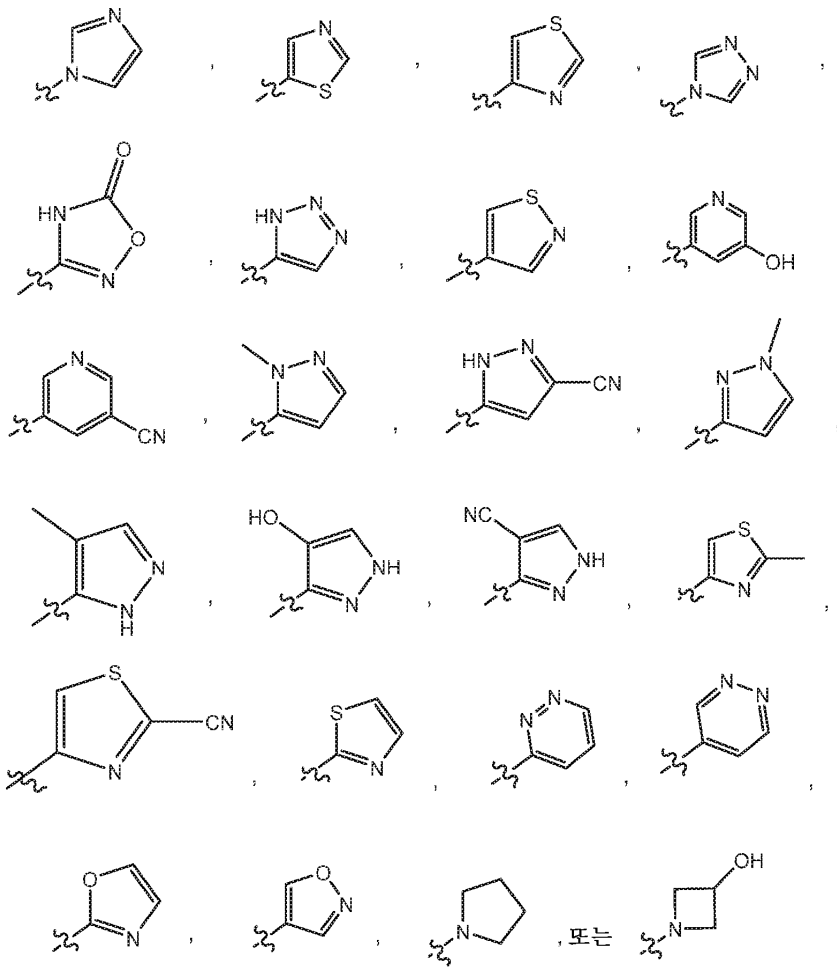
청구항 7

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
R¹은 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴 또는 4-10원 헤테로사이클인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
R¹은 -CONH(시클로프로필), -CONH₂, -CONHMe,





인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, 및 C_3 - C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 피리미디닐 또는 피라졸릴인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

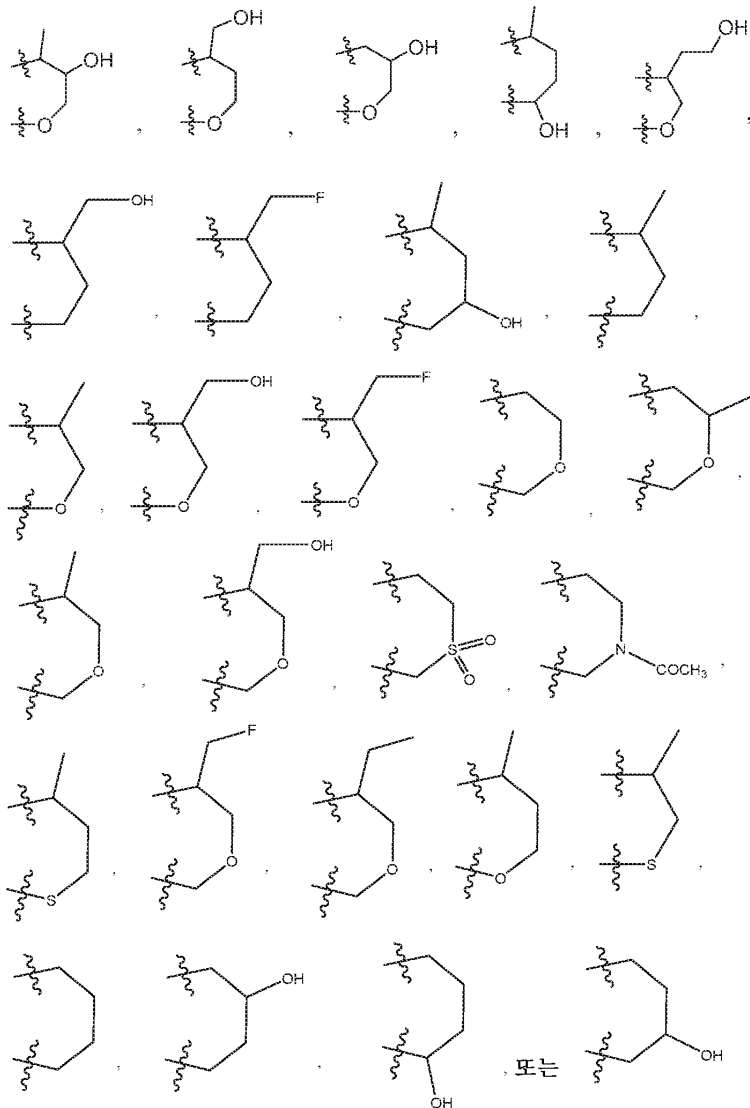
R^2 는 할로젠, 히드록실, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, $-C(O)NH(C_1-C_6$ 알킬), 및 $-C(O)NH(C_3-C_6$ 시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C_1 - C_3 알킬 또는 C_3 - C_4 시클로알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급 부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐,

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R² 및 R³은 함께



을 형성하는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제3항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁴는 1-3개의 할로 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제3항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁴는 CF₃ 또는 CF₂Cl인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵는 H인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2018년 9월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/733,029, 2019년 3월 11일에 출원된 미국 가출원 번호 62/816,637, 및 2019년 8월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 62/889,929에 대해 우선권을 주장하며, 이들 각각의 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

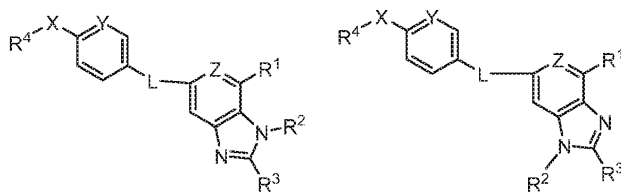
[0004] 화합물, 바람직하게는 아벨슨 단백질 (ABL1), 아벨슨-관련 단백질 (ABL2), 또는 키메라 단백질 BCR-ABL1로부터 선택되는 단백질의 티로신 키나제 효소적 활성을 억제하는 화합물, 그의 조성물, 및 그의 제조 방법, 및 아벨슨 단백질 (ABL1), 아벨슨-관련 단백질 (ABL2), 또는 키메라 단백질 BCR-ABL1로부터 선택되는 단백질의 티로신 키나제 효소적 활성을 억제하는 방법, 및 BCR-ABL1 활성의 조절이 질환의 병리상태 및/또는 증상을 예방하거나, 억제하거나, 또는 호전시키는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

배경 기술

[0005] 만성 골수성 백혈병 (CML)에서 t(9,22) 상호 염색체에 의해 형성된 필라델피아 염색체 (Ph)는 조혈 줄기 세포에서 전위된다. 이 염색체는 키메라 BCR-ABL1 단백질을 코딩하는 BCR-ABL1 중양유전자를 보유한다. BCR-ABL1의 티로신 키나제 활성을 ATP 경쟁적 메카니즘을 통해 억제하는 약물, 예컨대 글리벡(Gleevec)[®]/글리벡(Glivec)[®] (이마티닙), 타시그나(Tasigna)[®] (닐로티닙) 및 스프리셀(Sprycel)[®] (다사티닙)이 CML을 치료하는 데 효과적일 수 있지만; 일부 환자는 약물-내성 클론의 출현으로 인해 재발한다. 예를 들어, 소분자, 또는 그의 조합은 BCR-ABL1 및 BCR-ABL1 돌연변이의 활성을 ATP 결합 부위, 미리스토일 결합 부위 또는 둘 다의 부위의 조합을 통해 억제하는 데 유용할 수 있다.

발명의 내용

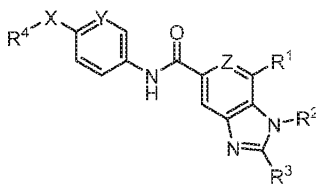
[0006] 한 측면에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 N-옥시드, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공되고:



(I) (Ia)

- [0007]
- [0008] 여기서:
- [0009] L은 -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO₂-, 또는 -SO₂-NH-이고;
- [0010] R¹은 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 4-10원 헤테로사이클, C(O)NR⁶R⁷, S(O)₂NR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, NR⁶SO₂R⁷, 또는 C(O)OR⁶이고;
- [0011] R²는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이고;

- [0012] R³은 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, OR⁶, 또는 NR⁶R⁷이거나;
- [0013] 또는 R² 및 R³은 개재 원자와 함께 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0014] R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 또는 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐이고;
- [0015] X는 O 또는 S이고;
- [0016] Y는 CH, C-(C₁-C₂ 알킬), 또는 C-할로 또는 N이고;
- [0017] Z는 CR⁵ 또는 N이고;
- [0018] R⁵는 H 또는 할로겐이고;
- [0019] R⁶은 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이고;
- [0020] R⁷은 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이거나;
- [0021] 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 질소와 함께 임의로 치환된 4-7원 헤테로사이클을 형성하고,
- [0022] 단 화합물은 (i) 1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산, 5-[[[4-메톡시페닐]술포닐]아미노]-1-메틸- 또는 (ii) 1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산, 5-[[[4-에톡시페닐]술포닐]아미노]-1-메틸- 이외의 것이다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IA-1)의 화합물이다:



(IA-1)

- [0024]
- [0025] 한 측면에서, 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 아벨슨 단백질 (ABL1), 아벨슨-관련 단백질 (ABL2), 및 키메라 단백질 BCR-ABL1로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질에 접촉시키는 것을 포함하는, 아벨슨 단백질 (ABL1), 아벨슨-관련 단백질 (ABL2), 및 키메라 단백질 BCR-ABL1로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 티로신 키나제 효소적 활성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0026] 한 측면에서, 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 BCR-ABL1 활성의 조절이 질환의 병리상태 및/또는 증상을 예방하거나, 억제하거나, 또는 호전시키는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0027] 한 측면에서, 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 백혈병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 백혈병은 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 또는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 정의

- [0029] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한 하기 정의가 적용될 것이다. 또한, 본원에 사용된 임의의 용어 또는 기호가 하기 제시된 바와 같이 정의되지 않으면, 그것은 관련 기술 분야에서 그의 통상적 의미를 가질 것이다.
- [0030] "포함하는"은 조성물 및 방법이 언급된 요소를 포함하지만, 다른 것을 배제하지는 않는 것을 의미하도록 의도된다. 조성물 및 방법을 정의하기 위해 사용되는 경우의 "로 본질적으로 이루어진"은 조합에 대해 임의의 본질적인 유의성이 있는 다른 요소를 제외하는 것을 의미할 것이다. 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같이 요소로 본질적으로 이루어진 조성물은 청구된 발명의 기본 및 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 요소는 배제하지 않을 것이다. "로 이루어진"은 미량보다 많은, 예를 들어 언급된 다른 성분 및 실질적인 방법 단계를 배제하는 것을 의미할 것이다. 각각의 이들 전환 용어에 의해 정의된 실시양태는 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0031] 화합물 또는 조성물의 "유효량" 또는 용량은 본원의 개시내용에 기초하여 목적하는 바와 같은 의도된 결과를 발생시키는, 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 유효량은 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 제약 절차에 의해, 예를 들어, 비제한적으로, LD₅₀ (집단의 50%에 치명적인 용량) 및 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량)을 결정함으로써 결정할 수 있다.
- [0032] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "부형제"는 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 함유하는 정제와 같은 약물 또는 제약품의 제조에 사용될 수 있는 불활성 또는 비활성 물질을 의미한다. 비제한적으로 결합제, 봉해제, 코팅제, 압착/캡슐화 보조제, 크립 또는 로션, 윤활제, 비경구 투여를 위한 용액, 저작성 정제를 위한 물질, 감미제 또는 향미제, 현탁화/겔화제, 또는 습식 과립화제로서 사용되는 임의의 물질을 포함하여, 다양한 물질이 용어 부형제에 의해 포괄될 수 있다. 결합제는, 예를 들어 카르보머, 포비돈, 크산탄 검, 등을 포함하고; 코팅제는, 예를 들어 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 겔란 검, 말토덱스트린, 장용 코팅제, 등을 포함하고; 압착/캡슐화 보조제는, 예를 들어 탄산칼슘, 텍스트로스, 프록토스 dc (dc = "직접 압착가능"), 허니 dc, 락토스 (무수물 또는 1수화물; 임의로 아스파르탐, 셀룰로스, 또는 미세결정질 셀룰로스 및 조합됨), 전분 dc, 수크로스, 등을 포함하고; 봉해제는, 예를 들어 크로스카르멜로스 소듐, 겔란 검, 소듐 스타치 글리콜레이트, 등을 포함하고; 크립 또는 로션은, 예를 들어 말토덱스트린, 카라기난, 등을 포함하고; 윤활제는, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 등을 포함하고; 저작성 정제를 위한 물질은, 예를 들어 텍스트로스, 프록토스 dc, 락토스 (1수화물, 임의로 아스파르탐 또는 셀룰로스 및 조합됨), 등을 포함하고; 현탁화/겔화제는, 예를 들어 카라기난, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크산탄 검, 등을 포함하고; 감미제는, 예를 들어 아스파르탐, 텍스트로스, 프록토스 dc, 소르비톨, 수크로스 dc, 등을 포함하고; 습식 과립화제는, 예를 들어 탄산칼슘, 말토덱스트린, 미세결정질 셀룰로스, 등을 포함한다.
- [0033] "환자"는 포유동물을 지칭하고 인간 및 비-인간 포유동물을 포함한다. 환자의 예는 마우스, 래트, 햄스터, 기니 피그, 돼지, 토끼, 고양이, 개, 염소, 양, 소, 및 인간을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간을 지칭한다.
- [0034] "제약상 허용되는"은, 바람직하게는 생체내에 대해, 더 바람직하게는 인간 투여에 대해 안전하고 비-독성임을 지칭한다.
- [0035] "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되는 염을 지칭한다. 본원에 기재된 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 투여될 수 있다.
- [0036] "전구약물"은, 투여 후, 대사되거나 또는 달리 적어도 하나의 특성에 대해 생물학적으로 활성이거나 더 활성인 화합물 (또는 약물)로 전환되는 화합물을 지칭한다. 전구약물은, 약물에 비해, 그것을 약물에 비해 덜 활성이거나 또는 불활성으로 만드는 방식으로 화학적으로 변형되지만, 화학적 변형은 전구약물이 투여된 후 대사 또는 다른 생물학적 과정에 의해 상응하는 약물이 생성되도록 하는 것이다. 전구약물은, 활성 약물에 비해, 변경된 대사 안정성 또는 운송 특징, 더 적은 부작용 또는 더 낮은 독성, 또는 개선된 향미를 가질 수 있다. (예를 들어, 본원에 참조로 포함된 참고문헌 [Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392] 참조). 전구약물은 상응하는 약물을 사용하는 것 이외에 반응물을 사용하여 합성할 수 있다. 예시를 위해, 비제한적으로, 전구약물은 카르복시 에스테르, 선행 및 시클릭 포스페이트 에스테르 및 포스포르아미드 및 포스포르아미데이트, 카르바메이트, 바람직하게는 페놀계 카르바메이트 (즉, 히드록시 기가 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티의 일부인 경우의 카르바메이트, 여기서 아릴 및 헤테로아릴이 임의로 치환될 수 있음), 등을 포함한다.

- [0037] "염"은 산과 염기 사이에 형성된 이온성 화합물을 지칭한다. 본원에 제공된 화합물이 산성 관능기를 함유하는 경우에, 이러한 염은, 비제한적으로, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 및 암모늄 염을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 암모늄 염은 양성자화 질소 염기 및 알킬화 질소 염기를 함유하는 염을 포함한다. 제약상 허용되는 염에 유용한 예시적이고 비제한적인 양이온은 Na, K, Rb, Cs, NH₄, Ca, Ba, 이미다졸륨, 및 자연 발생 아미노산에 기초한 암모늄 양이온을 포함한다. 본원에 이용된 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우에, 이러한 염은, 비제한적으로, 카르복실산 및 술폰산과 같은 유기 산, 및 할로겐화수소, 황산, 인산과 같은 무기 산, 등의 염을 포함한다. 제약상 허용되는 염에 유용한 예시적이고 비제한적인 음이온은 옥살레이트, 말레에이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 클로라이드, 술페이트, 비술페이트, 일-, 이-, 및 삼염기성 포스페이트, 메실레이트, 토실레이트, 등을 포함한다.
- [0038] "치료 유효량" 또는 용량의 화합물 또는 조성물은 환자에서 증상의 감소 또는 억제 또는 생존의 연장을 발생시키는 양의 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 결과는 다중 용량의 화합물 또는 조성물이 요구될 수 있다.
- [0039] 환자에서 질환 "을 치료하는 것" 또는 "의 치료"는 1) 질환의 소인이 있거나 증상이 아직 나타나지 않은 환자에서 질환이 발생하는 것을 예방하는 것; 2) 질환을 억제하는 것 또는 그의 발전을 정지시키는 것; 또는 3) 질환을 개선시키는 것 또는 퇴행을 야기하는 것을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는 것"은 임상 결과를 포함한 유익하거나 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 개시내용의 목적을 위해, 유익하거나 목적하는 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 질환 또는 장애로 인한 1종 이상의 증상을 감소시키는 것, 질환 또는 장애의 정도를 감소시키는 것, 질환 또는 장애를 안정화시키는 것 (예를 들어, 질환 또는 장애의 악화를 예방하거나 또는 지연시키는 것), 질환 또는 장애의 발생 또는 재발을 지연시키는 것, 질환 또는 장애의 진행을 지연시키거나 감소시키는 것, 질환 또는 장애 상태를 호전시키는 것, 질환 또는 장애의 완화를 (부분적이든 전체이든) 제공하는 것, 질환 또는 장애를 치료하기 위해 필요한 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 것, 질환 또는 장애를 치료하기 위해 사용되는 또 다른 의약의 효과를 증진시키는 것, 질환 또는 장애의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가시키는 것, 및/또는 환자의 생존을 지속시키는 것. 또한 "치료"에 의해 질환 또는 장애의 병리학적 결과의 감소가 포괄된다. 본 발명의 방법은 치료의 이득 측면 중 어느 하나 이상을 고려한다.
- [0040] 화합물의 "동위원소이성질체"는 화합물의 1개 이상의 원자가 그와 동일한 원자의 동위원소로 대체된 화합물이다. 예를 들어, H가 D 또는 T로 대체되거나, ¹²C가 ¹³C로 대체되거나 ¹⁴N가 ¹⁵N로 대체된 경우에이다. 예를 들어, 비제한적으로, H의 D로의 대체는 일부 경우에 감소된 대사의 속도 및 이에 따라 더 긴 반감기로 이어질 수 있다. H의 T로의 대체는 결합 연구에 잠재적으로 유용한 방사성리간드를 제공할 수 있다. ¹²C의 단생 동위원소 ¹³C로의 대체는 양전자 방출 단층촬영 (PET) 스캐닝에 유용한 리간드를 제공할 수 있다. ¹⁴N의 ¹⁵N로의 대체는 ¹⁵N NMR 분광분석법에 의해 검출/모니터링할 수 있는 화합물을 제공한다. 예를 들어, -CH₂CH₃을 함유하는 화합물의 동위원소이성질체는 -CH₂CH₃ 대신에 -CD₂CD₃을 함유하는 화합물이다.
- [0041] "입체이성질체" 또는 "입체이성질체들"은, 비제한적으로, 1개 이상의 입체중심의 키랄성, 또는 탄소-탄소 또는 탄소-질소 이중 결합의 시스 또는 트랜스 배위와 관련된 것과 같은, 구성성분 원자의 입체생성성이 상이한 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다.
- [0042] "호변이성질체"는 양성자의 위치가 상이한 화합물의 대안적 형태, 예컨대 엔올-케토 및 이민-엔아민 호변이성질체, 또는 고리 -NH- 모이어티 및 고리 =N- 모이어티 둘 다에 부착된 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴 기, 예컨대 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸, 및 테트라졸의 호변이성질체 형태를 지칭한다.
- [0043] "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자, 및 더 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 1가 포화 지방족 히드رو카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는, 예로서, 메틸 (CH₃-), 에틸 (CH₃CH₂-), n-프로필 (CH₃CH₂CH₂-), 이소프로필 ((CH₃)₂CH-), n-부틸 (CH₃CH₂CH₂CH₂-), 이소부틸 ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-부틸 ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-부틸 ((CH₃)₃C-), n-펜틸 (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), 및 네오펀틸 ((CH₃)₃CCH₂-)과 같은 선형 및 분지형 히드رو카르빌 기를 포함한다. C_x 알킬은 x개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다.
- [0044] "알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 1개 및 바람직하게는 1 내지 2개의 비닐 (>C=C<) 불포화의 부위를 갖는 직쇄형 또는 분지형 1가 히드رو카르빌 기를 지칭한다. 이러한 기는, 예를 들어 비닐, 알릴, 및 부트-3-엔-1-일에 의해 예시된다. 이 용어에는 시스 및 트랜스 이성질

체 또는 이들 이성질체의 혼합물이 포함된다. C_x 알케닐은 x 개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 기를 지칭한다.

[0045] "알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 바람직하게는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 1개 및 바람직하게는 1 내지 2개의 아세틸렌계 ($-C\equiv C-$) 불포화의 부위를 갖는 직쇄형 또는 분지형 1가 히드록시알킬 기를 지칭한다. 이러한 알키닐 기의 예는 아세틸레닐 ($-C\equiv CH$), 및 프로파르길 ($-CH_2C\equiv CH$)을 포함한다. C_x 알키닐은 x 개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 기를 지칭한다.

[0046] "치환된 알킬"은 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노카르보닐, 아미노티오카르보닐, 아미노카르보닐아미노, 아미노티오카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 아릴티오, 치환된 아릴티오, 아릴아미노, 치환된 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 치환된 헤테로아릴아미노, 시클로알킬아미노, 치환된 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 치환된 헤테로시클릴아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 시아노, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 치환된 시클로알킬옥시, 시클로알킬티오, 치환된 시클로알킬티오, 구아니디노, 치환된 구아니디노, 할로, 히드록시, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 치환된 헤테로아릴티오, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 헤테로시클릴옥시, 치환된 헤테로시클릴옥시, 헤테로시클릴티오, 치환된 헤테로시클릴티오, 니트로, SO_3H , 치환된 술포닐, 술포닐옥시, 술포닐아미노, 티오아실, 티올, 알킬티오, 및 치환된 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개, 또는 더 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭하며, 여기서 상기 치환기는 본원에 정의된다.

[0047] "치환된 알케닐"은 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노카르보닐, 아미노티오카르보닐, 아미노카르보닐아미노, 아미노티오카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 아릴티오, 치환된 아릴티오, 아릴아미노, 치환된 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 치환된 헤테로아릴아미노, 시클로알킬아미노, 치환된 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 치환된 헤테로시클릴아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 시아노, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 치환된 시클로알킬옥시, 시클로알킬티오, 치환된 시클로알킬티오, 구아니디노, 치환된 구아니디노, 할로, 히드록시, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 치환된 헤테로아릴티오, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 헤테로시클릴옥시, 치환된 헤테로시클릴옥시, 헤테로시클릴티오, 치환된 헤테로시클릴티오, 니트로, SO_3H , 치환된 술포닐, 술포닐옥시, 술포닐아미노, 티오아실, 티올, 알킬티오, 및 치환된 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1 내지 3개의 치환기, 및 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기를 갖는 알케닐 기를 지칭하며, 여기서 상기 치환기는 본원에 정의되고, 단 임의의 히드록시 또는 티올 치환은 비닐 (불포화) 탄소 원자에 부착되지 않는다.

[0048] "치환된 알키닐"은 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노카르보닐, 아미노티오카르보닐, 아미노카르보닐아미노, 아미노티오카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 아릴티오, 치환된 아릴티오, 아릴아미노, 치환된 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 치환된 헤테로아릴아미노, 시클로알킬아미노, 치환된 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 치환된 헤테로시클릴아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 시아노, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 치환된 시클로알킬옥시, 시클로알킬티오, 치환된 시클로알킬티오, 구아니디노, 치환된 구아니디노, 할로, 히드록시, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 치환된 헤테로아릴티오, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 헤테로시클릴옥시, 치환된 헤테로시클릴옥시, 헤테로시클릴티오, 치환된 헤테로시클릴티오, 니트로, SO_3H , 치환된 술포닐, 술포닐옥시, 술포닐아미노, 티오아실, 티올, 알킬티오, 및 치환된 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1 내지 3개의 치환기, 및 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기를 갖는 알키닐 기를 지칭하며, 여기서 상기 치환기는 본원에 정의되고, 단 임의의 히드록실 또는 티올 치환은 아세틸렌계 탄소 원자에 부착되지 않는다.

[0049] "알콕시"는 기 $-O-$ 알킬을 지칭하며 여기서 알킬은 본원에 정의된다. 알콕시는, 예로서, 메톡시, 에톡시, n -프로폭시, 이소프로폭시, n -부톡시, t -부톡시, sec -부톡시, 및 n -펜톡시를 포함한다.

[0050] "치환된 알콕시"는 기 $-O-$ (치환된 알킬)을 지칭하며 여기서 치환된 알킬은 본원에 정의된다. $-O-$ (치환된 알킬)

중 바람직한 치환된 알킬 기는 할로겐화 알킬 기 및 특히 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸 등과 같은 할로겐화 메틸 기를 포함한다.

[0051] "아실"은 기 H-C(O)-, 알킬-C(O)-, 치환된 알킬-C(O)-, 알케닐-C(O)-, 치환된 알케닐-C(O)-, 알키닐-C(O)-, 치환된 알키닐-C(O)-, 시클로알킬-C(O)-, 치환된 시클로알킬-C(O)-, 아릴-C(O)-, 치환된 아릴-C(O)-, 헤테로아릴-C(O)-, 치환된 헤테로아릴-C(O)-, 헤테로시클릭-C(O)-, 및 치환된 헤테로시클릭-C(O)-를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다. 아실은 "아세틸" 기 CH₃C(O)-를 포함한다.

[0052] "아실아미노"는 기 -NR³⁰C(O)알킬, -NR³⁰C(O)치환된 알킬, -NR³⁰C(O)시클로알킬, -NR³⁰C(O)치환된 시클로알킬, -NR³⁰C(O)알케닐, -NR³⁰C(O)치환된 알케닐, -NR³⁰C(O)알콕시, -NR³⁰C(O)치환된 알콕시, -NR³⁰C(O)알키닐, -NR³⁰C(O)치환된 알키닐, -NR³⁰C(O)아릴, -NR³⁰C(O)치환된 아릴, -NR³⁰C(O)헤테로아릴, -NR³⁰C(O)치환된 헤테로아릴, -NR³⁰C(O)헤테로시클릭, 및 -NR³⁰C(O)치환된 헤테로시클릭을 지칭하며, 여기서 R³⁰이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬이고; 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0053] "아실옥시"는 기 알킬-C(O)O-, 치환된 알킬-C(O)O-, 알케닐-C(O)O-, 치환된 알케닐-C(O)O-, 알키닐-C(O)O-, 치환된 알키닐-C(O)O-, 아릴-C(O)O-, 치환된 아릴-C(O)O-, 시클로알킬-C(O)O-, 치환된 시클로알킬-C(O)O-, 헤테로아릴-C(O)O-, 치환된 헤테로아릴-C(O)O-, 헤테로시클릭-C(O)O-, 및 치환된 헤테로시클릭-C(O)O-를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0054] "아미노"는 기 -NH₂를 지칭한다.

[0055] "치환된 아미노"는 기 -NR³¹R³²를 지칭하며, 여기서 R³¹ 및 R³²는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 아릴아미노, 치환된 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 치환된 헤테로아릴아미노, 시클로알킬아미노, 치환된 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 치환된 헤테로시클릭아미노, 술폰아미노, 및 치환된 술폰아미노 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R³¹ 및 R³²는 그와 결합된 질소와 함께 임의로 연결되어 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하며, 단 R³¹ 및 R³²는 둘 다 수소가 아니고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다. R³¹이 수소이고 R³²가 알킬인 경우에, 치환된 아미노 기는 때때로 본원에서 알킬아미노로 지칭한다. R³¹ 및 R³²가 알킬인 경우에, 치환된 아미노 기는 때때로 본원에서 디알킬아미노로 지칭한다. 일치환된 아미노로 지칭하는 경우에, 그것은 R³¹ 또는 R³²가 수소이지만 둘 다는 아닌 것을 의미한다. 이치환된 아미노로 지칭하는 경우에, 그것은 R³¹도 R³²도 수소가 아닌 것을 의미한다.

[0056] "아미노카르보닐"은 기 -C(O)NR³³R³⁴를 지칭하며, 여기서 R³³ 및 R³⁴는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R³³ 및 R³⁴는 그와 결합된 질소와 함께 임의로 연결되어 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0063] "아미노술포닐아미노"는 기 $-NR^{30}-SO_2NR^{33}R^{34}$ 를 지칭하며, 여기서 R^{30} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬이고, R^{33} 및 R^{34} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{33} 및 R^{34} 는 그와 결합된 질소와 함께 임의로 연결되어 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0064] "아미디노"는 기 $-C(=NR^{35})NR^{33}R^{34}$ 를 지칭하며, 여기서 R^{33} , R^{34} , 및 R^{35} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{33} 및 R^{34} 는 그와 결합된 질소와 함께 임의로 연결되어 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0065] "아릴" 또는 "Ar"은 단일 고리 (예를 들어, 페닐 (Ph)) 또는 다중 축합된 고리 (예를 들어, 나프틸 또는 안트라닐)를 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자의 1가 방향족 카르보시클릭 기를 지칭하며, 축합된 고리는 방향족 (예를 들어, 2-벤젠사졸리논, 2H-1,4-벤젠사진-3(4H)-온-7-일, 등)일 수 있거나 아닐 수 있으며 단 부착 지점은 방향족 탄소 원자에 있다. 바람직한 아릴 기는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

[0066] "치환된 아릴"은 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노카르보닐, 아미노티오카르보닐, 아미노카르보닐아미노, 아미노티오카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 아릴티오, 치환된 아릴티오, 아릴아미노, 치환된 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 치환된 헤테로아릴아미노, 시클로알킬아미노, 치환된 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 치환된 헤테로시클로알킬아미노 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 시아노, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 치환된 시클로알킬옥시, 시클로알킬티오, 치환된 시클로알킬티오, 구아니디노, 치환된 구아니디노, 할로, 히드록시, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 치환된 헤테로아릴티오, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 헤테로시클릭옥시, 치환된 헤테로시클릭옥시, 헤테로시클릭티오, 치환된 헤테로시클릭티오, 니트로, SO_3H , 치환된 술포닐, 술포닐옥시, 술포닐아미노, 티오아실, 티올, 알킬티오, 및 치환된 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개, 또는 더 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기로 치환되는 아릴 기를 지칭하며, 여기서 상기 치환기는 본원에 정의된다.

[0067] "아릴옥시"는 기 $-O$ -아릴을 지칭하며, 여기서 아릴은 본원에 정의된 바와 같고, 예로서, 페녹시 및 나프톡시를 포함한다.

[0068] "치환된 아릴옥시"는 기 $-O$ -(치환된 아릴)을 지칭하며, 여기서 치환된 아릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0069] "아릴티오"는 기 $-S$ -아릴을 지칭하며, 여기서 아릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0070] "치환된 아릴티오"는 기 $-S$ -(치환된 아릴)을 지칭하며, 여기서 치환된 아릴은 본원에 정의된 바와 같다.

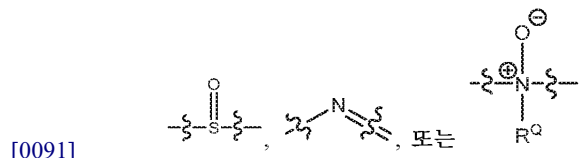
[0071] "아릴아미노"는 기 $-NR^{37}$ (아릴)을 지칭하며, 여기서 아릴은 본원에 정의된 바와 같고 R^{37} 은 수소, 알킬, 또는 치환된 알킬이다.

[0072] "치환된 아릴아미노"는 기 $-NR^{37}$ (치환된 아릴)을 지칭하며, 여기서 R^{37} 은 수소, 알킬, 또는 치환된 알킬이고 치환된 아릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0073] "카르보닐"은 $-C(=O)$ -와 동등한 2가 기 $-C(O)-$ 를 지칭한다.

- [0074] "카르복시" 또는 "카르복실"은 $-COOH$ 또는 그의 염을 지칭한다.
- [0075] "카르복실 에스테르" 또는 "카르복시 에스테르"는 기 $-C(O)O-$ 알킬, $-C(O)O-$ 치환된 알킬, $-C(O)O-$ 알케닐, $-C(O)O-$ 치환된 알케닐, $-C(O)O-$ 알키닐, $-C(O)O-$ 치환된 알키닐, $-C(O)O-$ 아릴, $-C(O)O-$ 치환된 아릴, $-C(O)O-$ 시클로알킬, $-C(O)O-$ 치환된 시클로알킬, $-C(O)O-$ 헤테로아릴, $-C(O)O-$ 치환된 헤테로아릴, $-C(O)O-$ 헤테로시클릭, 및 $-C(O)O-$ 치환된 헤테로시클릭을 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0076] "(카르복실 에스테르)아미노"는 기 $-NR^{30}-C(O)O-$ 알킬, $-NR^{30}-C(O)O-$ 치환된 알킬, $-NR^{30}-C(O)O-$ 알케닐, $-NR^{30}-C(O)O-$ 치환된 알케닐, $-NR^{30}-C(O)O-$ 알키닐, $-NR^{30}-C(O)O-$ 치환된 알키닐, $-NR^{30}-C(O)O-$ 아릴, $-NR^{30}-C(O)O-$ 치환된 아릴, $-NR^{30}-C(O)O-$ 시클로알킬, $-NR^{30}-C(O)O-$ 치환된 시클로알킬, $-NR^{30}-C(O)O-$ 헤테로아릴, $-NR^{30}-C(O)O-$ 치환된 헤테로아릴, $-NR^{30}-C(O)O-$ 헤테로시클릭, 및 $-NR^{30}-C(O)O-$ 치환된 헤테로시클릭을 지칭하며, 여기서 R^{30} 은 알킬 또는 수소이고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0077] "(카르복실 에스테르)옥시"는 기 $-O-C(O)O-$ 알킬, $-O-C(O)O-$ 치환된 알킬, $-O-C(O)O-$ 알케닐, $-O-C(O)O-$ 치환된 알케닐, $-O-C(O)O-$ 알키닐, $-O-C(O)O-$ 치환된 알키닐, $-O-C(O)O-$ 아릴, $-O-C(O)O-$ 치환된 아릴, $-O-C(O)O-$ 시클로알킬, $-O-C(O)O-$ 치환된 시클로알킬, $-O-C(O)O-$ 헤테로아릴, $-O-C(O)O-$ 치환된 헤테로아릴, $-O-C(O)O-$ 헤테로시클릭, 및 $-O-C(O)O-$ 치환된 헤테로시클릭을 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0078] "시아노"는 기 $-C\equiv N$ 을 지칭한다.
- [0079] "시클로알킬"은 단일, 또는 융합된, 가교된, 및 스피로 고리계를 포함하는 다중 시클릭 고리를 갖는, 3 내지 10 개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자, 및 더 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자의 포화 또는 불포화이지만 비방향족인 시클릭 알킬 기를 지칭한다. C_x 시클로알킬은 x개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 지칭한다. 적합한 시클로알킬 기의 예는, 예를 들어 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 1개 이상의 고리는 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭일 수 있으며 단 부착 지점은 비-방향족, 비-헤테로시클릭 고리 포화 카르보시클릭 고리를 통한 것이다. "치환된 시클로알킬"은 옥소, 티온, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노카르보닐, 아미노티오카르보닐, 아미노카르보닐아미노, 아미노티오카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 아릴티오, 치환된 아릴티오, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 시아노, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 치환된 시클로알킬옥시, 시클로알킬티오, 치환된 시클로알킬티오, 구아니디노, 치환된 구아니디노, 할로, 히드록시, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 치환된 헤테로아릴티오, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 헤테로시클릭옥시, 치환된 헤테로시클릭옥시, 헤테로시클릭티오, 치환된 헤테로시클릭티오, 니트로, SO_2H , 치환된 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 및 치환된 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개 또는 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 시클로알킬 기를 지칭하며, 여기서 상기 치환기는 본원에 정의된다.
- [0080] "시클로알킬옥시"는 $-O-$ 시클로알킬을 지칭한다.
- [0081] "치환된 시클로알킬옥시"는 $-O-$ (치환된 시클로알킬)을 지칭한다.
- [0082] "시클로알킬아미노"는 기 $-NR^{37}$ (시클로알킬)을 지칭하며, 여기서 R^{37} 은 수소, 알킬, 또는 치환된 알킬이다.
- [0083] "치환된 시클로알킬아미노"는 기 $-NR^{37}$ (치환된 시클로알킬)을 지칭하며, 여기서 R^{37} 은 수소, 알킬, 또는 치환된 알킬이고 치환된 시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

- [0084] "시클로알킬티오"는 -S-시클로알킬을 지칭한다.
- [0085] "치환된 시클로알킬티오"는 -S-(치환된 시클로알킬)을 지칭한다.
- [0086] "구아니디노"는 기 -NHC(=NH)NH₂를 지칭한다
- [0087] "치환된 구아니디노"는 -NR³⁶C(=NR³⁶)N(R³⁶)₂를 지칭하며, 여기서 각각의 R³⁶은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 공통 구아니디노 질소 원자에 부착된 2개의 R³⁶ 기는 그와 결합된 질소와 함께 임의로 연결되어 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 단 적어도 1개의 R³⁶은 수소가 아니고, 여기서 상기 치환기는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0088] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭하고 바람직하게는 플루오로 또는 클로로이다.
- [0089] "히드록시" 또는 "히드록실"은 기 -OH를 지칭한다.
- [0090] "헤테로알킬렌"은 알킬렌 기를 지칭하며 여기서 1개 이상의 탄소는 -O-, -S-, SO₂, -NR⁰-,



- [0092] 모이어티로 대체되고, 여기서 R⁰는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다. "치환된 헤테로알킬렌"은 치환된 알킬렌에 대해 개시된 치환기로부터 선택되는, 1 내지 3개의 치환기, 및 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기를 갖는 헤테로알킬렌 기를 지칭한다.
- [0093] "헤테로아릴"은 고리 내에 1 내지 10개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자의 방향족 기를 지칭한다. 이러한 헤테로아릴 기는 단일 고리 (예를 들어, 피리디닐 또는 푸릴) 또는 다중 축합된 고리 (예를 들어, 인돌리지닐 또는 벤조티에닐)를 가질 수 있으며, 여기서 축합된 고리는 방향족일 수 있거나 아닐 수 있고/거나 헤테로원자를 함유할 수 있거나 함유하지 않을 수 있으며 단 부착 지점은 방향족 헤테로아릴 기의 원자를 통한 것이다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)가 임의로 산화되어 N-옥시드 (N→O), 술폰닐, 또는 술폰닐 모이어티를 제공한다. 바람직한 헤테로아릴은 5 또는 6원 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐, 피롤릴, 티오펜닐, 및 푸라닐을 포함한다. 다른 바람직한 헤테로아릴은 인돌릴, 퀴놀리닐, 퀴놀로닐, 이소퀴놀리닐, 및 이소퀴놀로닐과 같은 9 또는 10원 헤테로아릴을 포함한다.
- [0094] "치환된 헤테로아릴"은 치환된 아릴에 대해 정의된 치환기의 동일한 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개, 또는 더 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기로 치환되는 헤테로아릴 기를 지칭한다.
- [0095] "헤테로아릴옥시"는 -O-헤테로아릴을 지칭한다.
- [0096] "치환된 헤테로아릴옥시"는 기 -O-(치환된 헤테로아릴)을 지칭한다.
- [0097] "헤테로아릴티오"는 기 -S-헤테로아릴을 지칭한다.
- [0098] "치환된 헤테로아릴티오"는 기 -S-(치환된 헤테로아릴)을 지칭한다.
- [0099] "헤테로아릴아미노"는 기 -NR³⁷(헤테로아릴)을 지칭하며, 여기서 R³⁷은 수소, 알킬, 또는 치환된 알킬이다.
- [0100] "치환된 헤테로아릴아미노"는 기 -NR³⁷(치환된 헤테로아릴)을 지칭하며, 여기서 R³⁷은 수소, 알킬, 또는 치환된 알킬이고 치환된 헤테로아릴은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0101] "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클릴"은 1 내지 10개의 고리 탄소

원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자, 및 더 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 질소, 황, 또는 산소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자, 및 더 바람직하게는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 포화이지만 방향족은 아닌 기를 지칭한다. C_x 헤테로시클로알킬은 고리 헤테로원자를 포함하는 x개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 헤테로사이클은 단일 고리 또는 융합된, 가교된, 및 스피로 고리계를 포함하는 다중 축합된 고리를 포괄한다. 융합된 고리계에서, 1개 이상의 고리는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있으며 단 부착 지점은 비-방향족 고리를 통한 것이다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릭 기의 질소 및/또는 황 원자(들)가 임의로 산화되어 N-옥시드, 술폰, 술폰닐 모이어티를 제공한다.

- [0102] "헤테로시클릴렌"은 1 내지 10개의 고리 탄소 원자 및 질소, 황, 또는 산소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 2가 포화 또는 부분 포화이지만 방향족은 아닌 기를 지칭한다. "치환된 헤테로시클릴렌"은 치환된 시클로알킬에 대해 정의된 바와 같은 1 내지 5개 또는 바람직하게는 1 내지 3개의 동일한 치환기로 치환된 헤테로시클릴렌 기를 지칭한다.
- [0103] "치환된 헤테로시클릭" 또는 "치환된 헤테로시클로알킬" 또는 "치환된 헤테로시클릴"은 치환된 시클로알킬에 대해 정의된 바와 같은 1 내지 5개 또는 바람직하게는 1 내지 3개의 동일한 치환기로 치환된 헤테로시클릭 기를 지칭한다.
- [0104] "헤테로시클릴옥시"는 기 -O-헤테로시클릴을 지칭한다.
- [0105] "치환된 헤테로시클릴옥시"는 기 -O-(치환된 헤테로시클릴)을 지칭한다.
- [0106] "헤테로시클릴티오"는 기 -S-헤테로시클릴을 지칭한다.
- [0107] "치환된 헤테로시클릴티오"는 기 -S-(치환된 헤테로시클릴)을 지칭한다.
- [0108] "헤테로시클릴아미노"는 기 -NR³⁷(헤테로시클릴)을 지칭하며, 여기서 R³⁷은 수소, 알킬, 또는 치환된 알킬이다.
- [0109] "치환된 헤테로시클릴아미노"는 기 -NR³⁷(치환된 헤테로시클릴)을 지칭하며, 여기서 R³⁷은 수소, 알킬, 또는 치환된 알킬이고 치환된 헤테로시클릴은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0110] 헤테로시클릴 및 헤테로아릴의 예는, 아제티딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디, 피라질, 피리미딜, 피리다질, 인돌리질, 이소인돌릴, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 퀴놀리지닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 프탈라지닐, 나프틸피리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페난트롤리닐, 이소티아졸릴, 페나지닐, 이속사졸릴, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 프탈리미딜, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티오펜, 벤조[b]티오펜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 (또한 티아모르폴리닐로도 지칭함), 1,1-디옥소티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라히드로푸라닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0111] "니트로"는 기 -NO₂를 지칭한다.
- [0112] "옥소"는 원자 (=O) 또는 (O)를 지칭한다.
- [0113] "스피로 고리계"는 고리 둘 다에 공통인 단일 고리 탄소 원자를 갖는 비시클릭 고리계를 지칭한다.
- [0114] "술폰닐"은 2가 기 -S(O)- 또는 -S(=O)-를 지칭한다.
- [0115] "술폰닐"은 2가 기 -S(O)₂- 또는 -S(=O)₂-를 지칭한다.
- [0116] "치환된 술폰닐"은 기 -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-OH, -SO₂-알케닐, -SO₂-치환된 알케닐, -SO₂-시클로알킬, -SO₂-치환된 시클로알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-치환된 아릴, -SO₂-헤테로아릴, -SO₂-치환된 헤테로아릴, -SO₂-헤테로시클릭, -SO₂-치환된 헤테로시클릭을 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다. 치환된 술폰닐은 메틸-SO₂-, 페닐-SO₂-, 및 4-메틸페닐-SO₂-와 같은 기를 포함한다. 치환된 알킬-SO₂- 상의 바람직한 치환된 알킬 기는 할로젠화 알킬 기

및 특히 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸 등과 같은 할로젠화 메틸 기를 포함한다.

- [0117] "치환된 숄피닐"은 기 -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-알케닐, -SO-치환된 알케닐, -SO-시클로알킬, -SO-치환된 시클로알킬, -SO-아릴, -SO-치환된 아릴, -SO-헤테로아릴, -SO-치환된 헤테로아릴, -SO-헤테로시클릭, -SO-치환된 헤테로시클릭을 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다. 치환된 숄피닐은 메틸-SO-, 페닐-SO-, 및 4-메틸페닐-SO-와 같은 기를 포함한다. 치환된 알킬-SO- 상의 바람직한 치환된 알킬 기는 할로젠화 알킬 기 및 특히 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸 등과 같은 할로젠화 메틸 기를 포함한다.
- [0118] "숄포닐옥시" 또는 "치환된 숄포닐옥시"는 기 -OSO₂-알킬, -OSO₂-치환된 알킬, -OSO₂-OH, -OSO₂-알케닐, -OSO₂-치환된 알케닐, -OSO₂-시클로알킬, -OSO₂-치환된 시클로알킬, -OSO₂-아릴, -OSO₂-치환된 아릴, -OSO₂-헤테로아릴, -OSO₂-치환된 헤테로아릴, -OSO₂-헤테로시클릭, -OSO₂-치환된 헤테로시클릭을 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0119] "숄포닐아미노"는 기 -NR³⁷ (치환된 숄포닐)을 지칭하며, 여기서 R³⁷은 수소, 알킬, 또는 치환된 알킬이고 치환된 숄포닐은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0120] "티오아실"은 기 H-C(S)-, 알킬-C(S)-, 치환된 알킬-C(S)-, 알케닐-C(S)-, 치환된 알케닐-C(S)-, 알키닐-C(S)-, 치환된 알키닐-C(S)-, 시클로알킬-C(S)-, 치환된 시클로알킬-C(S)-, 아릴-C(S)-, 치환된 아릴-C(S)-, 헤테로아릴-C(S)-, 치환된 헤테로아릴-C(S)-, 헤테로시클릭-C(S)-, 및 치환된 헤테로시클릭-C(S)-를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0121] "메르캡토" 또는 "티올"은 기 -SH를 지칭한다.
- [0122] "포르밀"은 기 -C(O)H를 지칭한다.
- [0123] "티오카르보닐"은 -C(=S)-와 동등한 2가 기 -C(S)-를 지칭한다.
- [0124] "티온"은 원자 (=S)를 지칭한다.
- [0125] "알킬티오"는 기 -S-알킬을 지칭하며 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0126] "치환된 알킬티오"는 기 -S-(치환된 알킬)을 지칭하며 여기서 치환된 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. -S-(치환된 알킬) 상의 바람직한 치환된 알킬 기는 할로젠화 알킬 기 및 특히 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸 등과 같은 할로젠화 메틸 기를 포함한다.
- [0127] "비닐"은 에틸렌으로부터 유도된, 불포화 탄화수소 라디칼 -CH=CH₂를 지칭한다.
- [0128] 명세서 전반에 걸쳐 사용된 바와 같은 용어 "임의적인" 또는 "임의로"는 이어서 기재되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있지만 반드시 발생할 필요는 없고, 기재가 사건 또는 상황이 발생하는 경우에 및 그것이 발생하지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "질소 원자가 임의로 산화되어 N-옥시드 (N→O) 모이여티를 제공한다"는 질소 원자가 산화될 수 있지만 반드시 산화될 필요는 없고, 기재가 질소 원자가 산화되지 않는 상황 및 질소 원자가 산화되는 상황을 포함하는 것을 의미한다.
- [0129] 용어 "임의로 치환된"은 치환된 또는 비치환된 기를 지칭한다. 치환된 기는, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기와 같은 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 치환기가 본원에 제공된 관능기로부터 선택된다. 보다 바람직한 특정 실시양태에서, 치환기는 옥소, 할로, -CN, NO₂, -CO₂R¹⁰⁰, -OR¹⁰⁰, -SR¹⁰⁰, -SOR¹⁰⁰, -SO₂R¹⁰⁰, -NR^{101,102}R¹⁰², -CONR^{101,102}R¹⁰², -SO₂NR^{101,102}R¹⁰², C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, -CR¹⁰⁰=C(R¹⁰⁰)₂, -CCR¹⁰⁰, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클릭, C₆-C₁₄ 아릴 및 C₅-C₁₂ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 R¹⁰⁰은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬; C₃-C₁₂ 시클로알킬; C₄-C₁₀ 헤테로시클릭; C₆-C₁₄ 아릴; 또는 C₂-C₁₂ 헤테로아릴이고; 여기서

각각의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 임의로 1-3개의 할로, 1-3 C₁-C₆ 알킬, 1-3 C₁-C₆개의 할로알킬 또는 1-3 C₁-C₆ 알콕시 기로 치환된다. 보다 바람직하게는, 치환기는 클로로, 플루오로, -OCH₃, 메틸, 에틸, 이소-프로필, 시클로프로필, -OCF₃, -CF₃ 및 -OCHF₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0130] R¹⁰¹ 및 R¹⁰²는 독립적으로 수소; -CO₂H 또는 그의 에스테르로 임의로 치환된 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 옥소, -CR¹⁰³=C(R¹⁰³)₂, -CCR, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₃-C₁₀ 헤테로시클릴, C₆-C₁₄ 아릴, 또는 C₂-C₁₂ 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 R¹⁰³은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬; C₃-C₁₂ 시클로알킬; C₄-C₁₀ 헤테로시클릴; C₆-C₁₄ 아릴; 또는 C₂-C₁₂ 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 1-3개의 알킬 기 또는 1-3개의 할로 기로 임의로 치환되거나, 또는 R¹⁰¹ 및 R¹⁰²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5-7원 헤테로사이클을 형성한다.

[0131] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 명확하게 정의되지 않은 치환기의 명명법은 관능기의 말단 부분을 명명하고, 이어서 부착 지점을 따라 인접 관능기를 명명함으로써 도달된다. 예를 들어, 치환기 "알콕시카르보닐알킬"은 기 (알콕시)-C(O)-(알킬)-을 지칭한다.

[0132] 상기 정의된 모든 치환된 기에서, 추가의 치환기를 갖는 치환기를 그 자체로 정의함으로써 도달되는 중합체 (예를 들어, 그 자체가 치환된 아릴 기로 치환된 치환기로서 치환된 아릴 기를 갖는 치환된 아릴, 등)는 본원에 포함되는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해된다. 이러한 경우에, 이러한 치환기의 최대 수는 3개이다. 즉, 각각의 상기 정의는, 예를 들어 치환된 아릴 기가 -치환된 아릴-(치환된 아릴)-치환된 아릴로 제한되는 제한에 의해 제약된다.

[0133] 치환된 모이어티의 일부 실시양태에서, 모이어티는, 추가의 기로 또한 치환될 수 있는 기로 치환되지만, 이 추가의 기는 추가적으로 치환될 수 없다. 예를 들어, "치환된 알킬"의 일부 실시양태에서, 알킬 모이어티는 추가로 치환될 수 있는 기 (예를 들어, 치환된 알콕시, 치환된 아미노, 치환된 아릴, 치환된 아릴옥시, 치환된 아릴티오, 치환된 아릴아미노, 치환된 헤테로아릴아미노, 치환된 시클로알킬아미노, 치환된 헤테로시클릴아미노, 치환된 시클로알킬, 치환된 시클로알킬옥시, 치환된 시클로알킬티오, 치환된 구아니디노, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴티오, 치환된 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릴옥시, 치환된 헤테로시클릴티오, 치환된 술포닐, 치환된 알킬티오)로 치환되지만, 알킬 모이어티 상의 치환된 알콕시, 치환된 아미노, 치환된 아릴, 치환된 아릴옥시, 치환된 아릴티오, 치환된 아릴아미노, 치환된 헤테로아릴아미노, 치환된 시클로알킬아미노, 치환된 헤테로시클릴아미노, 치환된 시클로알킬, 치환된 시클로알킬옥시, 치환된 시클로알킬티오, 치환된 구아니디노, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴티오, 치환된 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릴옥시, 치환된 헤테로시클릴티오, 치환된 술포닐 또는 치환된 알킬티오는 그 자체가 추가로 치환되는 모이어티로 치환되지 않는다. "치환된 알킬"이 예로서 제공되지만, 이러한 실시양태는 본원에 기재된 각각의 치환된 모이어티를 위한 것으로 의도된다.

[0134] 치환된 모이어티의 일부 실시양태에서, 모이어티는 추가로 치환되지 않은 기로 치환된다. 따라서, 일부 실시양태에서, "치환된 알킬"은 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 아미노티오카르보닐, 아미노카르보닐아미노, 아미노티오카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 시클로알킬티오, 구아니디노, 할로, 히드록시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릭, 헤테로시클릴옥시, 헤테로시클릴티오, 니트로, SO₃H, 술포닐옥시, 술포닐아미노, 티오아실, 티올, 및 알킬티오로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의, 및 일부 측면에서 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5개의 모이어티로 치환된 알킬 모이어티이다. "치환된 알킬"이 예로서 제공되지만, 이러한 실시양태는 본원에 기재된 각각의 치환된 모이어티를 위한 것으로 의도된다.

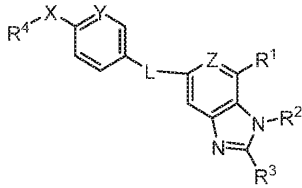
[0135] 상기 정의는 허용될 수 없는 치환 패턴 (예를 들어, 4개의 플루오로 기로 치환된 메틸)을 포함하는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해된다. 이러한 허용될 수 없는 치환 패턴은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다.

[0136] 명확성을 위해 개별 실시양태의 맥락에서 기재된 본 발명의 특정 특색은 단일 실시양태에서 조합으로 또한 제공될 수 있는 것으로 인지된다. 반대로, 간결성을 위해 단일 실시양태의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특색

은 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 또한 제공될 수 있다. 가변기에 의해 나타내어지는 화학적 기에 관한 실시양태의 모든 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 포괄되고, 각각의 및 모든 조합이 개별적으로 및 명확하게 개시된 것과 같이, 이러한 조합이 안정한 화합물 (즉 단리되고, 특징화되고, 생물학적 활성에 대해 시험될 수 있는 화합물)인 화합물을 포괄하는 정도까지 본원에 개시된다. 또한, 이러한 가변기를 기재한 실시양태에 열거된 화학적 기의 모든 하위조합은 본 발명에 의해 또한 구체적으로 포괄되고, 화학적 기의 각각의 및 모든 이러한 하위조합이 개별적으로 및 명확하게 본원에 개시된 바와 같이 본원에 개시된다.

[0137] 화합물

[0138] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 N-옥시드, 또는 그의 각각의 동위원소이성질체, 또는 상기의 각각의 전구약물, 또는 상기의 입체이성질체, 또는 상기의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 상기의 각각의 용매화물이 제공되고:



(I)

[0139]

[0140] 여기서:

[0141] L은 -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO₂-, 또는 -SO₂-NH-이고;

[0142] R¹은 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 4-10원 헤테로사이클, C(O)NR⁶R⁷, S(O)₂NR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, 또는 NR⁶SO₂R⁷, 또는 C(O)OR⁶이고;

[0143] R²는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이고;

[0144] R³은 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, OR⁶, 또는 NR⁶R⁷이거나; 또는

[0145] R² 및 R³은 개재 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 바람직하게는 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0146] R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 바람직하게는 C₁-C₃ 할로알킬, 예컨대 CF₃ 또는 CF₂Cl, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐이고;

[0147] X는 O 또는 S이고;

[0148] Y는 CH, C-(C₁-C₂ 알킬), 또는 C-할로 또는 N이고;

[0149] Z는 CR⁵ 또는 N이고;

[0150] R⁵는 H 또는 할로겐이고;

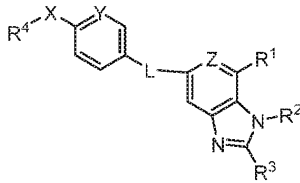
[0151] R⁶은 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이고;

[0152] R^7 은 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는

[0153] R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께 임의로 치환된 4-7원 헤테로사이클을 형성하고,

[0154] 단 화합물은 (i) 1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산, 5-[[[4-메톡시페닐]술포닐]아미노]-1-메틸- 또는 (ii) 1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산, 5-[[[4-에톡시페닐]술포닐]아미노]-1-메틸- 이외의 것이다.

[0155] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-i)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 N-옥시드, 또는 그의 각각의 동위원소 이성질체, 또는 상기의 각각의 전구약물, 또는 상기의 입체이성질체, 또는 상기의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 상기의 각각의 용매화물이 제공되고:



(I-i)

[0156]

[0157] 여기서:

[0158] L 은 $-NH-CO-$, $-CO-NH-$, 또는 $-NH-SO_2-$ 이고;

[0159] R^1 은 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 4-10원 헤테로사이클, $C(O)NR^6R^7$, $S(O)_2NR^6R^7$, NR^6COR^7 , 또는 $NR^6SO_2R^7$, 또는 $C(O)OR^6$ 이고;

[0160] R^2 은 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이고;

[0161] R^3 은 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, OR^6 , 또는 NR^6R^7 이거나; 또는

[0162] R^2 및 R^3 은 개재 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 바람직하게는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0163] R^4 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 C_1-C_3 할로알킬, 예컨대 CF_3 또는 CF_2Cl , 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이고;

[0164] X 는 O 또는 S이고;

[0165] Y 는 CH, $C-(C_1-C_2)$ 알킬), 또는 C -할로 또는 N이고;

[0166] Z 는 CR^5 또는 N이고;

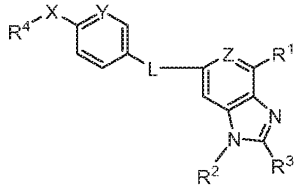
[0167] R^5 는 H 또는 할로겐이고;

[0168] R^6 은 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이고;

[0169] R^7 은 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는

[0170] R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께 임의로 치환된 4-7원 헤테로사이클을 형성한다.

[0171] 또한 화학식 (I-a)의 화합물이 본원에 제공되고:

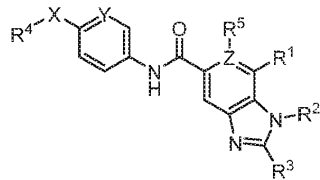


(Ia)

[0172]

[0173] 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z, 및 L은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0174] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IA)의 화합물이다:

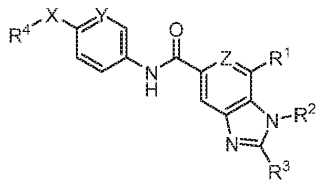


(IA)

[0175]

[0176] Z가 N인 경우에, R^5 가 부재하는 것으로 이해된다. 유사하게, R^5 가 존재하는 경우에, Z가 CR^5 이도록 R^5 가 아릴 고리 내의 탄소 원자에 결합되는 것으로 이해된다.

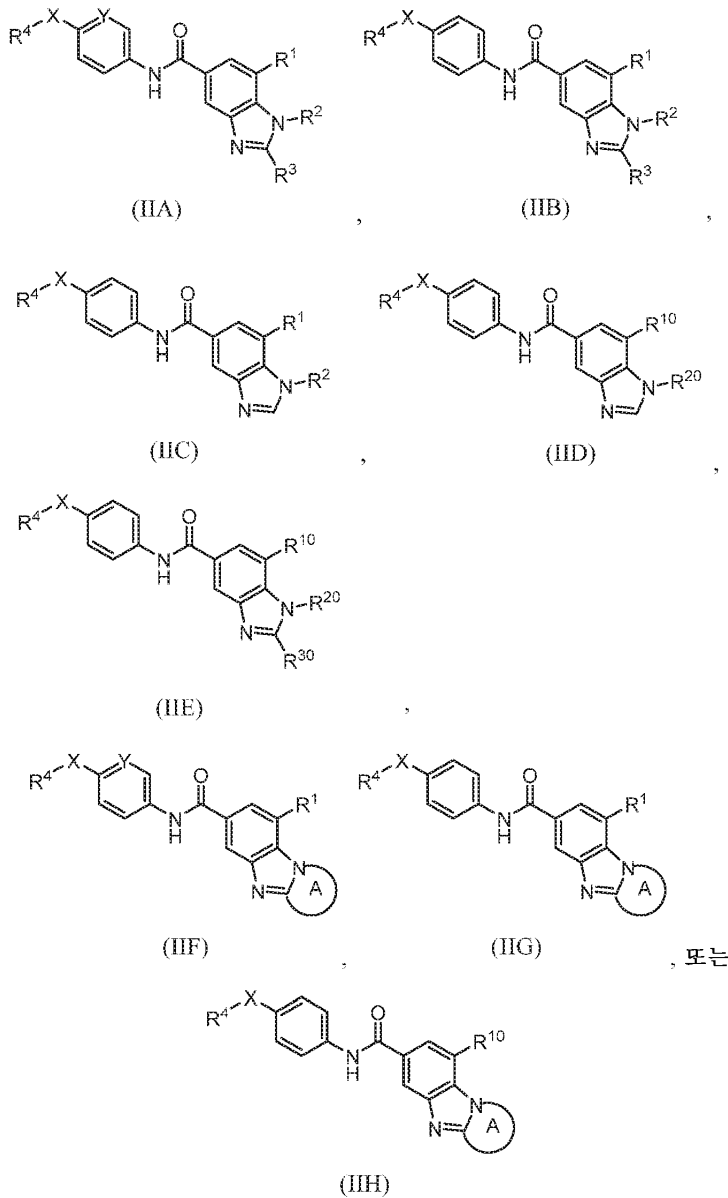
[0177] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IA-1)의 화합물이다:



(IA-1)

[0178]

[0179] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIA)-(IIH)로부터 선택되고:



[0180]

[0181] 여기서 R^{10} 은 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고, 바람직하게는 헤테로아릴 모이어티가 2개 이하의 고리 질소 원자를 갖고;

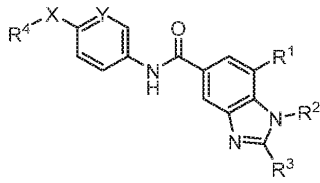
[0182] R^{20} 은 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_4 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬이고, 바람직하게는 R^{20} 은 메틸, 임의로 치환된 이소프로필, 또는 시클로프로필이고;

[0183] R^{30} 은 H, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_4 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬, 바람직하게는 임의로 치환된 시클로프로필이고;

[0184] 고리 A는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬이고;

[0185] 나머지 가변기는 본원에 정의된 바와 같다.

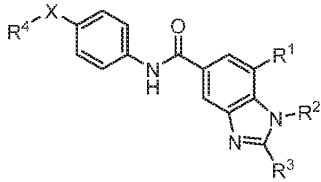
[0186] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIA)의 화합물이다:



(IIA)

[0187]

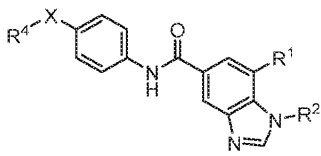
[0188] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIB)의 화합물이다:



(IIB)

[0189]

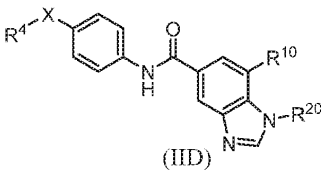
[0190] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIC)의 화합물이다:



(IIC)

[0191]

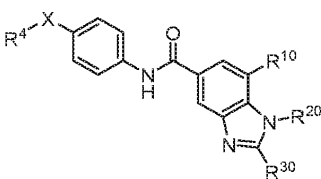
[0192] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IID)의 화합물이다:



(IID)

[0193]

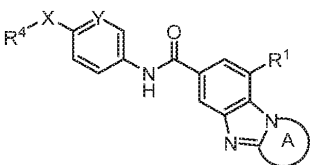
[0194] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIE)의 화합물이다:



(IIE)

[0195]

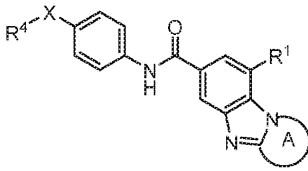
[0196] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (IIF)의 화합물이다:



(IIF)

[0197]

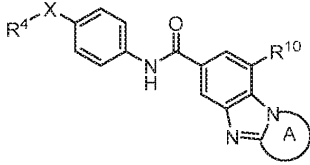
[0198] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (IIG)의 화합물이다:



(IIg)

[0199]

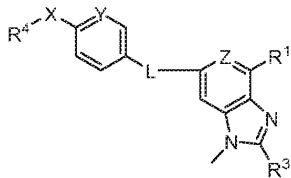
[0200] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (IIH)의 화합물이다:



(IIH)

[0201]

[0202] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물이고:

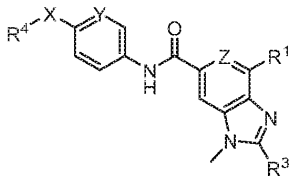


(Ib)

[0203]

[0204] 여기서 나머지 가변기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0205] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (Ic)의 화합물이고:

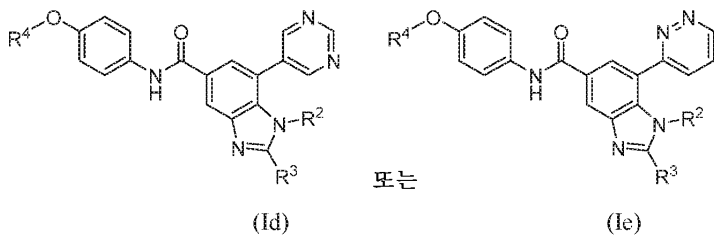


(Ic)

[0206]

[0207] 여기서 나머지 가변기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0208] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (Id) 또는 (Ie)의 화합물이고:



(Id)

(Ie)

[0209]

[0210] 여기서 나머지 가변기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0211] 일부 실시양태에서, L은 -NH-CO-이다. 일부 실시양태에서, L은 -CO-NH-이다. 일부 실시양태에서, L은 -NH-SO₂-이다. 일부 실시양태에서, L은 -SO₂-NH-이다.

[0212] 일부 실시양태에서, R¹은 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 임의로 치환된 5-10원 헤테

로아틸이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 4-10원 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $C(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $S(O)_2NR^6R^7$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 NR^6COR^7 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $NR^6SO_2R^7$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $C(O)OR^6$ 이다.

[0213] 일부 실시양태에서, R^2 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로알킬알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 헤테로아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아틸이다.

[0214] 일부 실시양태에서, R^3 은 H이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아틸이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아틸이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 헤테로아틸이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 5-10원 헤테로아틸이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 할로겐, 히드록실, 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, C_6-C_{10} 아틸, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아틸이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 OR^6 이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 NR^6R^7 이다.

[0215] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 개재 원자와 함께 시클로알킬인 고리 A를 형성한다. 개재 원자와 함께 시클로알킬인 고리 A를 형성하는 R^2 및 R^3 은 R^2 에 부착된 질소 원자를 포함하지 않는 것으로 이해된다. 오히려, R^2 에 부착된 질소 원자 이외의 추가의 헤테로원자는 고리 A를 구성하지 않는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 개재 원자와 함께 헤테로시클로알킬인 고리 A를 형성한다. 개재 원자와 함께 헤테로시클로알킬인 고리 A를 형성하는 R^2 및 R^3 은 R^2 에 부착된 질소 원자를 포함하는 것으로 이해된다. 또한 R^2 에 부착된 질소 원자에 추가로, 추가의 헤테로원자가 고리 A를 구성할 수 있는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 개재 원자와 함께 헤테로시클로알킬인 고리 A를 형성하고, R^2 에 부착된 질소 원자 이외의 임의의 헤테로원자를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 개재 원자와 함께 헤테로시클로알킬인 고리 A를 형성하고, R^2 에 부착된 질소 원자뿐만 아니라 추가의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 개재 원자와 함께 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬인 고리 A를 형성한다. 적합한 시클로알킬 치환기는, 비제한적으로 1-3개의 할로, 바람직하게는 플루오로 원자로 치환된 C_1-C_6 알킬, 히드록시 C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 개재 원자와 함께 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬인 고리 A를 형성한다. 적합한 헤테로시클로알킬 치환기는, 비제한적으로 1-3개의 할로, 바람직하게는 플루오로 원자로 치환된 C_1-C_6 알킬, 히드록시 C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알킬을 포함한다.

[0216] 일부 실시양태에서, R^4 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 CF_3 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 CF_2Cl 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 임의로 치환된 C_2-

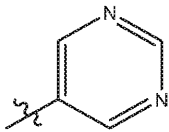
C₆ 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 임의로 치환된 C₂-C₆ 알킬닐이다.

- [0217] 일부 실시양태에서, X는 O이다. 일부 실시양태에서, X는 S이다.
- [0218] 일부 실시양태에서, Y는 CH이다. 일부 실시양태에서, Y는 C-(C₁-C₂ 알킬)이다. 일부 실시양태에서, Y는 C-할로이다. 일부 실시양태에서, Y는 N이다.
- [0219] 일부 실시양태에서, Z는 CR⁵이다. 일부 실시양태에서, Z는 N이다.
- [0220] 일부 실시양태에서, R⁵는 H이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 할로젠이다.
- [0221] 일부 실시양태에서, R⁶은 H이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 할로젠, 히드록실, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5-10원 헤테로아릴이다.
- [0222] 일부 실시양태에서, R⁷은 H이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 할로젠, 히드록실, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5-10원 헤테로아릴이다.
- [0223] 일부 실시양태에서, R⁶은 H이고; R⁷은 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이다.
- [0224] 일부 실시양태에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 질소와 함께 임의로 치환된 4-7원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시양태에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 질소와 함께 할로젠, 히드록실, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4-7원 헤테로사이클을 형성한다.
- [0225] 일부 실시양태에서, R¹⁰은 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 모이어티는 2개 이하의 고리 질소 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다.
- [0226] 일부 실시양태에서, R²⁰은 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²⁰은 임의로 치환된 C₃-C₄ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R²⁰은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R²⁰은 임의로 치환된 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R²⁰은 시클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R²⁰은 할로젠, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), 및 -C(O)NH(C₃-C₆ 시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬, C₃-C₄ 시클로알킬, 또는 4-6원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³⁰은 H이다. 일부 실시양태에서, R³⁰은 임의로

치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³⁰은 임의로 치환된 C₃-C₄ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³⁰은 임의로 치환된 시클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R³⁰은 할로젠, 히드록실, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬, C₃-C₄ 시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬이다.

[0227] 일부 실시양태에서, R¹은 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 2개 이하의 고리 질소 원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 2개의 고리 질소 원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 1개의 고리 질소 원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 3개의 고리 질소 원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 피리미디닐이다. 일부 실시양태에서, R¹은 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 피리달이다. 일부 실시양태에서, R¹은 트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 이미다졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 피리다지닐이다. 일부 실시양태에서, R¹은 1개의 고리 질소 원자 및 1개의 고리 황 원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 1개의 고리 질소 원자 및 1개의 고리 산소 원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 티아졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 옥사졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 이소티아졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 이속사졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 1개의 고리 질소 원자를 함유하는 4-5원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 1-2개의 옥소 기에 의해 임의로 치환된 4-5원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 아제티디닐이다. 일부 실시양태에서, R¹은 피롤리디닐이다. 이들 실시양태 중 임의의 것에서, R¹은 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 일부 변형에서, R¹은 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알킬, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-2개의 치환기에 의해 치환된다. 일부 변형에서, R¹은 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알킬, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 치환된다. 일부 변형에서, R¹은 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 히드록실, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 치환된다.

[0228] 일부 실시양태에서, R¹은

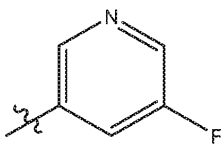


[0229]

이다.

[0230]

일부 실시양태에서, R¹은

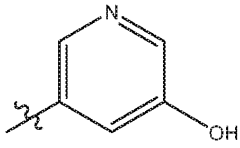


[0232]

이다.

[0233]

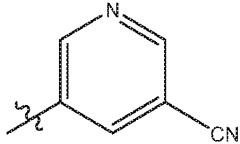
[0234] 일부 실시양태에서, R¹은



[0235]

[0236] 이다.

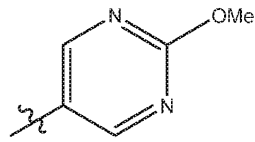
[0237] 일부 실시양태에서, R¹은



[0238]

[0239] 이다.

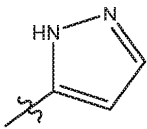
[0240] 일부 실시양태에서, R¹은



[0241]

[0242] 이다.

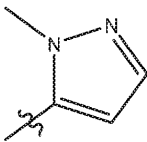
[0243] 일부 실시양태에서, R¹은



[0244]

[0245] 이다.

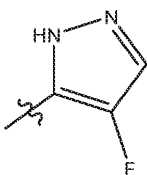
[0246] 일부 실시양태에서, R¹은



[0247]

[0248] 이다.

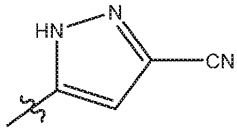
[0249] 일부 실시양태에서, R¹은



[0250]

[0251] 이다.

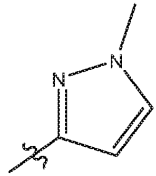
[0252] 일부 실시양태에서, R¹은



[0253]

[0254] 이다.

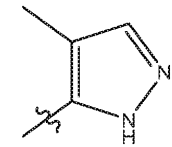
[0255] 일부 실시양태에서, R¹은



[0256]

[0257] 이다.

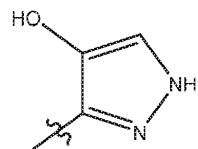
[0258] 일부 실시양태에서, R¹은



[0259]

[0260] 이다.

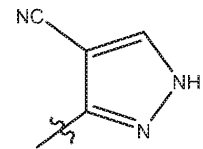
[0261] 일부 실시양태에서, R¹은



[0262]

[0263] 이다.

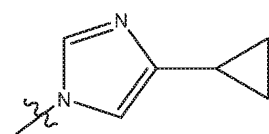
[0264] 일부 실시양태에서, R¹은



[0265]

[0266] 이다.

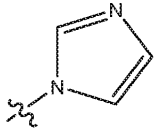
[0267] 일부 실시양태에서, R¹은



[0268]

[0269] 이다.

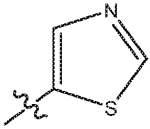
[0270] 일부 실시양태에서, R¹은



[0271]

[0272] 이다.

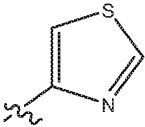
[0273] 일부 실시양태에서, R¹은



[0274]

[0275] 이다.

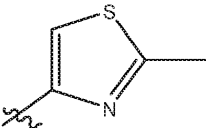
[0276] 일부 실시양태에서, R¹은



[0277]

[0278] 이다.

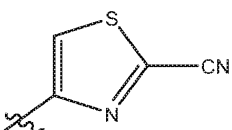
[0279] 일부 실시양태에서, R¹은



[0280]

[0281] 이다.

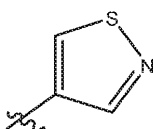
[0282] 일부 실시양태에서, R¹은



[0283]

[0284] 이다.

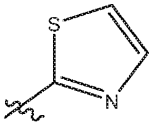
[0285] 일부 실시양태에서, R¹은



[0286]

[0287] 이다.

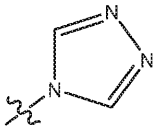
[0288] 일부 실시양태에서, R¹은



[0289]

[0290] 이다.

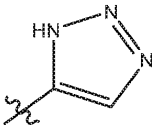
[0291] 일부 실시양태에서, R¹은



[0292]

[0293] 이다.

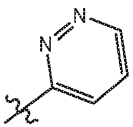
[0294] 일부 실시양태에서, R¹은



[0295]

[0296] 이다.

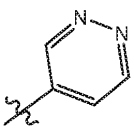
[0297] 일부 실시양태에서, R¹은



[0298]

[0299] 이다.

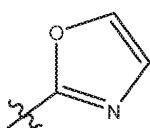
[0300] 일부 실시양태에서, R¹은



[0301]

[0302] 이다.

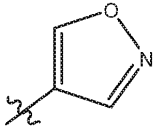
[0303] 일부 실시양태에서, R¹은



[0304]

[0305] 이다.

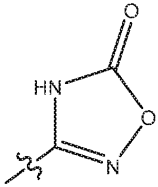
[0306] 일부 실시양태에서, R¹은



[0307]

[0308] 이다.

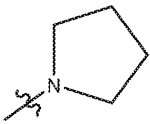
[0309] 일부 실시양태에서, R¹은



[0310]

[0311] 이다.

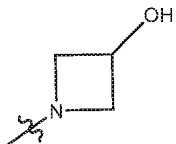
[0312] 일부 실시양태에서, R¹은



[0313]

[0314] 이다.

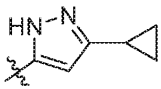
[0315] 일부 실시양태에서, R¹은



[0316]

[0317] 이다.

[0318] 일부 실시양태에서, R¹은



[0319]

[0320] 이다.

[0321] 일부 실시양태에서, R¹은



[0322]

[0323] 이다.

[0324] 일부 실시양태에서, R¹은 -CONHR⁷이고, 여기서 R⁷은 H, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0325] 일부 실시양태에서, R¹은 -CONH(C₃-C₆ 시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -CONH(C₃-C₅ 시클로알킬)이다.

일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_4 \text{ 시클로알킬})$ 이다.

[0326] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{CONH}(\text{시클로프로필})$ 이다.

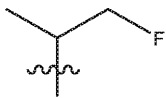
[0327] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{CONH}_2$ 이다.

[0328] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{CON}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 또는 $-\text{CON}(\text{H})(\text{C}_2\text{H}_5)$ 이다.

[0329] 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 부틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 3급 부틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 n-펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, 또는 sec-이소펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_4$ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로부틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 질소, 황, 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 테트라히드로푸라닐이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 테트라히드로피라닐이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 티에타닐이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 피롤리디닐이다. 이들 실시양태 중 임의의 것에서, R^2 는 할로젠, 히드록실, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ 시클로알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 일부 변형에서, R^2 는 할로젠, 히드록실, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_5$ 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ 시클로알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 치환된다. 일부 변형에서, R^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록실, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 옥세타닐, 시아노, 옥소, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{시클로프로필})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{시클로부틸})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{시클로펜틸})$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{시클로헥실})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 치환된다.

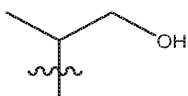
[0330] 일부 실시양태에서, R^2 는 H이다.

[0331] 일부 실시양태에서, R^2 는



[0332] 이다.

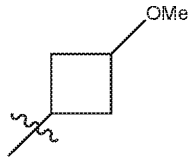
[0334] 일부 실시양태에서, R^2 는



[0335] 이다.

[0336] 이다.

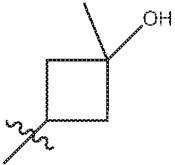
[0337] 일부 실시양태에서, R²는



[0338]

[0339] 이다.

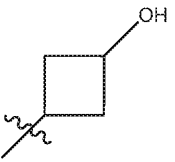
[0340] 일부 실시양태에서, R²는



[0341]

[0342] 이다.

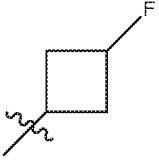
[0343] 일부 실시양태에서, R²는



[0344]

[0345] 이다.

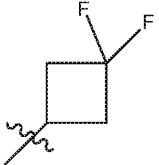
[0346] 일부 실시양태에서, R²는



[0347]

[0348] 이다.

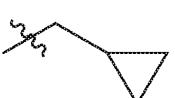
[0349] 일부 실시양태에서, R²는



[0350]

[0351] 이다.

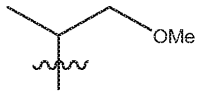
[0352] 일부 실시양태에서, R²는



[0353]

[0354] 이다.

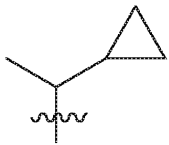
[0355] 일부 실시양태에서, R²는



[0356]

[0357] 이다.

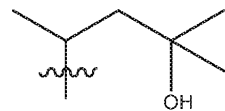
[0358] 일부 실시양태에서, R²는



[0359]

[0360] 이다.

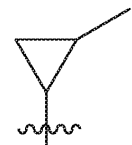
[0361] 일부 실시양태에서, R²는



[0362]

[0363] 이다.

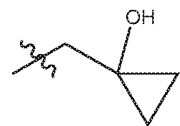
[0364] 일부 실시양태에서, R²는



[0365]

[0366] 이다.

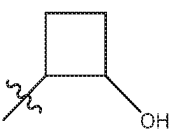
[0367] 일부 실시양태에서, R²는



[0368]

[0369] 이다.

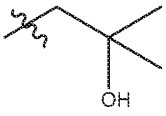
[0370] 일부 실시양태에서, R²는



[0371]

[0372] 이다.

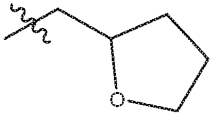
[0373] 일부 실시양태에서, R²는



[0374]

[0375] 이다.

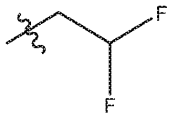
[0376] 일부 실시양태에서, R²는



[0377]

[0378] 이다.

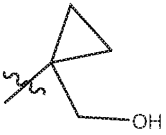
[0379] 일부 실시양태에서, R²는



[0380]

[0381] 이다.

[0382] 일부 실시양태에서, R²는



[0383]

[0384] 이다.

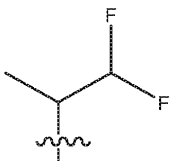
[0385] 일부 실시양태에서, R²는



[0386]

[0387] 이다.

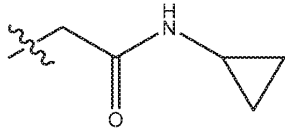
[0388] 일부 실시양태에서, R²는



[0389]

[0390] 이다.

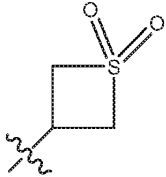
[0391] 일부 실시양태에서, R²는



[0392]

[0393] 이다.

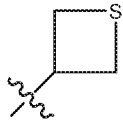
[0394] 일부 실시양태에서, R²는



[0395]

[0396] 이다.

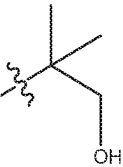
[0397] 일부 실시양태에서, R²는



[0398]

[0399] 이다.

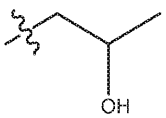
[0400] 일부 실시양태에서, R²는



[0401]

[0402] 이다.

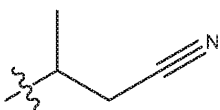
[0403] 일부 실시양태에서, R²는



[0404]

[0405] 이다.

[0406] 일부 실시양태에서, R²는



[0407]

[0408] 이다.

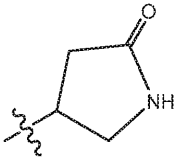
[0409] 일부 실시양태에서, R²는



[0410]

[0411] 이다.

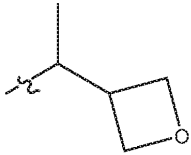
[0412] 일부 실시양태에서, R²는



[0413]

[0414] 이다.

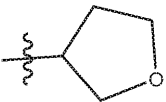
[0415] 일부 실시양태에서, R²는



[0416]

[0417] 이다.

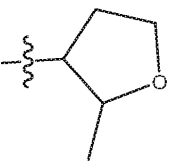
[0418] 일부 실시양태에서, R²는



[0419]

[0420] 이다.

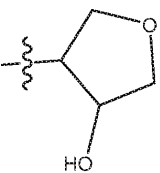
[0421] 일부 실시양태에서, R²는



[0422]

[0423] 이다.

[0424] 일부 실시양태에서, R²는



[0425]

[0426] 이다.

[0427] 일부 실시양태에서, R^2 는

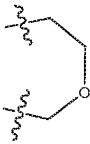


[0428]

[0429] 이다.

[0430] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 개재 원자와 함께 임의로 치환된 5- 내지 6원 헤테로시클로알킬인 고리 A를 형성한다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_1-C_6 알킬, 히드록실, C_1-C_6 알킬-OH, $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬), 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 일부 변형에서, 고리 A는 C_1-C_3 알킬, 히드록실, C_1-C_3 알킬-OH, $-C(O)(C_1-C_3$ 알킬), 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 치환된다. 일부 변형에서, 고리 A는 메틸, 에틸, 히드록실, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2-OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 치환된다.

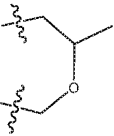
[0431] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 함께



[0432]

[0433] 을 형성한다.

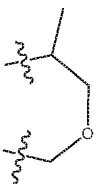
[0434] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 함께



[0435]

[0436] 을 형성한다.

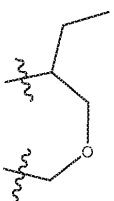
[0437] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 함께



[0438]

[0439] 을 형성한다.

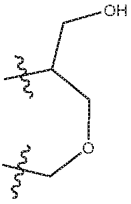
[0440] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 함께



[0441]

[0442] 을 형성한다.

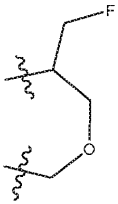
[0443] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0444]

[0445] 을 형성한다.

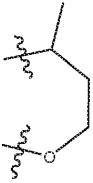
[0446] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0447]

[0448] 을 형성한다.

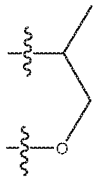
[0449] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0450]

[0451] 을 형성한다.

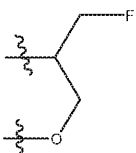
[0452] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0453]

[0454] 을 형성한다.

[0455] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0456]

[0457] 을 형성한다.

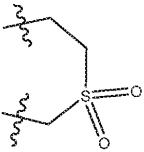
[0458] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0459]

[0460] 을 형성한다.

[0461] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0462]

[0463] 을 형성한다.

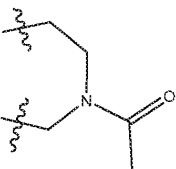
[0464] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0465]

[0466] 을 형성한다.

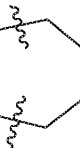
[0467] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0468]

[0469] 을 형성한다.

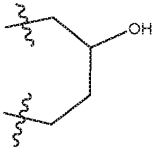
[0470] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0471]

[0472] 을 형성한다.

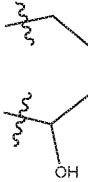
[0473] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0474]

[0475] 을 형성한다.

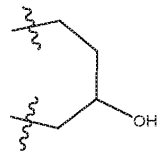
[0476] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0477]

[0478] 을 형성한다.

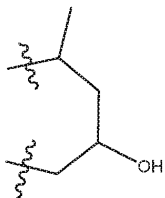
[0479] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0480]

[0481] 을 형성한다.

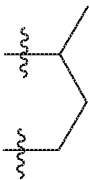
[0482] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0483]

[0484] 을 형성한다.

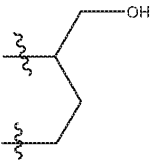
[0485] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0486]

[0487] 을 형성한다.

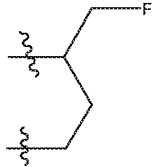
[0488] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 함께



[0489]

을 형성한다.

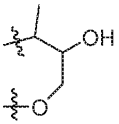
[0491] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 함께



[0492]

을 형성한다.

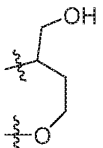
[0494] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 함께



[0495]

을 형성한다.

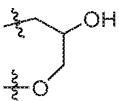
[0497] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 함께



[0498]

을 형성한다.

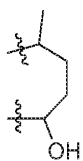
[0500] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 함께



[0501]

을 형성한다.

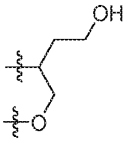
[0503] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 함께



[0504]

을 형성한다.

[0506] 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 함께



[0507]

[0508] 을 형성한다.

[0509] 일부 실시양태에서, R³은 H이다. 일부 실시양태에서, R³은 할로젠, 히드록실, 및 -O(C₁-C₆ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R³은 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R³은 디플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서, R³은 히드록시에틸이다. 일부 실시양태에서, R³은 -CH₂CH₂OH이다. 일부 실시양태에서, R³은 -C(Me)₂OH이다. 일부 실시양태에서, R³은 -CH(Me)OH이다. 일부 실시양태에서, R³은 메톡시메틸이다. 일부 실시양태에서, R³은 히드록시메틸이다. 일부 실시양태에서, R³은 C₃-C₆ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 시클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R³은 시클로부틸이다. 일부 실시양태에서, R³은 -OR⁶이고, 여기서 R⁶은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 메톡시이다. 일부 실시양태에서, R³은 에톡시이다. 일부 실시양태에서, R³은 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R³은 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R³은 테트라히드로피라닐이다.

[0510] 일부 실시양태에서, R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 알킬기는 1개 이상의 할로 치환기로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 1-3개의 할로 치환기로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 CF₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 CF₂Cl이다.

[0511] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되고, 여기서 화합물은 하기 특색 중 어느 하나 이상을 갖는다:

[0512] (I) R¹은

[0513] (i) 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴; 또는

[0514] (ii) 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬, C₁-C₆ 알킬, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4-5원 헤테로시클릴; 또는

[0515] (iii) -CONHR⁷ (여기서 R⁷은 H, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 C₁-C₆ 알킬임)임;

[0516] (II) R²는

[0517] (iv) 할로젠, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), 및 -C(O)NH(C₃-C₆ 시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는

[0518] (v) 할로젠, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, -C(O)NH(C₁-C₃ 알킬), 및 -C(O)NH(C₃-C₆ 시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임

의로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬; 또는

- [0519] (vi) 할로젠, 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, -C(O)NH(C₁-C₃ 알킬), 및 -C(O)NH(C₃-C₆ 시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴; 또는
- [0520] (vii) H임;
- [0521] (III) R³은
- [0522] (viii) H; 또는
- [0523] (ix) 할로젠, 히드록실, 및 -O(C₁-C₆ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는
- [0524] (x) -OR⁶ (여기서 R⁶은 C₁-C₆ 알킬임); 또는
- [0525] (xi) 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬; 또는
- [0526] (xii) 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴임;
- [0527] (IV) R² 및 R³은 개재 원자와 함께 C₁-C₆ 알킬, 히드록실, C₁-C₆ 알킬-OH, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 5- 내지 6원 헤테로시클로알킬인 고리 A를 형성함;
- [0528] (V) R⁴는 1-3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬임;
- [0529] (VI) L은 -NH-CO-임;
- [0530] (VII) Z는 CH, C-할로, 또는 N임;
- [0531] (VIII) X는 O임.
- [0532] 한 변형에서, (I)이 적용된다. 한 변형에서, (II)가 적용된다. 한 변형에서, (III)이 적용된다. 한 변형에서, (IV)가 적용된다. 한 변형에서, (V)가 적용된다. 한 변형에서, (VI)이 적용된다. 한 변형에서, (VII)이 적용된다. 한 변형에서, (VIII)이 적용된다. 이러한 변형의 한 측면에서, (I), (II), (III), (V), (VI), (VII), 및 (VIII)이 적용된다. 이러한 변형의 또 다른 측면에서, (I), (IV), (V), (VI), (VII), 및 (VIII)이 적용된다. 한 변형에서, (V), (VI), (VII), 및 (VIII)이 적용된다. 한 변형에서, (i), (iv), 및 (viii)이 적용된다. 한 변형에서, (i), (v), 및 (viii)이 적용된다. 한 변형에서, (iv), (iv), 및 (ix)가 적용된다. 한 변형에서, (iv), (iv), 및 (x)이 적용된다. 한 변형에서, (i), (v), 및 (ix)가 적용된다. 한 변형에서, (i), (vi), 및 (viii)이 적용된다. 한 변형에서, (i), (iv), 및 (xi)이 적용된다. 한 변형에서, (i), (vii), 및 (viii)이 적용된다. 한 변형에서, (i), (iv), 및 (xii)이 적용된다. 한 변형에서, (i) 및 (IV)가 적용된다. 한 변형에서, (ii), (iv), 및 (viii)이 적용된다. 한 변형에서, (ii) 및 (IV)가 적용된다. 한 변형에서, (iii), (iv), 및 (viii)이 적용된다. 한 변형에서, (iii) 및 (IV)가 적용된다.
- [0533] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 하기 실시예에 제공된 것 (예를 들어, 실시예 1-49) 및 표 1에 표로 나타낸 것 (실시예 50-232), 또는 그의 호변이성질체 또는 N-옥시드, 또는 그의 각각의 동위원소이성질체, 또는 상기의 각각의 전구약물, 또는 상기의 입체이성질체, 또는 상기의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 상기의 각각의 용매화물이 제공된다.
- [0534] 본 개시내용은 또한 본원에서 언급된 화합물의 모든 염, 예컨대 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 개시내용은 또한 기재된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 임의의 호변이성질체 또는 다른 형태, 예컨대 N-옥시드, 용매화물, 전구약물, 또는 동위원소이성질체를 포함한 임의의 또는 모든 입체화학적 형태를 또한 포함한다. 입체화학이 화학적 구조 또는 명칭에 명확하게 나타내어지지 않는 한, 구조 또는 명칭

은 도시된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포괄하는 것으로 의도된다. 또한, 특정 입체화학적 형태가 도시된 경우에, 다른 입체화학적 형태가 또한 본 발명에 의해 포괄되는 것으로 이해된다. 화합물의 모든 형태, 예컨대 화합물의 결정질 또는 비-결정질 형태가 또한 본 발명에 의해 포괄된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대 그의 특정 입체화학적 형태를 포함한 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 또한 의도된다. 화합물의 라세미, 비-라세미, 거울상이성질체 풍부화 및 비라세미 혼합물이 포괄되도록, 본 발명의 화합물의 2종 이상의 입체화학적 형태의 임의의 비의 혼합물을 포함한 본 발명의 화합물의 임의의 비의 혼합물을 포함하는 조성물이 또한 본 발명에 의해 포괄된다.

[0535] 본원의 상세한 설명에서, 모이어티의 모든 설명, 변형, 실시양태, 또는 측면은 설명의 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것처럼 다른 모이어티의 모든 설명, 변형, 실시양태, 또는 측면과 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 R¹과 관련하여 본원에 제공된 모든 설명, 변형, 실시양태, 또는 측면은 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것처럼 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, L, Y, 및 /또는 Z의 모든 설명, 변형, 실시양태, 또는 측면과 조합될 수 있다. 화학식 (I)의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은, 적용할 수 있는 경우에, 각각의 및 모든 설명, 변형, 실시양태, 또는 측면이 모든 화학식에 대해 개별적으로 열거된 것처럼 본원에 상술된 다른 화학식에 동일하게 적용되고 동일하게 기재된다는 것이 또한 이해된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 모든 설명, 변형, 실시양태, 또는 측면은, 적용할 수 있는 경우에, 각각의 및 모든 설명, 변형, 실시양태, 또는 측면이 모든 화학식에 대해 개별적으로 열거된 것처럼 본원에 상술된 화학식 (I-i), (Ia), (IA), (IA-1), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (Ib), (Ic), (Id), 및 (Ie) 중 임의의 것에 동일하게 적용되고 동일하게 기재된다.

[0536] 본 발명은 본원에서 언급된 화합물의 모든 염, 예컨대 제약상 허용되는 염을 또한 포함한다. 본 발명은 기재된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 임의의 호변이성질체 또는 다른 형태, 예컨대 N-옥시드, 용매화물, 전구약물, 또는 동위원소이성질체를 포함한 임의의 또는 모든 입체화학적 형태를 또한 포함한다. 입체화학이 화학적 구조 또는 명칭에 명확하게 나타내어지지 않는 한, 구조 또는 명칭은 도시된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포괄하는 것으로 의도된다. 또한, 특정 입체화학적 형태가 도시된 경우에, 다른 입체화학적 형태가 또한 본 발명에 의해 포괄되는 것으로 이해된다. 화합물의 모든 형태, 예컨대 화합물의 결정질 또는 비-결정질 형태가 또한 본 발명에 의해 포괄된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대 그의 특정 입체화학적 형태를 포함한 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 또한 의도된다. 화합물의 라세미, 비-라세미, 거울상이성질체 풍부화 및 비라세미 혼합물이 포괄되도록, 본 발명의 화합물의 2종 이상의 입체화학적 형태의 임의의 비의 혼합물을 포함한 본 발명의 화합물의 임의의 비의 혼합물을 포함하는 조성물이 또한 본 발명에 의해 포괄된다.

[0537] 제약 조성물 및 제제

[0538] 본원에 상술된 화합물 중 임의의 것의 제약 조성물은 본 발명에 의해 포괄된다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 한 측면에서, 제약상 허용되는 염은 무기 또는 유기 산과 형성된 염과 같은 산 부가염이다. 본 발명에 따른 제약 조성물은 경구, 협측, 비경구, 비강, 국소 또는 직장 투여에 적합한 형태 또는 흡입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.

[0539] 본원에 상술된 바와 같은 화합물은 한 측면에서 정제된 형태일 수 있고, 정제된 형태의 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 상술된다. 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 예컨대 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 함유하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다. 한 변형에서, "실질적으로 순수한"은 35% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의도하며, 여기서 불순물은 대부분의 조성물을 구성하는 화합물 또는 그의 염 이외의 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 표 1 (A, B, 등)의 화합물로부터 선택되는 실질적으로 순수한 화합물의 조성물은 35% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의도하며, 여기서 불순물은 화합물 또는 그의 염 이외의 화합물을 나타낸다. 한 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 25% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 20% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 10% 이하의 불순물을 함유한다. 추가의 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 5% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 3% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형

에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 1% 이하의 불순물을 함유한다. 추가의 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 0.5% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물은 조성물이 15% 이하 또는 바람직하게는 10% 이하 또는 더 바람직하게는 5% 이하 또는 보다 더 바람직하게는 3% 이하 및 가장 바람직하게는 1% 이하의 불순물을 함유하는 것을 의미하며, 불순물은 상이한 입체화학적 형태의 화합물일 수 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 실질적으로 순수한 (S) 화합물의 조성물은 조성물이 15% 이하 또는 10% 이하 또는 5% 이하 또는 3% 이하 또는 1% 이하의 (R) 형태의 화합물을 함유하는 것을 의미한다.

[0540] 한 변형에서, 본원의 화합물은 인간과 같은 개체에게 투여하기 위해 제조한 합성 화합물이다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 형태의 화합물을 함유하는 조성물이 제공된다. 또 다른 변형에서, 본 발명은 본원에 상술된 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포괄한다. 또 다른 변형에서, 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 정제된 형태, 제약 조성물 및 화합물을 투여하는 방법은 본원에 상술된 임의의 화합물 또는 그의 형태에 적합하다.

[0541] 화합물은 경구, 점막 (예를 들어, 비강, 설하, 질, 협측 또는 직장), 비경구 (예를 들어, 근육내, 피하 또는 정맥내), 국소 또는 경피 전달 형태를 포함하는 임의의 이용가능한 전달 경로를 위해 제제화될 수 있다. 화합물은 적합한 담체와 제제화되어 정제, 캡슐, 캡슐 (예컨대 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐), 카세트, 트로키, 로젠지, 검, 분산액, 좌제, 연고, 습포제 (찜질제), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 용액, 패치, 에어로졸 (예를 들면, 비강 스프레이 또는 흡입기), 겔, 현탁액 (예를 들면, 수성 또는 비-수성 액체 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전), 용액 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는 전달 형태를 제공할 수 있다.

[0542] 본원에 기재된 1종 또는 여러 화합물은 활성 성분으로서의 화합물 또는 화합물들을 상기 언급된 것과 같은 제약상 허용되는 담체와 조합하여, 제약 제제와 같은 제제의 제조에 사용될 수 있다. 시스템의 치료 형태 (예를 들어, 경피 패치 vs. 경구 정제)에 따라, 담체는 다양한 형태일 수 있다. 또한, 제약 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 재-습윤제, 에멀게이터, 감미제, 염료, 조정제, 및 삼투압의 조정을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 향산화제를 함유할 수 있다. 화합물을 포함하는 제제는 또한 가치있는 치료적 특성을 갖는 다른 물질을 함유할 수 있다. 제약 제제는 공지된 제약 방법에 의해 제조할 수 있다. 적합한 제제는, 예를 들어 본원에 참조로 포함된 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005)]에서 찾을 수 있다.

[0543] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은, 정제, 코팅 정제, 및 경질 또는 연질 셀의 겔 캡슐, 에멀전 또는 현탁액과 같은 일반적으로 허용되는 경구 조성물의 형태로 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조를 위해 사용되는 담체의 예는 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아레이트 또는 그의 염, 등이다. 연질 셀을 갖는 겔 캡슐에 대해 허용되는 담체는, 예를 들어 식물 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올, 등이다. 또한, 제약 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 재-습윤제, 에멀게이터, 감미제, 염료, 조정제, 및 삼투압의 조정을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 향산화제를 함유할 수 있다.

[0544] 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것은 기재된 임의의 투여 형태의 정제로 제제화될 수 있다.

[0545] 본원에 제공된 화합물을 포함하는 조성물이 또한 기재된다. 한 변형에서, 조성물은 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다.

[0546] 사용/치료 방법

[0547] 본원에 상술된 화합물 및 조성물, 예컨대 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는 제약 조성물은 본원에 제공된 바와 같이 투여 및 치료의 방법에 사용될 수 있다. 화합물 및 조성물은 시험관내 방법, 예컨대 스크리닝 목적을 위하고/거나 품질 관리 검정을 수행하기 위해 화합물 또는 조성물을 세포에 투여하는 시험관내 방법에 또한 사용될 수 있다.

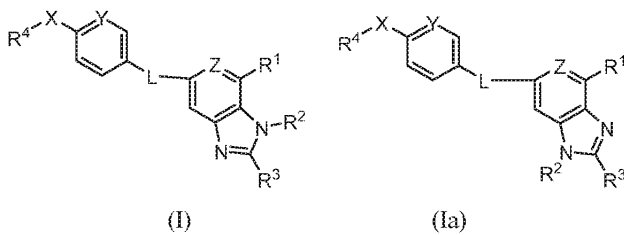
[0548] 한 측면에서, 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 아벨슨 단백질 (ABL1), 아벨슨-관련 단백질 (ABL2), 또는 키메라 단백질 BCR-ABL1로부터 선택되는 단백질에 접촉시키는 것을 포함하는, 아벨슨 단백질 (ABL1), 아벨슨-관련 단백질 (ABL2), 또는 키메라 단백질 BCR-ABL1로부터 선택되는 단백질의 티로신 키나제 효소적 활성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 아벨슨 단백질 (ABL1)에 접촉시키는 것을 포함하는, 아벨슨 단백질 (ABL1)의 티로신 키나제 효소적 활성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 아벨

스-관련 단백질 (ABL2)에 접촉시키는 것을 포함하는, 아벨스-관련 단백질 (ABL2)의 티로신 키나제 효소적 활성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 추가의 실시양태에서, 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 키메라 단백질 BCR-ABL1에 접촉시키는 것을 포함하는, 키메라 단백질 BCR-ABL1의 티로신 키나제 효소적 활성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0549] 한 측면에서, 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염, 또는 본원에 제공된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 염, 또는 조성물은 본원에 기재된 투여량에 따라 투여된다.
- [0550] 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 염, 및 본원에 기재된 조성물은 다양한 질환 및 장애를 치료하는 데에 효과적인 것으로 여겨진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 염, 또는 본원에 기재된 조성물은 ABL1, ABL2, 및/또는 BCR-ABL1에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법에 사용될 수 있다.
- [0551] 한 측면에서, 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 BCR-ABL1 활성의 조정이 질환의 병리상태 및/또는 증상을 예방하거나, 억제하거나, 또는 호전시키는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 BCR-ABL1 활성의 조정이 질환의 병리상태 및/또는 증상을 예방하는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 BCR-ABL1 활성의 조정이 질환의 병리상태 및/또는 증상을 억제하는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 BCR-ABL1 활성의 조정이 질환의 병리상태 및/또는 증상을 호전시키는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0552] 일부 실시양태에서, 질환은 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 또는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)이다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 만성 골수성 백혈병 (CML)이다.
- [0553] 한 측면에서, 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 백혈병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 측면에서, 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 백혈병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 백혈병은 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 또는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)이다.
- [0554] 일부 실시양태에서, 본원에서 치료된 백혈병은 CML 또는 ALL이고, 방법은 치료 유효량의 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙, 포나티닙 및 바페티닙으로부터 선택되는 화합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 CML 또는 ALL이고, 방법은 치료 유효량의 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙, 포나티닙 및 바페티닙으로부터 선택되는 화합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0555] 일부 실시양태에서, 백혈병은 치료에 대해 내성이다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙, 포나티닙, 및/또는 바페티닙으로의 치료에 대해 내성이다. 일부 실시양태에서, CML은 표준 관리 치료, 예컨대 이마티닙, 닐로티닙, 및 다사티닙 중 1종 이상으로의 치료에 대해 내성이다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 선행 치료 동안 진행되었다. 일부 실시양태에서 선행 치료는 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙, 포나티닙, 및/또는 바페티닙의 투여를 포함하였다.
- [0556] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 유효량의 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙, 포나티닙 및 바페티닙으로부터 선택되는 화합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0557] 일부 실시양태에서, AML은 골수이형성 증후군 (MDS) 또는 골수증식성 신생물 (MPN) 후에 발생하는 속발성 AML이다.
- [0558] 한 측면에서, 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 흑색종, 유전성 평활근종증, 신세포 암종 (HLRCC), 또는 다른 고형 종양이다.
- [0559] 한 측면에서, 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 신경변성 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경변성 질환은 알츠하이머 또는 파킨슨병이다.

- [0560] 또 다른 측면에서, BCR-ABL1 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 환자 (예컨대 인간)에서 BCR-ABL1 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 발병 및/또는 발생을 지연시키는 방법이 제공된다. 지연된 발생은 개체 또는 환자에서 질환 또는 장애가 발생하지 않는 경우의 예방을 포괄할 수 있는 것으로 인지된다. 한 측면에서, BCR-ABL1 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 개체 또는 환자는 질환 또는 장애를 발생시키는 하나 이상의 위험 인자, 예컨대 질환 또는 장애를 갖거나, 또는 질환 또는 장애가 발생할 증가된 가능성과 연관된 기저 유전적 상태를 갖는 개체 또는 환자의 가족력을 갖는다.
- [0561] 한 측면에서, 백혈병의 발병 및/또는 발생의 지연을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 백혈병의 발병 및/또는 발생의 지연을 필요로 하는 환자에서 백혈병의 발병 및/또는 발생을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 변형에서, CML의 발병 및/또는 발생의 지연을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CML의 발병 및/또는 발생의 지연을 필요로 하는 환자에서 CML의 발병 및/또는 발생을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 변형에서, AML의 발병 및/또는 발생의 지연을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, AML의 발병 및/또는 발생의 지연을 필요로 하는 환자에서 AML의 발병 및/또는 발생을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 변형에서, ALL의 발병 및/또는 발생의 지연을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, ALL의 발병 및/또는 발생의 지연을 필요로 하는 환자에서 ALL의 발병 및/또는 발생을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0562] BCR-ABL1에 의해 매개되는 질환, 예컨대 다양한 백혈병 등을 치료하는 방법은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물로 이러한 질환을 치료하는 데에 적합화될 수 있다.
- [0563] 일부 실시양태에서, 환자는 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 환자는 영장류, 개, 고양이, 토끼, 또는 설치류이다. 일부 실시양태에서, 환자는 영장류이다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다. 일부 실시양태에서, 인간은 적어도 약 18, 21, 30, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 또는 85세 중 어느 것 또는 약 18, 21, 30, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 또는 85세 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 인간은 소아이다. 일부 실시양태에서, 인간은 약 21, 18, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것의 미만 또는 약 21, 18, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 환자는 백혈병과 같은 질환이 발생할 증가된 가능성과 연관된 유전적 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 ABL1 및/또는 ABL2 유전자에서 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 필라델피아 염색체 양성이다.
- [0564] 본원에 제공된 화합물 또는 조성물은 환자에게 목적하는 시간 기간 또는 지속기간, 예컨대 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월, 또는 그 초과 동안의 유효 투여 요법에 따라 투여될 수 있고, 이는 일부 변형에서 환자의 삶의 지속 기간 동안일 수 있다. 한 변형에서, 화합물은 매일 또는 간헐적 스케줄로 투여된다. 화합물은 환자에게 일정 기간에 걸쳐 연속적으로 (예를 들어, 적어도 1일 1회) 투여될 수 있다. 투여 빈도는 또한 1일 1회 미만, 예를 들어, 약 1주 1회 투여될 수 있다. 투여 빈도는 1일 1회 초과, 예를 들어, 1일 2회 또는 3회일 수 있다. 투여 빈도는 또한 간헐적 (예를 들어, 7일 동안 1일 1회 투여에 이어서 7일 동안 투여 없이, 임의의 14일 주기, 예컨대 약 2개월, 약 4개월, 약 6개월, 또는 그 초과 동안 반복함)일 수 있다. 투여 빈도 중 임의의 것이 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것을 본원에 기재된 투여량 중 임의의 것과 함께 사용할 수 있다.
- [0565] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염은 환자에게, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하, 경구 및 경피를 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [0566] 환자에게 투여된 화합물의 용량은 특정한 화합물 또는 그의 염, 투여 방법, 및 특정한 질환에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 염의 양은 치료 유효량이다.
- [0567] 화합물의 유효량은 한 측면에서 약 0.01 내지 약 100 mg/kg의 용량일 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 유효량 또는 유효 용량은 상용 인자, 예를 들어, 투여 또는 약물 전달의 방식 또는 경로, 작용제의 약동학, 치료될 질환의 중증도 및 경과, 대상체의 건강 상황, 상태, 및 체중을 고려하여, 상용 방법, 예컨대 모델링, 용량 증량, 또는 임상 시험에 의해 확인될 수 있다. 예시적인 용량은 대략 1일 약 0.7 mg 내지 7 g, 또는 1일 약 7 mg 내지 350 mg, 또는 1일 약 350 mg 내지 1.75 g, 또는 1일 약 1.75 내지 7 g의 범위이다.
- [0568] 또한 의약의 제조에서 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 본원에 기재된 조성물의 용도가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 의약의 제조는 본원에 기재된 질환의 치료를 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 의약의 제조는 ABL1, ABL2, 및/또는 BCR-ABL1에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 것이다.

- [0569] 제조 물품 및 키트
- [0570] 본 개시내용은 적합한 포장 내에 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 본원에 기재된 조성물, 또는 본원에 기재된 하나 이상의 단위 투여량을 포함하는 제조 물품을 추가로 제공한다. 특정 실시양태에서, 제조 물품은 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에 사용하기 위한 것이다. 적합한 포장은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 바이알, 혈관, 앰플, 병, 단지, 가요성 포장 등을 포함한다. 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.
- [0571] 본 개시내용은 1종 이상의 본원에 기재된 화합물 또는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 포함하는, 본 개시내용의 방법을 수행하기 위한 키트를 추가로 제공한다. 키트는 본원에 개시된 화합물 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 한 변형에서, 키트는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염을 사용한다. 키트는 본원에 기재된 용도 중 어느 하나 이상의 용도에 대해 사용될 수 있고, 따라서, 임의의 질환 또는 본원에 기재된 것의 치료를 위한, 예를 들어 암의 치료를 위한 설명서를 함유할 수 있다.
- [0572] 키트는 단위 투여 형태, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량일 수 있다. 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월, 또는 그 초과 중 임의의 것과 같은 연장된 기간 동안 환자의 유효 치료를 제공하기 위해, 충분한 투여량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및/또는 본원에 상술된 질환에 대해 유용한 추가의 제약 활성 화합물을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 다중 단위 용량의 화합물 및 사용 지침서를 포함할 수 있고, 약국 (예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국)에서의 저장 및 사용에 대해 충분한 양으로 포장될 수 있다.
- [0573] 본 개시내용의 방법의 성분(들)의 사용과 관련하여, 지침서를 함유하는 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스크 또는 광 디스크)가 또한 허용되지만, 키트는 일련의 지침서, 일반적으로 서면 지침서를 임의로 포함할 수 있다. 키트에 포함된 지침서는 일반적으로 성분 및 환자에게의 그의 투여에 관한 정보를 포함한다.
- [0574] 예시적 실시양태
- [0575] 본 개시내용은 하기 실시양태에 의해 추가로 설명된다. 각각의 실시양태의 특색은 적절하고 실시가능한 경우에 임의의 다른 실시양태와 조합가능하다.
- [0576] 실시양태 1. 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 N-옥시드, 또는 그의 각각의 동위원소이성질체, 또는 상기의 각각의 전구약물, 또는 상기의 입체이성질체, 또는 상기의 각각의 제약상 허용되는 염, 또는 상기의 각각의 용매화물:



- [0577]
- [0578] 여기서:
- [0579] L은 -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO₂-, 또는 -SO₂-NH-이고;
- [0580] R¹은 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 4-10원 헤테로사이클, C(O)NR⁶R⁷, S(O)₂NR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, 또는 NR⁶SO₂R⁷, 또는 C(O)OR⁶이고;
- [0581] R²는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이고;
- [0582] R³은 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의로 치환된 시

클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, OR^6 , 또는 NR^6R^7 이거나; 또는 R^2 및 R^3 은 개재 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 바람직하게는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0583] R^4 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 C_1-C_3 할로알킬, 예컨대 CF_3 또는 CF_2Cl , 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이고;

[0584] X는 O 또는 S이고;

[0585] Y는 CH, C-(C_1-C_2 알킬), 또는 C-할로 또는 N이고;

[0586] Z는 CR^5 또는 N이고;

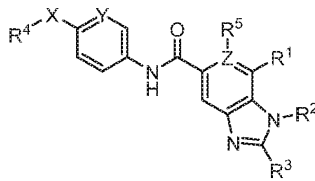
[0587] R^5 는 H, 또는 Z가 CH인 경우 할로겐이고;

[0588] R^6 은 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이고;

[0589] R^7 은 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 4-10원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께 임의로 치환된 4-7원 헤테로사이클을 형성한다.

[0590] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서,

[0591] 가변기는 실시양태 1에서 정의된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물:



(IA)

[0592]

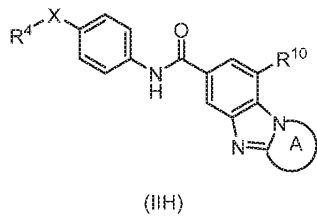
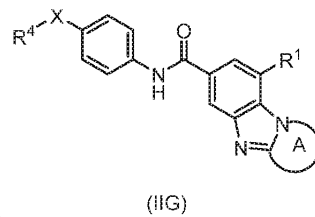
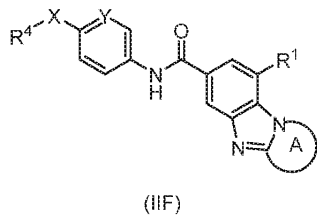
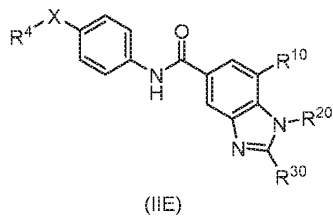
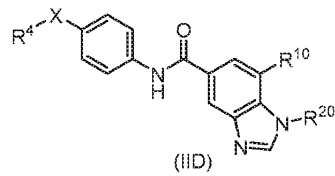
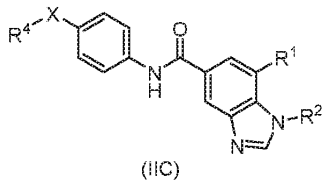
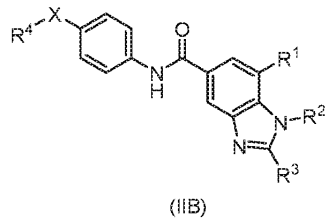
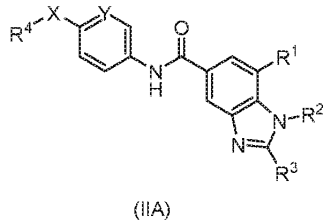
[0593] 실시양태 3. 실시양태 2에 있어서,

[0594] R^{10} 은 5-6원 헤테로아릴이고, 바람직하게는 헤테로아릴 모이어티가 2개 이하의 고리 질소 원자를 갖고;

[0595] R^{20} 은 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_4 시클로알킬이고, 바람직하게는 R^{20} 은 메틸, 임의로 치환된 이소프로필, 또는 시클로프로필이고;

[0596] R^{30} 은 H, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_4 시클로알킬, 바람직하게는 임의로 치환된 시클로프로필이고;

[0597] 나머지 가변기는 실시양태 1에서 정의된 바와 같은 화학식 IIA-IIE로부터 선택되는 화합물:



[0598]

실시양태 4. 실시양태 2 또는 3에 있어서, X는 0인 화합물.

[0599]

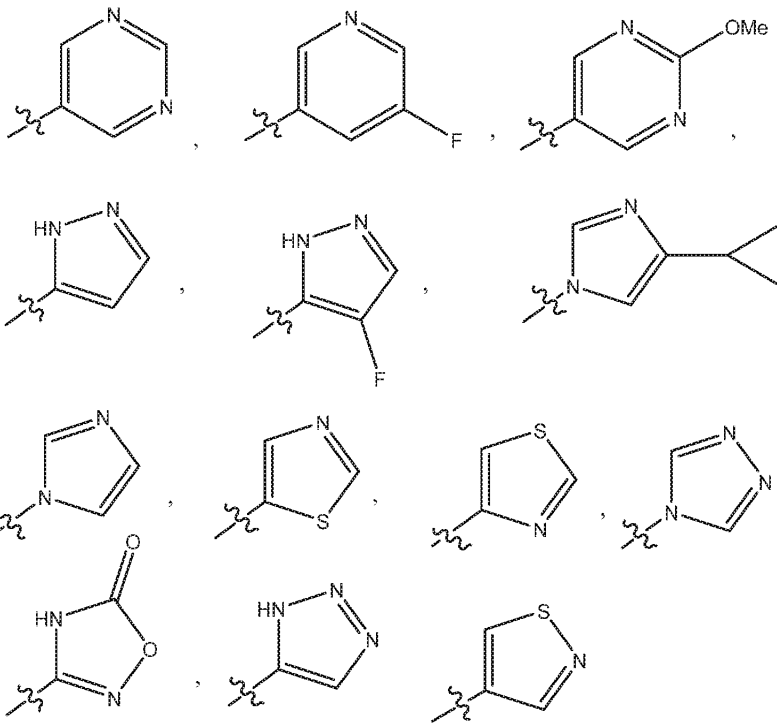
[0600]

실시양태 5. 실시양태 2-4 중 어느 한 실시양태에 있어서, R¹은 5-10원 헤테로아릴, 바람직하게는 2개 이하의 고리 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 모이어티이거나, 또는 R¹은 4-10원 헤테로사이클, 바람직하게는 2개 이하의 고리 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 모이어티인 화합물.

[0601]

실시양태 6. 실시양태 2-5 중 어느 한 실시양태에 있어서, R¹은:

[0602] -CONH(시클로프로필), -CONH₂, -CONHMe,



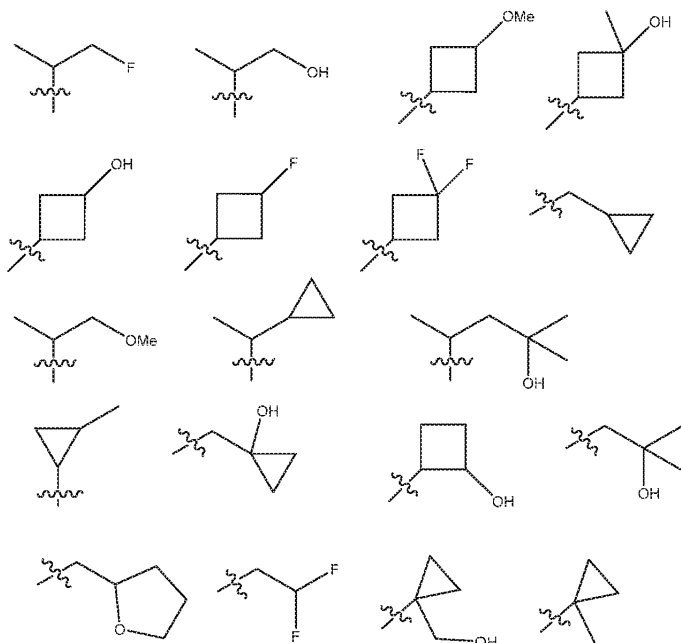
[0603]

[0604] 인 화합물.

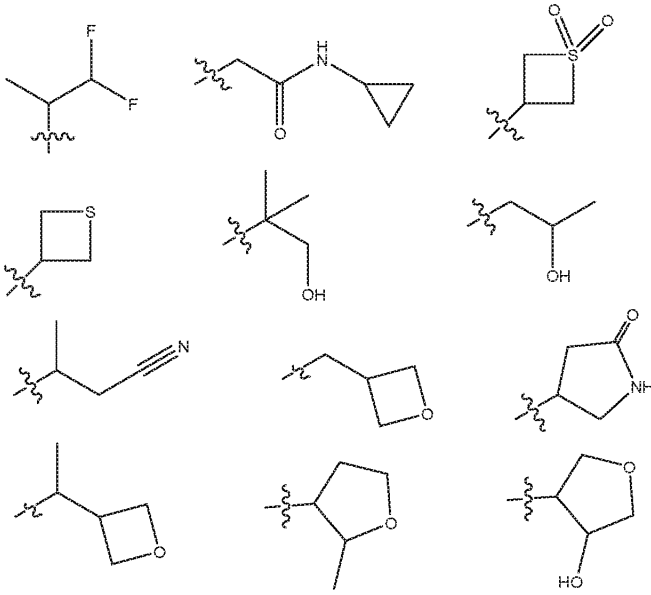
[0605] 실시양태 7. 실시양태 2-6 중 어느 한 실시양태에 있어서, R¹은 피리미디닐 또는 피라졸릴인 화합물.

[0606] 실시양태 8. 실시양태 2-7 중 어느 한 실시양태에 있어서, R²는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₄ 시클로알킬이고, 바람직하게는, R²는 메틸, 임의로 치환된 이소프로필, 또는 시클로프로필인 화합물.

[0607] 실시양태 9. 실시양태 2-7 중 어느 한 실시양태에 있어서, R²는 메틸, 이소프로필, 3급 부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐,



[0608]

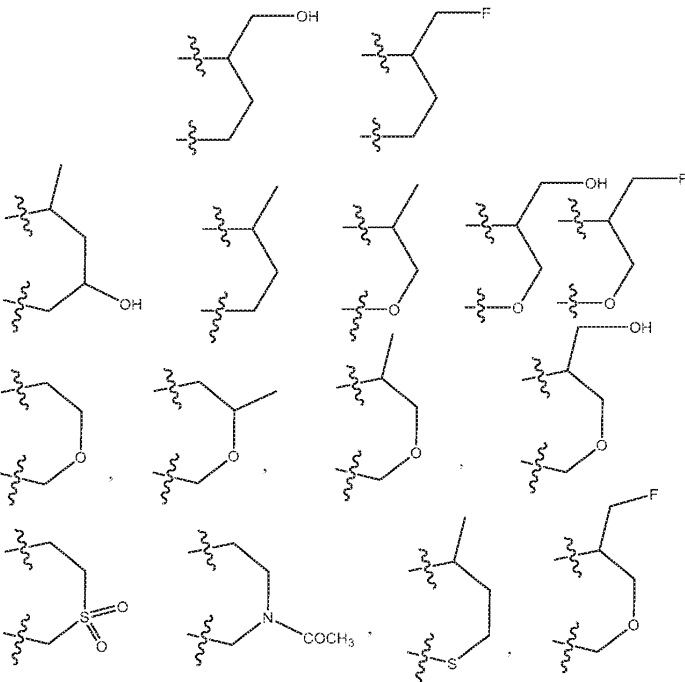


[0609]

[0610] 인 화합물.

[0611] 실시양태 10. 실시양태 2-9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 은: H, 메틸, 이소프로필, 디플루오로메틸, 히드록시에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, $-C(Me)_2OH$, 메톡시메틸, 히드록시메틸, 메톡시, 히드록시에틸, $-CH_2CH_2OH$, 또는 테트라히드로피라닐인 화합물.

[0612] 실시양태 11. 실시양태 2-6 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2 및 R^3 은 함께



[0613]

[0614] 을 형성하는 화합물.

[0615] 실시양태 12. 실시양태 2-11 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^4 는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, 바람직하게는 여기서 알킬기가 1개 이상의 할로 치환기로 치환되고, 보다 바람직하게는 R^4 는 CF_3 또는 CF_2Cl 인 화합물.

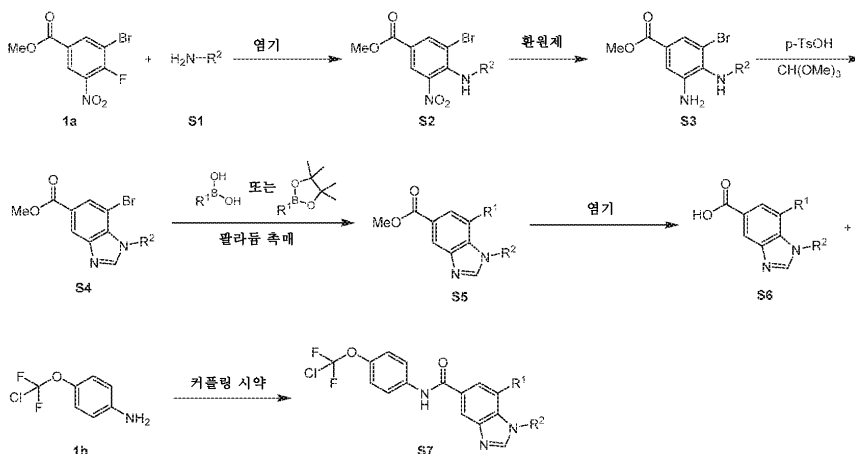
[0616] 실시양태 13. 실시양태 2-12 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^5 는 H인 화합물.

- [0638] DMF: 디메틸포름아미드
- [0639] DMEDA: N,N'-디메틸에틸렌디아민
- [0640] DSC: N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트 또는 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트
- [0641] dppf: 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
- [0642] Et: 에틸
- [0643] HATU: 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트,
- [0644] NBS: N-브로모숙신이미드
- [0645] PEG: 폴리에틸렌 글리콜
- [0646] PMB: 파라메톡시벤질
- [0647] Pr: 프로필
- [0648] Py: 피리딘
- [0649] rt: 실온
- [0650] TEA: 트리에틸아민
- [0651] TBDPS: 3급부틸디페닐실릴
- [0652] TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0653] THF: 테트라히드로푸란
- [0654] TMS: 트리메틸실릴
- [0655] TFA: 트리플루오로아세트산
- [0656] Ts: 토실
- [0657] Xphos: 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[0658] 합성 실시예
 [0659] 화학식 (I)의 화합물 제조: 합성 반응식

[0660] 하기 화학식 (I)의 화합물의 실시예에 도시된 바와 같이, 특정 예시적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 하기 일반적 절차에 따라 제조하였다. 일반적 방법은 본 발명의 특정 화합물의 합성을 도시하지만, 하기 일반적 방법 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법이, 본원에 기재된 바와 같은 모든 화합물 및 이들 화합물 각각의 하위부류 및 종에 적용될 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0661] 반응식 1:

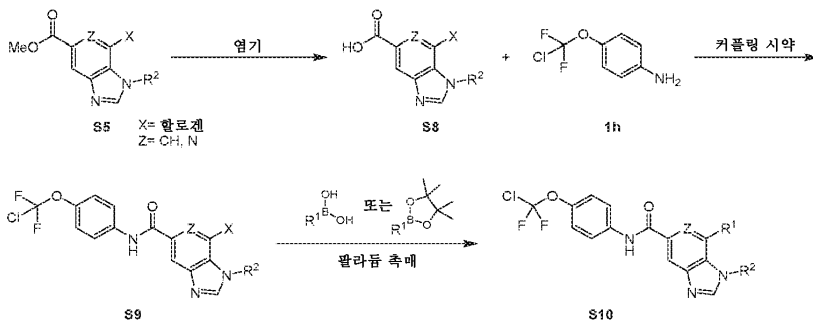


[0662]

[0663] 여기서 R¹ 및 R²는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0664] 화학식 (S7)의 화합물은 반응식 1에 제시된 바와 같은 일반적 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 약 실온 내지 환류 온도에서 및 약 30분 내지 약 8시간의 시간 동안 염기, 예컨대 비제한적으로, 트리에틸아민과 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중 다양한 1급 아민 (S1)으로의 1a의 처리는 니트로아닐린 (S2)을 용이하게 생성할 수 있다. 페닐렌디아민 (S3)은 약 실온 내지 환류 온도에서 및 약 1시간의 시간 동안 용매, 예컨대 비제한적으로 아세트산 중 환원제, 예컨대 비제한적으로, 철을 사용하여 니트로아닐린 (S2)의 환원에 의해 형성될 수 있다. 벤즈이미다졸 (S4)로의 페닐렌디아민 (S3)의 고리화는 산, 예컨대 비제한적으로 p-TsOH의 존재 하에 약 실온 내지 100°C의 온도에서 및 약 10분 내지 1시간의 시간 동안 시약, 예컨대 비제한적으로, 트리메틸 오르토포스포레이트를 사용하여 수행할 수 있다. 화학식 (S5)의 화합물은 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-디옥산 중 무기 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 인산칼륨 및 물의 존재 하에 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 하에, 아틸, 헤테로아틸 또는 헤테로시클릭 보론산 또는 보로네이트 에스테르로의 처리시 브로마이드 (S4)로부터 제조할 수 있다. 물 및 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 메탄올 및/또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 히드록시드 공급원, 예컨대 비제한적으로, 수산화리튬으로의 에스테르 (S5)의 처리는 화학식 (S6)의 카르복실산을 생성한다. 반응 커플링 시약, 예컨대 비제한적으로, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 염기, 예컨대 비제한적으로, 디이소프로필에틸아민, 및 아민 (1h)과 카르복실산 (S6)의 반응은 화학식 (S7)의 아마이드를 제공한다.

[0665] 반응식 2

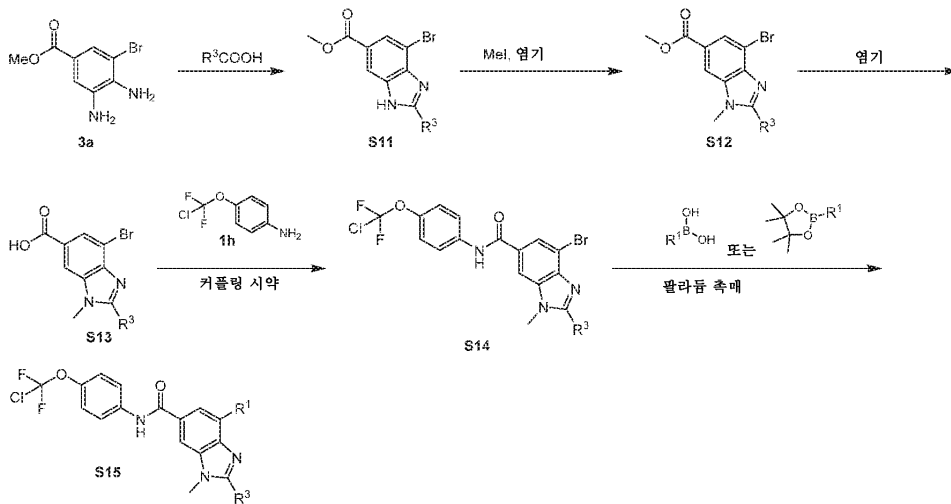


[0666]

[0667] 여기서 R¹ 및 R²는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고; X는 할로겐이고; Z는 CH 또는 N이다.

[0668] 화학식 (S10)의 화합물은 반응식 2에 제시된 바와 같은 일반적 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 물 및 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 메탄올 및/또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 히드록시드 공급원, 예컨대 비제한적으로, 수산화리튬으로의 에스테르 (S5)의 처리는 화학식 (S8)의 카르복실산을 생성한다. 커플링 시약, 예컨대 비제한적으로, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 염기, 예컨대 비제한적으로, 디이소프로필에틸아민, 및 아민 (1h)과 카르복실산 (S8)의 반응은 화학식 (S9)의 아마이드를 제공한다. 화학식 (S10)의 화합물은 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-디옥산 중 무기 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 인산칼륨 및 물의 존재 하에 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 하에 아틸, 헤테로아틸 또는 헤테로시클릭 보론산 또는 보로네이트 에스테르로의 처리시 할라이드 (S9)로부터 제조할 수 있다.

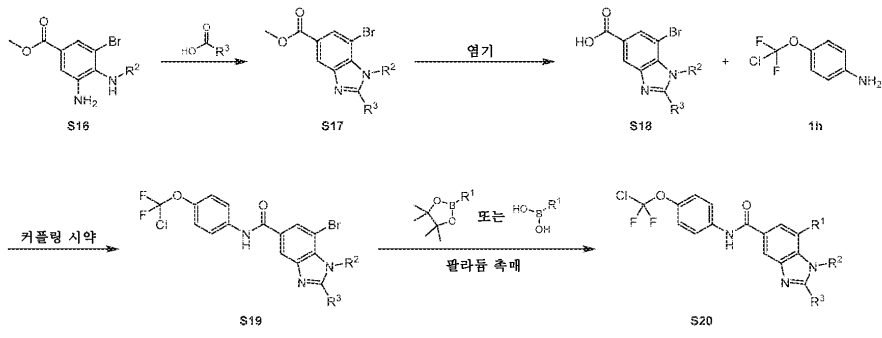
[0669] 반응식 3



[0670] 여기서 R¹ 및 R³은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.
 [0671]

[0672] 화학식 (S15)의 화합물은 반응식 3에 제시된 바와 같은 일반적 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물 (3 a)을 약 80℃ 내지 130℃의 온도에서 및 약 1시간 내지 2시간의 시간 동안 다양한 카르복실산으로 처리하여 화학식 (S11)의 벤즈이미다졸을 생성할 수 있다. 약 50℃의 온도에서 및 약 3시간의 시간 동안 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, N,N-디메틸포름아미드 중 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산칼륨의 존재 하에 메틸아이오다이드로의 벤즈이미다졸 (S11)의 처리는 벤즈이미다졸 (S12)을 생성한다. 물 및 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 메탄올 및/또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 히드록시드 공급원, 예컨대 비제한적으로, 수산화리튬으로의 에스테르 (S12)의 처리는 화학식 (S13)의 카르복실산을 생성한다. 약 실온에서 및 약 30분의 시간 동안 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, N,N-디메틸포름아미드 중 커플링 시약, 예컨대 비제한적으로, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 염기, 예컨대 비제한적으로, 디이소프로필에틸아민, 및 아민 (1h)과 카르복실산 (S13)의 반응은 화학식 (S14)의 아마이드를 제공한다. 화학식 (S15)의 화합물은 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-디옥산 중 무기 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 인산칼륨 및 물의 존재 하에 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 하에 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 보로산 또는 보로네이트 에스테르로의 처리시 브로마이드 (S14)로부터 제조할 수 있다.

[0673] 반응식 4



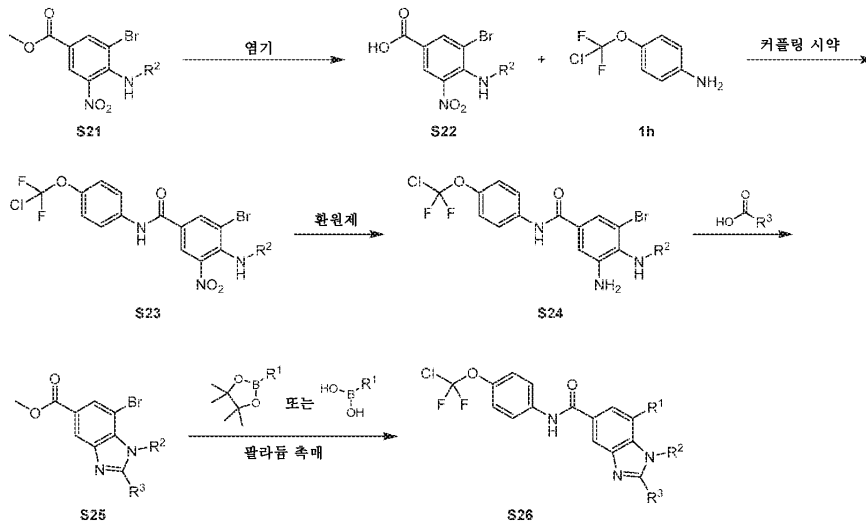
[0674] 여기서 R¹, R², 및 R³은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.
 [0675]

[0676] 화학식 (S20)의 화합물은 반응식 4에 제시된 바와 같은 일반적 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 화학식 (S16)의 치환된 페닐렌디아민을 약 80℃ 내지 130℃의 온도에서 및 약 1시간 내지 2시간의 시간 동안 다양한 카르복실산으로 처리하여 화학식 (S17)의 벤즈이미다졸을 생성할 수 있다. 물 및 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 메탄올 및/또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 히드록시드 공급원, 예컨대 비제한적으로, 수산화리튬으로의 에스테르 (S17)의 처리는 화학식 (S18)의 카르복실산을 생성한다. 약 실온에서 및 약 30분의 시간 동안 유기

용매, 예컨대 비제한적으로, N,N-디메틸포름아미드 중 커플링 시약, 예컨대 비제한적으로, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 염기, 예컨대 비제한적으로, 디이소프로필에틸아민, 및 아민 (1h)과 카르복실산 (S18)의 반응은 화학식 (S19)의 아마이드를 제공한다. 화학식 (S20)의 화합물은 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-디옥산 중 무기 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 인산칼륨 및 물의 존재 하에 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 하에 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 처리시 브로마이드 (S19)로부터 제조할 수 있다.

[0677]

반응식 5



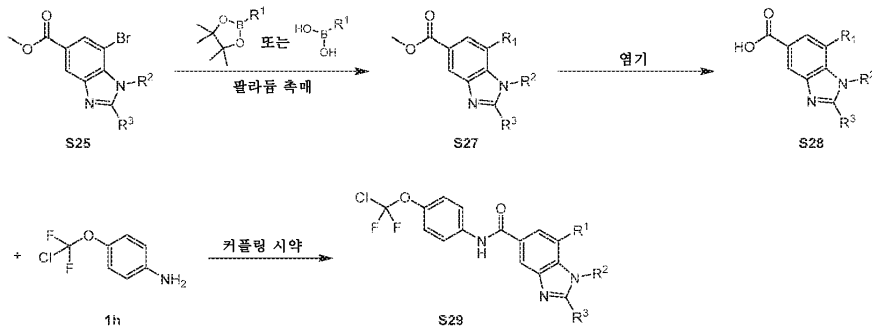
[0678]

여기서 R¹, R², 및 R³은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0679]

화학식 (S26)의 화합물은 반응식 5에 제시된 바와 같은 일반적 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 물 및 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 메탄올 및/또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 히드록시드 공급원, 예컨대 비제한적으로, 수산화리튬으로의 에스테르 (S21)의 처리는 화학식 (S22)의 카르복실산을 생성한다. 실온 내지 50°C의 온도에서 및 약 2시간의 시간 동안 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, N,N-디메틸포름아미드 중 커플링 시약, 예컨대 비제한적으로, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 염기, 예컨대 비제한적으로, 디이소프로필에틸아민, 및 아민 (1h)과 카르복실산 (S22)의 반응은 화학식 (S23)의 아마이드를 제공한다. 페닐렌디아민 (S24)은 약 35°C의 온도에서 및 약 3시간의 시간 동안 용매, 예컨대 비제한적으로 아세트산 중 환원제, 예컨대 비제한적으로, 철을 사용하여 니트로아닐린 (S23)의 환원에 의해 형성될 수 있다. 화학식 (S24)의 치환된 페닐렌디아민을 약 80°C 내지 130°C의 온도에서 및 약 1시간 내지 2시간의 시간 동안 다양한 카르복실산으로 처리하여 화학식 (S25)의 벤즈이미다졸을 생성할 수 있다. 화학식 (S26)의 화합물은 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-디옥산 중 무기 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 인산칼륨 및 물의 존재 하에 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 하에 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 처리시 브로마이드 (S25)로부터 제조할 수 있다.

[0681] 반응식 6

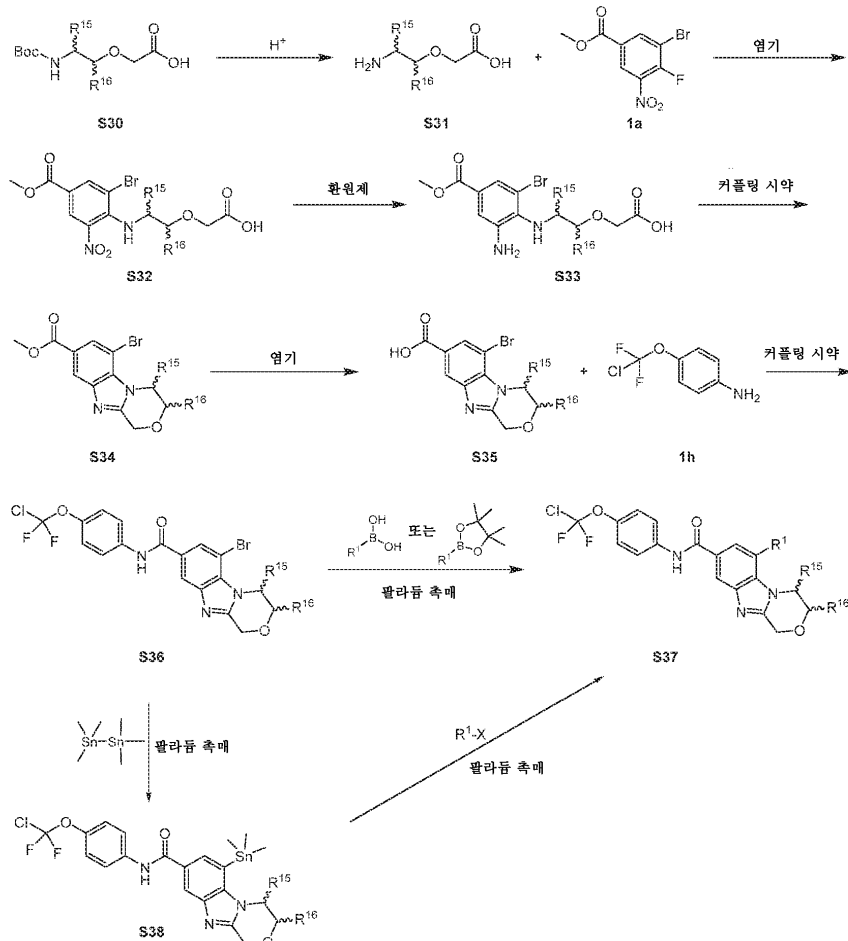


[0682]

[0683] 여기서 R¹, R², 및 R³은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0684] 화학식 (S29)의 화합물은 반응식 6에 제시된 바와 같은 일반적 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 화학식 (S27)의 화합물은 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-디옥산 중 무기 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 인산칼륨 및 물의 존재 하에 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 하에 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 처리시 브로마이드 (S25)로부터 제조할 수 있다. 물 및 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 메탄올 및/또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 히드록시드 공급원, 예컨대 비제한적으로, 수산화리튬으로의 에스테르 (S27)의 처리는 화학식 (S28)의 카르복실산을 생성한다. 실온 내지 50°C의 온도에서 및 약 2시간의 시간 동안 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, N,N-디메틸포름아미드 중 커플링 시약, 예컨대 비제한적으로, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 염기, 예컨대 비제한적으로, 디이소프로필에틸아민, 및 아민 (1h)과 카르복실산 (S28)의 반응은 화학식 (S29)의 아마이드를 제공한다.

[0685] 반응식 7



[0686]

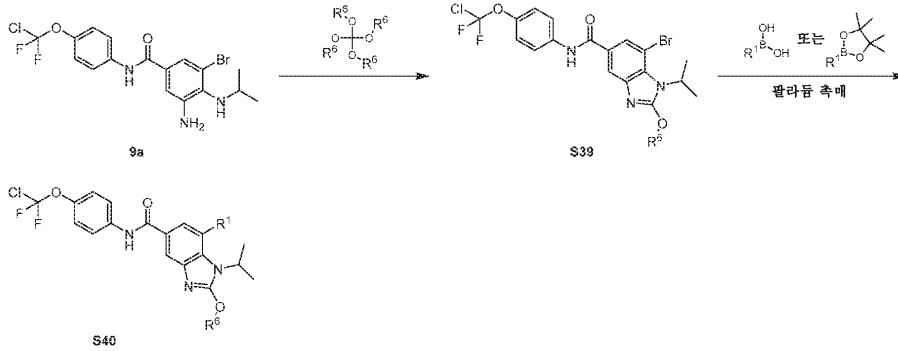
[0687] 여기서 R¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고; X는 할라이드이고; 분원에 사용된 바와 같이, R¹⁵ 및 R¹⁶은 임의적인 치환기이다.

[0688]

화학식 (S38)의 화합물은 반응식 7에 제시된 바와 같은 일반적 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 약 15°C의 온도에서 약 2시간의 시간 동안 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 에틸 아세테이트 중 산, 예컨대 비제한적으로, 염산의 존재 하에, 화학식 (S30)의 화합물은 화학식 (S31)의 화합물로 전환될 수 있다. 약 15°C의 온도에서 및 약 1시간의 시간 동안 열기, 예컨대 비제한적으로, 트리에틸아민과 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중 (1a)로의 아민 (S31)의 처리는 니트로아닐린 (S32)을 용이하게 생성할 수 있다. 페닐렌디아민 (S33)은 약 실온 내지 환류 온도에서 및 약 1시간의 시간 동안 용매, 예컨대 비제한적으로 아세트산 중 환원제, 예컨대 비제한적으로, 철을 사용하여 니트로아닐린 (S32)의 환원에 의해 형성될 수 있다. 약 실온의 온도에서 및 약 16시간의 시간 동안 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, N,N-디메틸포름아미드 중 커플링 시약, 예컨대 비제한적으로, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 열기, 예컨대 비제한적으로, 디소프로필에틸아민과 카르복실산 (S33)의 반응은 화학식 (S34)의 벤즈이미다졸을 제공한다. 물 및 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 메탄올 및/또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 히드록시드 공급원, 예컨대 비제한적으로, 수산화리튬으로의 에스테르 (S34)의 처리는 화학식 (S35)의 카르복실산을 생성한다. 약 40°C의 온도에서 및 약 6시간의 시간 동안 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, N,N-디메틸포름아미드 중 커플링 시약, 예컨대 비제한적으로, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 열기, 예컨대 비제한적으로, 피리딘, 및 아민 (1h)과 카르복실산 (S35)의 반응은 화학식 (S36)의 아마이드를 제공한다. 화학식 (S37)의 화합물은 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-디옥산 중 무기 열기, 예컨대 비제한적으로, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 인산칼륨 및 물의 존재 하에 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 하에 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 보론산 또는 보로네이트 에스테르로의 처리시 브로마이드 (S36)로부터 제조할 수 있다. 대안적으로, 화학식 (S37)의 화합물은 스틸 커플링에 의해 제조할 수 있다. 브로마이드 (S36)는 승온에서 유기

용매, 예컨대 비제한적으로, 톨루엔 중 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀 하에 스타난 (S38)으로 전환된다. 스타난 (S38)은 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, DMSO 중 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀 하에 다양한 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드로 처리할 수 있다.

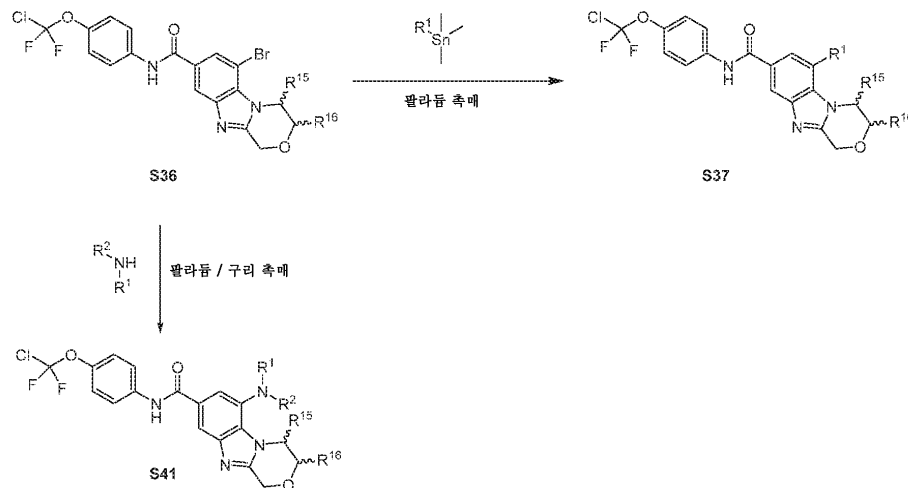
[0689] 반응식 8



[0690] 여기서 R¹ 및 R⁶은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0692] 화학식 (S40)의 화합물은 반응식 8에 제시된 바와 같은 일반적 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물 (S38)을 약 50°C의 온도에서 및 약 16시간의 시간 동안 테트라메톡시-알칸으로 처리하여 화학식 (S39)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (S40)의 화합물은 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-디옥산 중 무기 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 인산칼륨 및 물의 존재 하에 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 하에 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 처리시 브로마이드 (S39)로부터 제조할 수 있다.

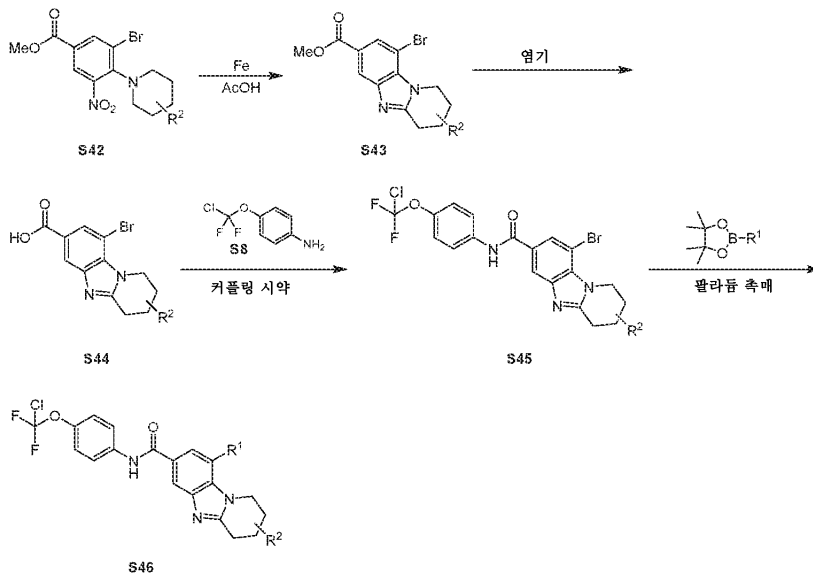
[0693] 반응식 9



[0694] 여기서 R¹ 및 R²는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고; R¹⁵ 및 R¹⁶은 임의적인 치환기이다.

[0696] 화학식 (S37 및 S41)의 화합물은 반응식 9에 제시된 바와 같은 일반적 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물 (S36)을 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 톨루엔 중 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀 하에 다양한 아릴 및 헤테로아릴 스타난으로 처리하여 화합물 (S37)을 제공할 수 있다. 추가적으로, 브로마이드 (S36)는 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산 중 팔라듐 촉매 또는 구리 조건, 예컨대 비제한적으로, [(2-디-시클로헥실포스피노-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트 또는 (Bu₄NCuI₂)₂ 하에 다양한 아민으로 처리하여 화학식 (S41)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0697] 반응식 10



[0698]

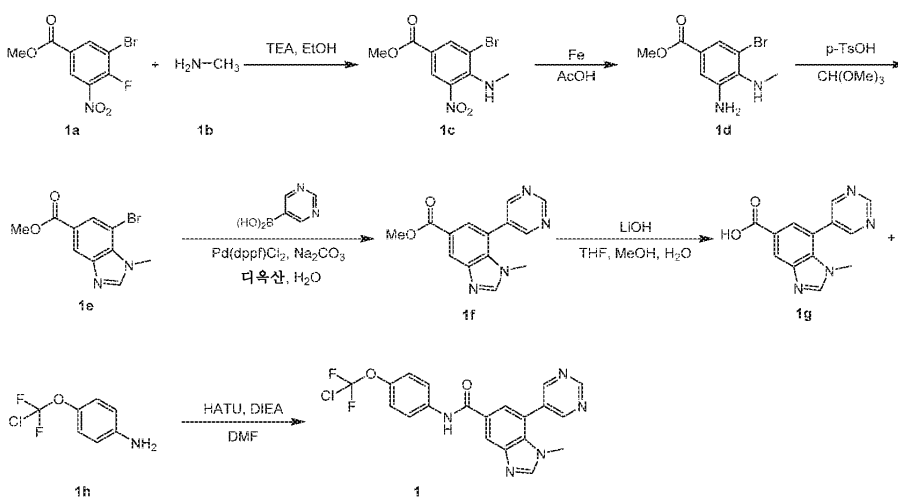
[0699] 여기서 R¹ 및 R²는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0700] 화학식 (S46)의 화합물은 반응식 10에 제시된 바와 같은 일반적 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 철 및 아세트산의 존재 하에, 화합물 (S42)은 화학식 (S43)의 화합물로 고리화될 수 있다. 물 및 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 메탄올 및/또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 히드록시드 공급원, 예컨대 비제한적으로, 수산화리튬으로의 에스테르 (S43)의 처리는 화학식 (S44)의 카르복실산을 생성한다. 약 40°C의 온도에서 및 약 6시간의 시간 동안 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, N,N-디메틸포름아미드 중 커플링 시약, 예컨대 비제한적으로, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로로포스페이트, 염기, 예컨대 비제한적으로, 피리딘, 및 아민 (1h)과 카르복실산 (S44)의 반응은 화학식 (S45)의 아마이드를 제공한다. 화학식 (S46)의 화합물은 승온에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-디옥산 중 무기 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 인산칼륨 및 물의 존재 하에 팔라듐 촉매 조건, 예컨대 비제한적으로, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 하에 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 보론산 또는 보로네이트 에스테르로의 처리시 브로마이드 (S45)로부터 제조할 수 있다.

[0701] 실시예 1 (일반적 절차 A)

[0702] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0703] 표제 화합물을 반응식 1에 따라 제조하였다. 이 일반적 절차 A는 반응식 1을 예시하고, 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다.



[0704]

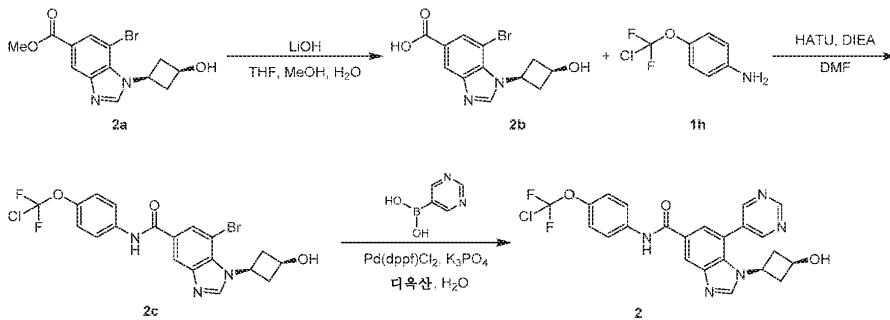
- [0705] 메틸 3-브로모-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조에이트 (1c). EtOH (50 mL) 중 메틸 3-브로모-4-플루오로-5-니트로-벤조에이트 (1a, 3 g, 10.79 mmol, 1 당량) 및 메틸아민 히드록로라이드 (1b, 874.23 mg, 12.95 mmol, 1.2 당량)의 용액에 TEA (3.28 g, 32.37 mmol, 4.51 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1, R_f = 0.50)는 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1c를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (d, J = 5.5 Hz, 3H).
- [0706] 메틸 3-아미노-5-브로모-4-(메틸아미노)벤조에이트 (1d). 15°C에서 AcOH (20 mL) 중 메틸 3-브로모-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조에이트 (1c, 1.5 g, 5.19 mmol, 1 당량)의 용액에 Fe (2.90 g, 51.89 mmol, 10 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. Fe (869.31 mg, 15.57 mmol, 3 당량)의 또 다른 배치를 15°C에서 1 부분으로 첨가하고, 혼합물을 35°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.30)는 1c가 완전히 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 H_2O (50 mL x 2), 포화 NaHCO_3 (30 mL x 4) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물 1d를 갈색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 3H), 3.61 (br s, 1H), 2.81-2.72 (m, 3H).
- [0707] 메틸 7-브로모-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (1e). 트리메톡시메탄 (15 mL) 중 메틸 3-아미노-5-브로모-4-(메틸아미노)벤조에이트 (1d, 0.1 g, 0.386 mmol, 1 당량)의 용액에 p-TsOH (6.65 mg, 0.039 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 1d가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 1e를 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.00-3.92 (m, 3H).
- [0708] 메틸 1-메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (1f). N_2 하에 디옥산 (5 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중 메틸 7-브로모-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (1e, 0.1 g, 0.372 mmol, 1 당량) 및 피리미딘-5-일보론산 (92.09 mg, 0.743 mmol, 2 당량)의 혼합물에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (19.03 mg, 0.026 mmol, 0.07 당량), Na_2CO_3 (78.77 mg, 0.743 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 1e가 남아있고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2 , 에틸 아세테이트:메탄올 = 9:1)에 의해 정제하였다. 화합물 1f를 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 9.35 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).
- [0709] 1-메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (1g). N_2 하에 15°C에서 THF (2 mL), MeOH (2 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 1-메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (1f, 0.045 g, 0.168 mmol, 1 당량)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (14.08 mg, 0.335 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 1f가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 수성 HCl (1M)을 사용하여 pH = 5로 조정하고, 농축시켜 조 생성물 1g를 갈색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0710] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (1). 15°C에서 DMF (1 mL) 중 1-메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (1g, 0.04 g, 0.157 mmol, 1 당량) 및 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (33.50 mg, 0.173 mmol, 1.1 당량), HATU (71.79 mg, 0.189

mmol, 1.2 당량)의 용액에 DIEA (61.00 mg, 0.472 mmol, 82.21 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 1g가 완전히 소모되었고, 목적 질량이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (FA 조건, 칼럼: 루나 C18 100*30 5 μ ; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 35%-50%, 14분)에 의해 정제하여 표제 화합물 1을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H).

[0711] 실시예 2 (일반적 절차 B)

[0712] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0713] 표제 화합물을 반응식 2에 따라 제조하였다. 이 일반적 절차 B는 반응식 2를 예시하고, 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다.



[0714]

[0715] 7-브로모-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (2b). THF (2 mL), MeOH (2 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 7-브로모-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (1e와 유사한 방식으로 합성함; 2a, 140 mg, 0.431 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH.H₂O (27.10 mg, 0.646 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 2a가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 수성 상을 수성 HCl의 첨가를 사용하여 pH = 5로 산성화시켰다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 화합물 2b를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.10 (br s, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 8.19 (d, J = 1.1 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 5.37 (br d, J = 6.2 Hz, 1 H) 4.94-5.07 (m, 1 H) 4.01-4.11 (m, 1 H) 2.86-2.95 (m, 2 H) 2.37-2.44 (m, 2 H).

[0716] 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (2c). DMF (2 mL) 중 7-브로모-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (2b, 100 mg, 0.321 mmol, 1 당량) 및 4-[클로로(디플루오로)메톡시]아닐린 (74.66 mg, 0.386 mmol, 1.2 당량)의 용액에 HATU (146.65 mg, 0.386 mmol, 1.2 당량) 및 DIEA (83.08 mg, 0.643 mmol, 111.97 μ L, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 2b가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (3 mL)로 희석시키고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 2c를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 8.40 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 8.05 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 5.37 (d, J = 6.4 Hz, 1 H) 4.96-5.08 (m, 1 H) 4.01-4.13 (m, 1 H) 2.89-2.98 (m, 2 H) 2.36-2.43 (m, 2 H).

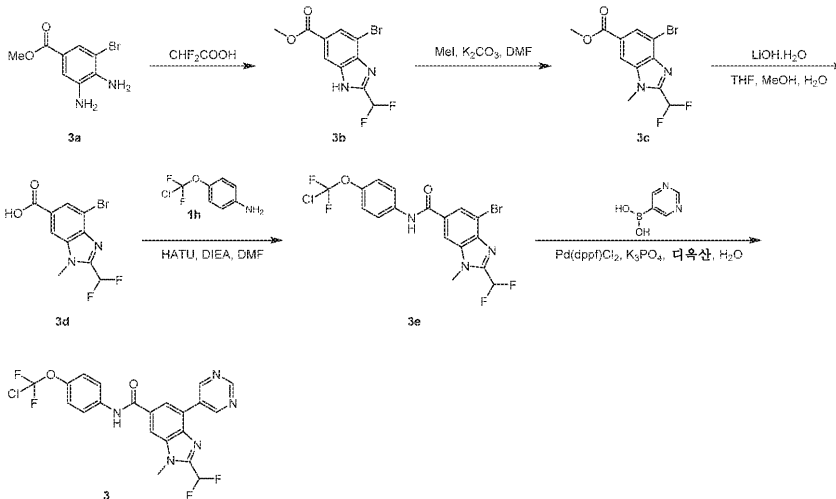
[0717] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (2). 디옥산 (3 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (2c, 40 mg, 0.082 mmol, 1 당량) 및 피리미딘-5-일보론산 (20.37 mg, 0.164 mmol, 2 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (6.01 mg, 8.22 μ mol, 0.1 당량)

및 K₃PO₄ (52.34 mg, 0.247 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 2c가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 수성 상을 H₂O (5 mL) 및 에틸 아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (NH₄HCO₃ 조건, 칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*30 10u; 이동상: [물 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 25%-45%, 10분)에 의해 정제하여 표제 화합물 2를 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₃H₁₈O₃N₅ClF₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 486.1, LCMS 실측치 m/z 486.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1 H) 9.36 (s, 1 H) 9.06 (s, 2 H) 8.62 (s, 1 H) 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2 H) 5.21 (d, J = 6.6 Hz, 1 H) 3.97 (quin, J = 8.0 Hz, 1 H) 3.66 (sxt, J = 7.1 Hz, 1 H) 2.06-2.16 (m, 4 H).

[0718] 실시예 3 (일반적 절차 C)

[0719] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-메틸-4-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드

[0720] 표제 화합물을 반응식 3에 따라 제조하였다. 이 일반적 절차 C는 반응식 3을 예시하고, 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다.



[0721]

[0722] 메틸 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실레이트 (3b). 메틸 3,4-디아미노-5-브로모벤조에이트 (1d와 유사한 방식으로 합성함; 3a, 0.2 g, 0.816 mmol, 1 당량)를 CHF₂COOH (3 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 130℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3: 1)는 출발 물질이 소모되었음을 나타내고, LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (10 ml) 중에 용해시켰다. 유기 층을 수성 NaHCO₃ (5 mL x 3)으로 세척한 다음, 농축시켜 3b를 갈색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0723] 메틸 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실레이트 (3c). DMF (2 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실레이트 (3b, 200 mg, 0.656 mmol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃ (271.82 mg, 1.97 mmol, 3 당량) 및 MeI (930.52 mg, 6.56 mmol, 408.12 uL, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 10시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)는 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하여 3c를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.24 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.17-6.85 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).

[0724] 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산 (3d). 25℃에서 THF (3 mL), MeOH (2 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실레이트 (3c,

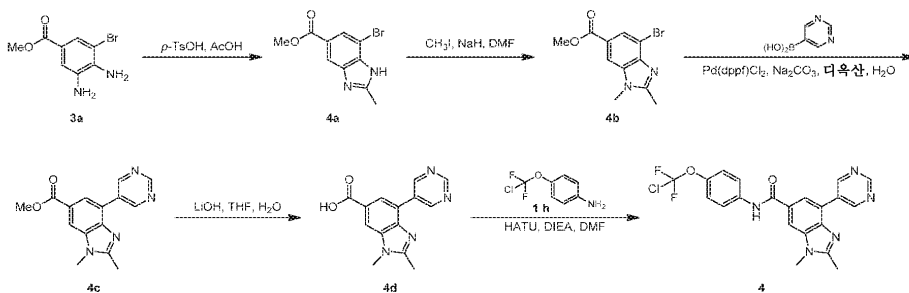
115 mg, 0.36 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O (30.24 mg, 0.721 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)는 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 수성 HCl (1M)을 pH = 3~4까지 첨가하였다. 현탁액을 여과하고, 고체를 H₂O (1 mL)로 세척하고, 건조시켜 3d를 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70-7.32 (m, 1H), 4.02 (s, 3H).

[0725] 4-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드 (3e). DMF(3 mL) 중 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산 (3d, 110 mg, 0.361 mmol, 1 당량)의 용액에 DIPEA (93.20 mg, 0.721 mmol, 125.61 μL, 3 당량) 및 HATU (205.65 mg, 0.541 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반한 후에, 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (1h, 83.76 mg, 0.433 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1)는 출발 물질이 소모되었음을 나타내고, LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3e를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.18-6.88 (m, 1H), 4.07 (s, 3H).

[0726] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-메틸-4-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드 (3). N₂ 하에 디옥산 (4 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 4-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드 (3e, 100 mg, 0.208 mmol, 1 당량) 및 피리미딘-5-일보론산 (51.56 mg, 0.416 mmol, 2 당량)의 용액에 K₃PO₄ (132.49 mg, 0.624 mmol, 3 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂ (15.22 mg, 0.021 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소모되었고, 목적 생성물이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (NH₄HCO₃ 조건, 칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*30 10u; 이동상: [물 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-50%, 10분)에 의해 정제하여 표제 화합물 3을 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₁H₁₄ClF₄N₅O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 480.1, LCMS 실측치 m/z 480.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.55 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.69-7.37 (m, 3H), 4.08 (s, 3H).

[0727] 실시예 4

[0728] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1,2-디메틸-4-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드



[0729] 메틸 7-브로모-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (4a). 20°C에서 CH₃COOH (3mL) 중 메틸 3,4-디아미노-5-브로모벤조에이트 (1d와 유사한 방식으로 합성함; 3a, 0.16 g, 0.653 mmol, 1 당량)의 혼합물에 4-메틸벤젠술포산 (11.24 mg, 0.065 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 물 (20 mL)에 부은 다음, EtOAc (20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 4a를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0731] 메틸 4-브로모-1,2-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실레이트 (4b). DMF (1mL) 중 메틸 7-브로모-2-메틸-

1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (4a, 0.15 g, 0.557 mmol, 1 당량) 및 NaH (44.59 mg, 1.11 mmol, 60% 순도, 2 당량)의 혼합물에 CH₃I (158.24 mg, 1.11mmol, 69.40uL, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 물 (20 mL)에 부은 다음, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f =0.40)에 의해 정제하여 4b를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0732] 메틸 1,2-디메틸-4-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실레이트 (4c). N₂ 하에 디옥산 (2mL), H₂O (0.2mL) 중 메틸 4-브로모-1,2-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실레이트 (4b, 0.02 g, 0.071 mmol, 1 당량), 피리미딘-5-일-보론산 (26.26 mg, 0.212 mmol, 3 당량) 및 K₃PO₄ (44.98 mg, 0.212 mmol, 3 당량)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (5.17 mg, 7.06 umol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0: 1, R_f = 0.37)에 의해 정제하여 4c를 황색 오일로서 수득하였다.

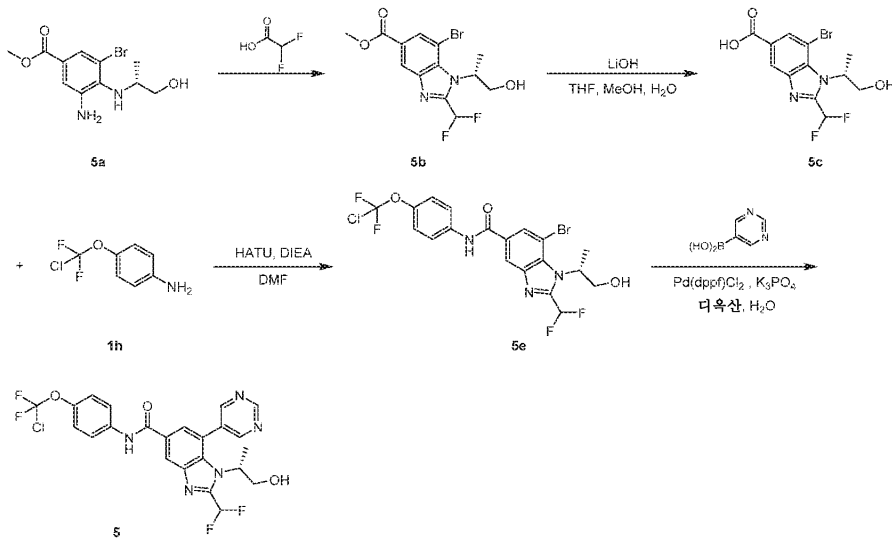
[0733] 1,2-디메틸-4-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산 (4d). H₂O (0.5mL), THF (1mL), MeOH (1mL) 중 4c (0.015 g, 0.053 mmol, 1 당량)의 혼합물에 LiOH.H₂O (4.46 mg, 0.106 mmol, 2당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 4d를 적색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0734] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1,2-디메틸-4-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드 (4). 20℃에서 DMF (1mL) 중 1,2-디메틸-4-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산 (4d, 15 mg, 0.056 mmol, 1 당량) 및 HATU (25.51 mg, 0.067 mmol, 1.2 당량), DIPEA (14.45 mg, 0.112 mmol, 19.48 uL, 2 당량)의 혼합물에 4-[클로로(디플루오로)메톡시]아닐린 (1h, 16.24 mg, 0.084 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (TFA 조건, 칼럼: 나노-마이크로 유니실(UniSil) 5-100 C18 울트라 100*250mm 5um; 이동상: [물 (0.1%TFA)-ACN]; B%: 25%-50%, 11분)에 의해 정제하여 표제 화합물 4를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₁H₁₆ClF₂N₅O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 444.1, LCMS 실측치 m/z 444.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.33-9.25 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

[0735] 실시예 5 (일반적 절차 D)

[0736] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-(1-히드록시프로판-2-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드

[0737] 표제 화합물을 반응식 4에 따라 제조하였다. 이 일반적 절차 D는 반응식 4를 예시하고, 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다.



[0738]

[0739]

(R)-메틸 7-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-(1-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (5b). 2,2-디플루오로아세트산 (4.59 g, 0.048 mmol, 3 mL, 63 당량) 중 (R)-메틸 3-아미노-5-브로모-4-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)벤조에이트 (1d와 유사한 방식으로 합성함; 5a, 230 mg, 0.759 mmol, 1 당량)의 용액을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 5a가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 5b를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H), 7.37-7.75 (m, 1 H), 5.95-6.10 (m, 1 H), 5.31 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.74-3.87 (m, 2 H), 1.59 (br d, J = 7.3 Hz, 3 H).

[0740]

(R)-7-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-(1-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (5c). THF (1 mL), MeOH (1 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 (R)-메틸 7-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-(1-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (5b, 130 mg, 0.358 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O (30.04 mg, 0.716 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 5b가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 수성 상을 수성 HCl을 사용하여 pH = 5로 산성화시켰다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물 5c를 백색 고체로서 수득하였다.

[0741]

(R)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-(1-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (5e). DMF (2 mL) 중 (R)-7-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-(1-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (5c, 100 mg, 0.286 mmol, 1 당량) 및 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (1h, 66.54 mg, 0.344 mmol, 1.2 당량)의 용액에 HATU (130.69 mg, 0.344 mmol, 1.2 당량) 및 DIEA (148.08 mg, 1.15 mmol, 199.56 μL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 5c가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 5e를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 2 H), 7.43-7.71 (m, 1 H), 7.38 (br d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.02 (br d, J = 6.2 Hz, 1 H), 5.23-5.45 (m, 1 H), 3.72-3.93 (m, 2 H), 1.60 (br d, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0742]

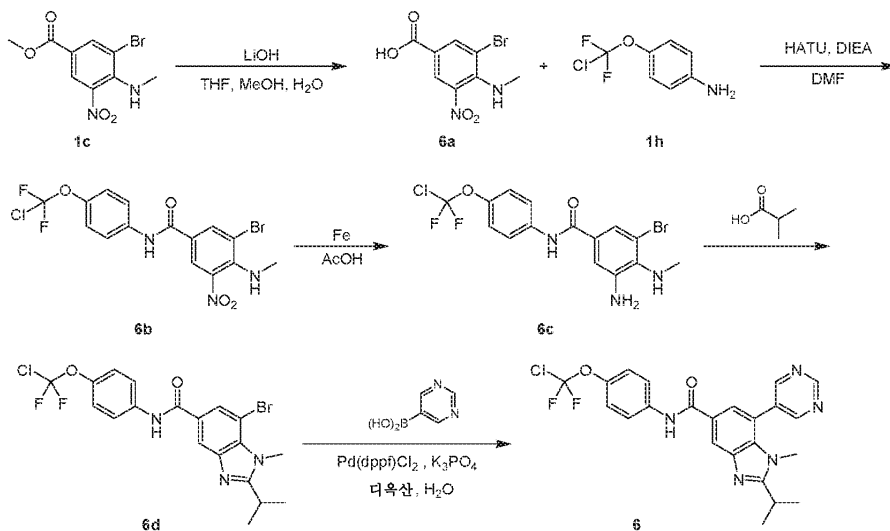
(R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-(1-히드록시프로판-2-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (5). 디옥산 (1 mL) 및 H₂O (0.1 mL) 중 (R)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-(1-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (5e, 60 mg, 0.114 mmol, 1 당량) 및 피리미딘-5-일보론산 (28.34 mg, 0.229 mmol, 2 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂

(8.37 mg, 11.44 μmol , 0.1 당량) 및 K_3PO_4 (72.82 mg, 0.343 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 5e가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2 , 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 5를 백색 고체로서 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_5\text{ClF}_4$)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 524.1, LCMS 실측치 m/z 524.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 9.07 (s, 2 H) 8.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H) 7.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.42-7.70 (m, 1 H) 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 5.11 (t, $J = 5.1$ Hz, 1 H) 4.25-4.45 (m, 1 H) 3.41-3.63 (m, 2 H) 1.37 (br d, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

[0743] 실시예 6 (일반적 절차 E)

[0744] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-이소프로필-1-메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드

[0745] 표제 화합물을 반응식 5에 따라 제조하였다. 이 일반적 절차 E는 반응식 5를 예시하고, 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다.



[0746]

[0747] 3-브로모-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조산 (6a). THF (20 mL) 및 H_2O (4 mL) 중 메틸 3-브로모-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조에이트 (1c, 1.7 g, 5.88 mmol, 1 당량)의 혼합물에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (493.55 mg, 11.76 mmol, 2 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, $R_f = 0.0$)는 1c가 완전히 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 수성 HCl (1M)을 사용하여 pH = 3으로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 황색 고체를 H_2O (10 mL)로 세척하여 6b를 황색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0748]

3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(메틸아미노)-5-니트로벤즈아미드 (6b). DMF (10 mL) 중 3-브로모-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조산 (6a, 1.27 g, 6.54 mmol, 1.2 당량) 및 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (1h, 1.50 g, 5.45 mmol, 1 당량)의 혼합물에 HATU (2.28 g, 6.00 mmol, 1.1 당량) 및 DIEA (775.28 mg, 6.00 mmol, 1.04 mL, 1.1 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 30°C로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1 내지 5:1)에 의해 정제하여 6b를 황색 고체로서 수득하였다.

[0749]

3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(메틸아미노)벤즈아미드 (6c). 20°C에서 AcOH (15 mL) 중 3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(메틸아미노)-5-니트로벤즈아미드 (6b, 2.1 g, 4.66 mmol, 1 당량)의 용액에 Fe (2.60 g, 46.60 mmol, 10 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 35°C에서 3시

간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, $R_f = 0.6$)는 6b가 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 에틸 아세테이트 (40 mL)를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 H₂O (30 mL), 포화 NaHCO₃ 용액 (20 mL x 3), 및 염수 (20 mL)로 세척한 후에, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 6c를 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

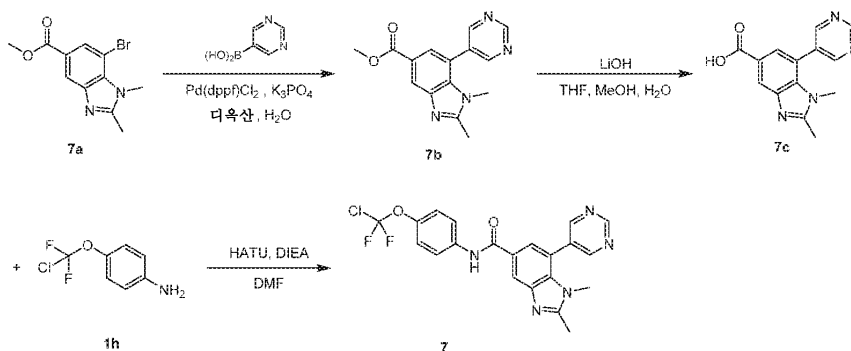
[0750] 3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(메틸아미노)벤즈아미드 (6d). 2-메틸프로판산 (314.18 mg, 3.57 mmol, 330.72 uL, 20 당량) 중 3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(메틸아미노)벤즈아미드 (6c, 0.075 g, 0.178 mmol, 1 당량)의 혼합물을 130°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물은 갈색으로부터 암색으로 변화하였다. LCMS는 6e가 완전히 소모되었고, 목적 질량이 검출되었음을 나타내었다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 6d를 황색 오일로서 수득하였다.

[0751] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-이소프로필-1-메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (6). N₂ 하에 15°C에서 디옥산 (4 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중 3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(메틸아미노)벤즈아미드 (6d, 0.03 g, 0.063 mmol, 1 당량) 및 피리미딘-5-일보론산 (15.73 mg, 0.127 mmol, 2 당량)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (4.64 mg, 6.35 u mol, 0.1 당량), K₃PO₄ (40.41 mg, 0.190 mmol, 3 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발물질이 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (TFA 조건: 칼럼: 루나 C18 100*30 5u; 이동상: [물 (0.1%TFA)-ACN]; B%: 15%-45%, 14분)에 의해 정제하여 표제 화합물 6을 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₃H₂₀O₂N₅ClF₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 472.1, LCMS 실측치 m/z 472.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.34 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.64-3.55 (m, 4H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0752] 실시예 7 (일반적 절차 F)

[0753] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1,2-디메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0754] 표제 화합물을 반응식 6에 따라 제조하였다. 이 일반적 절차 F는 반응식 6를 예시하고, 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다.



[0755]

[0756] 메틸 1,2-디메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (7b). N₂ 하에 디옥산 (5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 메틸 7-브로모-1,2-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (1e와 유사한 방식으로 합성 함; 7a, 0.15 g, 0.53 mmol, 1 당량) 및 피리미딘-5-일보론산 (65.65 mg, 0.53 mmol, 1 당량)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (38.77 mg, 0.53 mmol, 0.1 당량) 및 K₃PO₄·3H₂O (423.28 mg, 1.59 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 8:1, $R_f = 0.20$)는 7a가 완전히 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. LCMS는 7a가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 잔류물

을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올 = 8:1)에 의해 정제하여 7b를 담갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.32-3.31 (m, 3H), 2.55 (s, 3H).

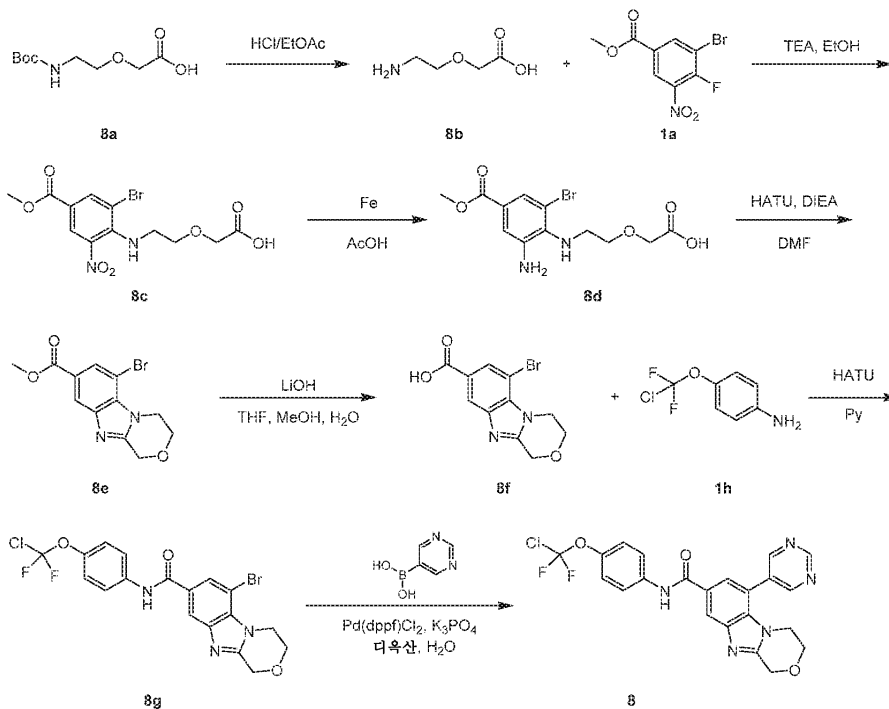
[0757] 1,2-디메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (7c). THF (2 mL), MeOH (2 mL), H₂O (1 mL) 중 메틸 1,2-디메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (7b, 0.06 g, 0.213 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O (17.84 mg, 0.425 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 7b가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 HCl 수성 (1M)을 사용하여 pH = 5로 조정하고, 농축시켜 7c를 갈색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0758] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1,2-디메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (7). DMF (2 mL) 중 1,2-디메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (7c, 0.057 g, 0.212 mmol, 1 당량) 및 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (1h, 45.24 mg, 0.234 mmol, 1.1 당량), HATU (96.95 mg, 0.255 mmol, 1.2 당량)의 혼합물에 DIEA (82.38 mg, 0.637 mmol, 111.03 μL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 7c가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (FA 조건: 칼럼: 나노-마이크로 크로마실 C18 100*30mm 5μm; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 1%-50%, 15분)에 의해 정제하여 표제 화합물 7을 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₁H₁₆ClF₂N₅O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 444.1, LCMS 실측치 m/z 444.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

[0759] 실시예 8 (일반적 절차 G)

[0760] N-[4-(클로로(디플루오로)메톡시)페닐]-6-피리미딘-5-일-3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-8-카르복사미드

[0761] 표제 화합물을 반응식 7에 따라 제조하였다. 이 일반적 절차 G는 반응식 7를 예시하고, 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다.



[0762]

- [0763] 2-(2-아미노에톡시)아세트산 (8b). HCl/EtOAc (5 mL) 중 2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]아세트산 (8a, 800 mg, 3.65 mmol, 1 당량)의 용액을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 8a가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 8b를 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (br s, 1 H) 8.09 (br s, 3 H) 4.06 (s, 2 H) 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 2 H) 2.87-3.02 (m, 2 H).
- [0764] 2-[2-(2-브로모-4-메톡시카르보닐-6-니트로-아닐리노)에톡시]아세트산 (8c). EtOH (10 mL) 중 메틸 3-브로모-4-플루오로-5-니트로벤조에이트 (1a, 500 mg, 1.80 mmol, 1 당량) 및 2-(2-아미노에톡시)아세트산 (8b, 335.75 mg, 2.16 mmol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 TEA (454.94 mg, 4.50 mmol, 625.78 uL, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 1a가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 물 (25 mL)로 희석시키고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (칼럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 200-300 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1, 에틸 아세테이트 /메탄올/CH₃COOH = 5/1/0.1%)에 의해 정제하여 8c를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1 H) 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1 H) 7.09 (br s, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.65 (br t, J = 5.0 Hz, 2 H) 3.19-3.28 (m, 2 H).
- [0765] 2-[2-(2-아미노-6-브로모-4-메톡시카르보닐-아닐리노)에톡시]아세트산 (8d). AcOH (5 mL) 중 2-[2-(2-브로모-4-메톡시카르보닐-6-니트로-아닐리노)에톡시]아세트산 (8c, 420 mg, 1.11 mmol, 1 당량)의 용액에 Fe (621.91 mg, 11.14 mmol, 10 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 8c가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (HCl 조건, 칼럼: 페노메넥스 루나 C18 200*40mm*10um; 이동상: [물 (0.05%HCl)-ACN]; B%: 15%-45%, 10분)에 의해 정제하여 8d를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 4.16 (br s, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 3.60 (br t, J = 4.9 Hz, 2 H) 3.26-3.35 (m, 2 H).
- [0766] 메틸 6-브로모-3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-8-카르복실레이트 (8e). DMF (20 mL) 중 2-[2-(2-아미노-6-브로모-4-메톡시카르보닐-아닐리노)에톡시]아세트산 (8d, 100 mg, 0.261 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 HATU (109.03 mg, 0.287 mmol, 1.1 당량) 및 DIEA (101.07 mg, 0.782 mmol, 136.21 uL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 8d가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 8e를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.34 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 8.11 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 4.71 (t, J = 5.3 Hz, 2 H) 4.15-4.26 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H).
- [0767] 6-브로모-3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-8-카르복실산 (8f). MeOH (1 mL), THF (1 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 메틸 6-브로모-3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-8-카르복실레이트 (8e, 50 mg, 0.161 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O (13.49 mg, 0.321 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 6시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0)는 8e가 완전히 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 혼합물을 H₂O (3 mL)에 첨가하고, 수성 상을 수성 HCl을 사용하여 pH = 5로 산성화시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 8f를 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 1.2 Hz, 1 H) 7.94 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 5.00 (s, 2 H) 4.63 (t, J = 5.3 Hz, 2 H) 4.16 (t, J=5.3 Hz, 2 H).
- [0768] 6-브로모-N-[4-[클로로(디플루오로)메톡시]페닐]-3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-8-카르복스아미드 (8g). 피리딘 (2 mL) 중 6-브로모-3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-8-카르복실산

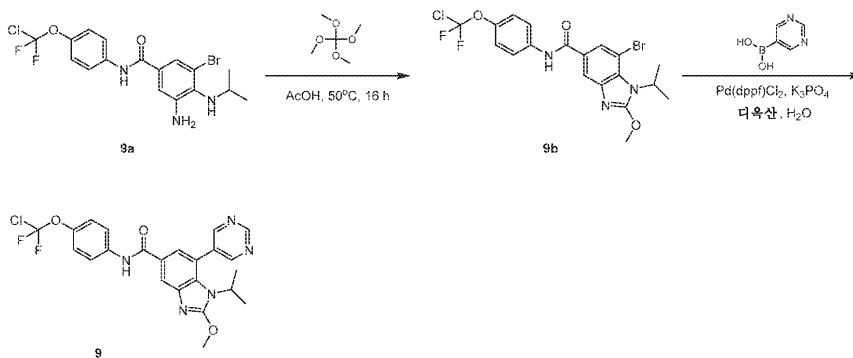
(8f, 45 mg, 0.151 mmol, 1 당량) 및 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (1h, 35.18 mg, 0.182 mmol, 1.2 당량)의 용액에 HATU (69.11 mg, 0.182 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 8f가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 8g를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.11 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.96 (br s, 1 H) 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 2 H) 7.29 (br s, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 4.73 (t, J = 5.3 Hz, 2 H) 4.22 (t, J = 5.1 Hz, 2 H).

[0769] N-[4-[클로로(디플루오로)메톡시]페닐]-6-피리미딘-5-일-3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-8-카르복스아미드 (8). 디옥산 (1 mL) 및 H₂O (0.1 mL) 중 6-브로모-N-[4-[클로로(디플루오로)메톡시]페닐]-3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-8-카르복스아미드 (8g, 40 mg, 0.085 mmol, 1 당량) 및 피리미딘-5-일보론산 (20.97 mg, 0.169 mmol, 2 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (6.19 mg, 8.46 μmol, 0.1 당량) 및 K₃PO₄ (53.89 mg, 0.254 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 8g가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (15 mL)로 희석시키고, EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 8을 황색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₂H₁₆O₃N₅ClF₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 472.1, LCMS 실측치 m/z 472.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 9.10 (s, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.26-7.45 (m, 1 H) 7.36 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 3.98 (br t, J = 4.9 Hz, 2 H) 3.70-3.83 (m, 2 H).

[0770] 실시예 9 (일반적 절차 H)

[0771] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-2-메톡시-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0772] 표제 화합물을 반응식 8에 따라 제조하였다. 이 일반적 절차 H는 반응식 8을 예시하고, 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다.



[0773]

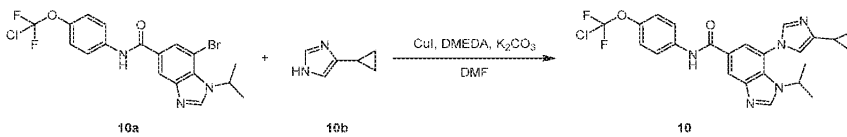
[0774] 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-2-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (9b). AcOH (2 mL) 중 3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(이소프로필아미노)벤즈아미드 (6c와 유사한 방식으로 합성함; 9a, 100 mg, 0.223 mmol, 1 당량)의 용액에 테트라메톡시메탄 (197.23 mg, 1.45 mmol, 6.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 9a가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.4)는 9a가 완전히 소모되었고, 보다 적은 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 9b를 백색 고체로서 수득하

였다.

[0775] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-2-메톡시-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (9). 디옥산 (4 mL) 및 H₂O (0.4 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-2-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (9b, 40 mg, 0.082 mmol, 1 당량), 피리미딘-5-일보론산 (30.42 mg, 0.246 mmol, 3 당량), Pd (dppf) Cl₂ (5.99 mg, 8.18 μmol, 0.1 당량) 및 K₃PO₄ (52.12 mg, 0.246 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 9b가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 9를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₃H₂₀ClF₂N₅O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 488.1, LCMS 실측치 m/z 488.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.99-3.91 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0776] 실시예 10

[0777] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

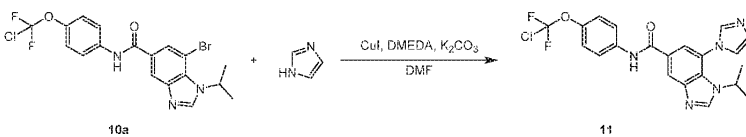


[0778]

[0779] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (10). DMF (2 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (2c와 유사한 방식으로 합성함; 10a, 50 mg, 0.109 mmol, 1 당량), 4-시클로프로필-1H-이미다졸(10b, 23.58 mg, 0.218 mmol, 2 당량), CuI (20.76 mg, 0.109 mmol, 1 당량), K₂CO₃ (150.65 mg, 1.09 mmol, 10 당량) 및 DMEDA (19.22 mg, 0.218 mmol, 23.47 μL, 2 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 후에, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 140°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올 = 10:1, R_f = 0.2)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC (NH₄HCO₃, 칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*30 10u; 이동상: [물 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35%-55%, 10분)에 의해 정제하여 표제 화합물 10을 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₄H₂₂ClF₂N₅O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 486.1, LCMS 실측치 m/z 486.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 3.78 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.46 (br s, 6H), 0.93 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 2H), 0.77 (br s, 2H).

[0780] 실시예 11

[0781] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(1H-이미다졸-1-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



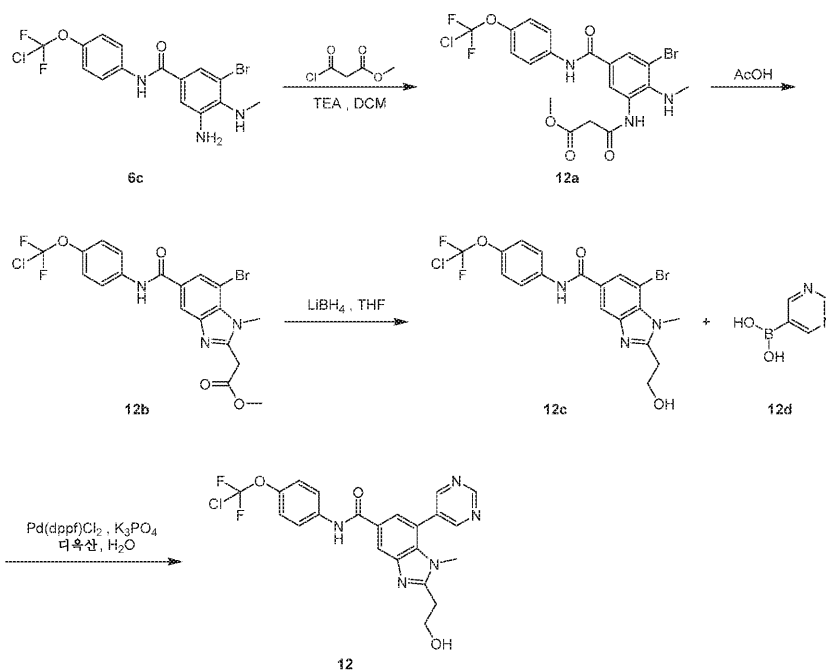
[0782]

[0783] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(1H-이미다졸-1-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

(11). DMF (2 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (10a, 200 mg, 0.436 mmol, 1 당량) 및 이미다졸 (148.42 mg, 2.18 mmol, 5 당량)의 용액에 K₂CO₃ (602.64 mg, 4.36 mmol, 10 당량), CuI (83.04 mg, 0.436 mmol, 1 당량) 및 DMEDA (115.31 mg, 1.31 mmol, 140.79 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (20 ml) 중에 용해시키고, 물 (10 mL x 5)로 세척하고, 유기 층을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (NH₄HCO₃ 조건, 칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*30 10 μ ; 이동상: [물 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35%-55%, 10분)에 의해 정제하여 표제 화합물 11을 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₁H₁₈ClF₂N₅O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 446.1, LCMS 실측치 m/z 446.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 3H), 3.70 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 1.43 (br s, 6H).

[0784] 실시예 12

[0785] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-히드록시에틸)-1-메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[0786]

[0787] 메틸 3-((3-브로모-5-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-2-(메틸아미노)페닐)아미노)-3-옥소프로파노에이트 (12a). DCM 중 3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(메틸아미노)벤즈아미드 (6c, 300 mg, 0.713 mmol) 및 메틸 3-클로로-3-옥소-프로파노에이트 (107.11 mg, 0.784 mmol, 83.68 μ L, 1.1 당량)의 용액에 TEA (72.17 mg, 0.713 mmol, 99.27 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C로 가온하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1: 1)에 의해 정제하여 12a를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0788] 메틸 2-(7-브로모-5-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (12b). AcOH 중 메틸 3-((3-브로모-5-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-2-(메틸아미노)페닐)아미노)-3-옥소프로파노에이트 (12a, 130 mg, 0.25 mmol)의 용액을 60°C로 가열하고, 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc에 붓고, 혼합물을 물, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 12b를 황색 고체로서 수득하였다.

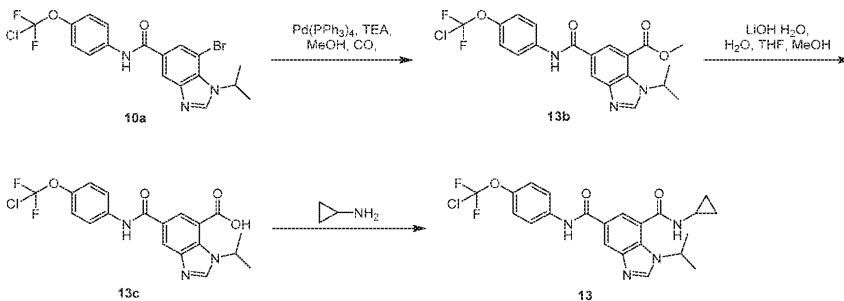
[0789] 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-히드록시에틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (12c). 20°C에서 THF 중 메틸 2-(7-브로모-5-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-벤

조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (12b, 50 mg, 0.099 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 LiBH₄ (10.83 mg, 0.497 mmol, 5 당량)를 1 부분으로 천천히 첨가하였다. 혼합물을 30℃로 가열하고, 50분 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 H₂O의 첨가에 의해 킨칭하고, 1N HCl을 사용하여 pH = 6으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올 = 10: 1)에 의해 정제하여 12c를 황색 고체로서 수득하였다.

[0790] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-히드록시에틸)-1-메틸-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (12). N₂ 하에 20℃에서 디옥산 (3 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-히드록시에틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (12c, 40 mg, 0.084 mmol, 1 당량) 및 피리미딘-5-일보론산 (12e, 20.88 mg, 0.169 mmol, 2 당량)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (6.17 mg, 8.43 μmol, 0.1 당량) 및 K₃PO₄ (53.66 mg, 0.253 mmol, 3 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 110℃로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (FA 조건, 칼럼: 윌터스 아틀란티스 T3 150*30*5um; 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 10%-50%, 13분)에 의해 정제하여 표제 화합물 12를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 474.1, LCMS 실측치 m/z 474.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

[0791] 실시예 13

[0792] N⁵-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-N⁷-시클로프로필-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5,7-디카르복사미드



[0793]

[0794] 메틸 5-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복실레이트 (13b). N₂ 하에 20℃에서 MeOH (20 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (10a, 200 mg, 0.436 mmol, 1 당량) 및 TEA (176.49 mg, 1.74 mmol, 242.76 μL, 4 당량)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₄ (50.39 mg, 0.044 mmol, 0.1 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고, CO 하에 24시간 동안 교반하였다 (0.436 mmol, 3 MPa). LCMS는 반응물의 ~60%가 남아있음을 나타내었다. LCMS에 의해 1개의 신규 피크가 관찰되고, 목적하는 화합물의 ~30%가 검출되었다. HPLC는 반응물의 60%가 남아있음을 나타내었다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (NH₄HCO₃, 칼럼: YMC-악투스 트리아트(Actus Triart) C18 100*30mm*5um; 이동상: [물 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 45%-65%, 12분)에 의해 정제하여 13b를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.40 (td, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

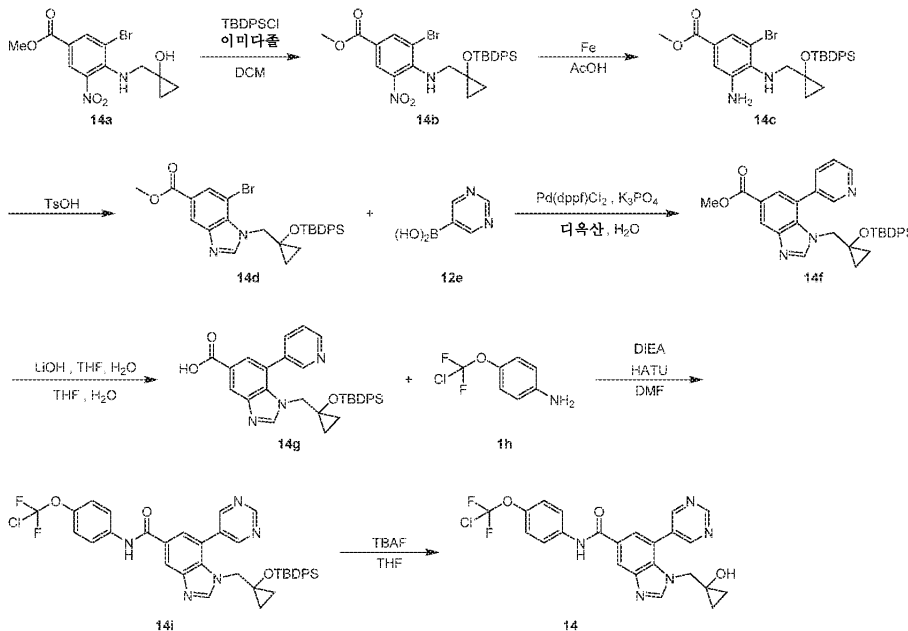
[0795] 5-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복실산 (13c). 20℃에서 THF (1 mL), H₂O (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 메틸 5-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-1-이

소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복실레이트 (13b, 10 mg, 0.023 mmol, 1 당량)의 혼합물에 LiOH·H₂O (1.92 mg, 0.046 mmol, 2 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 45℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O (0.5 mL)에 붓고, 1N HCl을 사용하여 pH = 5로 산성화시켰다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 H₂O 0.5 mL로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 잔류물 13c를 백색 고체로서 수득하고 후속 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0796] N⁵-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-N⁷-시클로프로필-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5,7-디카르복사미드 (13). 20℃에서 DMF (2 mL) 중 5-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복실산 (13c, 40 mg, 0.094 mmol, 1 당량) 및 시클로프로판아민 (6.47 mg, 0.113 mmol, 7.85 uL, 1.2 당량)의 혼합물에 HATU (39.48 mg, 0.104 mmol, 1.1 당량) 및 DIEA (24.40 mg, 0.189 mmol, 32.88 uL, 2 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물의 40%가 남아있음을 나타내었다. LCMS에서 1개의 신규 피크가 관찰되고, 목적 화합물의 60%가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. EtOAc (15 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 유기 층을 H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄에 의해 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, EtOAc:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 13을 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₂H₂₁ClF₂N₄O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 463.1, LCMS 실측치 m/z 463.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.96 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.85-0.70 (m, 2H), 0.65-0.56 (m, 2H).

[0797] 실시예 14

[0798] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-((1-히드록시시클로프로필)메틸)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[0799]

[0800] 메틸 3-브로모-4-(((1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)아미노)-5-니트로벤조에이트 (14b). 25℃에서 DCM (5 mL) 중 메틸 3-브로모-4-(((1-히드록시시클로프로필)메틸)아미노)-5-니트로벤조에이트 (1c와 유사한 방식으로 합성함; 14a, 0.48 g, 1.39 mmol, 1 당량), 이미다졸 (142.02 mg, 2.09 mmol, 1.5 당량) 및 TBSPSCI (458.70 mg, 1.67 mmol, 428.69 uL, 1.2 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (20mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조

생성물을 수득하였다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1c를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.39-7.28 (m, 6H), 6.94-6.84 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.84-0.79 (m, 2H), 0.39-0.29 (m, 2H).

[0801] 메틸 3-아미노-5-브로모-4-(((1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)아미노)벤조에이트 (14c). AcOH (7 mL) 중 메틸 3-브로모-4-(((1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)아미노)-5-니트로벤조에이트 (14b, 634 mg, 1.09 mmol, 1 당량) 및 Fe (606.79 mg, 10.86 mmol, 10 당량)의 용액을 35°C에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc (20 ml)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 물 (20mL x 3)로 세척하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 혼합물을 농축시켰다. 화합물 14c를 황색 오일로서 수득하고 추가 정제는 필요 없었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.67-7.63 (m, 4H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 6H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.00-0.98 (m, 9H), 0.76-0.67 (m, 2H), 0.33-0.21 (m, 2H).

[0802] 메틸 7-브로모-1-((1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (14d). CH(OMe)₃ (10 mL) 중 메틸 3-아미노-5-브로모-4-(((1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)아미노)벤조에이트 (14c, 0.6 g, 1.08 mmol, 1 당량) 및 TsOH (18.66 mg, 0.108 mmol, 0.1 당량)의 용액을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 TMBE/PE로 세척하고, 혼합물을 여과하고, 고체를 농축시켰다. 추가 정제는 필요 없었다. 화합물 14d를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.05-0.93 (m, 11H), 0.67-0.54 (m, 2H).

[0803] 메틸 1-((1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)-7-(피리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (14f). N₂ 하에 디옥산 (5 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 7-브로모-1-((1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (14d, 440 mg, 0.781 mmol, 1 당량) 및 12e (116.09 mg, 0.934 mmol, 1.2 당량)의 용액에 K₃PO₄ (497.19 mg, 2.34 mmol, 3 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂ (28.56 mg, 0.039 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물 14f를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.20 (s, 1H), 8.60-8.52 (m, 2H), 8.39 (s, 2H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 6H), 7.16-7.09 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 0.87-0.76 (m, 11H), 0.30-0.23 (m, 2H).

[0804] 1-((1-((Tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)-7-(피리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (14g). 25°C에서 THF (3 mL), MeOH 및 H₂O (2 mL) 중 메틸 1-((1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)-7-(피리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (14f, 360 mg, 0.64 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH.H₂O (40.26 mg, 0.96 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 물 (5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (10 ml)로 추출하였다. 수성 상이 pH = 3~4에 도달할 때까지 수성 HCl (1M)을 첨가하였다. 수성 상을 다시 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 추가 정제는 필요 없었다. 화합물 14g를 적색 고체로서 수득하였다.

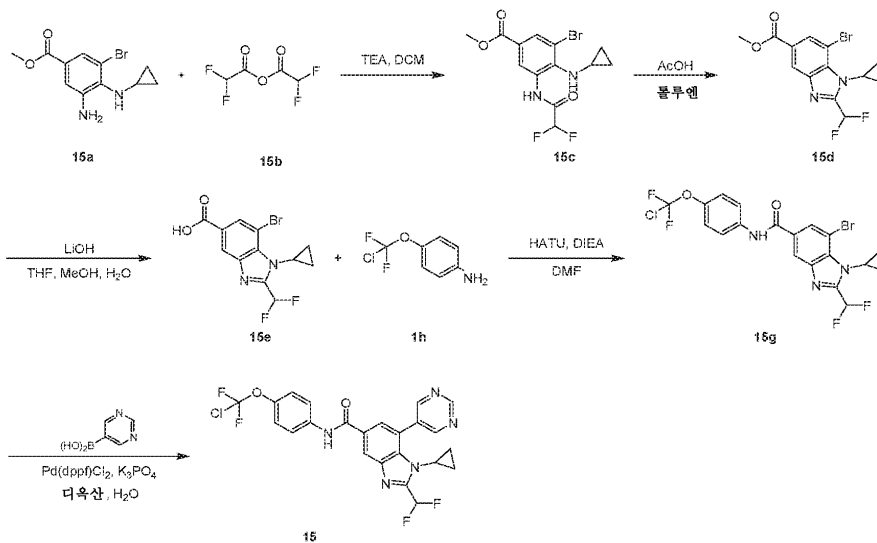
[0805] 1-((1-((Tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (14i). 25°C에서 DMF (3 mL) 중 1-((1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)-7-(피리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (14g, 90 mg, 0.164 mmol, 1 당량) 및 1h (38.10 mg, 0.197 mmol, 1.2 당량)의 용액에 DIPEA (63.59 mg, 0.492 mmol, 85.71 μL, 3 당량) 및 HATU (93.55 mg, 0.246 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. EtOAc (10 ml)를 첨가하고, 혼합물을 물 (10 mL x 5)로 세척하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물 14i를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0806] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-((1-히드록시시클로프로필)메틸)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸

-5-카르복사미드 (14). N₂ 하에 25℃에서 건조 THF (3 mL) 중 1-((1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로프로필)메틸)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (14i, 0.03 g, 0.041 mmol, 1 당량)의 용액에 TBAF (1M, 41.42 uL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (NH₄HCO₃ 조건, 칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*30 10u; 이동상: [물 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35%-55%, 10분)에 의해 정제하여 표제 화합물 14를 황색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₃H₁₈ClF₂N₅O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 486.1, LCMS 실측치 m/z 486.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.98-7.93 (m, J = 9.2 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, J = 9.0 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 0.61-0.52 (m, 2H), 0.49-0.41 (m, 2H).

[0807] 실시예 15

[0808] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-시클로프로필-2-(디플루오로메틸)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[0809]

[0810] 메틸 3-브로모-4-(시클로프로필아미노)-5-(2,2-디플루오로아세트아미도)벤조에이트 (15c). 0℃에서 DCM (8 mL) 중 메틸 3-아미노-5-브로모-4-(시클로프로필아미노)벤조에이트 (1d와 유사한 방식으로 합성함; 15a, 200 mg, 0.701 mmol, 1 당량)의 용액에 TEA (212.93 mg, 2.10 mmol, 3 당량) 및 2,2-디플루오로아세트산 무수물 (15b) (122.08 mg, 0.701 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 15c를 황색 고체로서 수득하였다.

[0811]

메틸 7-브로모-1-시클로프로필-2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (1d). 톨루엔 (3 mL) 중 15d (80 mg, 0.220 mmol, 1 당량)의 용액에 AcOH (1.32 mg, 0.022 mmol, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 15d를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.18-6.85 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 2H)

[0812]

7-브로모-1-시클로프로필-2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (15e). THF (1 mL), MeOH (1 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 15d (1520 mg, 0.058 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O (4.86 mg, 0.116 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, H₂O (1 mL)에 붓고, pH를 HCl (H₂O 중 1M)에 의해 5로 조정하였다. 혼합물을 농축시켜

15e를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 1H), 3.65 (br dd, J = 3.4, 7.2 Hz, 1H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.37 (br s, 2H).

[0813]

7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-시클로프로필-2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (15g). DMF (1 mL) 중 15e (18 mg, 0.054 mmol, 1 당량), 1h (15.79 mg, 0.082 mmol, 1.5 당량), HATU (31.01 mg, 0.082 mmol, 1.5 당량) 및 DIEA (21.08 mg, 0.163 mmol, 3 당량)의 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 15g를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (br s, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.37 (br d, J = 4.4 Hz, 2H).

[0814]

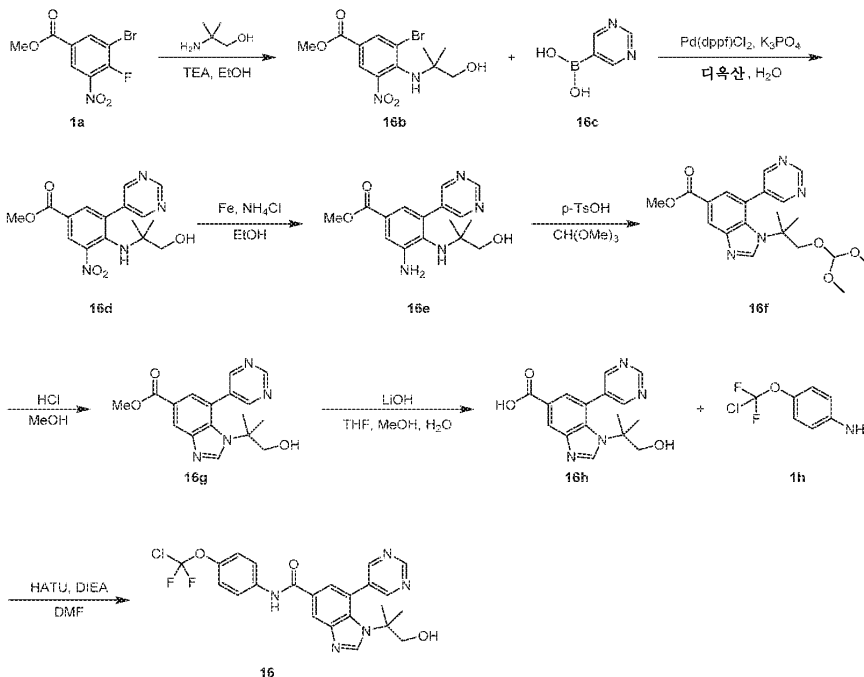
N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-시클로프로필-2-(디플루오로메틸)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (15). 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중 15g (35 mg, 0.069 mmol, 1 당량), 피리미딘-5-일보론산 (25.68 mg, 0.207 mmol, 3 당량), Pd(dppf)Cl₂ (5.05 mg, 6.91 μmol, 0.01 당량), K₃PO₄ (43.99 mg, 0.207 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 표제 화합물 15를 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₃H₁₆ClF₄N₅O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 506.1, LCMS 실측치 m/z 506.1. ¹H NMR (400 MHz, CH₃OD-d₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48-7.21 (m, 3H), 3.45 (td, J = 3.3, 7.1 Hz, 1H), 0.80 (br s, 2H), 0.60 (br d, J = 6.6 Hz, 2H).

[0815]

실시예 16

[0816]

N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[0817]

[0818]

메틸 3-브로모-4-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)-5-니트로벤조에이트 (16b). EtOH (5 mL) 중 메틸 3-브로모-4-플루오로-5-니트로벤조에이트 (1a, 300 mg, 1.08 mmol), 2-아미노-2-메틸-프로판-1-올 (115.41 mg, 1.29 mmol), TEA (131.02 mg, 1.29 mmol)의 혼합물을 15°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시

키고, 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 16b를 황색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 1.19 (s, 6H).

[0819] 메틸 4-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)-3-니트로-5-(피리미딘-5-일)벤조에이트 (16d). 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (0.4 mL) 중 16b (200 mg, 0.576 mmol), 16c (142.76 mg, 1.15 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (21.08 mg, 0.029 mmol), K_3PO_4 (366.86 mg, 1.73 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N_2 로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 110°C 에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 16d를 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 9.25 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.02-3.93 (m, 3H), 3.15 (br s, 2H), 0.76 (s, 6H).

[0820] 메틸 3-아미노-4-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)-5-(피리미딘-5-일)벤조에이트 (16e). EtOH (4 mL) 중 16d (70 mg, 0.202 mmol)의 용액에 Fe (112.87 mg, 2.02 mmol) 및 NH_4Cl (108.11 mg, 2.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 16e를 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 9.19 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 0.76 (s, 6H).

[0821] 메틸 1-(1-(디메톡시메톡시)-2-메틸프로판-2-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (16f). 트리메톡시메탄 (1.94 g, 18.24 mmol) 중 16e (20 mg, 0.063 mmol)의 용액에 PTSA (1.09 mg, 6.32 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C 에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 16f를 황색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 9.33 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.09 (s, 6H), 1.44 (s, 5H), 1.42 (br s, 1H).

[0822] 메틸 1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (16g). MeOH (2 mL) 중 16f (10 mg, 0.025 mmol)의 용액에 HCl (0.1M, 499.47 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C 에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시켜 16g를 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

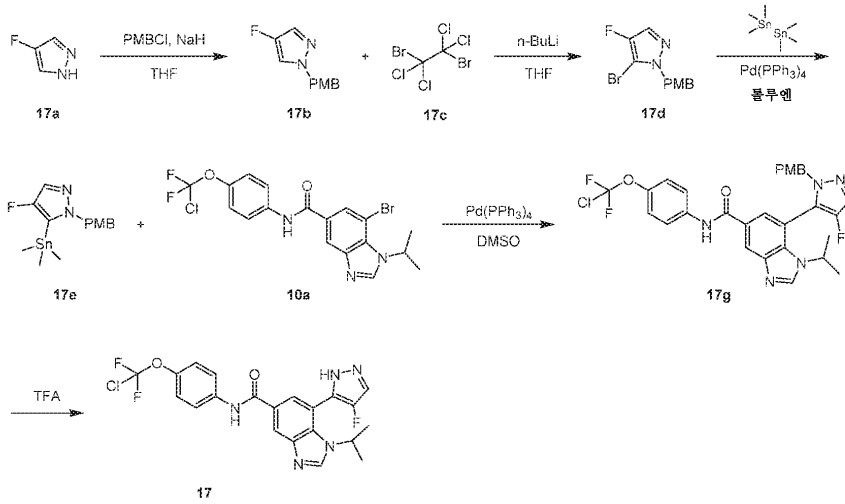
[0823] 1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (16h). MeOH (1 mL), THF (1 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 16g (10 mg, 0.031 mmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.86 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C 에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 H_2O (1 mL)에 부었다. 용액의 pH를 HCl (H_2O 중 1M)의 첨가에 의해 4로 조정하여 16h를 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0824] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (16). DMF (1 mL) 중 16h (10 mg, 0.032 mmol), 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (1h), HATU (18.26 mg, 0.048 mmol) 및 DIEA (12.41 mg, 0.096 mmol)의 혼합물을 15°C 에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (NH_4HCO_3 , 칼럼: 아젤라 듀라셀 C18 150*25 5 μ ; 이동상: [물 (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 10분)에 의해 정제하여 표제 화합물 16을 백색 고체로서 수득하였다. $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 488.1, LCMS 실험치 m/z 488.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.56 (s,

2H), 1.41 (s, 6H).

[0825] 실시예 17

[0826] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(4-플루오로-1H-피라졸-5-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드



[0827]

[0828] 4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸 (17b). 0°C에서 THF (15 mL) 중 4-플루오로-1H-피라졸 (17a, 1 g, 11.62 mmol)의 용액에 NaH (697.06 mg, 17.43 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후에, 1-(클로로디플루오로메톡시)-4-메톡시-벤젠 (2.18 g, 13.94 mmol)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1, $R_f = 0.4$)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 H₂O (20 mL)를 첨가하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 50:1 ~ 30:1)에 의해 정제하여 17b를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.91-6.87 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

[0829] 5-브로모-4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸 (17d). -70°C에서 THF (15 mL) 중 17b (850 mg, 4.12 mmol)의 용액에 n-BuLi (2.5 M, 2.47 mL, 1.5 당량)의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -60°C 이하의 온도를 유지하면서 15분 동안 교반하였다. THF (1 mL) 중 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄 (17c, 1.61 g, 4.95 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 추가로 2시간 동안 연속적으로 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, $R_f = 0.6$)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 물 H₂O (20 mL)의 첨가로 킨칭하고, 이어서 에틸 아세테이트 (80 mL)를 첨가하였다. 킨칭 반응 후에, 반응 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 분리하였다. 유기 층을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 45:1~10:1)에 의해 정제하여 17d를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

[0830] 4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-5-(트리메틸스탄닐)-1H-피라졸 (17e). 톨루엔 (5 mL) 중 17d (300 mg, 1.05 mmol), 트리메틸(트리메틸스탄닐)스탄난 (413.68 mg, 1.26 mmol), Pd(PPh₃)₄ (121.59 mg, 0.105 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 130°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, $R_f = 0.7$)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 KF (5 mL)의 첨가에 이어서 에틸 아세테이트 (40 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 킨칭 반응 후에, 반응 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 분리하였다. 유기 층을

농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, $R_f = 0.7$)에 의해 정제하여 17e를 황색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 0.25 (s, 9H).

[0831]

N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (17g). DMSO (3 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (10a, 74.58 mg, 0.163 mmol), 17e (120.00 mg, 0.325 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37.58 mg, 0.033 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N_2 로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C 에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (40 mL)의 첨가로 킨칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (60 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, $R_f = 0.6$)에 의해 정제하여 17g를 황색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.28 (br s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.70-6.65 (m, 2H), 5.70-5.57 (m, 1H), 5.10-4.92 (m, 3H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[0832]

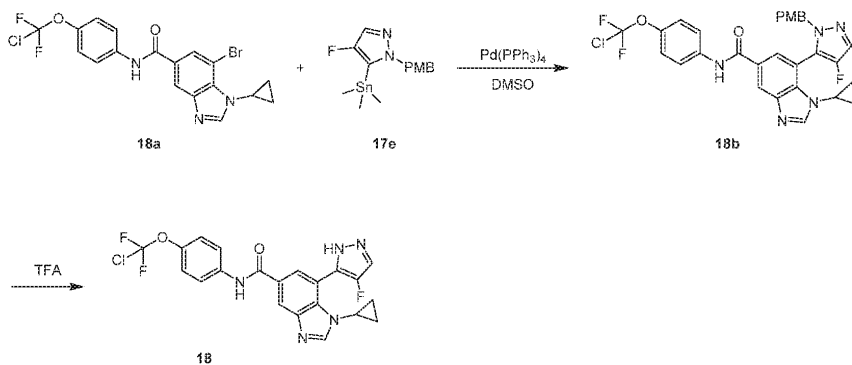
N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(4-플루오로-1H-피라졸-5-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (17). TFA (2 mL) 중 17g (80 mg, 0.137 mmol)의 용액을 15°C 에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, $R_f = 0.4$)에 의해 정제하여 표제 화합물 17을 백색 고체로서 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 464.1, LCMS 실측치 m/z 464.0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 8.56 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.67 (br s, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[0833]

실시예 18

[0834]

N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-시클로프로필-7-(4-플루오로-1H-피라졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[0835]

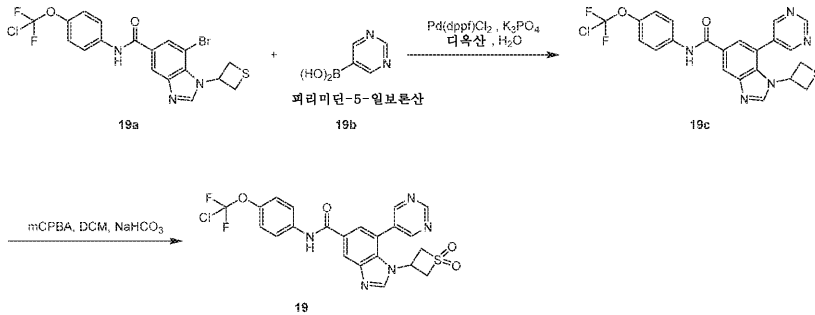
[0836]

N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-시클로프로필-7-(4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (18b). DMSO (1.5 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-시클로프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (10a와 유사한 방식으로 합성함; 18a, 100 mg, 0.219 mmol, 1 당량) 및 4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-5-(트리메틸스탄닐)-1H-피라졸 (17e, 80.81 mg, 0.219 mmol, 1 당량)의 혼합물에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12.65 mg, 0.011 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C 에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 혼합물을 EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 정제용 TLC (EtOAc:MeOH = 10:1, $R_f = 0.6$)에 의해 정제하여 18b를 황색 오일로서 수득하였다.

[0837] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-시클로프로필-7-(4-플루오로-1H-피라졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (18). N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-시클로프로필-7-(4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (18b, 120 mg, 0.206 mmol, 1 당량)를 TFA (3 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (5 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ (2 mL), 염수 (2 mL)로 세척하고, 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (EtOAc:MeOH = 10: 1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 표제 화합물 18을 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₁H₁₅ClF₃N₅O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 462.1, LCMS 실측치 m/z 462.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.55 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.22 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.42 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 0.80-0.63 (m, 4H).

[0838] 실시예 19

[0839] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[0840]

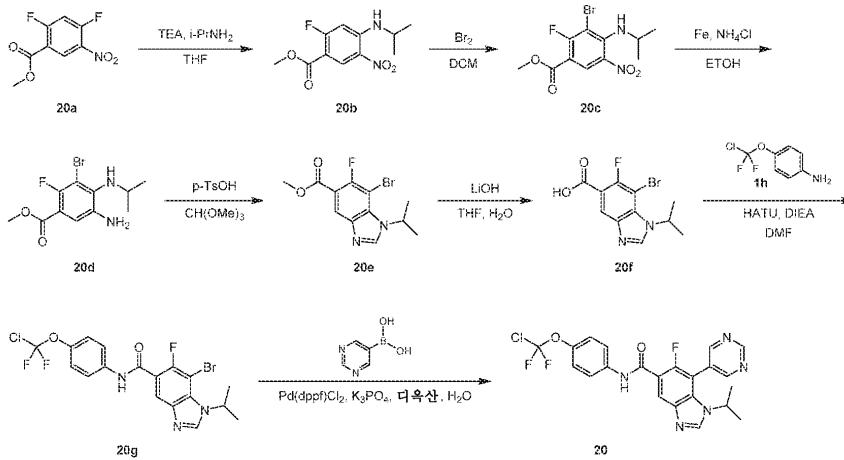
[0841] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(피리미딘-5-일)-1-(티에탄-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (19c). N₂ 하에 디옥산 (2mL) 및 H₂O (0.2mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(티에탄-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (19a, 130 mg, 0.266 mmol, 1 당량), 피리미딘-5-일보론산 (2c와 유사한 방식으로 합성함; 19b, 98.87 mg, 0.798 mmol, 3 당량), K₃PO₄ (169.38 mg, 0.798 mmol, 3 당량)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (19.46 mg, 0.27 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 물에 부은 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올=10:1, R_f =0.30)에 의해 정제하여 19c를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.36 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (br s, 2H), 5.06 (quin, J = 8.2 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 9.0 Hz, 2H).

[0842] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (19). 0°C에서 DCM (2mL) 중에 용해된 N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(피리미딘-5-일)-1-(티에탄-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (19c, 40 mg, 0.082 mmol, 1 당량)의 혼합물에 포화 수성 탄산수소나트륨 및 mCPBA (70.74 mg, 0.328 mmol, 80% 순도, 4 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 물에 부은 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올=10:1, R_f =0.37)에 의해 정제하여 표제 화합물 19를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₂H₁₆ClF₂N₅O₄S)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 520.1, LCMS 실측치 m/z 520.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.38 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.94-4.83 (m, 1H),

4.74 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.41-4.26 (m, 2H).

[0843] 실시예 20

[0844] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-플루오로-1-이소프로필-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[0845]

[0846]

메틸 2-플루오로-4-(이소프로필아미노)-5-니트로벤조에이트 (20b). 15°C에서 THF (10 mL) 중 메틸 2,4-디플루오로-5-니트로벤조에이트 (20a, 2 g, 9.21 mmol, 1 당량)의 용액에 TEA (2.80 g, 27.63 mmol, 3.85 mL, 3 당량)를 적가하고, 이어서 프로판-2-아민 (653.37 mg, 11.05 mmol, 949.67 uL, 1.2 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:EtOAc = 5:1, R_f = 0.50)는 20a가 완전히 소모되었고, 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. 수성 상을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물 20b를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.70 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[0847]

메틸 3-브로모-2-플루오로-4-(이소프로필아미노)-5-니트로벤조에이트 (20c). DCM (5 mL) 중 메틸 2-플루오로-4-(이소프로필아미노)-5-니트로벤조에이트 (20b, 2 g, 7.81 mmol, 1 당량)의 용액에 Br₂ (2.00 g, 12.51 mmol, 645.16 uL, 1.60 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:EtOAc = 5:1, R_f = 0.50)는 20b가 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 Na₂SO₃ (5 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 잔류물을 H₂O (20 mL)로 희석시키고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)에 의해 정제하여 20c를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.49-4.34 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.29-1.27 (m, 6H).

[0848]

메틸 5-아미노-3-브로모-2-플루오로-4-(이소프로필아미노)벤조에이트 (20d). EtOH (20 mL) 중 메틸 3-브로모-2-플루오로-4-(이소프로필아미노)-5-니트로벤조에이트 (20c, 1 g, 2.98 mmol, 1 당량)의 용액에 Fe (1.67 g, 29.84 mmol, 10 당량) 및 NH₄Cl (1.60 g, 29.84 mmol, 1.04 mL, 10 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:EtOAc = 3:1)는 20c가 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (20 mL)로 희석시키고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1:1)에 의해 정제하였다. 화합물 20d를 갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H),

3.90 (s, 3H), 3.80-3.71 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[0849] 메틸 7-브로모-6-플루오로-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (20e). CH(OMe)₃ (2 mL) 중 메틸 5-아미노-3-브로모-2-플루오로-4-(이소프로필아미노)벤조에이트 (20d, 180 mg, 0.590 mmol, 1 당량)의 용액에 p-TsOH (10.16 mg, 0.059 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)는 20d가 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (20 mL)로 희석시키고, EA (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하였다. 화합물 20e를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.34 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.64 (quind, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

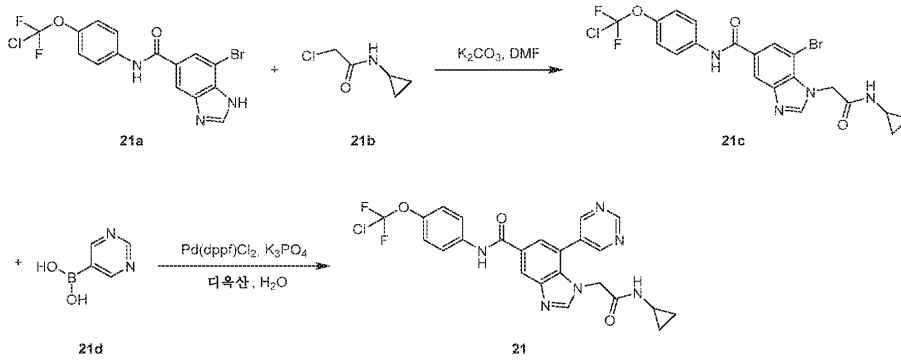
[0850] 7-브로모-6-플루오로-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (20f). THF (5 mL), MeOH (5 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 메틸 7-브로모-6-플루오로-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (20e, 140 mg, 0.444 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O (46.60 mg, 1.11 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)는 20e가 완전히 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 수성 HCl (1M)을 사용하여 pH = 5로 조정하고, 농축시켜 20f를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0851] 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-플루오로-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (20g). DMF (2 mL) 중 7-브로모-6-플루오로-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (20f, 70 mg, 0.232 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU (106.07 mg, 0.279 mmol, 1.2 당량), 4-[클로로(디플루오로)메톡시]아닐린 (1h, 49.50 mg, 0.256 mmol, 1.1 당량) 및 DIEA (90.13 mg, 0.697 mmol, 121.47 μL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)는 20f가 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (10 mL)로 희석시키고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1:1)에 의해 정제하였다. 화합물 20g를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.70 (td, J = 6.7, 13.6 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0852] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-플루오로-1-이소프로필-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (20). 디옥산 (2.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-플루오로-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (20g, 50 mg, 0.105 mmol, 1 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (7.68 mg, 0.01 mmol, 0.1 당량), 피리미딘-5-일보론산 (38.99 mg, 0.315 mmol, 3 당량) 및 K₃PO₄ (66.80 mg, 0.315 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 20g가 완전히 소모되었고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (NH₄HCO₃ 조건, 칼럼: 워터스 엑스브리지 150*50 10u; 이동상: [물 (10mM NH₄HCO₃)-MeOH]; B%: 55%-75%, 12분)에 의해 정제하여 표제 화합물 20을 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₂H₁₇ClF₃N₅O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 476.1, LCMS 실측치 m/z 476.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.42 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.44 (br d, J = 15.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.96 (td, J = 6.8, 13.3 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0853] 실시예 21

[0854] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-(시클로프로필아미노)-2-옥소에틸)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[0855]

[0856]

7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-(시클로프로필아미노)-2-옥소에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (21c). N₂ 하에 DMF (1 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (2c와 유사한 방식으로 합성함; 21a, 80 mg, 0.192 mmol, 1 당량) 및 2-클로로-N-시클로프로필아세트아미드 (21b, 30.78 mg, 0.230 mmol, 1.2 당량)의 혼합물에 K₂CO₃ (18.58 mg, 0.134 mmol, 0.7 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.32)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (20 mL)에 부은 다음, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.32)에 의해 정제하여 21c를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.21 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.61 (dt, J = 3.7, 7.5 Hz, 1H), 0.65 (br d, J = 5.1 Hz, 2H), 0.46 (br d, J = 2.4 Hz, 2H).

[0857]

N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-(시클로프로필아미노)-2-옥소에틸)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (21). 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.4 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-(시클로프로필아미노)-2-옥소에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (21c, 10 mg, 0.019 mmol, 1 당량) 및 피리미딘-5-일보론산 (21d, 4.82 mg, 0.039 mmol, 2 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (1.42 mg, 1.95 μmol, 0.1 당량) 및 K₃PO₄ (12.40 mg, 0.058 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (5 mL) 중에 용해시키고, H₂O (2 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 정제용 TLC (EtOAc:MeOH = 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 21을 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₄H₁₉ClF₂N₆O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 513.1, LCMS 실측치 m/z 513.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.91 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.05 (tt, J = 3.9, 7.2 Hz, 1H), 0.31-0.21 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 2H).

[0858]

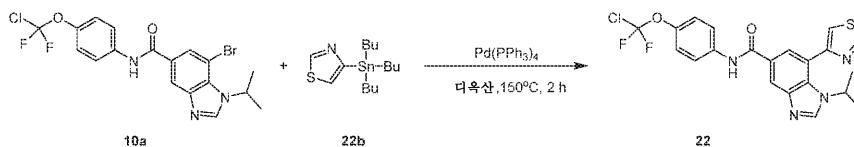
실시예 22 (일반적 절차 I)

[0859]

N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(티아졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0860]

표제 화합물을 반응식 9에 개략화된 바와 같은 유사한 커플링 방법을 사용하여 제조하였다. 이 일반적 절차 I 는 반응식 9를 예시하고, 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다.



[0861]

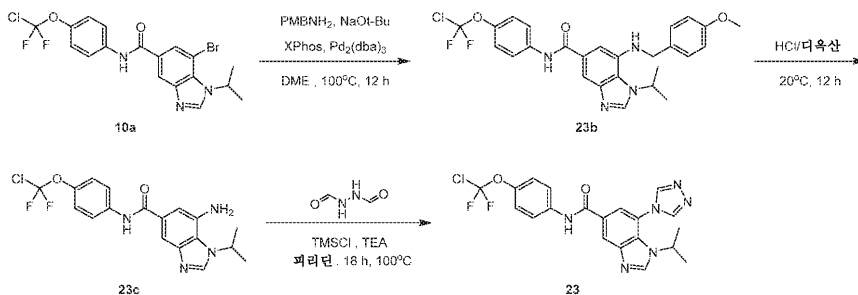
[0862]

N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(티아졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (22). 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

(10a, 100 mg, 0.218 mmol, 1 당량), 트리부틸(티아졸-4-일)스탄난 (22b, 97.89 mg, 0.262 mmol, 1.2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄ (25.19 mg, 0.022 mmol, 0.1 당량)를 디옥산 (4 mL) 중 마이크로웨이브 튜브에 첨가하였다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 조사 하에 150°C로 3시간 동안 가열하였다. 물 (5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 잔류물을 정제용 HPLC (TFA 조건, 칼럼: 루나 C18 100*30 5u; 이동상: [물 (0.1%TFA)-ACN]; B%: 15%-50%, 10분)에 의해 정제하여 표제 화합물 22를 황색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₁H₁₇ClF₂N₄O₂S)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 463.1, LCMS 실측치 m/z 463.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.95-8.91 (m, 1H), 8.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.53 (td, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0863] 실시예 23

[0864] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[0865]

[0866] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-((4-메톡시벤질)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (23b). DME (15 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (10a, 900 mg, 1.96 mmol)의 혼합물에 PMBNH₂ (323.00 mg, 2.35 mmol, 304.71 uL), NaOt-Bu (565.70 mg, 5.89 mmol), XPhos (93.54 mg, 0.196 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (179.68 mg, 0.196 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1, 1/3)에 의해 정제하여 23b를 황색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₆H₂₅ClF₂N₄O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 515.2, LCMS 실측치 m/z 515.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.01-5.94 (m, 1H), 5.32-5.23 (m, 1H), 4.40 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

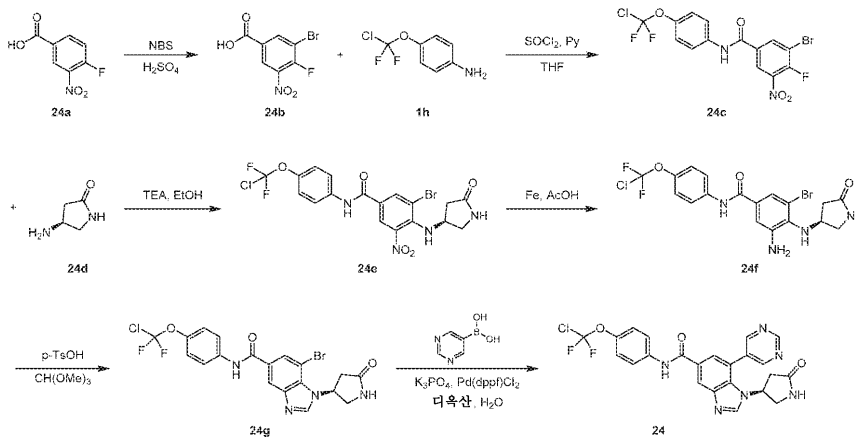
[0867] 7-아미노-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (23c). HCl/디옥산 (40 mL) 중 N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-((4-메톡시벤질)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (23b, 100 mg, 0.194 mmol)의 용액을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (NH₄HCO₃ 조건, 칼럼: 아겔라 듀라셀 C18 150*25 5u; 이동상: [물 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35%-65%, 10분)에 의해 정제하여 23c를 황색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₁₈H₁₇ClF₂N₄O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 395.1, LCMS 실측치 m/z 395.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.34 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.25-5.12 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0868] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (23). 피리딘 (1.5 mL) 중 7-아미노-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (23c, 14 mg, 0.035 mmol) 및 N-포르مام이도포르مام아미드 (9.37 mg, 0.106 mmol)의 용액에 클로로-트리메틸-실란 (57.79 mg, 0.532 mmol, 67.51 μ L) 및 TEA (25.12 mg, 0.248 mmol, 34.55 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 100 $^{\circ}$ C에서 18시간 동안 교반하였다. LCMS는 23c가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 아틀란티스 T3 150*30*5 μ m; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 20%-60%, 13분)에 의해 정제하여 표제 화합물 23을 백색 고체로서 수득하였다. $[M+1]^+$ ($C_{20}H_{17}ClF_2N_6O_2$)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 447.1, LCMS 실측치 m/z 447.1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.50-8.45 (m, 3H), 8.23 (s, 2H), 7.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.74-3.61 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[0869] 실시예 24 (일반적 절차 J)

[0870] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(5-옥소피롤리딘-3-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0871] 이 일반적 절차 J는 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[0872]

[0873] 3-브로모-4-플루오로-5-니트로벤조산 (24b). H_2SO_4 (30 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤조산 (24a, 5 g, 27.01 mmol)의 용액에 NBS (5.77 g, 32.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60 $^{\circ}$ C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물에 빙수 (2 L)를 격렬히 교반하며 적가하였다. 침전물을 여과하여 24b를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.72 (dd, J = 2.2, 6.4 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 2.2, 5.5 Hz, 1H).

[0874] 3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-5-니트로벤즈아미드 (24c). $SOCl_2$ 중 3-브로모-4-플루오로-5-니트로벤조산 (24b, 150 mg, 0.568 mmol)의 현탁액 (2 mL)을 60 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 3-브로모-4-플루오로-5-니트로-벤조일 클로라이드 (214 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다. N_2 하에 THF (2 mL) 중 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (1h, 146.64 mg, 0.758 mmol) 및 피리딘 (89.89 mg, 1.13 mmol, 91.72 μ L)의 혼합물에 3-브로모-4-플루오로-5-니트로-벤조일 클로라이드 (213.97 mg, 0.758 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.3)에 의해 정제하였다. 화합물 24c를 백색 고체로서 수득하였다.

[0875] (S)-3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-5-니트로-4-((5-옥소피롤리딘-3-일)아미노)벤즈아미드 (24e). EtOH (2 mL) 중 3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-5-니트로벤즈아미드 (24c, 100 mg, 0.228 mmol) 및 (4S)-4-아미노피롤리딘-2-온 (24d, 22.78 mg, 0.228 mmol)의 혼합물에 TEA (69.06 mg,

0.682 mmol, 94.99 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.1)에 의해 정제하여 24e를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (br s, 1H), 3.80 (dd, J = 6.8, 10.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 4.2, 10.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 7.9, 17.1 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 4.8, 17.1 Hz, 1H).

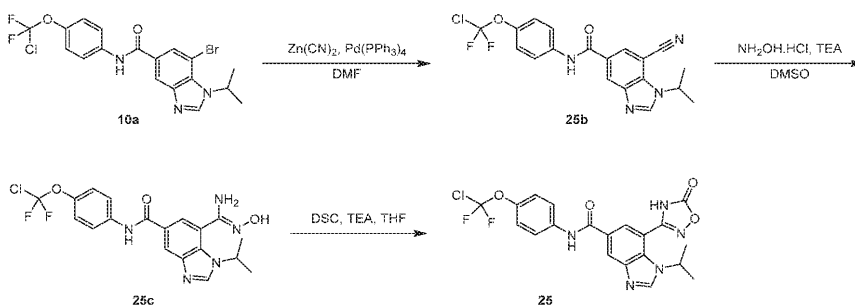
[0876] (S)-3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-((5-옥소피롤리딘-3-일)아미노)벤즈아미드 (24f). N₂ 하에 20°C에서 AcOH (1 mL) 중 (S)-3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-5-니트로-4-((5-옥소피롤리딘-3-일)아미노)벤즈아미드 (24e, 0.053 g, 0.102 mmol)의 혼합물에 Fe (56.95 mg, 1.02 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 혼합물을 35°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 포화 NaHCO₃에 붓고, 에틸 아세테이트 (5 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 24f를 황색 고체로서 수득하였다.

[0877] (S)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(5-옥소피롤리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (24g). N₂ 하에 20°C에서 CH(OMe)₃ (2 mL) 중 (S)-3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-((5-옥소피롤리딘-3-일)아미노)벤즈아미드 (24f, 0.0358 g, 73.11 μ mol)의 혼합물에 TsOH (1.26 mg, 7.31 μ mol)를 1 부분으로 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 24g를 황색 고체로서 수득하였다.

[0878] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(5-옥소피롤리딘-3-일)-7-(피리미딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (24). N₂ 하에 H₂O (0.1 mL) 및 디옥산 (1 mL) 중 (S)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(5-옥소피롤리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (24g, 35.3 mg, 0.071 mmol) 및 피리미딘-5-일보론산 (17.51 mg, 0.141 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (5.17 mg, 7.06 μ mol), K₃PO₄ (29.99 mg, 0.141 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:5, R_f = 0.1)에 의해 정제하여 표제 화합물 24를 갈색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₃H₁₇ClF₂N₆O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 499.1, LCMS 실측치 m/z 499.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 6.12 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.65 (dd, J = 6.5, 11.1 Hz, 1H), 3.51 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.82-2.60 (m, 2H).

[0879] 실시예 25

[0880] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[0881]

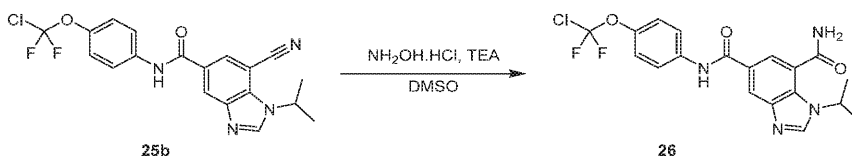
[0882] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-시아노-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (25b). DMF (3 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (10a, 0.15 g, 0.327 mmol), Zn(CN)₂ (57.60 mg, 0.491 mmol, 31.14 uL) 및 Pd(PPh₃)₄ (18.89 mg, 0.016 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 튜브에 넣었다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 조사 하에 2시간 동안 150°C에서 가열하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.67)에 의해 정제하여 1b를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.52 (s, 1H), 8.30-8.21 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.32 (spt, J = 6.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0883] (Z)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(N'-히드록시카르밤이미도일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (25c). DMF (3 mL) 중 N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-시아노-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (25b, 20 mg, 0.049 mmol)의 용액에 NH₂OH.HCl (34.33 mg, 0.494 mmol) 및 TEA (49.99 mg, 0.49 mmol, 68.76 uL)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 25c를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₁₉H₁₈ClF₂N₅O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 438.1, LCMS 실측치 m/z 438.3.

[0884] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (25). N₂ 하에 THF (2 mL) 중 (Z)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(N'-히드록시카르밤이미도일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (25c, 0.02 g, 0.046 mmol)의 용액에 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (15.21 mg, 0.059 mmol) 및 TEA (9.24 mg, 0.091 mmol, 12.72 uL)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.1)에 의해 정제하여 표제 화합물 25를 황색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₀H₁₆ClF₂N₅O₄)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 464.1, LCMS 실측치 m/z 464.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.25 (td, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0885] 실시예 26

[0886] N⁵-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5,7-디카르복스아미드



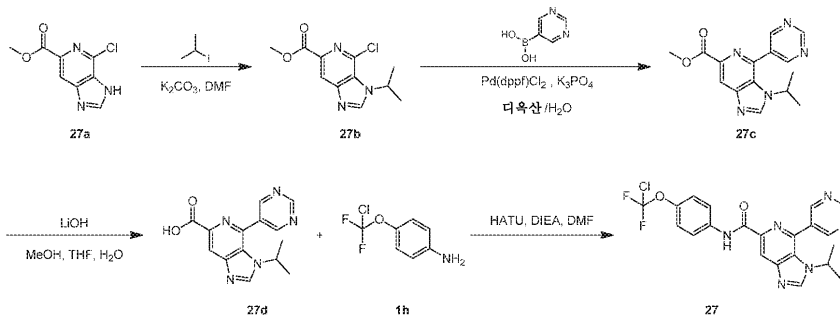
[0887]

[0888] N⁵-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5,7-디카르복스아미드 (26). DMSO (3 mL) 중 N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-시아노-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (25b, 30 mg, 0.074 mmol)의 용액에 NH₂OH.HCl (41.20 mg, 0.593 mmol) 및 TEA (13.86 mg, 0.137 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =

0: 1, $R_f = 0.5$)에 의해 정제하여 표제 화합물 26을 백색 고체로서 수득하였다. $[M+1]^+$ ($C_{19}H_{17}ClF_2N_4O_3$)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 423.1, LCMS 실측치 m/z 423.0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.09 (quin, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

[0889] 실시예 27

[0890] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-이소프로필-4-(피리미딘-5-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복사미드



[0891]

[0892] 메틸 4-클로로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복실레이트 (27b). DMF (3 mL) 중 메틸 4-클로로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복실레이트 (27a, 200 mg, 0.945 mmol) 및 2-아이오도프로판 (482.01 mg, 2.84 mmol, 283.53 μ L)의 용액에 K_2CO_3 (391.88 mg, 2.84 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 27a가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:2)에 의해 정제하여 27c를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 5.60-5.42 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

[0893] 메틸 3-이소프로필-4-(피리미딘-5-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복실레이트 (27c). 디옥산 (1 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중 메틸 4-클로로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복실레이트 (27b, 70 mg, 0.276 mmol) 및 피리미딘-5-일보론산 (68.38 mg, 0.552 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (20.19 mg, 27.59 μ mol) 및 K_3PO_4 (175.71 mg, 0.828 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 27b가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2 , 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 27c를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.36 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[0894] 3-이소프로필-4-(피리미딘-5-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복실산 (27d). THF (0.5 mL), MeOH (0.5 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중 메틸 3-이소프로필-4-(피리미딘-5-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복실레이트 (27c, 35 mg, 0.118 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (9.88 mg, 0.235 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, $R_f = 0.0$)는 27c가 완전히 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 H_2O (3 mL)에 첨가하고, 수성 상을 수성 HCl을 사용하여 pH = 5로 산성화시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물 27d를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.69 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.80-8.67 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 1.50

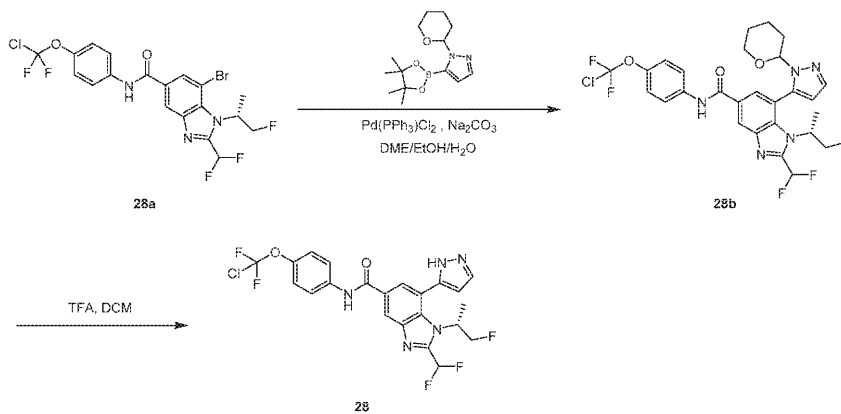
(d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0895] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-이소프로필-4-(피리미딘-5-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복사미드 (27). DMF (2 mL) 중 3-이소프로필-4-(피리미딘-5-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복실산 (27d, 32 mg, 0.113 mmol) 및 1h (32.80 mg, 0.169 mmol)의 용액에 DIEA (43.80 mg, 0.339 mmol, 59.03 μ L) 및 HATU (51.54 mg, 0.136 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 27d가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 27을 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₁H₁₇O₂N₆ClF₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 459.1, LCMS 실측치 m/z 459.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38-4.09 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0896] 실시예 28 (일반적 절차 K)

[0897] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-(1-플루오로프로판-2-일)-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드

[0898] 이 일반적 절차 K는 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[0899]

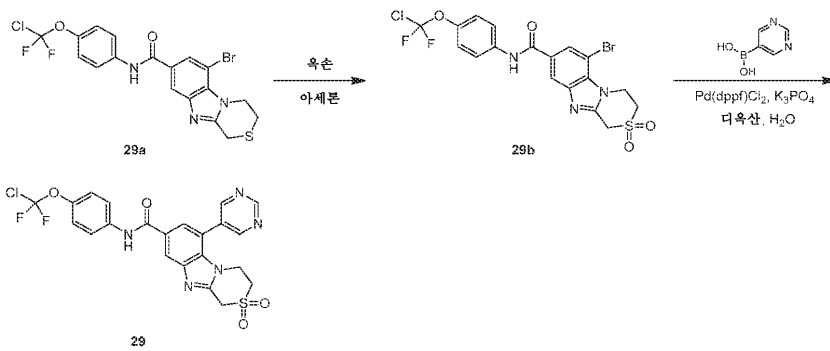
[0900] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-((R)-1-플루오로프로판-2-일)-7-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (28b). DME (1.5 mL), EtOH (1.5 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중 (R)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-(1-플루오로프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (15g와 유사한 방식으로 합성함; 28a, 30 mg, 0.057 mmol) 및 1-테트라히드로피란-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (63.38 mg, 0.228 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.00 mg, 5.70 μ mol), Na₂CO₃ (12.07 mg, 0.114 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 28a가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하여 28b를 황색 고체로서 수득하였다.

[0901] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-(1-플루오로프로판-2-일)-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (28). DCM (1 mL) 중 N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(디플루오로메틸)-1-(R)-1-플루오로프로판-2-일)-7-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (28b, 25 mg, 0.042 mmol)의 용액에 TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 28b가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC

(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 28을 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]⁺ (C₂₂H₁₇O₂N₅ClF₅)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 514.1, LCMS 실측치 m/z 514.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.44-7.15 (m, 3H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.63-4.45 (m, 2H), 1.52 (br d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0902] 실시예 29

[0903] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-(피리미딘-5-일)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]티아진-8-카르복스아미드 2,2-디옥시드



[0904]

[0905] 6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]티아진-8-카르복스아미드 2,2-디옥시드 (29b). 아세톤 (0.5 mL) 및 H₂O (0.1 mL) 중

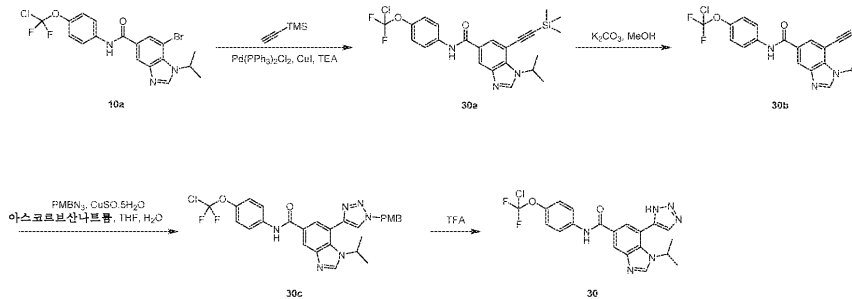
6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]티아진-8-카르복스아미드 (8g와 유사한 방식으로 합성함; 29a, 2 mg, 4.09 μmol)의 용액에 옥손 (5.03 mg, 8.18 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 24시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.77)는 29a가 완전히 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. 반응물을 황화나트륨에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 아세톤을 제거하였다. 잔류물을 H₂O (10 mL)로 희석시키고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 29b를 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17-5.12 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H).

[0906] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-(피리미딘-5-일)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]티아진-8-카르복스아미드 2,2-디옥시드 (29). 디옥산 (1 mL) 및 H₂O (0.1 mL) 중 6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]티아진-8-카르복스아미드 2,2-디옥시드 (29b, 6 mg, 0.012 mmol), 피리미딘-5-일보론산 (4.28 mg, 0.035 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (843.09 μg, 1.15 μmol), K₃PO₄ (7.34 mg, 0.035 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하고, 이어서 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.3)는 29b가 완전히 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 디옥산을 제거하였다. 잔류물을 H₂O (1 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (1 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 29를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.12 (br t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.75 (br t, J = 5.6 Hz, 2H).

[0907] 실시예 30 (일반적 절차 L)

[0908] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0909] 이 일반적 절차 L은 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약 및/또는 탈보호 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[0910]

[0911] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-((트리메틸실릴)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (30a). TEA (1 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (10a, 80 mg, 0.174 mmol) 및 에틸(트리메틸)실란 (85.65 mg, 0.872 mmol, 120.81 μ L)의 혼합물에 CuI (3.32 mg, 0.017 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12.24 mg, 0.017 mmol)를 N₂ 하에 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 30a를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.31 (s, 1H), 8.15 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.65 (td, J = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.31 (s, 9H).

[0912] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-에틸-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (30b). MeOH (2 mL) 중 N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-((트리메틸실릴)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (30a, 70 mg, 0.147 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (40.65 mg, 0.294 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.5)는 30a가 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0: 1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 30b를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22-8.13 (m, 2H), 8.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 5.68-5.49 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0913] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(1-(4-메톡시벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (30c). N₂ 하에 THF (1 mL), H₂O (1 mL) 중 N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-에틸-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (30b, 50 mg, 0.124 mmol) 및 1-(아지도메틸)-4-메톡시-벤젠 (22.23 mg, 0.136 mmol)의 혼합물에 CuSO₄·5H₂O (1.55 mg, 6.19 μ mol) 및 소듐 (2R)-2-[(1S)-1,2-디히드록시에틸]-4-히드록시-5-옥소-2H-푸란-3-올레이트 (2.45 mg, 0.012 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0: 1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 30c를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.28 (s,

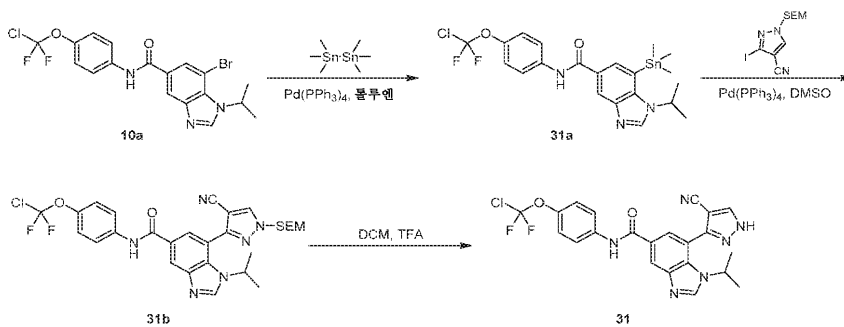
1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79-7.66 (m, 4H), 7.32 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0914] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (30). TFA (3 mL) 중 N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(1-(4-메톡시벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (30c, 40 mg, 0.071 mmol)의 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0: 1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 30을 회백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₀H₁₇ClF₂N₆O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 447.1, LCMS 실측치 m/z 447.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.63 (br s, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0915] 실시예 31 (일반적 절차 M)

[0916] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(4-시아노-1H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0917] 이 일반적 절차 M은 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약 및/또는 탈보호 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[0918]

[0919] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(트리메틸스탄닐)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (31a). N₂ 하에 톨루엔 (3 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (10a, 94.7 mg, 0.206 mmol) 및 트리메틸(트리메틸스탄닐)스탄난 (270.57 mg, 0.826 mmol, 171.25 uL)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₄ (23.86 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 130°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 31a를 무색 오일로서 수득하였다.

[0920] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(4-시아노-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (31b). N₂ 하에 DMSO (3 mL) 중 N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-이소프로필-7-(트리메틸스탄닐)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (31a, 50 mg, 0.92 mmol) 및 3-아이오도-1-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피라졸-4-카르보닐트릴 (64.37 mg, 0.184 mmol)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₄ (10.65 mg, 9.22 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트 (3 mL x 3) 및 물로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 31b를 황색 오일로서 수득하였다. [M+1]⁺

(C₂₈H₃₁ClF₂N₆O₃Si)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 601.2, LCMS 실측치 m/z 601.2.

[0921]

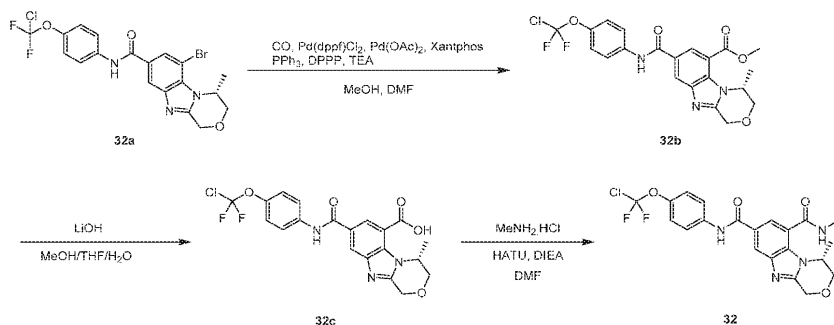
N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(4-시아노-1H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (31). TFA (0.5 mL) 및 DCM (0.5 mL) 중 N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-7-(4-시아노-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (31b, 20 mg, 33.27 mmol)의 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0: 1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 31을 황색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₂H₁₇ClF₂N₆O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 471.1, LCMS 실측치 m/z 471.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.16 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.90-8.78 (m, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.37 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (br s, 1H), 1.36 (br d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0922]

실시예 32

[0923]

(R)-N⁸-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-N⁶,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-6,8-디카르복스아미드



[0924]

[0925]

(R)-메틸 8-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-6-카르복실레이트 (32b). N₂ 하에 MeOH (1 mL) 및 DMF (3 mL) 중 (R)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복스아미드 (8g와 유사한 방식으로 합성함; 32a, 50 mg, 0.103 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (15.03 mg, 0.021 mmol), TEA (51.98 mg, 0.514 mmol, 71.50 μL), Pd(OAc)₂ (4.61 mg, 0.021 mmol), Xantphos (11.89 mg, 0.021 mmol), PPh₃ (5.39 mg, 0.021 mmol) 및 DPPP (8.47 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, CO로 수회 퍼징 하였다. 혼합물을 120°C에서 CO (2 MPa) 하에 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (10 mL)로 희석시키고, 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 3:1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 표제 화합물 32b를 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.53-8.42 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.41 (br dd, J = 1.8, 6.5 Hz, 1H), 5.18-4.95 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0926]

(R)-8-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-6-카르복실산 (32c). MeOH (1 mL), THF (1 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 (R)-메틸 8-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-6-카르복실레이트 (32b, 22 mg, 0.047 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (7.93 mg, 0.189 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 혼합물에 H₂O를 첨가하고, 1M HCl을 pH = 5까지 적가하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.55

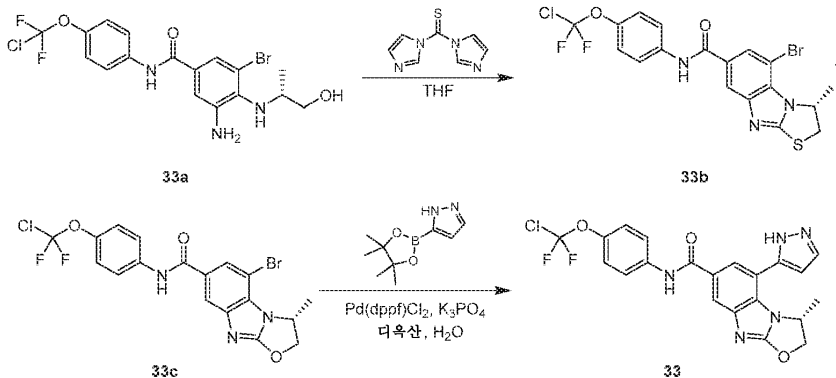
(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.38-5.26 (m, 1H), 5.16-4.90 (m, 2H), 4.29-3.98 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0927] (R)-N⁸-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-N⁶,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-6,8-디카르복사미드 (32). DMF (2 mL) 중 (R)-8-((4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)카르바모일)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-6-카르복실산 (32c, 21 mg, 0.046 mmol) 및 메탄아민 히드로클로라이드 (31.38 mg, 0.465 mmol)의 용액에 HATU (53.02 mg, 0.139 mmol) 및 DIEA (48.06 mg, 0.372 mmol, 64.77 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 24시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 표제 화합물 32를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₁H₁₉ClF₂N₄O₄)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 465.1, LCMS 실측치 m/z 465.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.85-8.73 (m, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04-7.90 (m, 3H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.13-4.89 (m, 3H), 4.18-3.95 (m, 2H), 2.87 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0928] 실시예 33 (일반적 절차 N)

[0929] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-(1H-피라졸-5-일)-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]옥사졸-7-카르복사미드

[0930] 이 일반적 절차 N은 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[0931]

[0932] (R)-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]티아졸-7-카르복사미드 (33b) & (R)-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]옥사졸-7-카르복사미드 (33c). THF (15 mL) 중 (R)-1-(3-아미노-5-브로모-4-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)페닐)-2-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)에탄은 (6c와 유사한 방식으로 합성함; 33a, 330 mg, 0.71 mmol) 및 디(이미다졸-1-일)메탄 티온 (379.68 mg, 2.13 mmol)의 용액을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.6)는 2개의 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 33b 및 33c의 MS를 갖는 2개의 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1 ~ 0:1)에 의해 정제하여 33b를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 5.39 (quin, J = 6.5 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.48 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H). 조 생성물의 배치를 추가로 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1~0:1)에 의해 정제하여 33c를 무색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.49 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.37 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 7.2, 11.1 Hz,

1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0933]

(R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-(1H-피라졸-5-일)-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]옥사졸-7-카르복사미드 (33). 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]옥사졸-7-카르복사미드 (33c, 20 mg, 0.042 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (32.84 mg, 0.169 mmol), K₃PO₄ (26.94 mg, 0.127 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6.19 mg, 8.46 μmol) 및 Boc₂O (4.62 mg, 0.021 μmol, 4.86 μL)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 33c가 남아있음을 나타내었다. 이 혼합물에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (24.63 mg, 0.127 mmol), K₃PO₄ (17.96 mg, 0.085 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (6.19 mg, 8.46 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.48)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, H₂O (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.48)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 TLC (DCM:메탄올 = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 33을 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₁H₁₆ClF₂N₅O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 460.1, LCMS 실측치 m/z 460.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.00 (br d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 5.29 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.79 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.00 (br d, J = 4.9 Hz, 3H).

[0934]

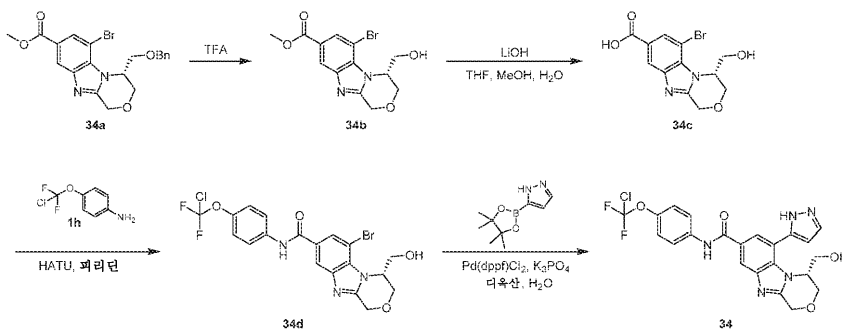
실시예 34 (일반적 절차 0)

[0935]

(R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(히드록시메틸)-6-(1H-피라졸-5-일)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드

[0936]

이 일반적 절차 0는 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약 및/또는 탈보호 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[0937]

(R)-메틸 6-브로모-4-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트 (34b). TFA (10 mL) 중 (R)-메틸 4-(벤질옥시)메틸)-6-브로모-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트 (8e와 유사한 방식으로 합성함; 34a, 1.2 g 2.78 mmol)의 용액에 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 34b를 황색 오일로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₁₃H₁₃BrN₂O₄)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 341.0, LCMS 실측치 m/z 341.0.

[0938]

(R)-6-브로모-4-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실산 (34c). THF (5 mL), MeOH (5 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 (R)-메틸 6-브로모-4-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트 (34b, 0.95 g, 2.78 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (233.71 mg, 5.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (5 mL) 중에 용해시켰다. 현탁액을 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하고, 수상에

HCl (1M)을 pH = 3까지 적가하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 34c를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.38 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.02 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.90 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.67 (dt, J = 5.9, 10.1 Hz, 1H).

[0940]

(R)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드 (34d). 피리딘 (10 mL) 중 (R)-6-브로모-4-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실산 (34c, 0.85 g, 2.60 mmol) 및 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (1h, 528.13 mg, 2.73 mmol)의 혼합물에 HATU (1.48 g, 3.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 0:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 34d를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₁₉H₁₅BrClF₂N₃O₄)에 대한 질량 계산 요구치 m/z 502.0, LCMS 실측치 m/z 502.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.10 (brs, 1H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.16 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.94 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 2.8, 10.5 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H).

[0941]

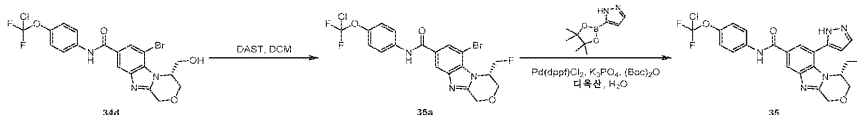
(R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(히드록시메틸)-6-(1H-피라졸-5-일)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드 (34). 디옥산 (5 mL), H₂O (0.5 mL) 중 (R)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드 (34d, 0.5 g, 0.995 mmol) 및 피리미딘-5-일보론산 (369.72 mg, 2.98 mmol)의 혼합물에 K₃PO₄ (422.27 mg, 1.99 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (72.78 mg, 0.099 mmol), (Boc)₂O (217.08 mg, 0.995 mmol, 228.51 uL)를 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100:1 내지 0:1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 34를 황색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₄)에 대한 질량 계산 요구치 m/z 490.1, LCMS 실측치 m/z 490.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.29 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (br d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.30 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (br s, 1H), 5.17-4.93 (m, 2H), 4.37 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.08 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H).

[0942]

실시예 35

[0943]

(S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(플루오로메틸)-6-(1H-피라졸-5-일)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드



[0944]

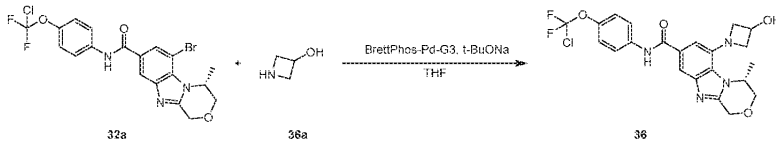
[0945]

(S)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(플루오로메틸)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드 (35a). N₂ 하에 0°C에서 DCM (2 mL) 중 (R)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드 (34d, 0.03 g, 0.06 mmol)의 혼합물에 DAST (19.24 mg, 0.119 mmol, 15.77 uL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 조 생성물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 35a를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₁₉H₁₄BrClF₃N₃O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 504.0, LCMS 실측치 m/z 504.0.

[0946] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(플루오로메틸)-6-(1H-피라졸-5-일)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복스아미드 (35). 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중 (S)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(플루오로메틸)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복스아미드 (35a, 10 mg, 0.02 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (11.53 mg, 0.059 mmol)의 혼합물에 (Boc)₂O (4.32 mg, 0.02 mmol, 4.55 uL), Pd(dppf)Cl₂ (1.45 mg, 1.98 umol), K₃PO₄ (12.62 mg, 0.059 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 나노-마이크로 크로마실 C18 100*30mm 5um; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 36%-53%, 10분)에 의해 정제하여 35를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₂H₁₇ClF₃N₅O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 492.1, LCMS 실측치 m/z 492.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.21 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.29 (s, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.18 (br d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.05-4.92 (m, 1H), 4.49-4.27 (m, 2H), 4.17-3.98 (m, 2H).

[0947] 실시예 36

[0948] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-(3-히드록시아세티딘-1-일)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복스아미드

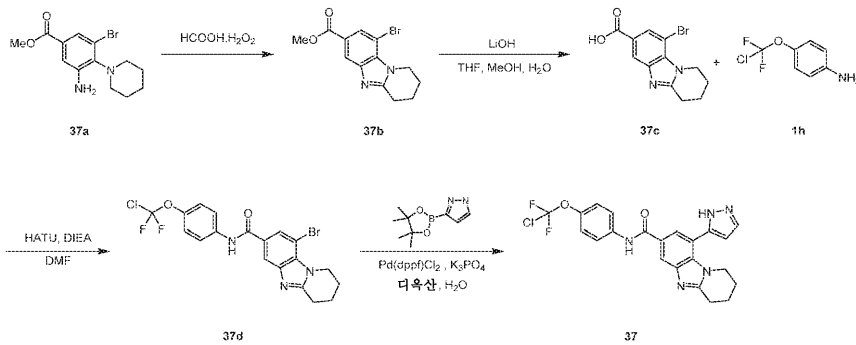


[0949]

[0950] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-(3-히드록시아세티딘-1-일)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복스아미드 (36). N₂ 하에 THF (0.8 mL) 중 (R)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복스아미드 (32a, 20 mg, 0.041 mmol), 아세티딘-3-올 (36a, 15.02 mg, 0.205 mmol)의 혼합물에 BrettPhos Pd G3 (3.73 mg, 4.11 umol) 및 t-BuONa (2 M, 41.09 uL)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 밀봉된 튜브 중에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크를 나타내었다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.47)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올 = 10:1, R_f = 0.47)에 의해 정제하고, 추가로 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 150*25 5u; 이동상: [물 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 25%-55%, 7분)에 의해 정제하여 36을 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₂H₂₁ClF₂N₄O₄)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 479.1, LCMS 실측치 m/z 479.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.05-4.99 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.36 (br t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 3.3, 12.0 Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.54 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0951] 실시예 37

[0952] N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-9-(1H-피라졸-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복스아미드



[0953]

[0954]

메틸 9-브로모-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (37b). 포름산 (3 mL) 중 메틸 3-아미노-5-브로모-4-(피페리딘-1-일)벤조에이트 (1d와 유사한 방식으로 합성함; 37a, 160 mg, 0.511 mmol)의 용액에 H₂O₂ (521.32 mg, 4.60 mmol, 441.79 uL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 40분 동안 환류 온도에서 가열하였다. LCMS는 37a가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1, R_f = 0.20)는 반응물이 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL x 3)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1, R_f = 0.20)에 의해 정제하여 37b를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.24-8.18 (m, 1H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H).

[0955]

9-브로모-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (37c). MeOH (1 mL), H₂O (1 mL) 및 THF (1 mL) 중 메틸 9-브로모-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (37b, 50 mg, 0.162 mmol)의 용액에 LiOH.H₂O (13.57 mg, 0.323 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 37b가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 THF 및 MeOH를 제거하였다. 이어서, 물 중 1M HCl을 반응 혼합물에 pH = 5까지 적가하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 H₂O (1 mL)로 세척하고, 건조시켜 37을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.87-4.84 (m, 2H), 3.32-3.32 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 4H).

[0956]

9-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복스아미드 (37d). DMF (4 mL) 중 9-브로모-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (37c, 47 mg, 0.159 mmol)의 용액에 HATU (72.66 mg, 0.191 mmol), DIEA (61.75 mg, 0.478 mmol, 83.22 uL) 및 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (1h, 61.66 mg, 0.319 umol)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 37c가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.36)는 37c가 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. H₂O (20 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.36)에 의해 정제하여 37d를 백색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H).

[0957]

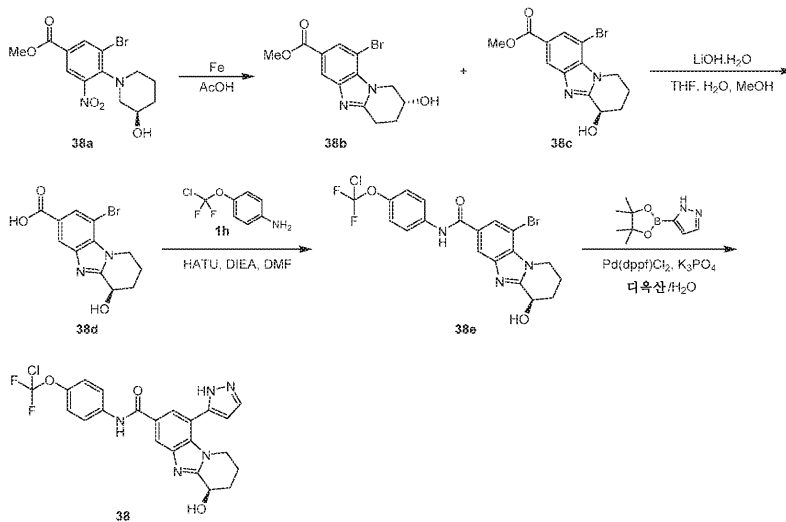
N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-9-(1H-피라졸-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복스아미드 (37). 디옥산 (1 mL) 및 H₂O (0.1 mL) 중 9-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복스아미드 (37d, 20 mg, 0.042 mmol), 3-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (24.73 mg, 0.127 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (3.11 mg, 4.25 μmol) 및 K₃PO₄ (27.06 mg, 0.127 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 37d가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. TLC (디클로로메탄:메탄올 = 10:1, R_f = 0.44)는 37d가 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, H₂O (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (디클로로메탄:메탄올 = 10:1, R_f = 0.30)에 의해 정제하여 37을 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₂)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 458.1, LCMS 실측치 m/z 458.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.26-8.23 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 4H), 7.29 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.62 (s, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.12 (br t, 2H, J = 6.1 Hz), 1.99 (br s, 4H).

[0958] 실시예 38 (일반적 절차 P)

[0959] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-9-(1H-피라졸-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복스아미드

[0960] 표제 화합물을 반응식 10에 따라 제조하였다. 이 일반적 절차 P는 반응식 10를 예시하고, 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다.



[0961]

[0962] (R)-메틸 9-브로모-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (39b) 및 (R)-메틸 9-브로모-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (38c). AcOH (3 mL) 중 메틸 (R)-메틸 3-브로모-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-니트로벤조에이트 (1d와 유사한 방식으로 합성함; 38a, 100 mg, 0.278 mmol)의 용액을 30°C에서 교반하였다. 철 분말 (155.48 mg, 2.78 mmol)을 반응 혼합물에 조금씩 32시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.37)는 2개의 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 2개의 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기 층을 물 (50 mL x 3)로 세척하고, 이어서 포화 수성 NaHCO₃ (30 mL x 3)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 38b를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 6.7, 9.8 Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H). 조 생성물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.37)에 의해 정제하여 38c를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.65-4.52

(m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.38 (br dd, J = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.26-2.04 (m, 3H).

[0963] (R)-9-브로모-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (38d). MeOH (1 mL), H₂O (1 mL) 및 THF (1 mL) 중 (R)-메틸 9-브로모-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (38c, 25 mg, 0.077 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (6.45 mg, 0.154 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.0)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하였다. 반응 혼합물에 1M HCl을 pH = 5까지 적가하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 후속 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

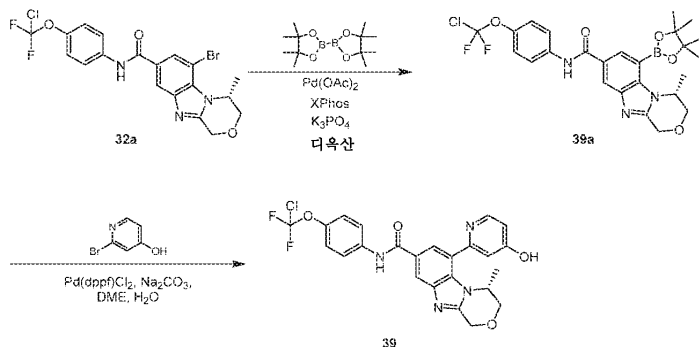
[0964] (R)-9-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드 (38e). DMF (2 mL) 중 (R)-9-브로모-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (38d, 30 mg, 0.096 mmol)의 용액에 HATU (54.99 mg, 0.145 mmol), DIEA (124.62 mg, 0.964 mmol, 167.95 uL) 및 4-[클로로(디플루오로)메톡시]아닐린 (1h, 28.00 mg, 0.145 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.3)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (20 mL)로 쉐킷하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 38e를 황색 고체로서 수득하였다.

[0965] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-9-(1H-피라졸-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드 (38). 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중 (R)-9-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드 (38e, 15 mg, 0.031 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (17.94 mg, 0.092 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4.51 mg, 6.16 umol), K₃PO₄ (19.63 mg, 0.092 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 5:1, R_f = 0.2)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼:루나 C18 100*30 5u; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 1%-50%, 12분)에 의해 정제하여 38을 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₂)에 대한 질량 계산 요구치 m/z 474.1, LCMS 실측치 m/z 474.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 2.19 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.07-1.88 (m, 2H).

[0966] 실시예 39 (일반적 절차 Q)

[0967] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-(4-히드록시피리딘-2-일)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드

[0968] 이 일반적 절차 Q는 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[0969]

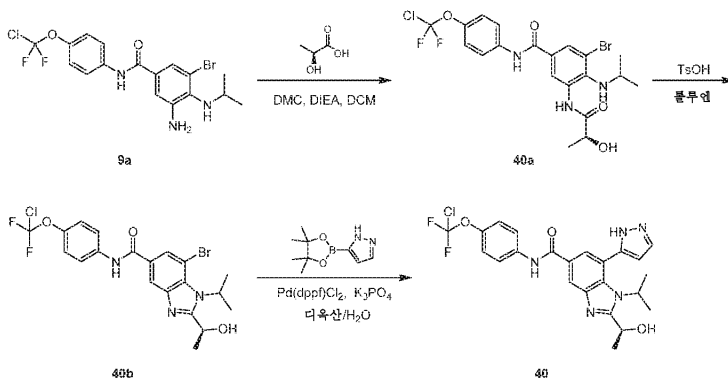
[0970] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복스아미드 (39a). 디옥산 (6.2 mL) 중 (R)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복스아미드 (32a, 200 mg, 0.411 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (939.17 mg, 3.70 mmol), Pd(OAc)₂ (9.23 mg, 0.041 mmol), XPhos (48.97 mg, 0.103 mmol) 및 K₃PO₄ (261.68 mg, 1.23 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 하에 N₂ 분위기 하에 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 39a를 백색 고체로서 수득하였다.

[0971] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-(4-히드록시피리딘-2-일)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복스아미드 (39). DME (0.5 mL) 및 H₂O (0.1 mL) 중 (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복스아미드 (39a, 5 mg, 9.37 μmol), 2-브로모피리딘-4-올 (2.44 mg, 0.014 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (685.43 μg, 9.37 μmol), Na₂CO₃ (2.98 mg, 0.028 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 N₂ 분위기 하에 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 39a가 완전히 소모되고 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스티메이트 C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%: 25%-55%, 10분)에 의해 정제하여 39를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₄H₁₉ClF₂N₄O₄)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 501.1, LCMS 실측치 m/z 501.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.68 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15-4.96 (m, 2H), 4.46 (br s, 1H), 4.13 (br d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0972] 실시예 40 (일반적 절차 R)

[0973] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(1-히드록시에틸)-1-이소프로필-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

[0974] 이 일반적 절차 R은 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[0975]

[0976] (S)-3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-5-(2-히드록시프로판아미도)-4-(이소프로필아미노)벤즈아미드 (40a). DCM (1 mL) 중 3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(이소프로필아미노)벤즈아미드 (9a, 350 mg, 0.78 mmol)의 용액에 DIEA (302.44 mg, 2.34 mmol, 407.60 μL), (2S)-2-히드록시프로판산 (140.53 mg, 1.56 mmol, 116.14 μL) 및 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리늄 클로라이드 (158.24 mg, 0.936 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.45)는 9a가 완전히 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다.

[0977] LCMS는 목적 MS를 검출하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석시키고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 40b를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.30 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 6.4, 12.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[0978] (S)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(1-히드록시에틸)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (40b). 톨루엔 (1 mL) 중 (S)-3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-5-(2-히드록시프로판아미도)-4-(이소프로필아미노)벤즈아미드 (40a, 40 mg, 0.077 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠술폰산 (2.65 mg, 0.015 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.15)는 40a가 완전히 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다.

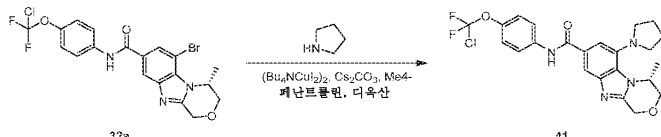
[0979] LCMS는 목적 MS를 검출하였다. 잔류물을 H₂O (20 mL)로 희석시키고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 40b를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.32 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.92-4.92 (m, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 1.91 (br s, 3H), 1.76 (br d, J = 6.4 Hz, 6H).

[0980] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(1-히드록시에틸)-1-이소프로필-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (40). 디옥산 (1 mL) 및 H₂O (0.1 mL) 중 (S)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(1-히드록시에틸)-1-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (40b, 10 mg, 0.02 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (11.58 mg, 0.06 mmol), K₃PO₄ (12.67 mg, 0.06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.46 mg, 1.99 μmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (11.58 mg, 0.06 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 115°C에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 20:1, R_f = 0.24)는 40b가 완전히 소모되었고, 보다 큰 극성을 갖는 1개의 주요 신규 스폿이 검출되었음을 나타내었다.

[0981] LCMS는 목적 MS를 검출하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O (20 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 20:1)에 의해 정제하여 40을 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₃H₂₂ClF₂N₅O₃)에 대한 질량 계산 요구치 m/z 490.1, LCMS 실측치 m/z 490.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.34 (br s, 1H), 7.92-7.79 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.29 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 1.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (dd, J = 7.1, 12.0 Hz, 6H).

[0982] 실시예 41

[0983] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-메틸-6-(피롤리딘-1-일)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드



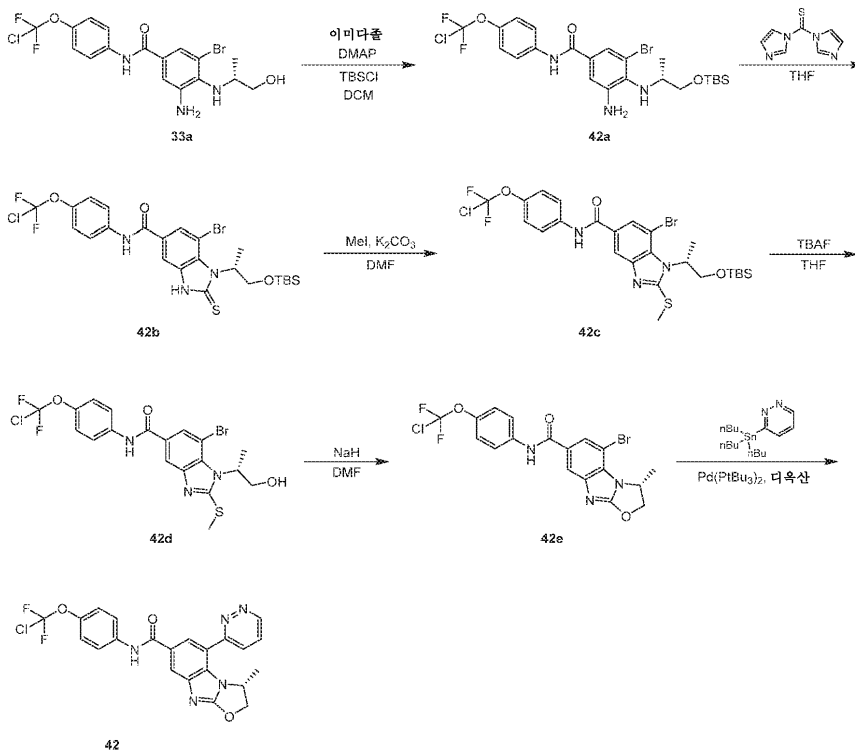
[0984]

[0985] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-메틸-6-(피롤리딘-1-일)-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드 (41). 디옥산 (2 mL) 중 (R)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복사미드 (32a, 50 mg, 0.103 mmol), 피롤리딘 (438.39 mg, 6.16 mmol, 514.54 μ L), (Bu₄NCuI₂)₂ (23.00 mg, 0.021 mmol), Cs₂CO₃ (66.95 mg, 0.205 mmol) 및 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린 (2.43 mg, 0.01 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적하는 질량이 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트: 메탄올 = 20:1)에 의해 정제하여 41을 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₃H₂₃ClF₂N₄O₃)에 대한 질량 계산 요구치 m/z 477.1, LCMS 실측치 m/z 477.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) 8.61 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.16-4.92 (m, 2H), 4.47 (br s, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.26 (br s, 4H), 2.12 (br s, 4H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0986] 실시예 42 (일반적 절차 S)

[0987] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-(피리다진-3-일)-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]옥사졸-7-카르복사미드

[0988] 이 일반적 절차 S는 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[0989]

[0990] (R)-3-아미노-5-브로모-4-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)아미노)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)벤즈아미드 (42a). DCM (30 mL) 중 (R)-3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)벤즈아미드 (33a, 2 g, 4.30 mmol), 이미다졸 (439.50 mg, 6.46 mmol), TBSCl (973.05 mg, 6.46 mmol, 791.10 μ L) 및 DMAP (52.58 mg, 430.40 μ mol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하고, 이어서 혼합물을 N₂ 분위기 하에 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.5)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, H₂O (20 mL)를 첨가하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축

시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1~5:1)에 의해 정제하여 42a를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.69 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.31 (br s, 2H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

[0991] (R)-7-브로모-1-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (42b). THF (20 mL) 중 (R)-3-아미노-5-브로모-4-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)아미노)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)벤즈아미드 (42a, 2.4 g, 4.15 mmol), 디(이미다졸-1-일)메탄티온 (2.22 g, 12.44 mmol), DIEA (1.07 g, 8.29 mmol, 1.44 mL)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1, R_f = 0.54)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, H₂O (50 mL)를 첨가하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 8:1~2:1)에 의해 정제하여 42b를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 11.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.11-5.97 (m, 1H), 4.99 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 5.1, 10.4 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.68 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

[0992] (R)-7-브로모-1-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (42c). DMF (20 mL) 중 (R)-7-브로모-1-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (42b, 2.4 g, 3.86 mmol)의 용액에 MeI (822.82 mg, 5.80 mmol, 360.89 uL) 및 K₂CO₃ (1.07 g, 7.73 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1, R_f = 0.72)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1~2:1)에 의해 정제하여 42c를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.21-6.05 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.2, 10.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.7, 10.6 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.67 (s, 9H), -0.04 (s, 3H), -0.18 (s, 3H)

[0993] (R)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(1-히드록시프로판-2-일)-2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (42d). THF (20 mL) 중 (R)-7-브로모-1-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (42c, 1 g, 1.57 mmol)의 용액에 TBAF (1M, 1.73 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.65)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 AcONH₄ (30 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1~0:1)에 의해 정제하여 42d를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.63 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.14 (ddd, J = 4.6, 7.4, 10.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.0, 12.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0994] (R)-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]옥사졸-7-카르복스아미드 (42e). DMF (6 mL) 중 (R)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(1-히드록시프로판-2-일)-2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (42d, 500 mg, 960.11 umol)의 용액을 탈기하고, O₂

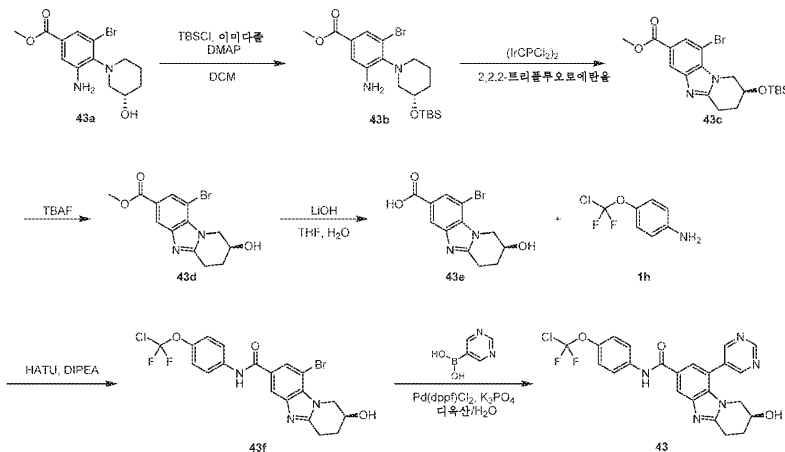
로 3회 퍼징하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. NaH (46.08 mg, 1.15 mmol, 60% 순도, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 O₂ 하에 0~15°C에서 6시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:2, R_f = 0.5)는 신규 스팟이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1~0:1)에 의해 정제하여 42e를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.3, 15.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[0995] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-(피리다진-3-일)-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]옥사졸-7-카르복스아미드 (42). 디옥산 (2 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]옥사졸-7-카르복스아미드 (42e, 25 mg, 52.89 μmol), 트리부틸(피리다진-3-일)스탄난 (39.05 mg, 105.78 μmol, 2 당량), 팔라듐;트리tert-부틸포스판 (2.70 mg, 5.29 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하고, 이어서 혼합물을 N₂ 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.31)는 신규 스팟이 생성되었음을 나타내었다. LCMS는 목적 MS를 갖는 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, H₂O (20 mL)를 첨가하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.31)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC (칼럼: 루나 C18 100*30 5μ; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 20%-70%, 12분)에 의해 정제하여 42를 담황색 고체로서 수득하였다. [M+]⁺ (C₂₂H₁₆ClF₂N₅O₃)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 472.1, LCMS 실측치 m/z 472.0; ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 9.28 (dd, J = 1.5, 4.9 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 5.0, 8.6 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.39-5.26 (m, 2H), 4.83 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0996] 실시예 43 (일반적 절차 T)

[0997] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-히드록시-9-(피리미딘-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복스아미드

[0998] 이 일반적 절차 T는 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[0999]

[1000] (S)-메틸 3-아미노-5-브로모-4-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)벤조에이트 (43b). 20°C에서 DCM (20 mL) 중 (S)-메틸 3-아미노-5-브로모-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)벤조에이트 (1d와 유사한 방식으로

합성함; 43a, 970 mg, 2.95 mmol) 및 이미다졸 (501.52 mg, 7.37 mmol)의 혼합물에 TBSCl (666.18 mg, 4.42 mmol) 및 DMAP (36.00 mg, 0.295 mmol)를 1 부분으로 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.7)는 43a가 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (8 mL x 3) 및 염수 (8 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 43b를 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1001] (S)-메틸 9-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (43c). N₂ 하에 20℃에서 2,2,2-트리플루오로에탄올 (10 mL) 중 (S)-메틸 3-아미노-5-브로모-4-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)벤조에이트 (43b, 1.18 g, 2.66 mmol)의 용액에 클로로이리듐;(1Z,5Z)-시클로옥타-1,5-디엔 (268.11 mg, 0.399 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 85℃로 가열하고, 72시간 동안 교반하였다. LCMS는 43b가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.4)는 43b가 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =20/1 내지 2/1)에 의해 정제하여 43c를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.30 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 4.46 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.15 (br d, J = 6.4 Hz, 6H).

[1002] (S)-메틸 9-브로모-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (43d). 20℃에서 THF (10 mL) 중 (S)-메틸 9-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (43c, 550 mg, 1.25 mmol)의 용액에 TBAF (1M, 1.38 mL)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)는 43c가 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (20 mL) 중에 용해시키고, 물 (7 mL x 3) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 43d를 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H).

[1003] (S)-9-브로모-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (43e). 20℃에서 THF(5 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 (S)-메틸 9-브로모-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (43d, 320 mg, 0.984 mmol)의 용액에 LiOH.H₂O (61.95 mg, 1.48 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 43d가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O (1 mL) 중에 용해시키고, pH를 HCl (1M)에 의해 4-5로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 H₂O (0.5 mL)로 세척하여 43e를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.41-5.28 (m, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.16-2.91 (m, 2H), 1.99 (br s, 2H).

[1004] (S)-9-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드 (43f). 20℃에서 DMF (3 mL) 중 (S)-9-브로모-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (43e, 280 mg, 899.94 umol) 및 HATU (376.40 mg, 989.93 umol)의 혼합물에 4-(클로로디플루오로메톡시)아닐린 (1h, 209.05 mg, 1.08 mmol) 및 DIPEA (232.62 mg, 1.80 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 43e가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. TLC (메탄올:디클로로메탄 = 10:1, R_f = 0.41)는 43e가 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)에 붓고, 물 (5 mL x 4) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 43f를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400

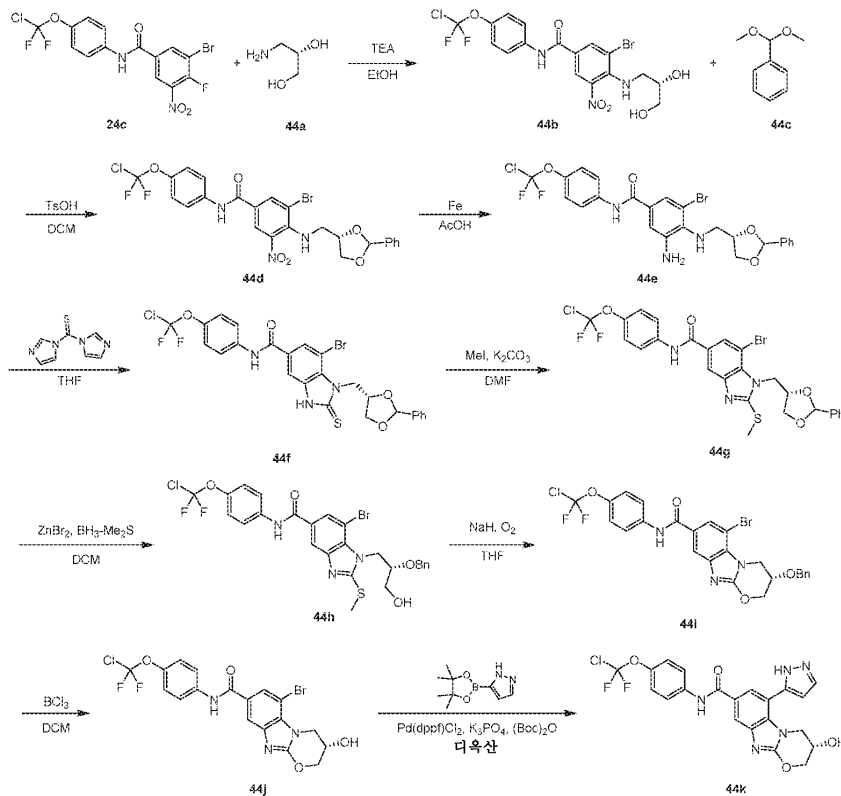
MHz, CDCl₃-d) δ 10.47 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.37 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.22-2.96 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H).

[1005] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-히드록시-9-(피리미딘-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복스아미드 (43). N₂ 하에 20℃에서 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중 (S)-9-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복스아미드 (43f, 30 mg, 0.062 mmol) 및 피리미딘-5-일보론산 (15.28 mg, 0.123 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (4.51 mg, 6.16 μmol) 및 K₃PO₄ (39.25 mg, 184.92 μmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 110℃로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 43f가 완전히 소모되었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.4)는 43f이 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 패드를 EtOAc (10 mL)로 세척하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 43을 황색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₃H₁₈ClF₂N₅O₃)에 대한 질량 계산 요구치 m/z 486.1, LCMS 실측치 m/z 486.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.12 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 3.7, 11.7 Hz, 1H), 3.45 (br dd, J = 4.4, 11.7 Hz, 1H), 3.19-2.97 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H).

[1006] 실시예 44 (일반적 절차 U)

[1007] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-히드록시-6-(1H-피라졸-5-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복스아미드

[1008] 이 일반적 절차 U는 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[1009] (S)-3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-((2,3-디히드록시프로필)아미노)-5-니트로벤즈아미드

(44b). EtOH (3 mL) 중 3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-5-니트로벤즈아미드 (24c, 1.2 g, 2.73 mmol) 및 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (44a, 261.16 mg, 2.87 mmol, 221.32 μ L)의 혼합물에 TEA (552.49 mg, 5.46 mmol, 759.96 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 물에 붓고, 여과시켜 44b를 적색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.61-3.41 (m, 3H), 3.26-3.22 (m, 1H).

[1011] 3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-5-니트로-4-(((4S)-2-페닐-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)아미노)벤즈아미드 (44d). N_2 하에 0°C에서 DCM (10 mL) 중 (S)-3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-((2,3-디히드록시프로필)아미노)-5-니트로벤즈아미드 (44b, 1.2 g, 2.35 mmol) 및 TsOH (40.46 mg, 0.235 mmol)의 혼합물에 디메톡시메틸벤젠 (44c, 1.07 g, 7.05 mmol, 1.06 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.60)는 44b가 완전히 소모되었고, 2개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 3:1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 44d를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.42-7.31 (m, 14H), 6.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 6.6, 8.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 6.4, 8.5 Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H).

[1012] 3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(((4S)-2-페닐-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)아미노)벤즈아미드 (44e). AcOH (10 mL) 중 3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-5-니트로-4-(((4S)-2-페닐-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)아미노)벤즈아미드 (44d, 0.7 g, 1.17 mmol)의 용액에 Fe (652.86 mg, 11.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 35°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 44d가 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 44e를 황색 오일로서 수득하였다.

[1013] 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(((4S)-2-페닐-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (44f). THF (10 mL) 중 3-아미노-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(((4S)-2-페닐-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)아미노)벤즈아미드 (44f, 0.9 g, 1.58 mmol), 디(이미다졸-1-일)메탄티온 (845.96 mg, 4.75 mmol)의 용액에 DIEA (408.99 mg, 3.16 mmol, 551.20 μ L)를 첨가하고 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.30)에 의해 정제하여 44f를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.55 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 1.5, 4.2 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 6H), 6.11-5.69 (m, 1H), 5.17-4.69 (m, 3H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H).

[1014] 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(메틸티오)-1-(((4S)-2-페닐-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (44g). DMF (10 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(((4S)-2-페닐-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (44f, 0.72 g, 1.18 mmol)의 용액에 MeI (184.03 mg, 1.30 mmol, 80.72 μ L) 및 K_2CO_3 (325.80 mg, 2.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 1:1)에 의해 정제하여 44g를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H),

8.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 6.07-5.70 (m, 1H), 4.85-4.60 (m, 3H), 4.46-3.91 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 3H).

[1015] (S)-1-(2-(벤질옥시)-3-히드록시프로필)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (44h). 0°C에서 DCM (2 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(메틸티오)-1-(((4S)-2-페닐-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (44g, 0.06 g, 0.96 mmol), ZnBr₂ (64.87 mg, 0.288 mmol, 14.42 uL)의 용액에 BH₃-Me₂S (10 M, 11.52 uL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 포화 NaHCO₃에 의해 켄칭하고, DCM (2 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 44h를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.47 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.89 (br dd, J = 4.0, 9.5 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H).

[1016] (S)-3-(벤질옥시)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복사미드 (44i). O₂ 하에 0°C에서 THF (2 mL) 중 (S)-1-(2-(벤질옥시)-3-히드록시프로필)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (44h, 20 mg, 0.032 mmol)의 혼합물에 NaH (1.78 mg, 0.045 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 H₂O에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 44i를 백색 고체로서 수득하였다.

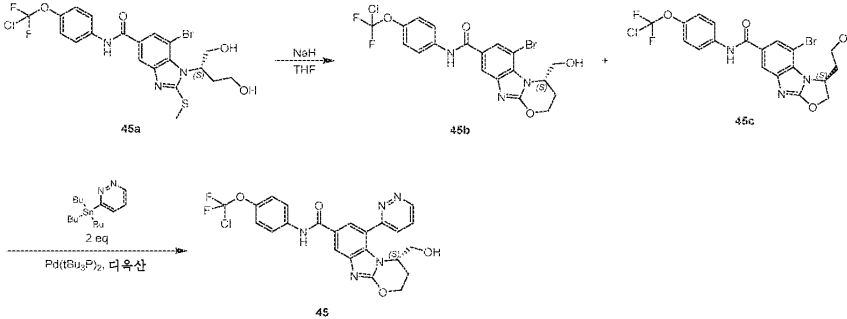
[1017] (S)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-히드록시-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복사미드 (44j). N₂ 하에 -70°C에서 DCM (2 mL) 중 (S)-3-(벤질옥시)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복사미드 (44i, 30 mg, 0.052 mmol)의 혼합물에 BC13 (1M, 259.16 uL)을 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 반응물을 물 및 DCM (3 mL x 2)으로 켄칭하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 44j를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.36 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.66 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H).

[1018] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-히드록시-6-(1H-피라졸-5-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복사미드 (44). 디옥산 (2 mL), H₂O (0.2 mL) 중 (S)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-히드록시-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복사미드 (44j, 15 mg, 0.031 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (17.87 mg, 0.092 mmol)의 용액에 K₃PO₄ (19.55 mg, 0.092 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (2.25 mg, 3.07 umol), (Boc)₂O (6.70 mg, 0.031 umol, 7.05 uL)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트: 메탄올 = 10:1, R_f = 0.24)는 44j가 완전히 소모되었고, 많은 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (5 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트: 메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 44를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 4H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.28 (br s, 1H), 4.12 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.73 (br s, 1H).

[1019] 실시예 45 (일반적 절차 V)

[1020] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(히드록시메틸)-6-(피리다진-3-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복사미드

[1021] 이 일반적 절차 V는 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 커플링 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



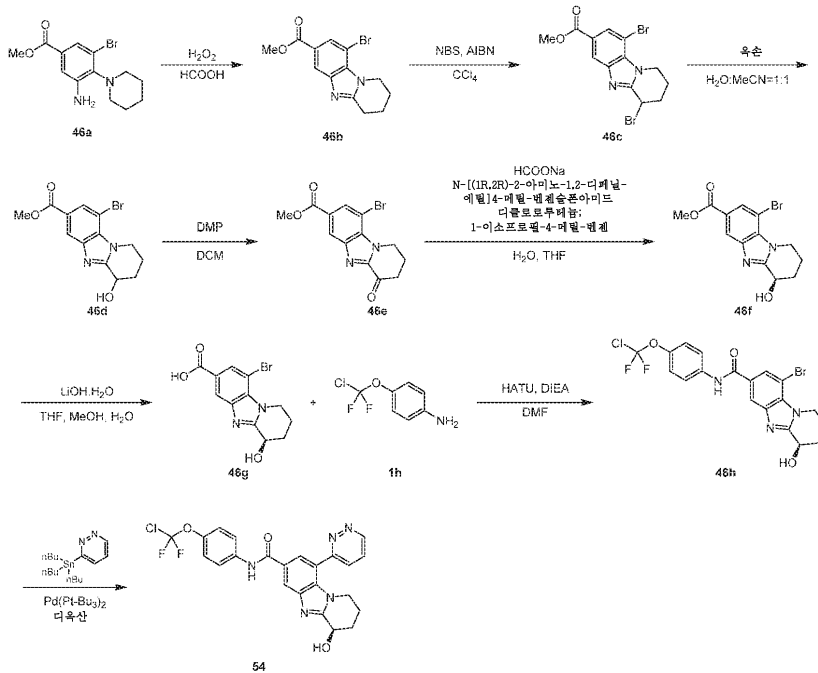
[1022]

[1023] (S)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복사미드 (45b), (S)-5-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-(2-히드록시에틸)-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-7-카르복사미드 (45c). 0°C에서 THF (5 mL) 중 (S)-7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-(1,4-디히드록시부탄-2-일)-2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (42d와 유사한 방식으로 합성함; 45a, 260 mg, 0.472 mmol)의 용액에 NaH (28.32 mg, 0.708 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 O₂ 하에 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 45a가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, P1: R_f = 0.5, P2: R_f = 0.4)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 수성 NH₄Cl (10 mL)로 희석시키고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1, 0/1, 에틸 아세테이트:메탄올 = 20/1)에 의해 정제하여 45b를 백색 고체로서 및 45c를 백색 고체로서 수득하였다. (45b) ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.13-5.99 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.99 (dt, J = 5.1, 8.0 Hz, 1H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H). (45c) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.98-7.85 (m, 3H), 7.35 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.68 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 5.8, 11.4 Hz, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H).

[1024] (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(히드록시메틸)-6-(피리다진-3-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복사미드 (45). 디옥산 (4 mL) 중 (S)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복사미드 (45b, 40 mg, 0.08 mmol) 및 트리부틸(피리다진-3-일)스탄난 (58.74 mg, 0.159 mmol)의 용액에 팔라듐;트리tert-부틸포스판 (4.07 mg, 7.96 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 45b가 완전히 소모되었고, 목적 MS가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 H₂O (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (FA, 칼럼: 페노메닉스 루나 C18 200*40mm*10um; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN];B%: 40%-70%, 12분)에 의해 추가로 정제하여 45를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₃H₁₈ClF₂N₅O₄)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 502.1, LCMS 실측치 m/z 502.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.35 (dd, J = 1.5, 5.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.16-3.99 (m, 3H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.01 (br s, 1H)

[1025] 실시예 46

[1026] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-9-(피리다진-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드



[1027]

[1028] 메틸 9-브로모-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (46b). HCOOH (20 mL) 중 메틸 3-아미노-5-브로모-4-(피페리딘-1-일)벤조에이트 (46a, 1.8 g, 5.75 mmol)의 혼합물에 H₂O₂ (5.86 g, 51.73 mmol, 4.97 mL, 30% 순도)를 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 40분 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 포화 Na₂S₂O₃으로 켄칭하고, NaHCO₃으로 염기성으로 만들고 (pH = 7), 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 0:1, R_f = 0.20)에 의해 정제하여 46b를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1029] 메틸 4,9-디브로모-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (46c). CCl₄ (20 mL) 중 메틸 9-브로모-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (46b, 0.7 g, 2.26 mmol), AIBN (37.18 mg, 0.226 mmol)의 용액에 NBS (402.99 mg, 2.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 H₂O에 의해 켄칭하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 1:1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 46c를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1030] 메틸 9-브로모-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (46d). MeCN (5 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 메틸 4,9-디브로모-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (46c, 0.7 g, 1.80 mmol)의 용액에 옥손 (2.22 g, 3.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 46d를 백색 고체로서 수득하였다.

[1031] 메틸 9-브로모-4-옥소-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (46e). DCM (5 mL) 중 메틸 9-브로모-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트

(46d, 0.3 g, 0.922 mmol)의 용액에 DMP (395.24 mg, 0.932 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.50)는 46d가 완전히 소모되었고, 1개의 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 46e를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1032] (R)-메틸 9-브로모-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (46f). H_2O (10 mL) 중 디클로로루테늄;1-이소프로필-4-메틸-벤젠 (18.00 mg, 29.40 μmol), N-[(1R,2R)-2-아미노-1,2-디페닐-에틸]-4-메틸-벤젠술폰아미드 (25.86 mg, 70.56 μmol)의 용액에 70℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. THF (5 mL) 중 포름산나트륨 (199.93 mg, 2.94 mmol, 158.68 μL), 메틸 9-브로모-4-옥소-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (46e, 0.19 g, 0.588 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 1)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.20)에 의해 정제하여 46f를 황색 고체로서 수득하였다.

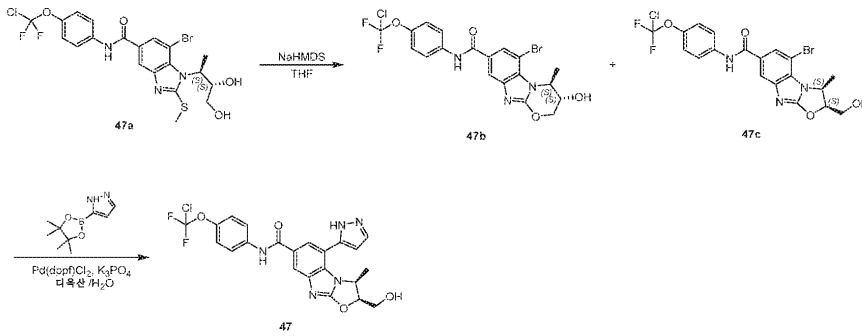
[1033] (R)-9-브로모-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (46g). MeOH (0.5 mL), THF (0.5 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중 (R)-메틸 9-브로모-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (46f, 0.06 g, 0.185 mmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15.49 mg, 0.369 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.05)는 46f가 완전히 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 수성 HCl (1M)에 부어 pH = 5 - 6으로 조절하였다. 침전물을 여과하고, 건조시켜 46g를 백색 고체로서 수득하였다.

[1034] (R)-9-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드 (46h). DMF (2 mL) 중 (R)-9-브로모-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (46g, 0.06 g, 0.193 mmol), 4-[클로로(디플루오로)메톡시]아닐린 (1h, 41.06 mg, 0.212 mmol)의 용액에 HATU (87.99 mg, 0.23 mmol) 및 DIEA (74.77 mg, 0.579 mmol, 100.77 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2 , 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 46h를 황색 오일로서 수득하였다.

[1035] (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-9-(피리다진-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드 (46). 디옥산 (2 mL) 중 (R)-9-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드 (46h, 0.05 g, 0.103 mmol), 트리부틸(피리다진-3-일)스탄난 (75.84 mg, 0.205 mmol)의 용액에 팔라듐;트리tert-부틸포스판 (5.25 mg, 10.27 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS를 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (5 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 1)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (FA, 칼럼: 페노메렉스 루나 C18 200*40mm*10 μm ; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 20%-50%, 12분)에 의해 정제하여 46을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (dd, J = 1.4, 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.06-5.00 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 2.20 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H).

[1036] 실시예 47

[1037] (2S,3S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(히드록시메틸)-3-메틸-5-(1H-피라졸-5-일)-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]옥사졸-7-카르복사미드



[1038]

[1039]

(3S,4S)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-히드록시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복스아미드 (47b). NaHMDS (1M, 21.79 uL)를 0°C에서 THF (1 mL) 중 7-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-1-((2S,3S)-3,4-디히드록시부탄-2-일)-2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (45a와 유사한 방식으로 합성함; 47a, 10 mg, 0.018 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 O₂ 하에 20°C에서 40분 동안 교반하였다. TLC는 47a가 사라지고 4개의 신규 주요 스폿이 나타났음을 나타내었다.

[1040]

LCMS는 목적 MS를 검출하고, 반응이 완결임을 나타내었다. NH₄Cl (10 mL)을 혼합물에 적가하고, 반응물을 에틸 아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 47b를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.29 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.51 (dt, J = 5.2, 6.8 Hz, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1041]

(2S,3S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-(히드록시메틸)-3-메틸-5-(1H-피라졸-5-일)-2,3-디히드로벤조[4,5]이미다조[2,1-b]옥사진-7-카르복스아미드 (47). 20°C에서 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중 (3S,4S)-6-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-3-히드록시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b][1,3]옥사진-8-카르복스아미드 (47c, 30 mg, 0.06 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (34.74 mg, 0.179 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (4.37 mg, 5.97 umol), Boc₂O (6.51 mg, 0.03 mmol, 6.86 uL) 및 K₃PO₄ (38.00 mg, 0.179 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다.

[1042]

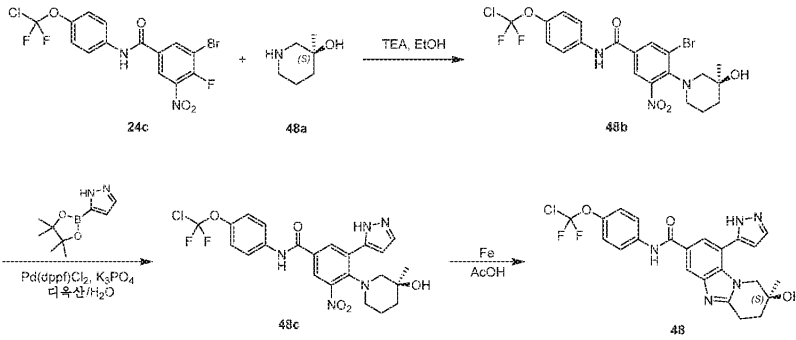
LCMS는 목적 MS를 검출하고, 반응이 완결임을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 47을 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₄)에 대한 MS 질량 계산 요구치 m/z 490.1, LCMS 실측치 m/z 490.1; ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.02 (s, 2H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.52-5.44 (m, 1H), 5.37 (br t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.08-3.91 (m, 2H), 0.93 (br d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1043]

실시예 48

[1044]

(S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-히드록시-2-메틸-9-(1H-피라졸-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복스아미드



[1045]

[1046]

(S)-3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(3-히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-5-니트로벤즈아미드 (48b). EtOH (6 mL) 중 3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-5-니트로벤즈아미드 (24c, 500 mg, 1.14 mmol) 및 (3S)-3-메틸피페리딘-3-올 히드로클로라이드 (48a, 206.98 mg, 1.36 mmol)의 용액에 TEA (345.30 mg, 3.41 mmol, 474.97 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.4)는 신규 스폿이 생성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 60/1 내지 1/1)에 의해 정제하여 48b를 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 3.38 (br s, 1H), 3.28-3.00 (m, 1H), 2.93 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.61 (br s, 1H), 2.20 (br s, 1H), 1.89-1.63 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.53-1.39 (m, 1H).

[1047]

(S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(3-히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-3-니트로-5-(1H-피라졸-5-일)벤즈아미드 (48c). 디옥산 (1 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중 (S)-3-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(3-히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-5-니트로벤즈아미드 (48b, 100 mg, 0.187 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (108.86 mg, 0.561 mmol), K_3PO_4 (119.09 mg, 0.561 mmol), (Boc) $_2O$ (20.41 mg, 0.094 mmol, 21.48 μ L) 및 Pd(dppf) Cl_2 (27.37 mg, 0.037 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N_2 로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.45)는 주요 스폿이 생성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 48c를 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.02 (br s, 2H), 2.85 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.70 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.75 (br d, J = 15.0 Hz, 2H), 1.46 (dt, J = 4.6, 13.5 Hz, 2H), 1.34 (br s, 1H), 1.25 (s, 3H).

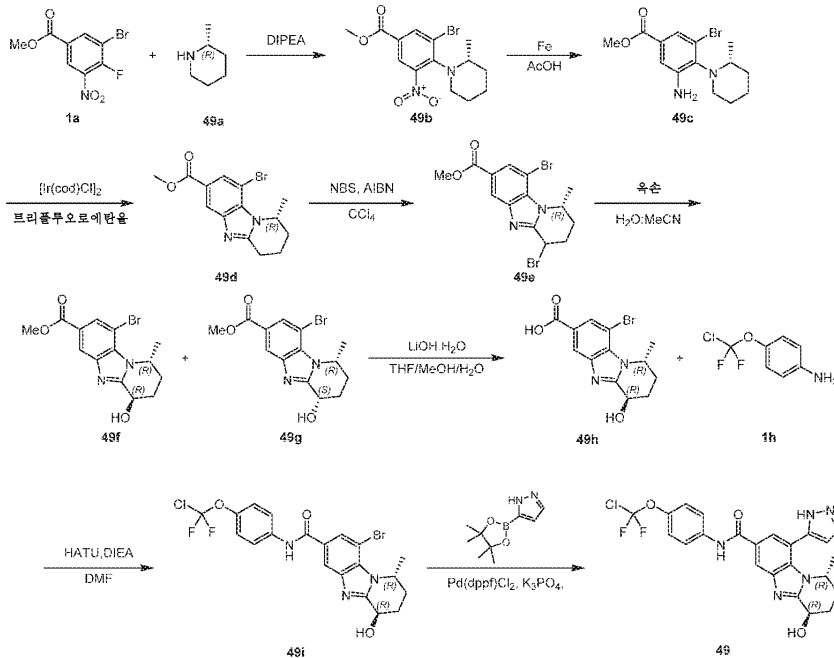
[1048]

(S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-2-히드록시-2-메틸-9-(1H-피라졸-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복시아미드 (48). AcOH (1 mL) 중 (S)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-(3-히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-3-니트로-5-(1H-피라졸-5-일)벤즈아미드 (48c, 20 mg, 0.038 mol)의 용액에 Fe (21.40 mg, 0.383 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 35°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물에 $NaHCO_3$ (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (10mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건; 칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*25mm*5 μ m; 이동상: [물 (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-45%, 10분)에 의해 정제하여 48을 백색 고체로서 수득하였다. $[M+1]^+$ ($C_{23}H_{20}ClF_2N_5O_3$)에 대한 질량 계산 요구치 m/z 488.1, LCMS 실측치 m/z 488.1. 1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.25 (br s, 1H), 7.92-7.77 (m, 3H), 7.29 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.63 (br s, 1H), 3.91-3.65 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 2H), 1.30 (s, 3H).

[1049] 실시예 49 (일반적 절차 W)

[1050] (1R,4R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-1-메틸-9-(1H-피라졸-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드

[1051] 이 일반적 절차 W는 표제 화합물에 적용된 바와 같은 특정한 합성 세부사항을 제공한다. 추가의 화합물은 이 방법에 따라 아민 및 커플링 시약을 변경함으로써 제조할 수 있다.



[1052]

[1053] (R)-메틸 3-브로모-4-(2-메틸피페리딘-1-일)-5-니트로벤조에이트 (49b). DIPEA (4.65 g, 35.97 mmol, 6.26 mL) 중 메틸 3-브로모-4-플루오로-5-니트로벤조에이트 (1a, 1000 mg, 3.60 mmol)의 용액에 (2R)-2-메틸피페리딘 (49a, 713.40 mg, 7.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1, R_f = 0.60)는 신규 주요 스폿이 생성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 10/1)에 의해 정제하여 49b를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.38 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.11 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.76 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.63 (br s, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.39-1.23 (m, 1H), 0.83 (br s, 3H).

[1054] (R)-메틸 3-아미노-5-브로모-4-(2-메틸피페리딘-1-일)벤조에이트 (49c). AcOH (5 mL) 중 메틸 (R)-메틸 3-브로모-4-(2-메틸피페리딘-1-일)-5-니트로벤조에이트 (49b, 0.78 g, 2.18 mmol)의 용액에 Fe (1.22 g, 21.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 35°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 혼합물을 EtOAc로 용해시키고, NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 49c를 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ = 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74-3.61 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 2.4, 11.8 Hz, 1H), 2.74 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.90-1.67 (m, 3H), 1.66-1.38 (m, 3H), 1.35-1.19 (m, 2H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1055] (R)-메틸 9-브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (49d). 2,2,2-트리플루오로에탄올 (2 mL) 중 메틸 (R)-메틸 3-아미노-5-브로모-4-(2-메틸피페리딘-1-일) 벤조에이트 (49c, 300 mg, 0.917 mmol)의 용액에 클로로이리듐; (1Z,5Z)-시클로옥타-1,5-디엔 (92.38 mg, 0.138 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 O₂ 분위기 하에 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타

내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건; 칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40mm*10um; 이동상: [물 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-65%, 8분)에 의해 정제하여 49d를 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.45 (br t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.27 (br dd, J = 5.0, 17.3 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 6.4, 11.2, 17.9 Hz, 1H), 2.28-2.06 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1056] (1R)-메틸 4,9-디브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (49e). CCl₄ (1 mL) 중 (R)-메틸 9-브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (49d, 30 mg, 0.093 mmol)의 용액에 NBS (16.52 mg, 0.093 mmol) 및 AIBN (1.52 mg, 0.0093 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1, R_f = 0.7)는 낮은 극성을 갖는 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. AIBN (5.33 mg, 0.032 mmol) 및 NBS (8.26 mg, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. TLC (에틸 아세테이트:석유 에테르 = 2:1, R_f = 0.58)는 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트:석유 에테르 = 2:1, R_f = 0.58)에 의해 정제하여 49e를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.76 (br s, 1H), 5.66-5.54 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.37 (br d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.07 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1057] (1R,4R)-메틸 9-브로모-4-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (49f). (1R,4S)-메틸 9-브로모-4-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (49g). MeCN (2 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 (1R)-메틸 4,9-디브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (49e, 40 mg, 0.099 mmol)의 용액에 옥손 (183.48 mg, 0.298 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:2 R_f = 0.40)는 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (FA 조건; 칼럼: 페노메닉스 루나 C18 100*30mm*5um; 이동상: [물 (0.2%FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 10분)에 의해 정제하여 49f를 백색 고체로서 및 49g를 백색 고체로서 수득하였다. (49f) ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.54-5.43 (m, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.35 (tt, J = 3.5, 14.4 Hz, 1H), 2.07 (br dd, J = 2.6, 14.6 Hz, 1H), 1.92 (br d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H). (49g) ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.93 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.44-2.23 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1058] (1R,4R)-9-브로모-4-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (49h). MeOH (1 mL), THF (1 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 (1R,4R)-메틸 9-브로모-4-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (49f, 15 mg, 0.044 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (2.78 mg, 0.066 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)는 49f가 남아있고 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. LiOH·H₂O (927.89 ug, 0.022 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 수성 HCl (1M)을 사용하여 pH = 4로 조정하고, 농축시켜 49h를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.40 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 5.67 (br t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.20 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.71-2.40 (m, 2H), 2.18-1.99 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1059] (1R,4R)-9-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드 (49i). DMF (1 mL) 중 (1R,4R)-9-브로모-4-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테

트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (49h, 10 mg, 0.031 mmol), 4-[클로로(디플루오로)메톡시]아닐린 (1h, 7.14 mg, 0.037 mmol)의 용액에 HATU (14.03 mg, 0.037 mmol) 및 DIEA (11.92 mg, 0.092 mmol, 16.07 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. TLC (에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1, R_f = 0.40)는 신규 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O (10 mL)로 희석시키고, EtAOc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 49i를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.46 (br t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.39-2.17 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

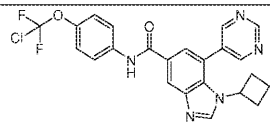
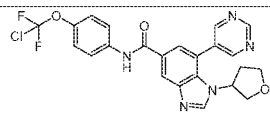
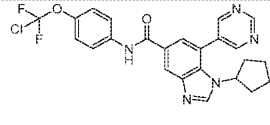
[1060] (1R,4R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-1-메틸-9-(1H-피라졸-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드 (49). 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중 (1R,4R)-9-브로모-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-4-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복사미드 (48i, 8 mg, 0.016 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (9.30 mg, 0.048 mmol), K₃PO₄ (10.17 mg, 0.048 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.17 mg, 1.60 μ mol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 ms가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건; 칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10 μ m; 이동상: [물 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35%-55%, 10 분)에 의해 정제하여 49를 백색 고체로서 수득하였다. [M+1]⁺ (C₂₃H₂₀ClF₂N₅O₃)에 대한 질량 계산 요구치 m/z 488.1, LCMS 실측치 m/z 488.1. ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.34 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (br s, 1H), 5.14-4.94 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 1H), 2.25 (br t, J = 14.2 Hz, 1H), 2.04 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.73 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 0.88 (br d, J = 6.2 Hz, 3H).

[1061] 하기 표 (표 1)의 화합물은 상기 기재된 절차를 따라 유사하게 만들어졌으며 만들어질 수 있다.

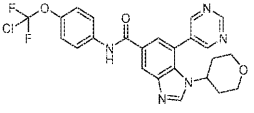
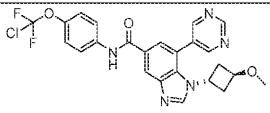
[1062] 표 1

실시예	구조	LCMS m/z	¹ H NMR	일반적 절차
50		458.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.03 (quin, J = 6.7 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).	A
51		456.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.52-8.44 (m, 2H), 7.95 (d,	A

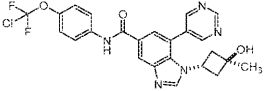
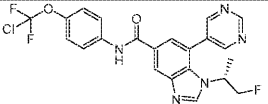
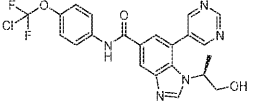
[1063]

			$J = 9.2 \text{ Hz, 2H}$, 7.88 (d, $J = 1.6 \text{ Hz, 1H}$), 7.38 (d, $J = 9.0 \text{ Hz, 2H}$), 3.29 (dt, $J = 3.7, 7.2 \text{ Hz, 1H}$), 0.84–0.75 (m, 2H), 0.49–0.41 (m, 2H).	
52		470.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (s, 1 H) 8.89 (br s, 2 H) 8.43 (br s, 2 H) 8.22 (br s, 1 H) 7.67–7.88 (m, 3 H) 7.29 (br s, 1 H) 4.38 (br s, 1 H) 2.16–2.37 (m, 2 H) 1.99 (br d, $J = 7.0 \text{ Hz, 2 H}$) 1.82 (br d, $J = 9.9 \text{ Hz, 1 H}$) 1.63–1.72 (m, 1 H).	A
53		486.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.6 \text{ Hz, 1H}$), 7.96 (d, $J = 1.6 \text{ Hz, 1H}$), 7.90–7.80 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 9.0 \text{ Hz, 2H}$), 4.71–4.62 (m, 1H), 4.24–4.08 (m, 2H), 3.86–3.76 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 4.8, 10.6 \text{ Hz, 1H}$), 2.28–2.16 (m, 2H).	A
54		484.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, $J =$	A

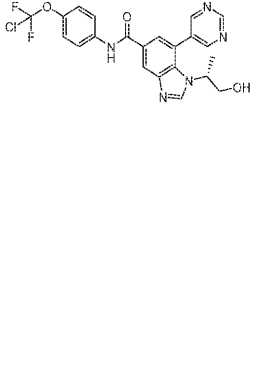
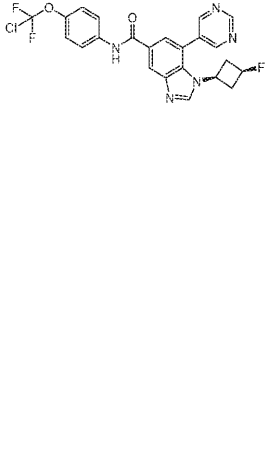
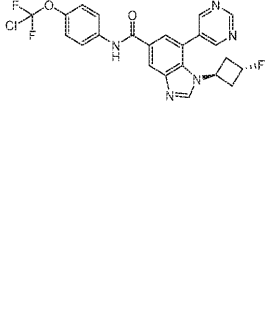
[1064]

			1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.22 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.86–1.64 (m, 6H), 1.64–1.37 (m, 2H).	
55		500.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.87 (br dd, $J = 3.7, 11.2$ Hz, 2H), 3.90–3.84 (m, 1H), 2.81 (br t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.80 (br d, $J = 14.1$ Hz, 2H).	A
56		500.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ 9.37 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.45 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.71–7.86 (m, 3H), 7.29 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.51–4.64 (m, 1H), 3.94–4.07 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.44 (dt, $J = 13.18, 6.53$ Hz, 2H), 2.04–2.20 (m, 2H).	A

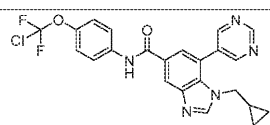
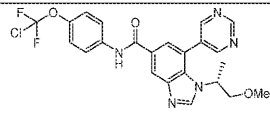
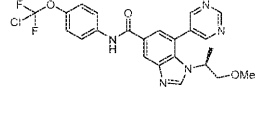
[1065]

57		500.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 9.06 (s, 2 H), 8.63 (s, 1 H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 4.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 2.21–2.36 (m, 2 H), 1.77–1.88 (m, 2 H), 1.15 (s, 3 H).	A
58		476.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.91–7.80 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.45–4.30 (m, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).	A
59		474.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.08–4.01 (m, 1H), 3.60–3.47 (m, 2H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	A

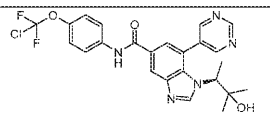
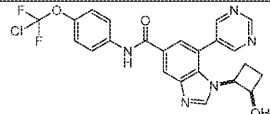
[1066]

60		474.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.07–3.91 (m, 1H), 3.61–3.51 (m, 2H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	A
61		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.46 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.89–4.61 (m, 1H), 4.04 (quin, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.59 (ddd, <i>J</i> = 3.3, 9.2, 15.3 Hz, 2H), 2.40–2.31 (m, 2H).	A
62		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.34–5.10 (m, 1H), 4.74 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H),	A

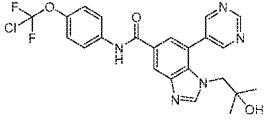
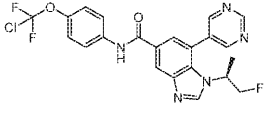
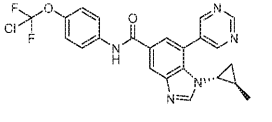
[1067]

			2.87–2.71 (m, 2H), 2.23–2.07 (m, 2H).	
63		470.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.91–7.97 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 0.63–0.74 (m, 1H), 0.30–0.39 (m, 2H), 0.12–0.22 (m, 2H).	A
64		488.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.19–4.07 (m, 1H), 3.59–3.40 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	A
65		488.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.42 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz,	A

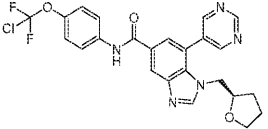
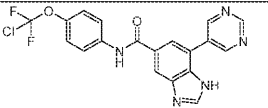
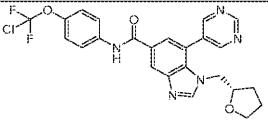
[1068]

			2H), 4.45–4.36 (m, 1H), 3.65–3.61 (m, 2H), 3.41–3.40 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	
66		502.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.55 (s, 3H).	A
67		486.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.44 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.00 (br s, 2 H) 8.63 (s, 1 H) 8.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.88–8.02 (m, 2 H) 7.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 5.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H) 4.24–4.45 (m, 1 H) 3.69 (br s, 1 H) 2.68–2.79 (m, 1 H) 2.20 (ddd, $J = 11.5, 5.5, 3.1$ Hz, 1 H) 1.95 (br dd, $J = 12.1, 6.4$ Hz, 1 H) 1.69–1.82 (m, 1 H).	A

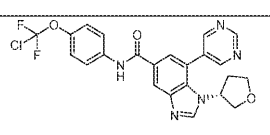
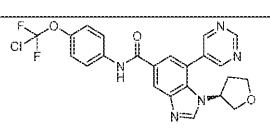
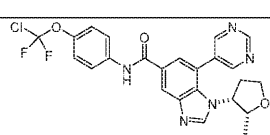
[1069]

68		488.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 0.89 (s, 6H).	A
69		476.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 9.06 (br s, 2 H) 8.69 (s, 1 H) 8.54 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H) 4.57–4.68 (m, 1 H) 4.45–4.56 (m, 1 H) 4.15–4.29 (m, 1 H) 1.42 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H).	A
70		470.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.28 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.42 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.06 (td, <i>J</i> = 3.5, 6.9 Hz, 1H), 1.18 (tdd, <i>J</i> = 3.2, 6.3, 9.4 Hz, 1H), 1.02 (ddd, <i>J</i> = 3.7, 5.8, 9.6 Hz, 1H), 0.64 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 0.39 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H).	A

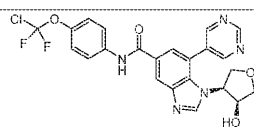
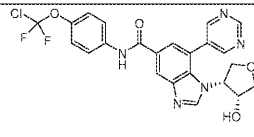
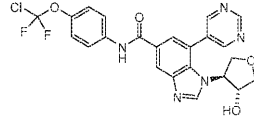
[1070]

71		500.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.52 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.02–3.96 (m, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.57–3.51 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.59–1.47 (m, 2H), 1.21 (br d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H).	A
72		416.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.35–9.27 (m, 3H), 9.08 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H).	A
73		500.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.86–7.81 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 3.1, 14.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 8.2, 14.8 Hz, 1H), 3.82–3.76 (m, 1H), 3.67–3.54 (m, 2H), 1.79–1.60 (m, 3H), 1.32–1.23 (m, 3H).	A

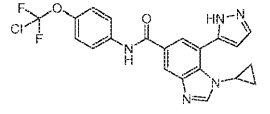
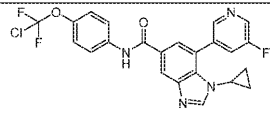
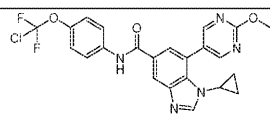
[1071]

			1H).	
74		486.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.08–3.93 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.22–1.94 (m, 2H).	A
75		486.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.56–8.46 (m, 2H), 7.97–7.91 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.52 (br s, 1H), 4.03–3.95 (m, 2H), 3.68 (dt, <i>J</i> = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 2.19–2.07 (m, 2H).	A
76		500.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.25–9.42 (m, 1 H) 9.04 (s, 2 H) 8.48 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 7.77–7.94 (m, 3 H) 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.50–4.56 (m, 1 H) 4.20–4.31 (m, 1 H) 3.71–3.81 (m, 1 H) 3.65 (dd, <i>J</i> = 6.2, 4.4 Hz, 1 H) 2.54–2.67 (m, 1	A

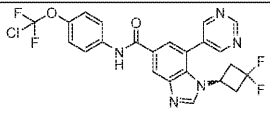
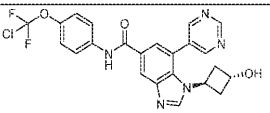
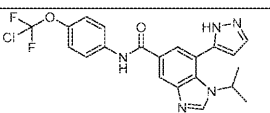
[1072]

			H) 2.36–2.49 (m, 1 H) 0.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H).	
77		502.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.90–7.79 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.54–4.47 (m, 1H), 4.26–4.19 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 6.5, 10.0$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 6.0, 9.9$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 3.5, 9.7$ Hz, 1H).	A
78		502.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.88–7.81 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.53–4.46 (m, 1H), 4.26–4.18 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 6.6, 10.1$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 5.7, 9.9$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 3.6, 9.8$ Hz, 1H).	A
79		502.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.88–7.83 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.36 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.26 (br d,	A



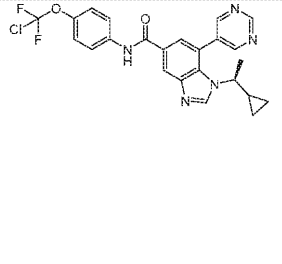
[1073]

			$J = 9.0$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J = 5.2, 10.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 5.2, 10.7$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 2.6, 10.2$ Hz, 1H).	
80		444.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.33 (br d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.67 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 0.78 (br s, 2H), 0.63 (br s, 2H).	B
81		473.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.75–8.66 (m, 2H), 8.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.36 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.24 (td, $J = 3.4, 6.9$ Hz, 1H), 0.75 (br s, 2H), 0.43 (br d, $J = 6.4$ Hz, 2H).	B
82		486.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.92 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.43 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H),	B

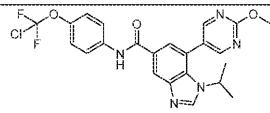
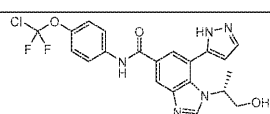
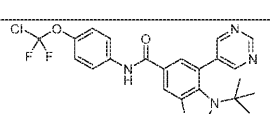
[1074]

			3.39 (tt, $J = 3.7, 7.0$ Hz, 1H), 1.01–0.92 (m, 2H), 0.77–0.68 (m, 2H).	
83		506.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d_1) δ 9.42 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (br s, 2H), 4.42 (br s, 1H), 2.99–2.68 (m, 4H).	B
84		486.0	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 9.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.78 (quin, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.43–4.33 (m, 1H), 2.76–2.60 (m, 2H), 2.07–1.93 (m, 2H).	B
85		446.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.52 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (br d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 7.29 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.65 (br s, 1H), 4.79–4.66 (m, 1H), 1.39 (br d, $J = 6.4$ Hz, 6H).	B

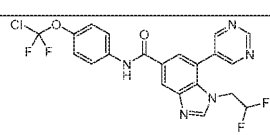
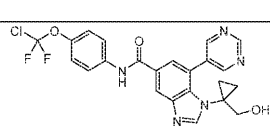
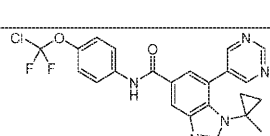
[1075]

<p>86</p> 	<p>475.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (br d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.12–4.03 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).</p>	<p>B</p>
<p>87</p> 	<p>484.2</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.32 (br t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 1.38 (br s, 1H), 1.21 (br d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.56 (br s, 1H), 0.41 (br s, 1H), 0.20–0.12 (m, 1H), 0.01 (br d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H).</p>	<p>B</p>
<p>88</p> 	<p>484.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.32 (br</p>	<p>B</p>

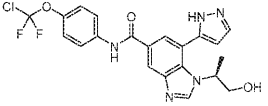
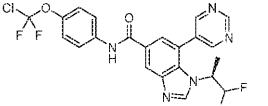
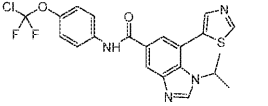
[1076]

			t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.38 (br s, 1H), 1.21 (br d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.56 (br s, 1H), 0.41 (br s, 1H), 0.20-0.12 (m, 1H), 0.01 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H).	
89		488.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.82 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).	B
90		462.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.52 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.79-7.88 (m, 3 H) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 6.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H) 4.71 (br s, 1 H) 3.57-3.75 (m, 2 H) 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)	B
91		472.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, J	B

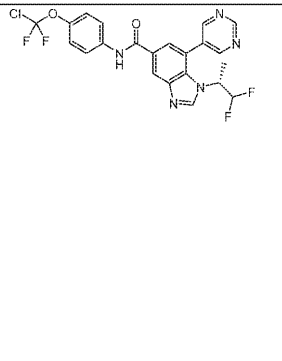
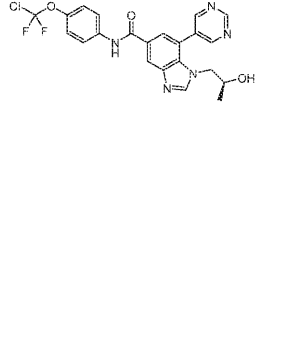
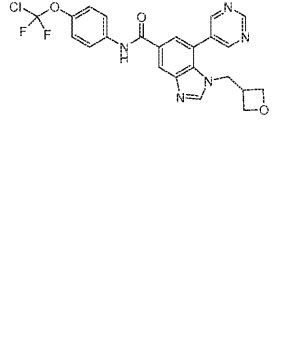
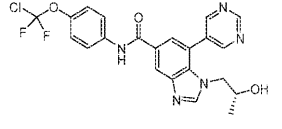
[1077]

			= 9.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).	
92		480.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ 9.31 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.05–7.96 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.82–5.44 (m, 1H), 4.16 (dt, <i>J</i> = 2.8, 14.7 Hz, 2H).	B
93		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 9.30 (s, 1 H) 9.05 (s, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 7.76–7.93 (m, 3 H) 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 3.64–3.92 (m, 1 H) 2.95 (br d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H) 1.30 (br s, 1 H) 1.08 (br s, 2 H) 0.35 (br s, 1 H).	B
94		470.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.10 (s, 2 H) 8.44–8.55 (m, 2 H) 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 7.80 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 1.22 (s, 3 H) 1.14 (br s, 2 H) 0.53 (br s, 2 H).	B

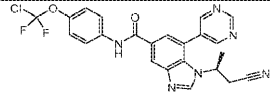
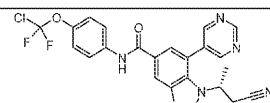
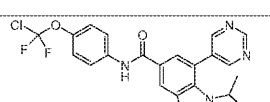
[1078]

95		462.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ 8.76 9.07 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72–7.55 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.85 (br d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.48 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 1.44 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	B
96		494.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.85–7.84 (m, 1H), 7.84–7.81 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.14–5.83 (m, 1H), 4.45–4.32 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	B
97		463.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.23 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.42–4.34 (m, 1H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).	B

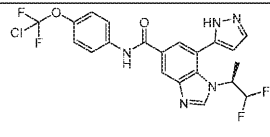
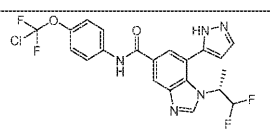
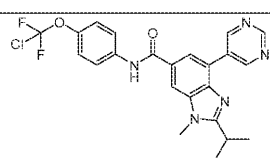
[1079]

98		494.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.59 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.86–7.84 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.15–5.82 (m, 1H), 4.47–4.32 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	B
99		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88–7.80 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.93–3.81 (m, 2H), 3.59–3.51 (m, 1H), 0.83 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H).	B
100		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1 H) 9.08 (s, 2 H) 8.37–8.54 (m, 2 H) 7.80–7.94 (m, 3 H) 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.55 (dd, <i>J</i> = 7.5, 6.6 Hz, 2 H) 4.31 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H) 4.24 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 H) 3.00–3.11 (m, 1 H).	B
101		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ = 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H),	B

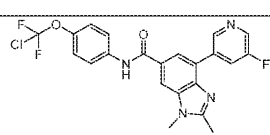
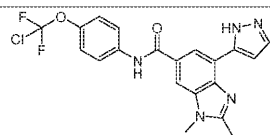
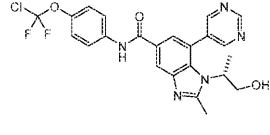
[1080]

			7.62–7.56 (m, 3H), 7.04 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.65–3.58 (m, 2H), 3.33–3.25 (m, 1H), 0.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	
102		483.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 9.34 (s, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.47–4.38 (m, 1H), 3.06–2.87 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	B
103		483.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (s, 1H), 9.07 (br s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.45–4.39 (m, 1H), 3.03–2.86 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	B
104		500.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.37 (s, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 8.35–8.61 (m, 2 H) 7.82–7.90 (m, 3 H) 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H) 4.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H) 4.56–4.63 (m, 1 H) 4.41 (dd, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 1 H)	B

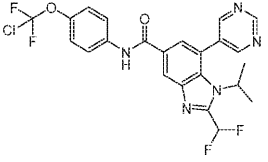
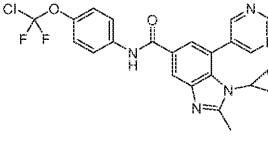
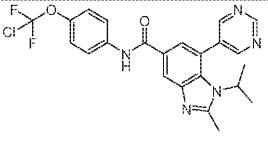
[1081]

			4.11 (dt, $J = 15.3, 6.1$ Hz, 2 H) 3.57 (br s, 1 H) 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H).	
105		482.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.18 (br s, 1H), 1.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).	B
106		482.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93–7.77 (m, 2H), 7.92–7.74 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.00 (br d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.12–5.90 (m, 1H), 5.19 (br s, 1H), 1.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).	B
107		472.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.63 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45–3.37 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz,	C

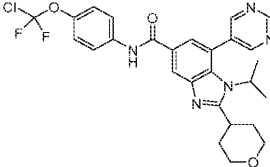
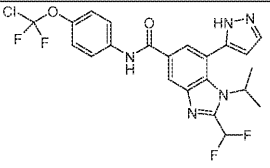
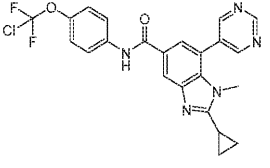
[1082]

			6H).	
108		461.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.63–8.51 (m, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).	C
109		432.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.77 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.21 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H), 3.79 (br s, 3H), 2.65–2.52 (m, 3H).	C
110		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.02 (s, 2 H) 8.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H) 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 7.66 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H) 4.95 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1 H) 4.14–4.27 (m, 1 H) 3.66 (br s, 1 H) 3.41–3.56 (m, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 1.29 (br d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H).	D

[1083]

111		508.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1 H) 9.37 (s, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 8.59 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.89–7.97 (m, 2 H) 7.86 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.43–7.73 (m, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.26–4.57 (m, 1 H) 1.36 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6 H).	D
112		470.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.30–3.24 (m, 1H), 2.75–2.60 (m, 3H), 0.63–0.55 (m, 2H), 0.47–0.39 (m, 2H).	D
113		472.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 9.07 (s, 2 H) 8.36 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.92 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2 H) 7.69 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.13–4.34 (m, 1 H) 2.70 (s, 3 H) 1.34 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6 H).	D

[1084]

114		542.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1 H) 9.03 (s, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 7.83 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2 H) 4.45 (dt, <i>J</i> = 14.1, 6.9 Hz, 1 H) 4.10 (br dd, <i>J</i> = 11.5, 3.4 Hz, 2 H) 3.64 (br t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2 H) 3.43 (br t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1 H) 2.13–2.32 (m, 2 H) 1.91 (br d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2 H) 1.48 (br d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6 H).	D
115		496.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.23 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.99–7.87 (m, 4H), 7.68–7.67 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	D
116		470.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.27–2.19 (m,	E

[1085]

			1H), 1.18–0.97 (m, 4H).	
117		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.46 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).	E
118		480.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 3.9, 5.1 Hz, 3H), 7.66–7.33 (m, 3H), 3.57 (s, 3H).	E
119		484.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (quin, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.45 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 4H), 2.16–2.05 (m, 1H), 2.02–1.89 (m, 1H).	E

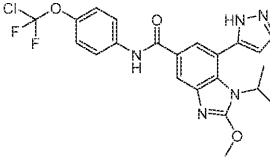
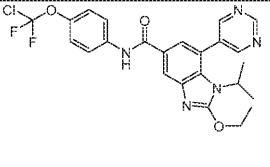
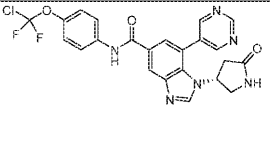
[1086]

120		460.2	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.57 (s, 3H).	F
121		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.34 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.46 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 6H).	F
122		460.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.14 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (br s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.04 (br s, 4H).	G
123		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (s, 1 H) 9.06 (s, 2 H) 8.37 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1 H) 7.80–7.88 (m, 3 H) 7.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.98–5.20 (m, 2 H) 3.95–4.05 (m, 1 H) 3.61–3.72 (m, 2 H) 1.26 (d, <i>J</i> =	G

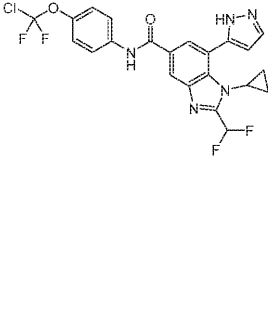
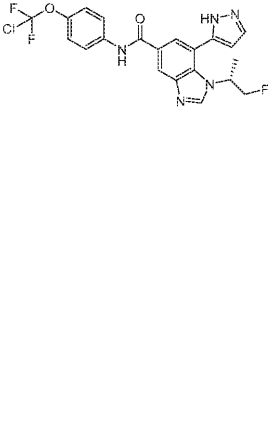
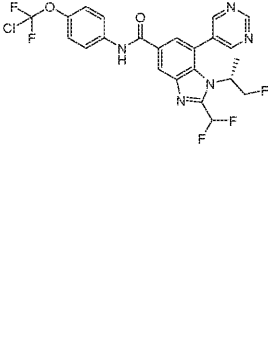
[1087]

			6.1 Hz, 3 H).	
124		486.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ 9.37 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81–7.69 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 3.99–3.89 (m, 1H), 3.63–3.54 (m, 1H), 3.50–3.44 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).	G
125		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.16–4.96 (m, 2H), 4.19–4.11 (m, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	G
126		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.88–7.81 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.19–4.97 (m, 2H), 4.18–4.12 (m, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	G

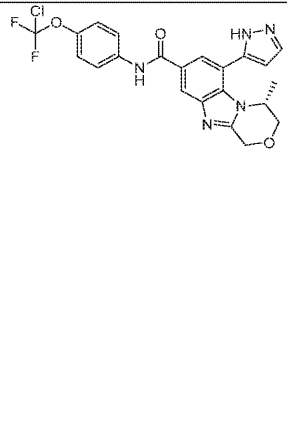
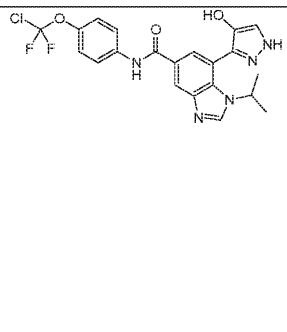
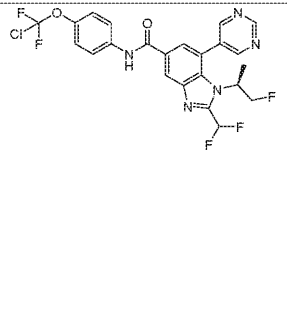
[1088]

127		476.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.96 (br s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.97–7.83 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.53 (br s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	H
128		502.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85–7.80 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	H
129		499.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ 9.39 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.80–7.74 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.69 (br t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.71–3.47 (m, 2H), 2.81–2.58 (m, 2H), 1.26 (s, 2H).	J

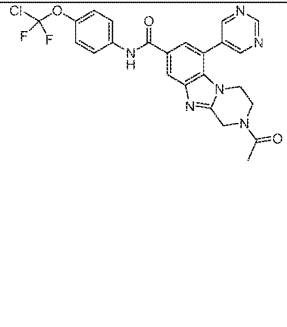
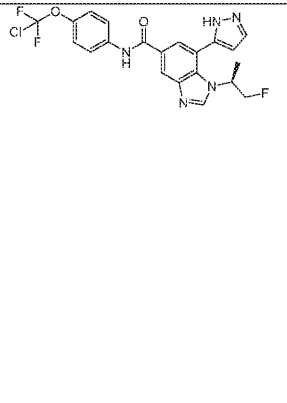
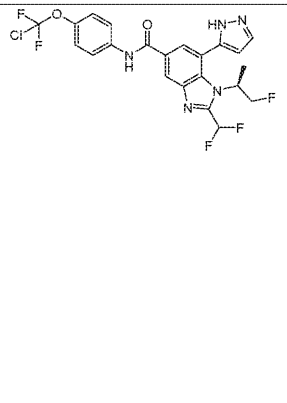
[1089]

130		494.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.41 (br s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.88–7.83 (m, 2H), 7.48–7.18 (m, 4H), 6.72 (br s, 1H), 3.49 (td, <i>J</i> = 3.3, 7.2 Hz, 1H), 0.77 (br s, 2H), 0.66 (br d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H).	E
131		464.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87–7.83 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.23–5.05 (m, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	E
132		526.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.06 (br s, 2H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.97–7.84 (m, 3H), 7.70–7.50 (m, 1H), 7.44–7.33 (m, 2H), 4.74–4.48 (m, 3H), 1.44 (br d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)	E

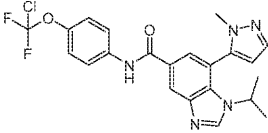
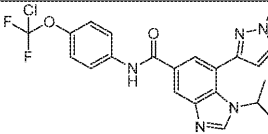
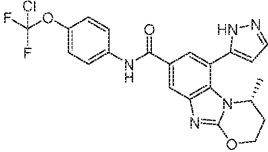
[1090]

<p>133</p> 	<p>474.0</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.16 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 3H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.13–4.91 (m, 3H), 4.14 (br dd, <i>J</i> = 2.9, 11.9 Hz, 1H), 3.96 (br d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 0.86 (br d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).</p>	<p>G</p>
<p>134</p> 	<p>462.0</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.90–7.83 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.95–4.92 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).</p>	<p>M</p>
<p>135</p> 	<p>526.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.01 (br s, 2H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.90–7.81 (m, 3H), 7.45–7.16 (m, 3H), 4.83–4.67 (m, 2H), 4.64–4.43 (m, 1H), 1.50 (br d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).</p>	<p>E</p>

[1091]

<p>136</p> 	<p>513.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.17–5.12 (m, 2H), 5.10–5.03 (m, 4H), 4.20–4.10 (m, 2H), 2.30–2.25 (m, 3H)</p>	<p>G</p>
<p>137</p> 	<p>464.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.56–8.50 (m, 1H), 8.43–8.35 (m, 1H), 7.96–7.92 (m, 1H), 7.89–7.80 (m, 3H), 7.34–7.26 (m, 2H), 6.70–6.63 (m, 1H), 5.03–4.89 (m, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).</p>	<p>E</p>
<p>138</p> 	<p>514.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89–7.83 (m, 2H), 7.45–7.15(m, 3H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.14 (br dd, <i>J</i> = 6.2, 12.8 Hz, 1H), 4.75–4.46 (m, 2H), 1.53 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).</p>	<p>E,K</p>

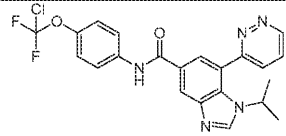
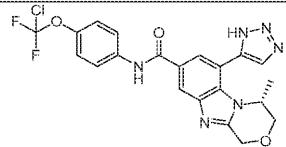
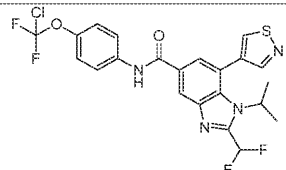
[1092]

139		460.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.87 (td, <i>J</i> = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.38 (br d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.30 (br d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).	E
140		460.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 7.89–7.81 (m, 2 H) 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H) 6.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H) 4.90–4.71 (m, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 1.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6 H).	E
141		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.88–7.82 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.30–5.22 (m, 1H),	N

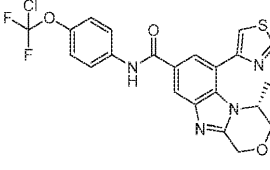
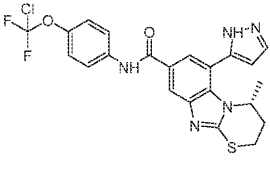
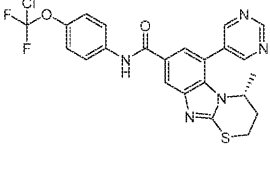
[1093]

			4.86-4.81 (m, 2H), 2.65 (dt, $J = 6.3, 15.5$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 2.4, 15.1$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	
142		486.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) δ 9.35 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.08 (br s, 2H), 7.73 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 4.56 (br d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.22 (br s, 1H), 2.55 (br s, 1H), 1.90 (br d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	N
143		463.0	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 9.13 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H) 7.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 4.33-4.16 (m, 1 H) 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)	E,I
144		491.0	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 9.17 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 8.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 7.87-7.84 (m, 1 H) 7.83-7.80 (m, 2 H) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 5.13-5.04 (m, 1 H) 5.02-	G,I

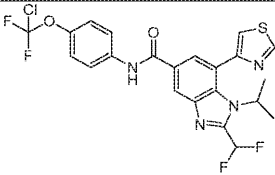
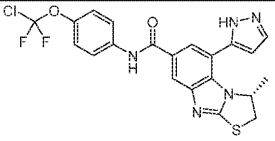
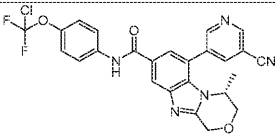
[1094]

			4.94 (m, 1 H) 4.27–4.18 (m, 1 H) 4.16–4.07 (m, 1 H) 3.95 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H)	
145		458.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.34 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H) 8.17 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1 H) 8.00–7.94 (m, 2 H) 7.88–7.83 (m, 2 H) 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 4.49–4.34 (m, 1 H) 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)	M
146		475.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1 H) 8.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 2 H) 8.05–7.80 (m, 3 H) 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 5.13–4.94 (m, 2 H) 4.94–4.82 (m, 1 H) 4.00 (s, 2 H) 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H).	G,L
147		513.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.68–7.61 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.19–7.18 (m, 1H), 7.11–6.78 (m, 1H), 4.51	E

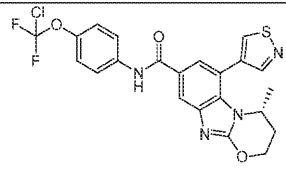
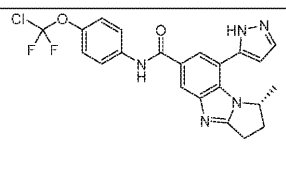
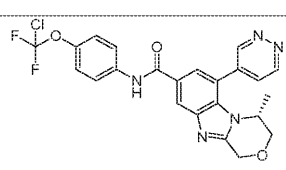
[1095]

			(td, $J = 6.9, 14.0$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).	
148		491.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01–7.89 (m, 3H), 7.36 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.10–4.92 (m, 2H), 4.86–4.78 (m, 1H), 4.18–3.87 (m, 2H), 0.84 (br d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	G
149		490.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.39 (br d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.66–3.55 (m, 1H), 3.39 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.46 (br d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	N
150		502.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.30 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.86–7.78 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.28 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.36 (br s, 1H), 3.58–3.42 (m, 1H), 3.12 (br d, $J =$	N

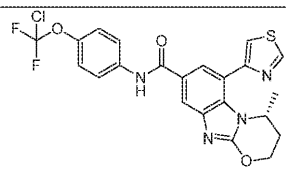
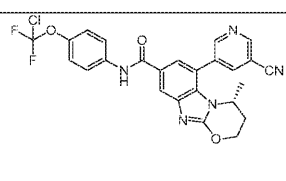
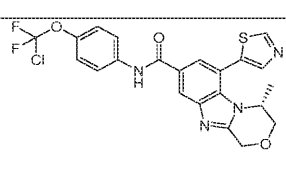
[1096]

			13.5 Hz, 1H), 2.49–2.35 (m, 1H), 2.33–2.21 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	
151		513.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d_1) δ 8.98 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.71 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.17–6.88 (m, 1H), 4.72–4.58 (m, 1H), 1.46–1.39 (m, 1H), 1.44 (br d, $J = 6.4$ Hz, 6H)	E,I
152		476.0	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87–7.79 (m, 3H), 7.33–7.26 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.52–5.38 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 7.5, 11.2$ Hz, 1H), 3.60–3.51 (m, 1H), 0.99–0.93 (m, 3H).	N
153		510.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 9.21–9.13 (m, 2H), 8.75–8.62 (m, 1H), 8.43 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.97–7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.12–4.90 (m, 2H), 4.14–3.95 (m,	G

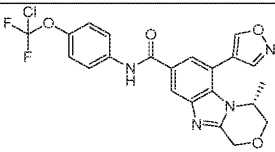
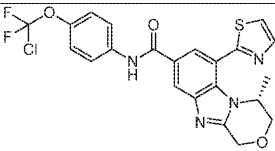
[1097]

			2H), 3.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.83 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	
154		491.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.14 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 8.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.91–7.77 (m, 2 H) 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.28 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H) 4.67–4.53 (m, 2 H) 4.39 (td, $J = 6.0, 2.3$ Hz, 1 H) 2.63–2.44 (m, 1 H) 1.99–1.93 (m, 1 H) 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)	N
155		458.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89–7.82 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.22–2.91 (m, 3H), 2.36–2.26 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	G
156		486.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 2.3, 5.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J =$	G,I

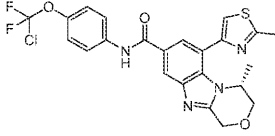
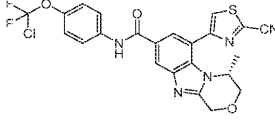
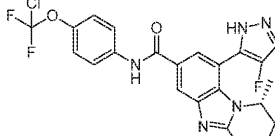
[1098]

			9.0 Hz, 2H), 5.16–4.87 (m, 2H), 4.23–4.02 (m, 2H), 3.97–3.86 (m, 1H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	
157		491.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.17–8.08 (m, 2H), 7.93 (br d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (br d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.60–4.45 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 1.92 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 0.83 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	N, I
158		510.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.12–9.03 (m, 2H), 8.52 (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.87–7.78 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.70–4.52 (m, 2H), 4.26 (br s, 1H), 2.65–2.45 (m, 1H), 2.08–1.90 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	N
159		491.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.21 (s, 1 H) 8.36 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J =$	G

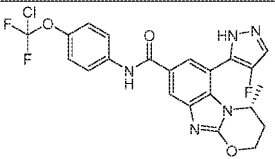
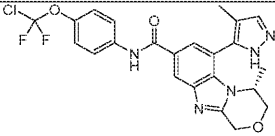
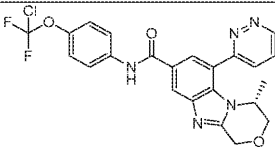
[1099]

			9.0 Hz, 2 H) 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H) 5.14–5.08 (m, 1 H) 5.01 (s, 1 H) 4.45–4.34 (m, 1 H) 4.13 (dd, $J = 12.2, 2.9$ Hz, 1 H) 3.97 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H)	
160		475.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.09 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 8.32 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H) 7.90–7.77 (m, 3 H) 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H) 5.09 (s, 1 H) 5.00 (s, 1 H) 4.37 (br dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 1 H) 4.14 (br dd, $J = 12.2, 2.8$ Hz, 1 H) 4.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H) 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H)	G
161		491.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8.42 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86–7.83 (m, 2H), 7.31 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.23–5.20 (m, 1H), 5.15–4.99 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 3.2, 12.5$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	G,M

[1100]

162		505.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (br d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (br d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.13–5.00 (m, 2H), 4.65–4.54 (m, 1H), 4.16 (br d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.02–3.97 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.04–0.99 (m, 3H).	G
163		516.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.14–4.97 (m, 2H), 4.80–4.74 (m, 1H), 4.19 (dd, <i>J</i> = 3.1, 12.3 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	G,M
164		492.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87–7.80 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.16–4.95 (m, 2H), 4.76 (br s, 1H),	G,M

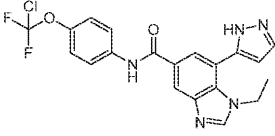
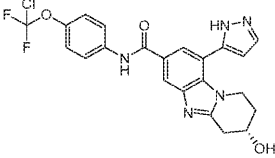
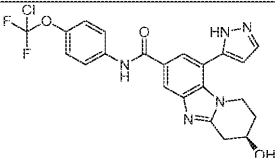
[1101]

			4.14 (dd, $J = 3.2, 12.5$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	
165		492.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.04 (br s, 1H), 4.80 (br d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.61 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.13 (br d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	N,M
166		488.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 7.88–7.81 (m, 3H), 7.66 (br s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.15–4.95 (m, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.10 (dd, $J = 2.9, 12.1$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.10 (br s, 3H), 1.03 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	G
167		486.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.33 (dd, $J = 1.5, 4.9$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd,	G,Q

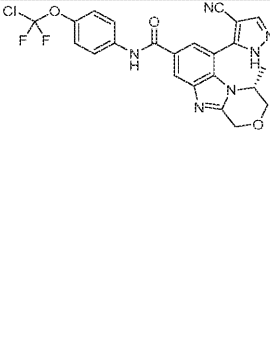
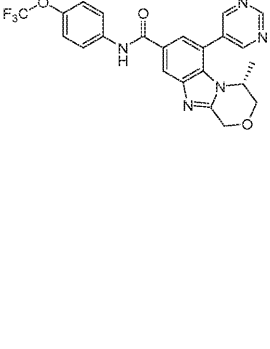
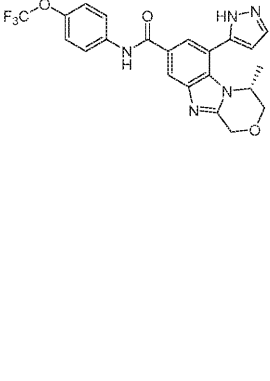
[1102]

			<p>$J = 5.0, 8.6 \text{ Hz, 1H}, 7.85$ $(d, J = 9.2 \text{ Hz, 2H}), 7.30$ $(d, J = 9.2 \text{ Hz, 2H}), 5.07$ $(q, J = 16.1 \text{ Hz, 2H}), 4.78$ $(br s, 1H), 4.30\text{--}3.88 (m,$ $2H), 0.88 (d, J = 6.6 \text{ Hz,}$ $3H).$</p>	
168		502.1	<p>$^1\text{H NMR (400 MHz,}$ $\text{CDCl}_3\text{-}d) \delta 9.37\text{--}9.31 (m,$ $1\text{H}), 9.04\text{--}8.84 (m, 2\text{H}),$ $8.22 (d, J = 1.5 \text{ Hz, 1H}),$ $8.12 (s, 1\text{H}), 7.76\text{--}7.71 (m,$ $2\text{H}), 7.29 (br s, 1\text{H}), 7.27\text{--}$ $7.25 (m, 1\text{H}), 5.20\text{--}5.10$ $(m, 1\text{H}), 5.03\text{--}4.92 (m,$ $1\text{H}), 4.32 (d, J = 12.3 \text{ Hz,}$ $1\text{H}), 4.05 (dd, J = 2.6, 12.5$ $\text{Hz, 1H}), 3.92 (br d, J = 3.5$ $\text{Hz, 1H}), 3.67\text{--}3.57 (m,$ $1\text{H}), 3.43 (br d, J = 10.1$ $\text{Hz, 1H}).$</p>	O
169		488.1	<p>$^1\text{H NMR (400 MHz,}$ $\text{MeOD-}d_4) \delta 8.16\text{--}8.22 (m,$ $1\text{H}), 7.83 (d, J = 1.0 \text{ Hz,}$ $1\text{H}), 7.79\text{--}7.71 (m, 3\text{H}),$ $7.19 (d, J = 8.9 \text{ Hz, 2H}),$ $6.61\text{--}6.56 (m, 1\text{H}), 5.00\text{--}$ $4.84 (m, 2\text{H}), 4.64\text{--}4.43$ $(m, 1\text{H}), 4.11\text{--}4.05 (m,$ $1\text{H}), 4.00\text{--}3.91 (m, 1\text{H}),$ $1.60\text{--}1.44 (m, 1\text{H}), 1.22\text{--}$</p>	G

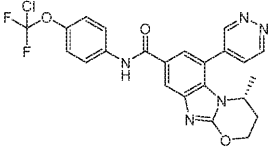
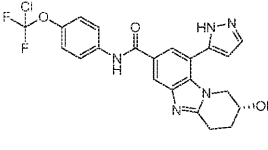
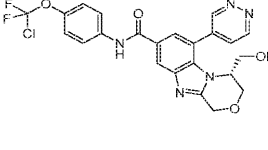
[1103]

			1.02 (m, 1H), 0.48-0.39 (m, 3H)	
170		432.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.47-8.28 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.90-7.77 (m, 3H), 7.37-7.20 (m, 2H), 6.73-6.54 (m, 1H), 4.38-4.02 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 3H).	E
171	 <p>(입체화학은 임의적으로 할당함*)</p>	474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.22 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 4H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.33 (br d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H).	P
172	 <p>(입체화학은 임의적으로 할당함)</p>	474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.26 (br d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, <i>J</i> = 4.9, 17.1 Hz, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H)	P

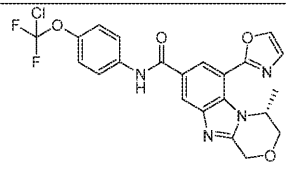
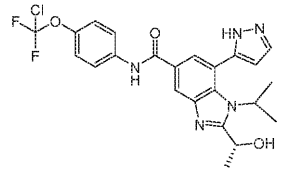
[1104]

173		499.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.62–8.47 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.21–4.94 (m, 2H), 4.78–4.63 (m, 1H), 4.23–3.93 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).	G,M
174		470.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.89–7.79 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.17–4.94 (m, 2H), 4.21–4.09 (m, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 1.04–0.95 (m, 3H).	G
175		458.2	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90–7.80 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.13–4.93 (m, 3H), 4.16 (br dd, <i>J</i> = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 1.00 (br d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	G

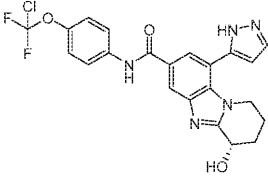
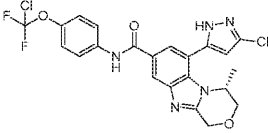
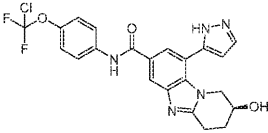
[1105]

176		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.44 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 9.27 (dd, <i>J</i> = 1.0, 5.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 2.3, 5.3 Hz, 1H), 7.76–7.69 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.61–4.42 (m, 2H), 4.25 (dt, <i>J</i> = 3.0, 6.2 Hz, 1H), 2.58–2.39 (m, 1H), 1.94–1.83 (m, 1H), 0.87–0.78 (m, 3H).	N,I
177		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.86–7.80 (m, 4H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.25 (br t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.00 (br dd, <i>J</i> = 3.4, 13.0 Hz, 1H), 3.75 (br dd, <i>J</i> = 3.4, 13.2 Hz, 1H), 3.28–3.22 (m, 1H), 3.17–3.04 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H).	P
178		502.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ 9.22 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.08–5.00 (m,	O,I

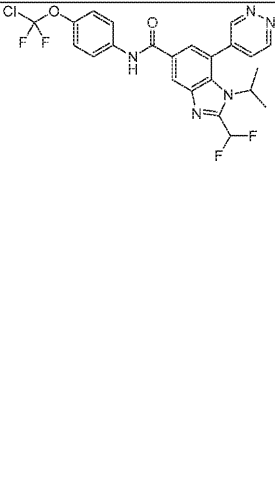
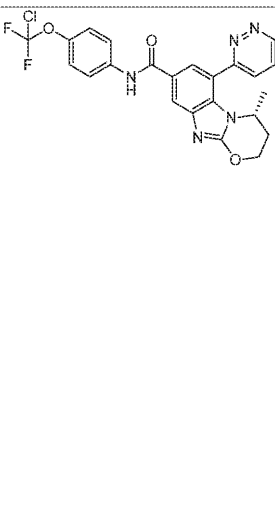
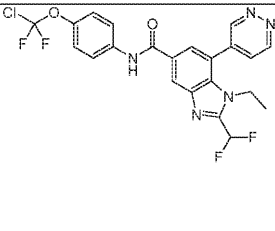
[1106]

			1H), 4.89 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.30 (br d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.05 (br d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.56 (br dd, $J = 7.1, 10.8$ Hz, 1H), 3.47–3.36 (m, 1H).	
179		475.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.40 (dd, $J = 2.0, 11.2$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.87–7.84 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 5.67 (br dd, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.14–4.98 (m, 2H), 4.23 (dd, $J = 3.4, 12.2$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	G,I
180		490.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.34 (br s, 1H), 7.90–7.79 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.30 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.76–4.76 (m, 1H), 4.77 (br s, 1H), 1.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.46 (dd, $J = 7.1, 12.0$ Hz, 6H).	R

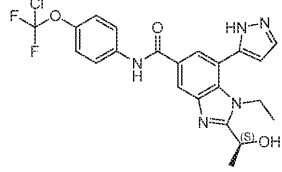
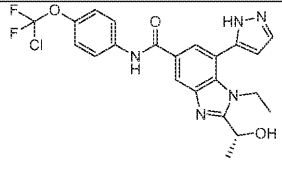
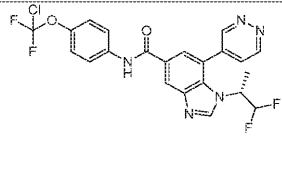
[1107]

<p>181</p>		<p>474.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.39–8.29 (m, 1H), 7.92–7.80 (m, 4H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.01 (dd, <i>J</i> = 4.3, 6.1 Hz, 1H), 3.96–3.65 (m, 2H), 2.25–1.90 (m, 4H).</p>	<p>P</p>
<p>182</p>		<p>499.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.40 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.16–4.95 (m, 2H), 4.49–4.35 (m, 1H), 4.14 (dd, <i>J</i> = 2.8, 12.2 Hz, 1H), 4.05–3.97 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).</p>	<p>G,Q</p>
<p>183</p>		<p>474.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.87–7.78 (m, 4H), 7.32–7.25 (m, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.29–4.21 (m, 1H), 4.06–3.94 (m, 1H), 3.81–3.70 (m, 1H), 3.29–3.22 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.16–2.05 (m, 2H).</p>	<p>P</p>

[1108]

184		508.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.53 (dd, <i>J</i> = 1.2, 2.2 Hz, 1H), 9.42 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.89–7.84 (m, 2H), 7.51–7.36 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 4.49 (td, <i>J</i> = 7.2, 13.9 Hz, 1H), 1.54–1.43 (m, 6H).	D,I
185		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.22 (dd, <i>J</i> = 1.4, 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 5.0, 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.79 (br d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.60–4.40 (m, 2H), 2.55–2.39 (m, 1H), 1.95–1.79 (m, 1H), 0.76 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).	N,Q
186		494.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.60–9.56 (m, 1H), 9.42 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 2.2, 5.1 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =	I

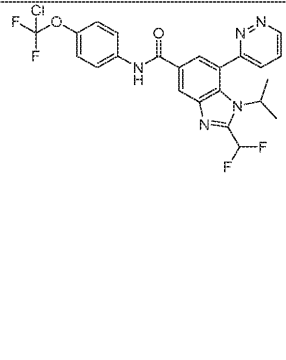
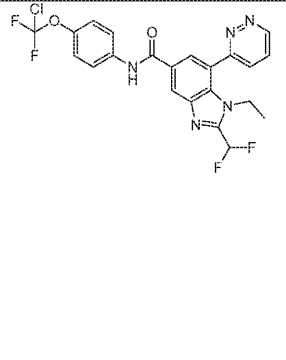
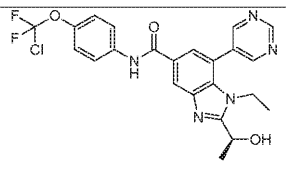
[1109]

			1.5 Hz, 1H), 7.90–7.84 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.26–7.10 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).	
187		476.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87–7.81 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.18 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.58–4.29 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (br t, $J = 7.2$ Hz, 3H).	R
188		476.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87–7.81 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.18 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.58–4.29 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (br t, $J = 7.2$ Hz, 3H).	R
189		493.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.46 (s, 1H), 9.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 2.3, 5.2$ Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.13–5.82 (m,	J

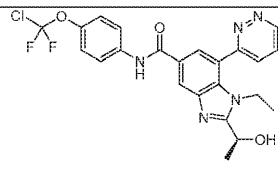
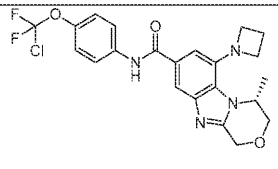
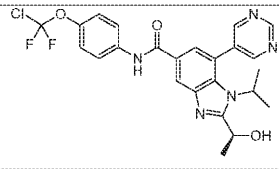
[1110]

			1H), 4.39 (br s, 1H), 1.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)	
190		462.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.37 (br d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)	R
191		502.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (dd, $J = 1.3, 5.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 1.4, 8.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 5.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.15–4.99 (m, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.28 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 3.0, 12.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 8.3, 10.9$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 5.1, 10.8$ Hz, 1H).	O
192		493.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.36–9.32 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (d,	J,I

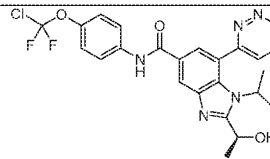
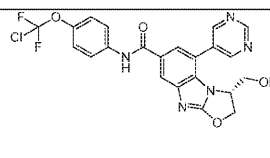
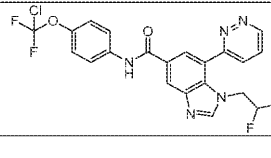
[1111]

			$J = 1.5 \text{ Hz, 1H), 7.87 (d, } J = 9.0 \text{ Hz, 2H), 7.32 (d, } J = 9.0 \text{ Hz, 2H), 6.16-5.88 (m, 2H), 4.95 (br d, } J = 7.5 \text{ Hz, 1H), 1.72 (d, } J = 7.1 \text{ Hz, 3H)}$	
193		508.1	$^1\text{H NMR (400MHz, MeOD-}d_4) \delta 9.36 \text{ (dd, } J = 1.5, 4.9 \text{ Hz, 1H), 8.56 (d, } J = 2.0 \text{ Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.51-7.22 (m, 3H), 4.50-4.41 (m, 1H), 1.43 (d, } J = 7.3 \text{ Hz, 6H)}$	J,I
194		490.1	$^1\text{H NMR (400MHz, MeOD-}d_4) \delta 9.36 \text{ (dd, } J = 1.4, 5.0 \text{ Hz, 1H), 8.59 (d, } J = 1.5 \text{ Hz, 1H), 8.21 (dd, } J = 1.5, 8.6 \text{ Hz, 1H), 8.10 (d, } J = 1.5 \text{ Hz, 1H), 7.99 (dd, } J = 5.1, 8.6 \text{ Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.38-7.11 (m, 3H), 4.40-4.32 (m, 2H), 0.89 (t, } J = 7.2 \text{ Hz, 3H)}$	J,I
195		488.1	$^1\text{H NMR (400MHz, MeOD-}d_4) \delta 9.32 \text{ (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.41 (d, } J = 1.5 \text{ Hz, 1H), 7.91-7.76 (m, 3H), 7.30 (br d, } J = 8.8 \text{ Hz, 3H)}$	R

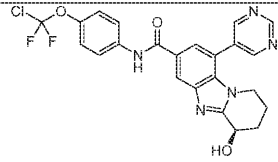
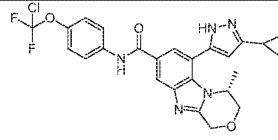
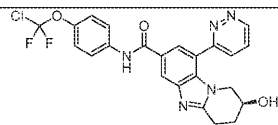
[1112]

			2H), 5.19 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.28-4.00 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	
196		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (dd, $J = 1.5, 5.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.21 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.50-4.19 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)	R,I
197		463.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.88-7.82 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.07-4.93 (m, 3H), 4.29-4.22 (m, 3H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.79 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	G
198		502.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.88-7.80 (m,	R

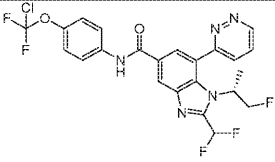
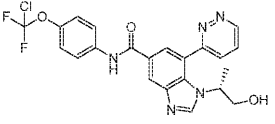
[1113]

			2H), 7.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.29 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.59-4.44 (m, 1H), 1.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)	
199		502.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16-8.06 (m, 1H), 7.95 (dd, $J = 5.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.30 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 1.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (br t, $J = 6.7$ Hz, 6H)	R,I
200		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.18 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.21 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 3.1, 8.9$ Hz, 1H), 4.56 (br dd, $J = 3.2, 8.2$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 2.9, 12.2$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 3.3, 12.1$ Hz, 1H)	S
201		480.0	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H),	J,I

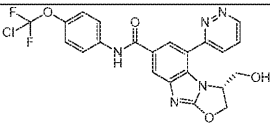
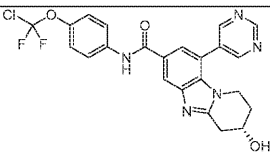
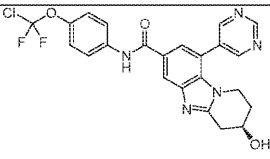
[1114]

			8.43 (s, 1H), 8.22 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.14–8.07 (m, 1H), 7.97 (br dd, $J = 5.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.13–5.84 (m, 1H), 4.87–4.78 (m, 2H)	
202		486.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d_1) δ 9.34 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.29 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.72 (br d, $J = 10.1$ Hz, 3H), 7.23 (s, 2H), 5.14 (br s, 1H), 3.63 (br dd, $J = 7.2, 12.1$ Hz, 2H), 2.35–2.19 (m, 2H), 2.07 (br d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.95 (br s, 1H)	P
203		514.2	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.28 (s, 1H), 7.91 (br d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.12–4.95 (m, 3H), 4.22–3.92 (m, 2H), 2.10–1.97 (m, 1H), 1.12–0.97 (m, 5H), 0.83 (br d, $J = 2.4$ Hz, 2H)	J,Q
204		485.11	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.50 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 1.4, 5.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.5, 8.6$	T,I

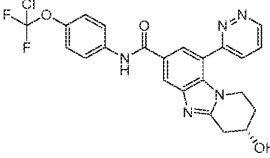
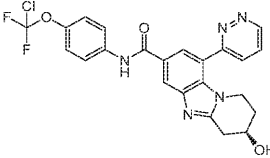
[1115]

			Hz, 1H), 7.99–7.83 (m, 4H), 7.36 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.16 (br d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.10 (br d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.89–3.77 (m, 1H), 3.45 (br dd, $J = 3.9, 12.6$ Hz, 1H), 3.21–3.11 (m, 1H), 3.10–2.99 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 2H)	
205		525.1	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.35 (br d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.06–7.94 (m, 2H), 7.85 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35–7.28 (m, 3H), 4.77 (br s, 3H), 1.53 (br d, $J = 5.5$ Hz, 3H)	J,I
206		473.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.2, 8.6$ Hz, 1H), 8.02–7.94 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.46–4.30 (m, 1H), 3.67–3.61 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)	J,I

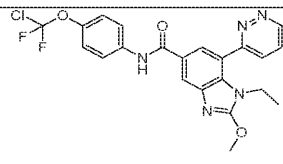
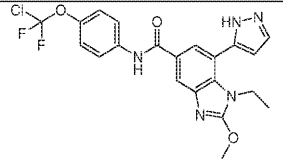
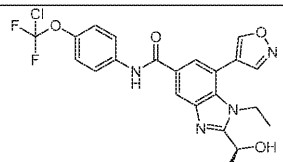
[1116]

<p>207</p>		<p>488.1</p>	<p>¹H NMR (400MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 9.25 (dd, <i>J</i> = 1.4, 5.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.5 Hz, 2H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 5.0, 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.36–5.28 (m, 1H), 5.23 (dd, <i>J</i> = 2.9, 8.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 3.36 (dd, <i>J</i> = 2.8, 12.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, <i>J</i> = 3.4, 12.0 Hz, 1H).</p>	<p>S</p>
<p>208</p>	 <p>(입체화학은 임의적으로 할당함)</p>	<p>486.2</p>	<p>¹H NMR (400MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (br d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.96–3.84 (m, 1H), 3.76–3.65 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.13 (br dd, <i>J</i> = 5.0, 17.3 Hz, 1H), 2.16–2.02 (m, 2H)</p>	<p>T</p>
<p>209</p>		<p>486.1</p>	<p>¹H NMR (400MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.08–9.01 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz,</p>	<p>T</p>

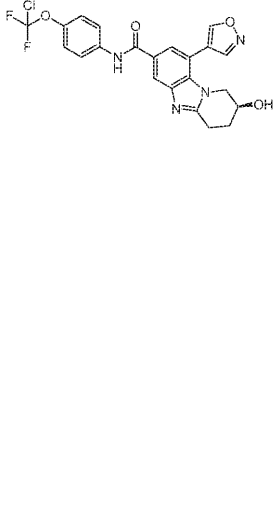
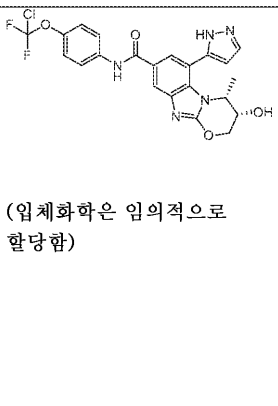
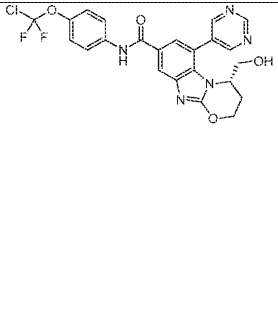
[1117]

	(입체화학은 임의적으로 할당함)		2H), 7.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.38 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.96-3.82 (m, 1H), 3.70 (td, $J = 5.6, 11.5$ Hz, 1H), 3.35 (br d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.12 (br dd, $J = 5.0, 17.3$ Hz, 1H), 2.17-2.01 (m, 2H)	
210	 <p>(입체화학은 임의적으로 할당함)</p>	486.2	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (dd, $J = 1.2, 5.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.2, 8.5$ Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.38 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.14 (br dd, $J = 5.0, 17.5$ Hz, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H)	T,I
211	 <p>(입체화학은 임의적으로 할당함)</p>	486.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.36-9.26 (m, 1H), 8.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.3, 8.6$ Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.29 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.37 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.39-	T,I

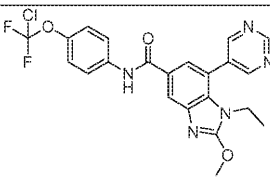
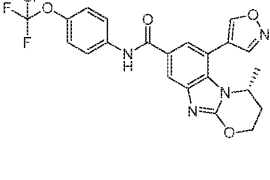
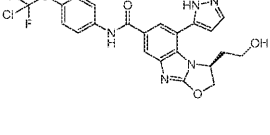
[1118]

			3.33 (m, 1H), 3.13 (br dd, $J = 5.1, 17.2$ Hz, 1H), 2.16–1.97 (m, 2H)	
212		474.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (br s, 1H), 8.25 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.94 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.90–7.80 (m, 2H), 7.31 (br s, 2H), 4.27 (br d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 3.91 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.90 (br d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	H,I
213		462.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.91–7.75 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.09–3.95 (m, 2H), 0.94 (br t, $J = 7.0$ Hz, 3H)	H
214		477.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ = 9.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.86–7.80 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.18 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.39–4.16 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	R

[1119]

<p>215</p> 		<p>475.1</p> <p>¹H NMR (400MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (br dd, <i>J</i> = 3.0, 5.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 3.6, 12.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 3.9, 12.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 7.2, 9.4 Hz, 1H), 3.15–3.04 (m, 1H), 2.19–2.07 (m, 2H)</p>	<p>T</p>
<p>216</p>  <p>(입체화학은 임의적으로 할당함)</p>		<p>489.1</p> <p>¹H NMR (400MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.86–7.80 (m, 3H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (br d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 0.99 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)</p>	<p>U</p>
<p>217</p> 		<p>502.2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 9.30 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.84–7.72 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.30–4.18 (m, 1H), 4.15–4.01 (m, 2H), 3.83–3.72 (m, 2H), 2.56–2.37 (m, 1H),</p>	<p>V</p>

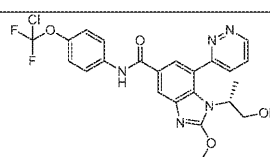
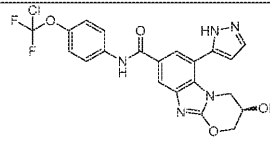
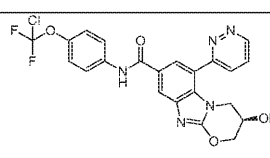
[1120]

218		474.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.19 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (br d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.75 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.00–0.90 (m, 3H)	H
219		474.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.70–4.47 (m, 3H), 2.55 (br s, 1H), 2.07–1.96 (m, 1H), 1.15 (br d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)	G
220		490.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.03 (br s, 2H), 7.86 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 7.31 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (br s, 1H), 5.31 (br d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 5.13 (br d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.53–3.39 (m, 2H), 1.60 (br d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.55–1.45 (m, 1H)	V

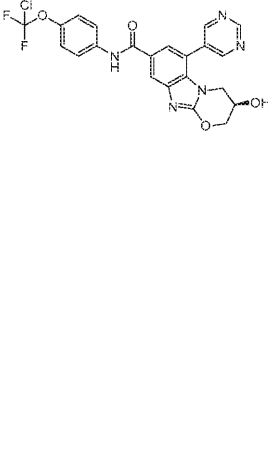
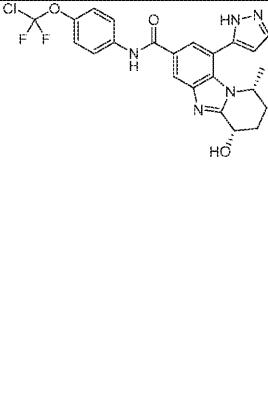
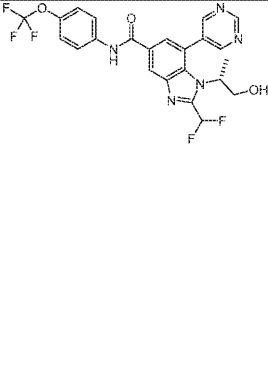
[1121]

221		503.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.28 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.86–7.79 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.09–3.93 (m, 2H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 4.9, 11.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	H
222		488.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.37–9.29 (m, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 7.87–7.80 (m, 3H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.27 (br d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, <i>J</i> = 8.8, 11.7 Hz, 1H), 3.61 (br dd, <i>J</i> = 5.6, 11.8 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.44 (br d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	J,I
223		492.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.11 (br s, 1H), 7.82 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 3.61 (br s, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> =	H

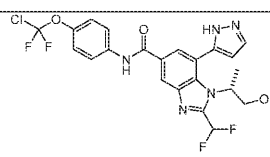
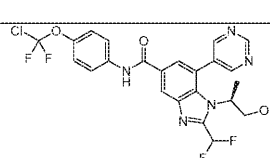
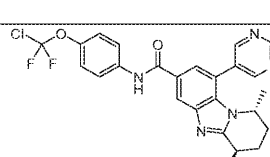
[1122]

			7.0 Hz, 3H).	
224		504.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (dd, <i>J</i> = 1.5, 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 7.86–7.78 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.96–3.89 (m, 2H), 3.52 (br d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).	H,I
225		476.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.87–7.79 (m, 4H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.51 (q, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 4.30 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.75 (br s, 1H)	U
226		488.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.22–8.15 (m, 2H), 7.98–7.89 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.63–4.57 (m, 1H), 4.54–4.47 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 3.8, 12.8 Hz, 1H), 3.55 (br d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H)	U

[1123]

227		488.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.59–4.46 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 3.5, 11.7 Hz, 1H), 3.51–3.46 (m, 1H)	U
228		488.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.32 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (br s, 1H), 4.96 (br dd, <i>J</i> = 6.4, 10.4 Hz, 2H), 2.39–2.18 (m, 2H), 2.11–1.89 (m, 2H), 0.92 (br d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H)	W
229		507.1	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.95–7.89 (m, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.69–7.41 (m, 1H), 7.38 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.10 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.40–4.31 (m, 1H), 3.61–3.44 (m, 2H), 1.37 (br d, <i>J</i>	J

[1124]

			= 7.0 Hz, 3H)	
230		511.1	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.31–13.18 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99–7.88 (m, 4H), 7.56 (br t, <i>J</i> = 52.1 Hz, 1H), 7.36 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.62 (br s, 1H), 5.21–5.12 (m, 1H), 4.86 (br dd, <i>J</i> = 5.2, 10.7 Hz, 1H), 3.59–3.54 (m, 2H), 1.39 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	J
231		524.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.85 (br d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 3H), 7.54–7.26 (m, 3H), 4.53 (br d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.78–3.70 (m, 1H), 3.66–3.59 (m, 1H), 1.45 (br d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	J
232		500.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.10 (br s, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 3.7, 5.3 Hz, 3H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (br s, 1H), 4.32 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.79–2.57 (m, 1H), 2.25 (br t, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 2.05 (br d, <i>J</i> =	W

			11.7 Hz, 1H), 1.73 (br d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	
--	--	--	--	--

[1125]

[1126]

[1127]

*표 1에서 입체화학을 임의적으로 할당한 것으로 나타내어진 화합물에 대해 표 2에 보고된 생물학적 데이터는 상응하는 ¹H NMR 데이터를 참조함으로써 표 1의 적절한 화합물과 연관될 수 있다. 따라서 주어진 ¹H NMR 및 생물학적 데이터 세트와 연관된 화합물은, 표 1에서 입체화학을 임의적으로 할당한 것으로 나타내어진 화합물로부터 동일한 절대 입체화학 또는 상이한 절대 입체화학을 가질 것이라는 것이 가능하다.

[1128]

생물학적 실시예

[1129]

생물학적 검정

[1130]

ABL1 생화학적 키나제 검정

[1131]

N-말단 His 태그를 함유하는 ABL1 WT 단백질 (64-515aa)을 Sf9 곤충 세포에서 YopH와의 공동-발현에 의해 생성하였다. 세포를 원심분리에 의해 수거하고, 50 mM 트리스, 500 mM NaCl, 5 mM β-ME, pH 8.2 중에 재현탁시켰다. 세포를 초음파처리에 의해 용해시키고, 원심분리에 의해 정화하였다. ABL1을 4% 세척 완충제 (50 mM 트리

스, 500 mM NaCl, 500 mM 이미다졸, 5 mM β -ME, pH 8.2)에서 세정 단계를 갖는 HisTrap 칼럼을 사용하여 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하고, 동일한 완충제의 선형 구배에서 용리시켰다. ABL1을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 50mM 트리스, pH 8.3으로 세척한 이온 교환 칼럼을 사용하여 추가로 정제하고, 용리 완충제 (50 mM 트리스, 1M NaCl, pH 8.3)의 선형 구배로 용리시켰다. 정제된 단백질을 -80°C 에서 50 mM 트리스 (pH 8.2), 300 mM NaCl, 1 mM DTT 및 20% 글리세롤 중에 저장하였다.

[1132] 효소 및 화합물 억제제의 활성을 EZ 리더 마이크로유체 이동성 변화 검정 (퍼킨엘머(PerkinElmer), 미국 매사추세츠주 월섬)을 사용하여 시험하였다. 억제 연구를 위해, 화합물을 1000 μM 최고 화합물 농도로부터, 11-지점 3배 포맷을 사용하여, DMSO 중에 연속적으로 희석시켰다. 웰 당 20 nL의 연속 희석 화합물을 음향 전달 시스템 (에코 550)을 사용하여 그라이너(Greiner) 폴리프로필렌 편평 바닥 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다. 형광 펩티드, 효소, 완충제, 보조인자 및 세제를 함유하는 15 μL 반응 혼합물을 각각의 웰에 첨가하고, 실온 (RT)에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 웰 당 5 μL 의 ATP 용액을 첨가하고, 반응을 90분 동안 수행한 후에, 500 mM EDTA를 함유하는 70 μL 의 정지 완충제로 쉐킷하였다. 반응물을 EZ 리더 (퍼킨엘머, 미국 매사추세츠주 월섬) 상에서 이동성 변화 판독을 사용하여 판독하였다. 각각의 반응에서의 최종 농도는 1.5 μM FL-펩티드 2 (퍼킨엘머, 미국 매사추세츠주 월섬), 1 nM ABL1 WT (64-515 aa) 효소, 50 mM HEPES (pH 7.5), 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0.05% BSA, 10 mM MgCl_2 , 0.01% 트리톤-X100 및 20 μM ATP였다. 최종 DMSO 농도는 0.1%였고, 최종 억제제 농도는 1000 nM 내지 0.017 nM의 범위였다. 각각의 화합물을 이중으로 시험하고, 억제제 용량 반응 곡선을 그래프패드 프리즘을 사용하여 IC_{50} 회귀 곡선 피팅을 사용하여 분석하였다.

[1133] ABL1 K562 검정

[1134] 화합물 활성을 셀 타이터 글로 검정 (CTG, 프로메가)을 사용하여 시험하였다. K562 세포 (만성 골수성 백혈병)를 IMDM + 10% FBS 중에 유지시켰다. 화합물 활성을 시험하기 1일 전에, 웰 당 800개의 K562 세포를 16K 세포/mL로 배양 배지에 플레이팅하고, 37°C , 5% CO_2 에서 밤새 인큐베이션시켰다. 화합물을 2000 nM 최고 화합물 농도로부터, 9-지점 3배 포맷을 사용하여, IMDM + 10% FBS 중에 연속적으로 희석시켰다. DMSO 농도를 0.4%에서 일정하게 유지하였다. 웰 당 50 μL 의 연속 희석 화합물을 K562 세포를 함유하는 플레이트로 옮기고, 37°C , 5% CO_2 에서 72시간 동안 인큐베이션시켰다 (최종 DMSO 농도 0.2%). 72시간 후 플레이트 및 CTG 시약을 실온으로 30분 동안 평형화시킨 후에, 웰 당 25 μL CTG 시약을 첨가하였다. 플레이트를 2분 동안 진탕시키고, 이어서 실온에서 10분 동안 인큐베이션시켰다. 반응물을 엔비전(EnVision) 발광 리더 (퍼킨엘머, 미국 매사추세츠주 월섬) 상에서 판독하였다. 각각의 화합물을 이중으로 시험하고, 억제제 용량 반응 곡선을 그래프패드 프리즘을 사용하여 IC_{50} 회귀 곡선 피팅을 사용하여 분석하였다.

[1135] 결과는 하기 표 2에 표로 나타낸다.

[1136] 표 2

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
1	ND	28.36
2	0.37	11.64
3	1.07	55.29
4	0.27	15.11
5	0.38	8.91
6	0.63	30.27
7	0.33	14.11
8	ND	9.27
9	0.33	8.89
10	0.63	29.25
11	0.16	8.73
12	0.38	14.85
13	0.71	24.41
14	0.86	41.08
15	0.41	5.22
16	0.58	13.80
17	0.34	8.32
18	0.51	8.19

[1137]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
19	1.02	60.18
20	0.50	59.12
21	0.64	95.95
22	0.31	11.21
23	0.72	48.25
24	0.40	40.23
25	20.69	1000.00
26	2.31	114.56
27	4.78	383.74
28	0.57	69.05
29	0.62	31.34
30	0.80	52.02
31	0.66	30.96
32	0.37	9.23
33	0.60	19.36
34	0.74	12.60
35	0.32	6.11
36	4.20	352.61
37	0.54	20.45

[1138]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
38	0.63	17.67
39	1.11	28.77
40	0.48	6.76
41	281.23	>1000
42	0.56	14.41
43	0.38	9.15
44	0.65	60.78
45	0.41	53.21
46	0.67	39.85
47	3.17	277.52
48	1.30	35.28
49	ND	6.55
50	0.27	9.93
51	0.26	9.37
52	0.37	10.46
53	0.54	14.02
54	0.51	6.70
55	ND	15.16
56	ND	14.75

[1139]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
57	ND	8.25
58	0.43	11.62
59	0.47	18.27
60	0.36	8.00
61	0.47	13.76
62	0.45	17.28
63	0.59	15.35
64	0.48	7.32
65	0.77	41.05
66	0.56	16.83
67	0.61	25.94
68	1.21	59.15
69	0.49	8.33
70	0.39	8.65
71	0.78	46.84
72	0.79	54.13
73	0.83	42.01
74	0.32	7.04
75	0.41	15.88

[1140]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
76	0.55	27.44
77	0.71	34.04
78	1.03	98.87
79	0.41	15.20
80	0.31	10.72
81	0.40	7.28
82	0.52	13.67
83	0.40	19.48
84	0.57	13.48
85	0.52	8.61
86	0.51	6.76
87	0.44	12.53
88	0.62	16.36
89	0.61	21.73
90	0.32	8.65
91	0.50	6.85
92	0.50	6.37
93	0.52	23.27
94	0.52	14.25

[1141]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
95	0.33	25.07
96	0.47	11.19
97	0.59	9.35
98	0.42	4.20
99	0.41	22.67
100	0.46	26.49
101	0.63	22.29
102	0.61	33.13
103	0.46	16.88
104	0.71	22.39
105	0.86	30.61
106	0.29	6.84
107	0.77	35.25
108	0.73	51.59
109	1.74	236.76
110	0.51	7.82
111	0.60	6.48
112	0.30	4.30
113	0.40	6.43

[1142]

실시예	Abi WT IC ₅₀ (nM)	Abi K562 CC ₅₀ (nM)
114	0.25	8.34
115	0.54	7.55
116	0.46	18.58
117	0.43	26.60
118	0.34	12.02
119	0.48	17.50
120	0.48	23.09
121	ND	21.59
122	0.42	15.45
123	0.58	12.86
124	0.83	36.29
125	1.35	106.48
126	0.25	1.32
127	0.36	8.94
128	0.48	15.39
129	1.07	145.79
130	0.45	6.56
131	0.36	10.46
132	0.54	8.06

[1143]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
133	0.31	4.34
134	0.65	23.11
135	0.36	4.22
136	ND	178.51
137	0.56	5.96
138	0.52	20.01
139	2.49	141.67
140	1.26	61.82
141	0.34	5.22
142	0.30	2.25
143	0.36	15.50
144	0.35	3.38
145	0.57	17.00
146	0.33	15.95
147	0.39	5.26
148	0.54	7.89
149	0.36	4.11
150	0.36	1.85
151	0.77	13.71

[1144]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
152	0.56	8.21
153	0.28	1.94
154	0.43	6.88
155	0.97	17.09
156	0.35	3.92
157	0.35	8.93
158	0.34	2.72
159	0.28	2.31
160	0.52	10.62
161	0.55	17.54
162	0.73	15.22
163	0.63	20.80
164	0.81	9.75
165	0.38	4.94
166	0.45	6.60
167	2.51	22.71
168	0.33	2.24
169	0.53	5.12
170	0.49	9.79

[1145]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
171	ND	19.33
172	ND	40.17
173	0.76	38.92
174	0.47	7.40
175	0.46	11.74
176	0.51	14.07
177	0.62	22.15
178	0.70	28.10
179	1.52	130.86
180	1.13	37.62
181	0.76	47.14
182	0.59	7.22
183	0.38	11.31
184	0.59	22.35
185	0.31	8.00
186	0.45	14.96
187	0.33	4.17
188	0.48	11.42
189	0.49	16.35

[1146]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
190	0.87	17.51
191	0.46	7.72
192	0.62	7.46
193	0.53	12.75
194	0.57	10.40
195	0.54	3.41
196	0.44	14.93
197	2.37	149.53
198	0.47	7.06
199	0.47	15.92
200	0.48	15.32
201	0.49	16.03
202	0.66	13.36
203	0.77	17.71
204	0.41	42.03
205	0.97	>1000
206	0.55	26.56
207	1.41	101.03
208	0.37	10.84

[1147]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
209	0.45	18.55
210	0.51	36.62
211	0.55	56.46
212	0.73	22.02
213	0.44	9.77
214	0.45	17.46
215	1.03	45.52
216	0.99	194.06
217	0.56	23.54
218	0.34	6.53
219	0.93	23.67
220	2.55	170.95
221	0.28	6.71
222	0.67	29.06
223	0.26	4.46
224	1.00	45.33
225	8.71	54.91
226	27.98	192.62
227	9.67	38.88

[1148]

실시예	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
228	ND	13.93
229	ND	36.82
230	ND	6.98
231	ND	13.52
232	ND	1.32

ND = 결정되지 않음

[1149]

[1150]

KCL-22 이종이식편 모델-이종 작용제 치료의 생체내 효능

[1151]

6-8주령 암컷 누드 마우스를 우측 배측 액와 영역에서 50% 매트릭셀 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences)) 중 2x10⁶개의 KCL-22 세포로 피하로 이식한다. 약물 치료는 종양 부피가 평균 189 mm³에 도달했을 때 (종양 이식 약 9일 후) 개시한다. 포스페이트-완충 염수 용액 중 본원에 제공된 화합물을 매주 제조하고, 약 25-35 mg/kg으로 1일 2회 경구 위관영양에 의해 투여하고, 닐로티닙 용액을 75mg/kg으로 1일 2회 투여한다. 동물은

단일 작용제를 단독으로 또는 둘 다의 조합으로 동시에 제공받는다. 종양 부피를 1주 2회 디지털 캘리퍼링에 의해 결정하고, 길이 x 너비² /2로 계산한다. 닐로티닙 단독으로 치료된 동물은 4주 매일 치료 후에 종양 퇴행을 달성할 수 있지만, 종양은 그 후에, 예를 들어 >500mm³으로 재발할 수 있다. 이어서, 닐로티닙 저항성 종양을 갖는 동물은 매일 본원에 제공된 화합물의 치료를 받고, 종양 반응에 대해 모니터링된다.