



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2019-0130573  
(43) 공개일자 2019년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 235/14 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 235/14 (2013.01)  
A61K 31/4184 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7027037  
(22) 출원일자(국제) 2018년02월15일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년09월16일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/018356  
(87) 국제공개번호 WO 2018/152317  
국제공개일자 2018년08월23일

(30) 우선권주장  
62/459,355 2017년02월15일 미국(US)

(71) 출원인  
카비온, 인코포레이티드  
미국 버지니아주 22902 살럿스빌 스위트 이 이.  
워터 스트리트 600

(72) 발명자  
리차드슨 토마스 이.  
미국 노스 캐롤라이나주 27517 채플 힐 샤그바크  
코트 1028  
히긴 미셸  
미국 노스 캐롤라이나주 27502 에이펙스 백슬리  
힐스 밴드 1125  
맥도날드 티모시  
미국 버지니아주 22902 살럿스빌 에이퍼티 3비 더  
글라스 에비뉴 200

(74) 대리인  
장훈

전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 **칼슘 채널 억제제**

**(57) 요약**

본 발명의 개시 내용은 미베프라딜의 카바메이트 유사체, 뿐만 아니라 이의 조성물 및 사용 방법을 기재한다. 상기 화합물은 전압-개폐 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형의 활동을 차단하고, 예를 들면, 암을 포함하는 질환의 치료에서 유용하다.

(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07D 405/12* (2013.01)

---

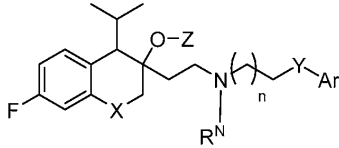
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X는 O 또는 CH<sub>2</sub>이고;

Y는 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, NR<sup>3</sup>, C(=O), C(=O)NH, 또는 NH(C=O)이고;

Z는 C(=O)OR<sup>Z1</sup>, 또는 C(=O)NR<sup>Z2</sup>R<sup>Z3</sup>이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

R<sup>N</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>1</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이거나;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 결합되어 C<sub>2-4</sub> 알킬렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 3-6-원 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하고;

R<sup>3</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>Z1</sup>은 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>Z2</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>Z3</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이거나;

R<sup>Z2</sup> 및 R<sup>Z3</sup>은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

Ar은 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 또는 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

여기서, 각각의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알키닐, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, OH, CN, NO<sub>2</sub>, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 디(C<sub>1-4</sub> 알킬)아미노, 옥소, 임의로 치환된 C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 임의로 치환된 4-10원 헤테로사이클로알킬, 및 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고;

각각의 치환된 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알키닐, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, OH, CN, NO<sub>2</sub>, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 디(C<sub>1-4</sub> 알킬)아미노 및 옥소로부터 각각 독립적으로 선택된

1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고;

각각의 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알키닐, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, OH, CN, NO<sub>2</sub>, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 및 디(C<sub>1-4</sub> 알킬)아미노로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환체로 치환된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, X가 O인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 3**

제1항에 있어서, X가 CH<sub>2</sub>인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>N</sup>이 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 6**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>N</sup>이 메틸 또는 에틸인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 8**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 H 또는 메틸인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>가 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 10**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>가 H 또는 메틸인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 11**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 각각 H인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 12**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 각각 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 13**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 메틸인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 14**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 결합되어  $C_{2-4}$  알킬렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 3-6-원 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 15**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 결합하여 에틸렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 치환되지 않은 사이클로프로필 환을 형성하는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  $n$ 이 1인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 17**

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 H 또는 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 18**

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 H인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Z가  $C(=O)ORZ^1$ 인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z1}$ 이 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 21**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z1}$ 이 메틸인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 22**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Z가  $C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 23**

제1항 내지 제18항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z2}$ 가 H 또는 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 24**

제1항 내지 제18항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z2}$ 가 H 또는 메틸인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 25**

제1항 내지 제18항 및 제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z3}$ 이 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 26**

제1항 내지 제18항 및 제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z3}$ 이  $C_{1-4}$  알킬이고, 이는 아미노,  $C_{1-4}$  알킬 아미노, 디( $C_{1-4}$  알킬)아미노,  $C_{1-4}$  알콕시, 및 4-6원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 그룹으로 임의로 치환되는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 27**

제1항 내지 제18항 및 제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z3}$ 이 메틸, N,N-디메틸아미노에틸, N,N-디에틸아미노에틸, 메톡시에틸, 또는 피롤리디닐에틸인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 28**

제1항 내지 제18항 및 제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z3}$ 이 메틸, 2-(N,N-디메틸아미노)에틸, 2-(N,N-디에틸아미노)에틸, 2-메톡시에틸, 또는 2-(피롤리딘-1-일)에틸인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 29**

제1항 내지 제18항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z2}$  및  $R^{Z3}$ 이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 30**

제1항 내지 제18항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z2}$  및  $R^{Z3}$ 이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 치환되지 않은 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 31**

제1항 내지 제18항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{Z2}$  및  $R^{Z3}$ 이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 모르폴리닐 환을 형성하는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 또는 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 33**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 34**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

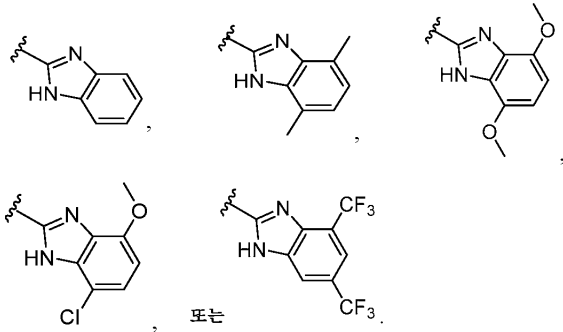
**청구항 35**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 클로로, 메틸, 메톡시, 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으

로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 36**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이:



인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 37**

제1항에 있어서:

X가 O 또는 CH<sub>2</sub>이고;

Y가 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>이고;

Z가 C(=O)OR<sup>Z1</sup>, 또는 C(=O)NR<sup>Z2</sup>R<sup>Z3</sup>이고;

R<sup>N</sup>이 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>1</sup>이 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>가 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이거나;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 결합되어 C<sub>2-4</sub> 알킬렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 3-6-원 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하고;

n이 0, 1, 2, 또는 3이고;

R<sup>Z1</sup>이 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>Z2</sup>가 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>Z3</sup>이 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이거나;

R<sup>Z2</sup> 및 R<sup>Z3</sup>이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

Ar이 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 또는 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴인, 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 38**

제1항에 있어서:

X가 O 또는 CH<sub>2</sub>이고;

Y가 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>이고;

Z가 C(=O)OR<sup>Z1</sup>, 또는 C(=O)NR<sup>Z2</sup>R<sup>Z3</sup>이고;

R<sup>N</sup>이 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>1</sup>이 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>가 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이거나;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 결합되어 C<sub>2-4</sub> 알킬렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 3-6-원 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하고;

n이 1이고;

R<sup>Z1</sup>이 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>Z2</sup>가 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>Z3</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알킬이고, 이는 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 디(C<sub>1-4</sub> 알킬)아미노, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및 4-6원 헤테로사이클로 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고, R<sup>Z2</sup> 및 R<sup>Z3</sup>이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

Ar이 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴인, 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

### 청구항 39

제1항에 있어서:

X가 O 또는 CH<sub>2</sub>이고;

Y가 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>이고;

Z가 C(=O)OR<sup>Z1</sup>, 또는 C(=O)NR<sup>Z2</sup>R<sup>Z3</sup>이고;

R<sup>N</sup>이 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>1</sup>이 H 또는 메틸이고;

R<sup>2</sup>가 H 또는 메틸이거나;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 결합하여 에틸렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성하고;

n이 1이고;

R<sup>Z1</sup>이 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>Z2</sup>가 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>Z3</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알킬이고, 이는 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 디(C<sub>1-4</sub> 알킬)아미노, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및 4-6원 헤테로사이클로

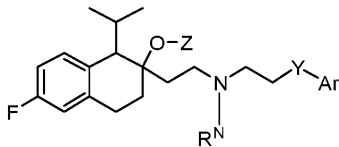
알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,  $R^{Z2}$  및  $R^{Z3}$ 이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

Ar이 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 40**

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 II의 화합물인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

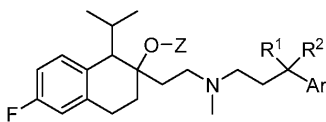
화학식 II



**청구항 41**

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 III의 화합물인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

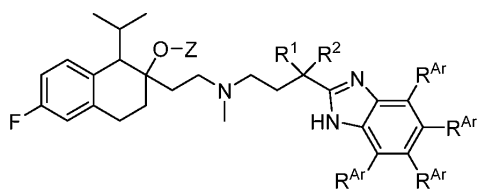
화학식 III



**청구항 42**

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 IV의 화합물인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

화학식 IV



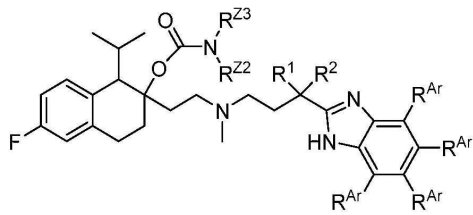
상기 화학식 IV에서,

각각의  $R^{Ar}$ 은 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택된다.

**청구항 43**

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 V의 화합물인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

화학식 V

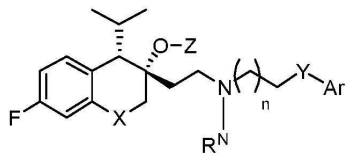


상기 화학식 V에서,

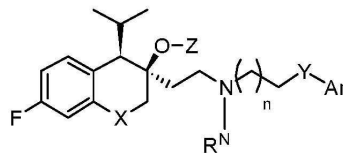
각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택된다.

**청구항 44**

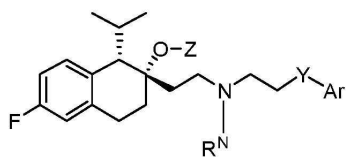
제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 I-a, I-b, II-a, II-b, III-a, III-b, IV-a, IV-b, V-a, 또는 V-b의 화합물인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:



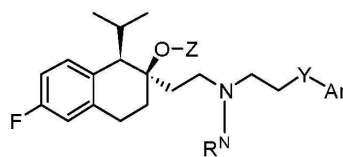
**I-a**



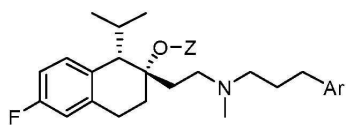
**I-b**



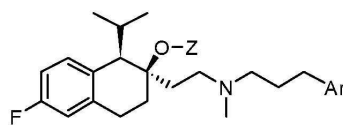
**II-a**



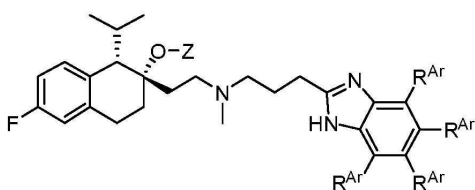
**II-b**



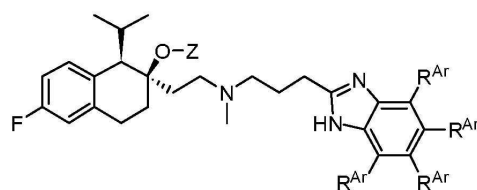
**III-a**



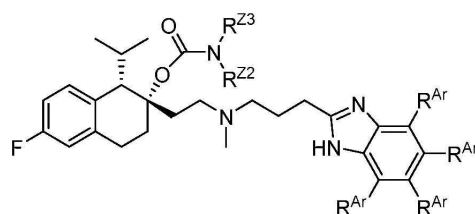
**III-b**



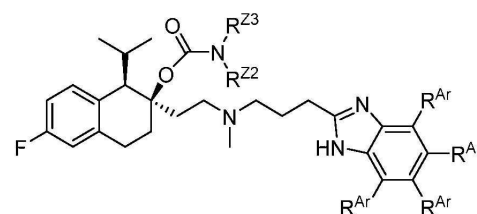
**IV-a**



**IV-b**



**V-a**



**V-b**

상기 화학식들에서,

각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택된다.

청구항 45

제1항에 있어서, 상기 화합물이:

2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;

2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카보네이트;

2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트

2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디메틸아미노)에틸)카바메이트;

2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;

2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-메톡시에틸)카바메이트;

2-(2-((3-(7-클로로-4-메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트;

2-(2-((3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;

2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디메틸아미노)에틸)카바메이트;

2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-메톡시에틸)카바메이트;

2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(피롤리딘-1-일)에틸)카바메이트;

2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디에틸아미노)에틸)카바메이트;

2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트;

2-(2-((4-((2-아미노-3,6-디메틸페닐)아미노)-4-옥소부틸)(에틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

2-(2-((2-(1-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)사이클로프로필)에틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

3-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트; 및

3-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-

3-일 메틸카바메이트로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 46**

제1항에 있어서, 상기 화합물이:

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카보네이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디메틸아미노)에틸)카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-메톡시에틸)카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(7-클로로-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디메틸아미노)에틸)카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-메톡시에틸)카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(피롤리딘-1-일)에틸)카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디에틸아미노)에틸)카바메이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트;

(1R,2R)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

(1S,2S)-2-(2-((4-((2-아미노-3,6-디메틸페닐)아미노)-4-옥소부틸)(에틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

(1S,2S)-2-(2-((2-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)사이클로프로필)에틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

(3S,4S)-3-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트;

(3R,4S)-3-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트;

(3S,4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필 크로만-3-일 메틸카바메이트; 및

(3R,4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필 크로만-3-일 메틸카바메이트로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 47**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 48**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체에서 전압-개폐 칼슘 채널(voltage-gated calcium channels)의 하나 이상의 이소형(isoforms)의 활성화에 연관되거나 전압-개폐 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형의 활성화 억제가 유리한 질환의 치료 방법.

**청구항 49**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여함을 포함하는, T-형 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형의 활성화에 연관되거나 T-형 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형의 활성화 억제가 유리한 질환의 치료 방법.

**청구항 50**

제49항에 있어서, 상기 질환이 T-형 전압-개폐 칼슘 채널의 Cav3.2 이소형의 활성화에 연관되거나 T-형 전압-개폐 칼슘 채널의 Cav3.2 이소형의 활성화 억제가 유리한, 방법.

**청구항 51**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체에서 세포 증식 장애의 치료 방법.

**청구항 52**

제51항에 있어서, 상기 암이 뇌 암, 유방 암, 결장 암, 신경교종(glioma), 교모세포종(glioblastoma), 흑색종, 난소 암, 및 췌장 암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 53**

제51항에 있어서, 상기 암이 신경교종 또는 교모세포종인, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2017년 2월 15일에 출원된 미국 가출원 연속 번호 62/459,355의 이권을 주장하고, 이의 전체 개시내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 출원은 약제학적으로 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 신규한 화합물 뿐만 아니라 이들의 조성물 및 사용 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 전압-개폐 칼슘 채널(voltage-gated calcium channels)의 하나 이상의 이소형(isoforms)의 활성을 차단하고, 이에 따라, 예를 들면, 암을 포함하는 전압-개폐 칼슘 채널의 비정상 활성화에 관련된 질환의 치료에 유용하다.

**배경 기술**

[0005] 배경

[0006] T-형 칼슘 채널은, 막 탈분극 동안 개방되고, 활동 전위 또는 탈분극 신호 후 세포 내 칼슘 유입을 증대하는 낮은-전압 활성화된 칼슘 채널이다. T-형 칼슘 채널은 심장 및 평활근에 존재하는 것으로 공지되고, 또한 중추 신경계내 다수 뉴런 세포에 존재한다. T-형 칼슘 채널 (일시적 개방 칼슘 채널)은 더 큰 네가티브 막 전위에 의해 활성화되는 이들의 능력, 이들의 작은 단일 채널 전도도, 및 이들의 L-형 칼슘 채널을 표적화하는 전통적인 칼슘 채널 길항제 약물에 대한 비-반응성으로 인해 L-형 칼슘 채널 (장시간-지속되는 칼슘 채널)과 구별된다.

[0007] T-형 칼슘 채널은 작은 막 탈분극 이후 개방된다. T-형 칼슘 채널은 주로 신경 및 심근 세포 기능의 맥락에서 연구되어 왔고, 간질 및 심장 기능장애와 같은 과다흥분성(hyperexcitability) 장애와 연루된다. 전압 개폐 칼슘 채널은 일반적으로 비-흥분성 세포에서 발현되지 않지만, T-형 칼슘 채널이 비-흥분성 계보(lineages)의 암 세포에서 발현된다는 것이 입증된다.

[0008] T-형 칼슘 채널은 작은 막 탈분극에 의해 활성화되고, 그리고 비활성화되고, 느린 비활성화 속도를 나타낸다. 따라서, 이들 채널은 낮은 막 전위에서 탈분극 전류를 운반하고, 세포 "창(window)" 전류를 증대할 수 있고, 이는 낮은 또는 휴지 막 전위에서 활성화와 정상상태 비활성 사이에서 전압 오버랩(overlap) 내에서 일어난다. T-형 칼슘 채널은 비-자극 또는 휴지 막 전위에서 창 전류를 유지할 수 있고, 이에 의해 비활성화되지 않은 채널의 일부에 의해 운반된 칼슘 전류를 내부 유지되게 한다. 창 전류의 매개는, T-형 칼슘 채널을 뉴런과 같은 전기적으로 발포되는(firing) 세포에서, 및 비-자극 또는 휴지 세포 조건하에 비-흥분성 조직 둘 다에서 세포내 칼슘 조절을 가능하게 한다.

[0009] 전압-개폐 칼슘 채널은 수개 하위단위로 구성된다.  $\alpha_1$  하위단위는 채널의 막횡단 구멍(pore)을 형성하는 주요 하위단위이다.  $\alpha_1$  하위단위는 또한 칼슘 채널의 유형을 결정한다.  $\beta$ ,  $\alpha_2\delta$ , 및  $\gamma$  하위단위는, 단지 몇몇 유형의 칼슘 채널에 존재하고, 채널에서 부수적인 역할을 하는 보조 하위단위이다.  $\alpha_1$  하위단위는 4개 도메인 (I-IV)으로 구성되고, 각 도메인은 6개 막횡단 세그먼트 (S1-S6), 및 각 도메인의 S5 및 S6 세그먼트 사이의 소수성 루프는 채널의 구멍을 형성한다. T-형 칼슘 채널의 하위-유형은 표 1에 나타낸 바와 같이 특정  $\alpha_1$  하위단위에 의해 정의된다.

[0010] 표 1. T-형 칼슘 채널 하위-유형

지정	$\alpha_1$ 하위단위	유전자
Ca <sub>v</sub> 3.1	$\alpha_1G$	CACNA1G
Ca <sub>v</sub> 3.2	$\alpha_1H$	CACNA1H
Ca <sub>v</sub> 3.3	$\alpha_1I$	CACNA1I

[0011]

[0012] T-형 칼슘 채널은, 간질, 본태떨림(essential tremor), 통증, 신경병증 통증, 정신분열증(schizophrenia), 파킨슨병, 우울증, 불안, 수면 장애, 수면 교란, 정신병, 정신분열증(schizophreniac), 심장 부정맥, 고혈압, 통증, 암, 당뇨병, 불임 및 성기능장애를 포함하는 다양한 질환 및 장애에 관련된 병리학에 연루된다. 문헌을 참조한다[참조: J. Neuroscience, 1994, 14, 5485; Drugs Future, 2005, 30(6), 573-580; EMBO J., 2005, 24, 315-324; Drug Discovery Today, 2006, 11(5-6), 245-253].

[0013] T-형 칼슘 채널을 억제하는 화합물, 및 이러한 화합물의 용도는, 문헌에 기재되어 있다[참조: Giordanetto et al, "T-type calcium channels inhibitors: a patent review," Expert Opin. Ther. Pat., 2011, 21, 85-101, WO2004035000, WO9304047, WO2006098969, WO2009009015, WO2007002361, WO2007002884, WO2007120729, WO2009054982, WO2009054983, WO2009054984, US20090270413, WO2008110008, WO2009146539, WO2009146540,

US8, 133,998, WO2010083264, WO2006023881, WO2006023883, WO2005007124, WO2005009392, US2005245535, WO2007073497, WO200707852, WO2008033447, WO2008033456, WO2008033460, WO2008033464, WO2008033465, WO2008050200, WO20081 17148, WO2009056934, EP1568695, WO2008007835, KR754325, US7319098, US20100004286, EP1757590, KR2009044924, US2010094006, WO2009035307, US20090325979, KR75758317, WO2008018655, US20080293786, 및 US20100056545], 이들 각각은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

**발명의 내용**

[0014]

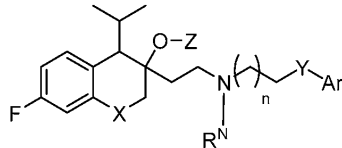
요지

[0015]

본 발명의 개시내용은, 그 중에서도, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0016]

화학식 I



[0017]

상기 화학식 I에서, 변수는 하기 정의된 바와 같다.

[0019]

본 발명의 개시내용은 또한 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0020]

본 발명의 개시내용은 또한 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 제공한다.

[0021]

하나 이상의 실시형태의 상세한 설명은 하기 상세한 설명에 열거한다. 다른 특징, 주제 및 이점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 열거한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0022]

상세한 설명

[0023]

명확하게 하기 위해 개별적인 실시형태의 정황 내에서 기재되는 본원에 기재된 특정한 특성이, 또한 단일 실시형태의 조합으로 제공될 수 있다는 것을 인지한다. 반대로, 간단하게 하기 위해 단일 실시형태의 정황 내에서 기재되는 개시내용의 다양한 특성이, 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위-조합으로 제공될 수 있다.

[0024]

**I. 정의**

[0025]

달리 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본원에 제공된 개시내용을 고려하여, 본 발명이 속하는 당업계의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0026]

"예를 들어"와 "예컨대" 및 이와 문법적으로 동일한 용어에 있어서는, 명백히 달리 언급하지 않는 한, "이에 제한되지는 않는다"라는 어구가 뒤따르는 것으로 이해해야 한다.

[0027]

본원에서, 단수형("a," "an" 및 "the")은, 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 복수형의 해당 대상물도 포함한다.

[0028]

"약"이라는 용어는 "대략적으로" (예를 들어, 지정된 수의 + 또는 - 대략적으로 10%)를 의미한다.

[0029]

용어 "n-원" (여기서, n은 정수이다)은 환-형성 원자들의 수가 n인, 모이머 내 환-형성 원자의 수를 기재한다. 예를 들어, 피페리딘은 6-원 헤테로사이클로알킬 환의 하나의 예이고, 피라졸린은 5-원 헤테로아릴 환의 하나의 예이고, 피리딘은 6-원 헤테로아릴 환의 하나의 예이고 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10-원 사이클로알킬 그룹의 하나의 예이다. 용어가 카보사이클릭 환 (예를 들어, 아릴 또는 사이클로알킬)을 언급하는 경우, 환 원자들 모두는 탄소 원자들이다. 용어가 헤테로사이클릭 환(예를 들어, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬)을 언급하기 위해 사용되는 경우, 하나 이상의 환 원자(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개)는 헤테로원자 (예를 들어, 질소, 산소 또는 황)이고 나머지(예를 들어, n-1, n-2, n-3, 또는 n-4)는 탄소 원자들이다.

[0030]

본 명세서의 다양한 곳에서 2가 연결 치환체들이 기재된다. 구체적으로, 각각의 2가 연결 치환체는 연결 치환체

의 정배향 또는 역배향 형태 둘다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어,  $-(NR(CR'R))_n-$ 는  $-(NR(CR'R))_n-$  및  $-(CR'R)_nNR-$  둘다를 포함한다. 여기서, 상기 구조체가 명백히 연결 그룹을 요구하는 경우, 상기 그룹에 대해 열거된 마쿠시(Markush) 변수는 연결 그룹인 것으로 이해된다.

- [0031] 용어 "임의로 치환된"은 비치환되거나 치환된 것을 의미한다. 치환체는 독립적으로 선택되고 치환은 임의의 화학적으로 허용가능한 위치에 있을 수 있다. 용어 "치환된"은 수소 원자가 제거되고 치환체에 의해 대체됨을 의미한다. 단일 2가 치환체, 예를 들어, 옥소는 2개의 수소 원자를 대체할 수 있다. 소정의 원자에서 치환은 원자 가에 의해 제한되는 것으로 이해되어야만 한다. 예시적 치환체는 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, OH, CN,  $NO_2$ , 아미노,  $C_{1-6}$  알킬아미노, 디( $C_{1-6}$  알킬)아미노, 옥소,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{6-10}$  아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 및 5-10원 헤테로아릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시 형태에서,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{6-10}$  아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 및 치환체를 형성하는 5-10원 헤테로아릴은 임의로, 예를 들어, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, OH, CN,  $NO_2$ , 아미노,  $C_{1-6}$  알킬아미노, 디( $C_{1-6}$  알킬)아미노 및 옥소로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환체에 의해 치환될 수 있다.
- [0032] 용어 " $C_{n-m}$ "은 종점을 포함하는 범위를 지적하고, 여기서, n 및 m은 정수이고 화학적 그룹에 존재하는 탄소 원자의 수를 지적한다. 이의 예는  $C_{1-2}$ ,  $C_{1-4}$  등을 포함한다. 용어가 사용될 때 마다, 각각이 명백히 제시된 것 처럼 그룹  $C_n$  내지  $C_m$ 에 포함되는 각각의 구성원을 기재하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어  $C_{1-6}$ 는 구성원  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  및  $C_6$  각각을 기재하는 것으로 의도된다.
- [0033] 용어 " $C_{n-m}$  알킬"은 n 내지 m개의 탄소를 갖는, 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 포화된 탄화수소 그룹을 언급한다. 용어 "알킬"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 포화된 탄화수소 그룹을 언급하고  $C_{n-m}$  알킬을 포함할 수 있다. 알킬 모이어티의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 3급-부틸, 이소부틸, 2급-부틸 등과 같은 화학적 그룹을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 알킬 그룹은 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0034] 용어 " $C_{n-m}$  알콕시"는 화학식-O-알킬의 그룹을 언급하고, 여기서, 상기 알킬 그룹은 n 내지 m개의 탄소를 갖는다. 용어 "알콕시"는 -O-알킬을 언급하고  $C_{n-m}$  알콕시를 포함할 수 있다. 예시적 알콕시 그룹은 메톡시, 에톡시, 프로톡시 (예를 들어, *n*-프로톡시 및 이소프로톡시), 부톡시 (예를 들어, *n*-부톡시 및 3급-부톡시), 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 알킬 그룹은 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0035] 용어 "아미노"는 화학식  $-NH_2$  그룹을 언급한다.
- [0036] 용어 " $C_{n-m}$  알킬아미노"는 화학식  $-NH(알킬)$  그룹을 언급하고, 여기서, 상기 알킬 그룹은 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 알킬 그룹은 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬아미노 그룹의 예는 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N-프로필아미노 (예를 들어, N-(*n*-프로필)아미노 및 N-이소프로필아미노), N-부틸아미노 (예를 들어, N-(*n*-부틸)아미노 및 N-(3급-부틸)아미노) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0037] 용어 "디( $C_{n-m}$  알킬)아미노"는 화학식  $-N(알킬)_2$  그룹을 언급하고, 여기서, 상기 2개의 알킬 그룹 각각은 독립적으로 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 각각의 알킬 그룹은 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 디알킬아미노 그룹은 디메틸아미노, 에틸메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노, 에틸프로필아미노, 디프로필아미노, 디부틸아미노, 부틸프로필아미노 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0038] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "아릴"은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합된 환을 갖는)일 수 있는 방향족 탄화수소 그룹을 언급한다. 용어 " $C_{n-m}$  아릴"은 n 내지 m개의 환 탄소원자를 갖는 아릴 그룹을 언급한다. 아릴 그룹은 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 인다닐, 인데닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 아릴 그룹은 6 내지 약 20개의 탄소 원자,

6 내지 약 15개의 탄소 원자 또는 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아릴 그룹은 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, 아릴 그룹은 비치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, 아릴 그룹은 임의로 치환된 나프틸이다. 일부 실시형태에서, 아릴 그룹은 비치환된 나프틸이다.

[0039] "할로" 또는 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 언급한다. 일부 실시형태에서, 할로는 F 또는 Cl이다. 일부 실시형태에서, 할로는 Cl이다.

[0040] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 치환된 알킬 그룹을 언급하고 " $C_{n-m}$  할로알킬"을 포함할 수 있다. 용어 " $C_{n-m}$  할로알킬"은 동일하거나 상이할 수 있는 하나의 할로겐 원자 내지  $2s+1$  할로겐 원자를 갖는 알킬 그룹을 언급하고, 여기서 "s"는 알킬 그룹 내 탄소 원자의 수이고 상기 알킬 그룹은 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 할로알킬 그룹 만이 불소화된다. 일부 실시형태에서, 알킬 그룹은 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다. 할로겐 원자(들)의 수는 예를 들어, 1, 2 또는 3개일 수 있다. 일부 실시형태에서, 할로알킬 그룹은 트리플루오로메틸 ( $-CF_3$ )이다.

[0041] "사이클알킬"은 폐환된 알킬 및/또는 알케닐 그룹을 포함하는 비-방향족 사이클릭 탄화수소를 언급한다. 사이클로알킬 그룹은 모노- 또는 폴리사이클릭 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합된 환을 갖는) 그룹 및 스피로사이클을 포함할 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 3, 4, 5, 또는 6개 환-형성 탄소(예를 들어,  $C_{3-6}$  사이클로알킬 그룹)를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은  $C_{3-6}$  모노사이클릭 사이클로알킬이다. 예시적인 사이클로알킬 그룹은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함한다.

[0042] "헤테로아릴"은 황, 산소 및 질소로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자 환 구성원을 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 헤테로사이클을 언급한다. 일부 실시형태에서, 상기 헤테로아릴 환은 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 환 구성원을 갖는다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개 탄소 원자 환 구성원 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 환 구성원을 갖는 5 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개 탄소 원자 환 구성원 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 환 구성원을 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 융합된 헤테로아릴이다. 예시적인 5-원 환 헤테로아릴은 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 및 1,3,4-옥사디아졸릴이다. 예시적인 6-원 환 헤테로아릴은 피리딘, 피라지닌, 피리미디닐, 트리아지닐 및 피리다지닐이다. 예시적인 9-원 환 헤테로아릴은 1H-벤조[d]이미다졸, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피라진 등이다.

[0043] "헤테로사이클로알킬"은 O, N, 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 환-형성 헤테로원자를 갖는 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클을 언급한다. 헤테로사이클로알킬에 포함되는 것은 모노사이클릭 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원 헤테로사이클로알킬 그룹이다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 또한 스피로사이클을 포함할 수 있다. 예시적인 헤테로사이클로알킬 그룹은 피롤리딘-2-온, 1,3-이속사졸리딘-2-온, 피라닐, 테트라하이드로푸란, 옥세타닐, 아제티디닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 아제파닐, 벤즈아자펜 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 환-형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 임의로 옥소 또는 설피도(예를 들어, C(O), S(O), C(S), 또는 S(O)<sub>2</sub> 등)에 의해 치환될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 환-형성 탄소 원자 또는 환-형성 헤테로원자 (예를 들어, 환-형성 질소 원자)를 통해 부착될 수 있다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 탄소 원자 환 구성원 및 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 4-6원 헤테로사이클로알킬이다.

[0044] 특정 위치에서, 정의 또는 실시형태는 특정 환 (예를 들어, 피롤리딘 환 등)을 언급한다. 달리 지정되지 않는 경우, 이들 환은 원자가가 초과되지 않는 경우 임의의 환 구성원에 부착될 수 있다. 예를 들어, 피롤리디닐 환은 환의 임의의 위치에 부착될 수 있는 반면, 피롤리딘-1-일 환은 1-위치에 부착된다.

[0045] 본원에 기재된 화합물은 비대칭 (예를 들어, 하나 이상의 입체중심을 갖는)일 수 있다. 모든 입체이성체, 예를 들어, 에난티오머 및 부분입체이성체는 달리 지정되지 않는 경우 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를

함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세믹 형태로 분리될 수 있다. 광학 불활성 출발 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 것에 대한 방법은 예를 들어, 당업계에 공지되어 있고 예를 들어, 라세믹 혼합물의 분리 또는 입체선택적 합성에 의한 것이다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하학적 이성체는 또한 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있고 모든 상기 안정한 이성체는 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하학적 이성체가 기재되고 이성체의 혼합물로서 또는 분리된 이성체 형태로서 분리될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 (R)-배위를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 (S)-배위를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 (R,R)-배위를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 (R,S)-배위를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 (S,S)-배위를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 (S,R)-배위를 갖는다.

[0046] 화합물의 라세믹 혼합물의 분리는 당업계에 공지된 임의의 다수의 방법에 의해 수행될 수 있다. 예시적 방법은 광학 활성, 염-형성 유기산인 키랄 분리 산을 사용한 분획 재결정화를 포함한다. 분획 재결정화 방법을 위해 적합한 분리 제제는 예를 들어, 광학 활성 산, 예를 들어, 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 다양한 광학 활성 캄포르설피론산, 예를 들어, β-캄포르설피론산이다. 분획 결정화 방법을 위해 적합한 다른 분리 제제는 α-메틸벤질아민의 입체이성체적으로 순수한 형태(예를 들어, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노레페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노사이클로헥산 등을 포함한다.

[0047] 라세믹 혼합물의 분리는 또한 광학 활성 분리 제제 (예를 들어, 디니트로벤조일페닐글라이신)로 팩킹된 컬럼 상에서 용출시킴에 의해 수행될 수 있다. 적합한 용출 용매 조성물은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0048] 본원에 제공된 화합물은 또한 호변체 형태를 포함한다. 호변체 형태는 양성자의 동시 이동과 함께 단일 결합의 인접한 이중 결합으로의 스와핑으로부터 비롯된다. 호변체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성체 양성자화 상태인 양성자성 호변체를 포함한다. 예시적인 양성자성 호변체는 케톤 - 에놀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락탐 쌍, 에나민 - 이민 쌍, 및 하나의 양성자가 헤테로사이클릭 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있는 고리 형태, 예를 들어, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H- 1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H- 이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸을 포함한다. 호변체 형태는 평형 상태이거나 적당한 치환에 의해 입체적으로 하나의 형태로 고정될 수 있다.

[0049] 모든 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 물 및 용매와 같은 다른 물질(예를 들어, 수화물 및 용매화물)과 함께 발견될 수 있거나 분리될 수 있다.

[0050] 일부 실시형태에서, 화합물의 제조는 산 또는 염기의 첨가를 포함하여 예를 들어, 목적하는 반응 또는 산 부가 염과 같은 염 형태의 형성의 촉매에 영향을 미칠 수 있다.

[0051] 예시적인 산은 무기산 또는 유기산일 수 있고 강산 및 약산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, p-톨루엔설피론산, 4-니트로벤조산, 메탄설피론산, 벤젠설피론산, 트리플루오로아세트산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 부탄산, 벤조산, 타르타르산, 펜탄산, 헥산산, 헵탄산, 옥탄산, 노난산, 및 데칸산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0052] 예시적인 염기는 수산화물, 알콕사이드, 금속 아미드, 금속 수소화물, 금속 디알킬아미드, 및 아릴아미드를 포함하지만 이에 제한되지 않고, 여기서: 수산화물은 수산화리튬, 수산화나트륨, 및 수산화칼륨을 포함하고; 알콕사이드는 메틸, 에틸 및 t-부틸 옥사이드의 리튬, 나트륨 및 칼륨 염을 포함하고; 금속 아미드는 나트륨 아미드, 칼륨 아미드 및 리튬 아미드를 포함하고; 금속 수소화물은 수소화나트륨, 수소화칼륨 및 수소화리튬을 포함하고; 금속 디알킬아미드는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, 트리메틸실릴 및 사이클로헥실 치환된 아미드의 리튬, 나트륨 및 칼륨 염을 포함한다.

[0053] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염은 실질적으로 분리된다. "실질적으로 분리된"은 화합물이, 이것이 형성되거나 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리됨을 의미한다. 부분적 분리는 예를 들어, 본원에 제공된 화합물이 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적 분리는 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염을 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 97중량%, 또는 적어도 약 99중량%로 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 이의 염을 분리하는 방법은 당해 분야에서 통상적이다.

[0054] 용어 "화합물"은 달리 명백히 기재되지 않은 경우 도시된 구조물의 모든 입체이성체, 기하학적 이성체, 호변체 및 동위원소를 포함한다. 하나의 특정 호변체 형태로서 명칭 또는 구조로서 본원에서 확인되는 화합물은 달리

특정되지 않는 경우 다른 호변체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

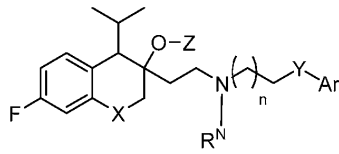
- [0055] 용어 "약제학적으로 허용되는"은 합당한 이득/위험 비율에 맞는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 복합적 문제 없이 사람 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기 위해 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 언급하기 위해 사용된다.
- [0056] 본원은 또한 본원에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 기재된 화합물의 유도체를 언급하고, 여기서, 모 화합물은 기존의 산 또는 염기 모이어티를 이의 염 형태로 전환시킴에 의해 변형된다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기산 또는 유기산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 상기 염은 이들 화합물의 유리산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매 중에서 또는 이들의 2개의 혼합물 중에서 화학양론적 양의 적당한 염기 또는 산과 반응시킴에 의해 제조될 수 있고; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올 또는 부탄올) 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌(참조: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), 이들 각각은 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다)에 기재되어 있다.
- [0057] 표현, "주위 온도" ("rt"로 약칭됨) 및 "실온"은 일반적으로 온도, 예를 들어, 반응 온도, 즉, 반응이 수행되는 실내 온도, 예를 들어, 약 20°C 내지 약 30°C, 전형적으로 약 25°C의 온도를 언급한다.
- [0058] "세포 증식 장애"는 세포가 비전형적으로 가속화된 속도로 신체에 의해 만들어지는 장애를 의미한다.
- [0059] 용어 "접촉시키는"은 적어도 2개의 모이어티를 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에 함께 가져옴을 의미한다.
- [0060] 상호교환적으로 사용되는 용어 "개체" 또는 "환자"는(예를 들어, 치료 대상체로서) 포유동물, 바람직하게, 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 및 가장 바람직하게 사람을 포함하는 임의의 동물을 언급한다
- [0061] 용어 "치료학적 유효량"은 연구자, 의사, 또는 기타 임상가에 의해 모색되는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 사람에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 언급한다.
- [0062] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환을 억제하는; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 증상을 경감하거나 나타내는 개체 내 질환, 병태 또는 장애를 억제하는 것(즉, 병리학 및/또는 증상의 추가의 발병을 정지시키는); 및 (2) 질환을 개선시키는; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 증상을 경감하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선하는 것(즉, 병리학 및/또는 증상을 역전시키는 것), 예를 들어, 질환의 중증도를 감소시키는 것 중 하나 이상을 언급한다. 하나의 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 질환의 발병을 예방하거나 이의 위험을 감소시키는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 대한 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리학 또는 증상을 아직 경감하거나 나타내지 않은 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 발병을 예방하거나 이의 위험을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0063] 하기의 약어가 본원에서 사용될 수 있다: AcOH (아세트산); aq. (수성); br (브로드); d (이중선); dd (이중선들의 이중선); DCM (디클로로메탄); DIAD (*N,N'*-디이소프로필 아지도디카복실레이트); DIC (*N,N'*-디이소프로필 카보디이미드); DIPEA (*N,N'*-디이소프로필에틸아민); DMAP (4-디메틸아미노피리딘); DMF (*N,N'*-디메틸포름아미드); eq. (등가물(들)); Et (에틸); EtOAc (에틸 아세테이트); g (그램(들)); h (시간(들)); HATU (*N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트); HCl (염산); HPLC (고성능 액체 크로마토그래피); Hz (헤르츠); J (커플링 상수); LCMS (액체 크로마토그래피 - 질량 분광측정); m (다중선); M (몰); MS (질량 분광측정); Me (메틸); MeCN (아세토니트릴); MeOH (메탄올); mg (밀리그램(들)); min. (분(들)); mL (밀리리터(들)); mmol (밀리몰(들)); N (정규); NaHCO<sub>3</sub> (중탄산나트륨); NaOH (수산화나트륨); Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (황산나트륨); NH<sub>4</sub>Cl (염화암모늄); nm (나노미터); nM (나노몰); NMR (핵 자기 공명 분광측정); PPTS (피리디늄 p-톨루엔설포네이트); RP-HPLC (역상 고성능 크로마토그래피); rt (실온); s (단일선); t (삼중선 또는 삼중); 3급 (3차); tt (삼중선들의 삼중선); *t*-Bu (3급-부틸); THF (테트라하이드로퓨란); μg (마이크로그램(들)); μL (마이크로리터(들)); μM (마이크로몰); wt% (중량 퍼센트).

[0064] II. 화합물

[0065] 본 출원은, 그 중에서도, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0066] 화학식 I

[0067]



[0068]

상기 화학식 I에서,

[0069]

X는 O 또는 CH<sub>2</sub>이고;

[0070]

Y는 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, NR<sup>3</sup>, C(=O), C(=O)NH, 또는 NH(C=O)이고;

[0071]

Z는 C(=O)OR<sup>Z1</sup>, 또는 C(=O)NR<sup>Z2</sup>R<sup>Z3</sup>이고;

[0072]

n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0073]

R<sup>N</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0074]

R<sup>1</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0075]

R<sup>2</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이거나;

[0076]

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 결합되어 C<sub>2-4</sub> 알킬렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 3-6-원 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하고;

[0077]

R<sup>3</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0078]

R<sup>Z1</sup>은 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0079]

R<sup>Z2</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0080]

R<sup>Z3</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이거나;

[0081]

R<sup>Z2</sup> 및 R<sup>Z3</sup>은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

[0082]

Ar은 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 또는 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0083]

일부 실시형태에서, 각각의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알키닐, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, OH, CN, NO<sub>2</sub>, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 디(C<sub>1-4</sub> 알킬)아미노, 옥소, 임의로 치환된 C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 임의로 치환된 4-10원 헤테로사이클로알킬, 및 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고;

[0084]

각각의 치환된 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알키닐, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, OH, CN, NO<sub>2</sub>, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 디(C<sub>1-4</sub> 알킬)아미노 및 옥소로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고;

[0085]

각각의 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알키닐, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, OH, CN, NO<sub>2</sub>, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 및 디(C<sub>1-4</sub> 알킬)아미노로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환체로 치환된다.

- [0086] 일부 실시형태에서, X는 O이다.
- [0087] 일부 실시형태에서, X는 CH<sub>2</sub>이다.
- [0088] 일부 실시형태에서, Y는 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>이다.
- [0089] 일부 실시형태에서, Y는 NR<sup>3</sup>, C(=O), C(=O)NH, 또는 NH(C=O)이다.
- [0090] 일부 실시형태에서, R<sup>3</sup>은 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이다.
- [0091] 일부 실시형태에서, R<sup>3</sup>은 H이다.
- [0092] 일부 실시형태에서, R<sup>N</sup>은 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.
- [0093] 일부 실시형태에서, R<sup>N</sup>은 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.
- [0094] 일부 실시형태에서, R<sup>N</sup>은 메틸 또는 에틸이다.
- [0095] 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이다.
- [0096] 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 H 또는 메틸이다.
- [0097] 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>은 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이다.
- [0098] 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>은 H 또는 메틸이다.
- [0099] 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고, R<sup>2</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이다.
- [0100] 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 H이다.
- [0101] 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이다.
- [0102] 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 메틸이다.
- [0103] 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 결합되어 C<sub>2-4</sub> 알킬렌 그룹 (예를 들면, CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub> 그룹)을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 3-6-원 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성한다.
- [0104] 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 결합되어 C<sub>2-4</sub> 알킬렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 3-6-원 치환되지 않은 사이클로알킬 환, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜텐 또는 사이클로헥실을 형성한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬 환은 치환될 수 있다.
- [0105] 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 결합하여 에틸렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 치환되지 않은 사이클로프로필 환을 형성한다.
- [0106] 일부 실시형태에서, n은 0이다.
- [0107] 일부 실시형태에서, n은 1이다.
- [0108] 일부 실시형태에서, n은 2이다.
- [0109] 일부 실시형태에서, n은 3이다.

- [0110] 일부 실시형태에서, Z는 C(=O)ORZ<sup>1</sup>이다.
- [0111] 일부 실시형태에서, R<sup>Z1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이다.
- [0112] 일부 실시형태에서, R<sup>Z1</sup>은 메틸이다.
- [0113] 일부 실시형태에서, Z는 C(=O)NR<sup>Z2</sup>R<sup>Z3</sup>이다.
- [0114] 일부 실시형태에서, R<sup>Z2</sup>는 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이다.
- [0115] 일부 실시형태에서, R<sup>Z2</sup>는 H 또는 메틸이다.
- [0116] 일부 실시형태에서, R<sup>Z3</sup>은 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이다.
- [0117] 일부 실시형태에서, R<sup>Z3</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고, 이는 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 디(C<sub>1-4</sub> 알킬)아미노, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및 4-6원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고.
- [0118] 일부 실시형태에서, R<sup>Z3</sup>은 메틸, N,N-디메틸아미노에틸, N,N-디에틸아미노에틸, 메톡시에틸, 또는 피롤리디닐에틸이다.
- [0119] 일부 실시형태에서, R<sup>Z3</sup>은 메틸, 2-(N,N-디메틸아미노)에틸, 2-(N,N-디에틸아미노)에틸, 2-메톡시에틸, 또는 2-(피롤리딘-1-일)에틸이다.
- [0120] 일부 실시형태에서, R<sup>Z2</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고, R<sup>Z3</sup>은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.
- [0121] 일부 실시형태에서, R<sup>Z2</sup>는 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고, R<sup>Z3</sup>은 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이다.
- [0122] 일부 실시형태에서, R<sup>Z2</sup> 및 R<sup>Z3</sup>은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성한다.
- [0123] 일부 실시형태에서, R<sup>Z2</sup> 및 R<sup>Z3</sup>은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 치환되지 않은 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성한다.
- [0124] 일부 실시형태에서, R<sup>Z2</sup> 및 R<sup>Z3</sup>은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 모르폴리닐 환을 형성한다.
- [0125] 일부 실시형태에서, Ar은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 또는 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0126] 일부 실시형태에서, Ar은 아릴 (예를 들면, 페닐), 나프틸, 또는 5-10원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>Ar</sup> 그룹에 의해 임의로 치환되고, 여기서, 각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0127] 일부 실시형태에서, Ar은 치환되지 않은 페닐, 치환되지 않은 나프틸, 또는 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0128] 일부 실시형태에서, Ar은 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0129] 일부 실시형태에서, Ar은 8-10원 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 8-10원 임의로 치환된 헤테로아릴은 8-10원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴이다.
- [0130] 일부 실시형태에서, Ar은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이다.

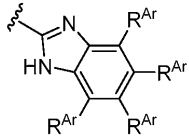
[0131] 일부 실시형태에서, Ar은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹으로 임의로 치환된 8-10원 헤테로아릴이다.

[0132] 일부 실시형태에서, Ar은 클로로, 메틸, 메톡시, 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이다.

[0133] 일부 실시형태에서, Ar은 클로로, 메틸, 메톡시, 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹으로 임의로 치환된 8-10원 헤테로아릴이다.

[0134] 일부 실시형태에서, Ar은 화학식 Ar-1의 그룹이다:

[0135] 화학식 Ar-1



[0136]

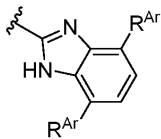
[0137] 상기 화학식 Ar-1에서,

[0138] 각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0139] 일부 실시형태에서, 각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 H, 클로로, 메틸, 메톡시, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

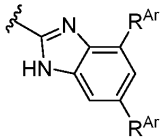
[0140] 일부 실시형태에서, Ar은 화학식 Ar-2 및 Ar-3으로부터 선택된 그룹이다:

[0141] 화학식 Ar-2



[0142]

[0143] 화학식 Ar-3



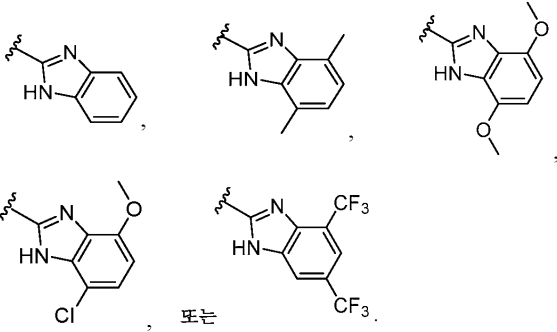
[0144]

[0145] 상기 화학식들에서,

[0146] 각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0147] 일부 실시형태에서, 각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 클로로, 메틸, 메톡시, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0148] 일부 실시형태에서, Ar은 다음과 같다:



[0149]

[0150] 일부 실시형태에서:

[0151] X는 O 또는 CH<sub>2</sub>이고;

[0152] Y는 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>이고;

[0153] Z는 C(=O)OR<sup>Z1</sup>, 또는 C(=O)NR<sup>Z2</sup>R<sup>Z3</sup>이고;

[0154] R<sup>N</sup>은 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0155] R<sup>1</sup>은 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0156] R<sup>2</sup>은 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이거나;

[0157] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 결합되어 C<sub>2-4</sub> 알킬렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 3-6-원 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하고;

[0158] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0159] R<sup>Z1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0160] R<sup>Z2</sup>은 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0161] R<sup>Z3</sup>은 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이거나;

[0162] R<sup>Z2</sup> 및 R<sup>Z3</sup>은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

[0163] Ar은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 또는 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0164] 일부 실시형태에서:

[0165] X는 O 또는 CH<sub>2</sub>이고;

[0166] Y는 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>이고;

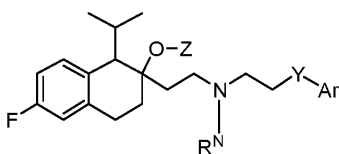
[0167] Z는 C(=O)OR<sup>Z1</sup>, 또는 C(=O)NR<sup>Z2</sup>R<sup>Z3</sup>이고;

[0168] R<sup>N</sup>은 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고;

[0169] R<sup>1</sup>은 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고;

[0170] R<sup>2</sup>은 H 또는 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이거나;

- [0171]  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합되어  $C_{2-4}$  알킬렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들에 부착된 탄소 원자와 함께, 3-6-원 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하고;
- [0172]  $n$ 은 1이고;
- [0173]  $R^{Z1}$ 은 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고;
- [0174]  $R^{Z2}$ 는 H 또는 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고;
- [0175]  $R^{Z3}$ 은  $C_{1-4}$  알킬이고, 이는 아미노,  $C_{1-4}$  알킬아미노, 디( $C_{1-4}$  알킬)아미노,  $C_{1-4}$  알콕시, 및 4-6원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,  $R^{Z2}$  및  $R^{Z3}$ 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;
- [0176] Ar은 5-10원 임의로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0177] 일부 실시형태에서:
- [0178] X는 O 또는  $CH_2$ 이고;
- [0179] Y는  $CR^1R^2$ 이고;
- [0180] Z는  $C(=O)OR^{Z1}$ , 또는  $C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 이고;
- [0181]  $R^N$ 은 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고;
- [0182]  $R^1$ 은 H 또는 메틸이고;
- [0183]  $R^2$ 는 H 또는 메틸이거나;
- [0184]  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 에틸렌 그룹을 형성하고, 이는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성하고;
- [0185]  $n$ 은 1이고;
- [0186]  $R^{Z1}$ 은 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고;
- [0187]  $R^{Z2}$ 는 H 또는 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고;
- [0188]  $R^{Z3}$ 은  $C_{1-4}$  알킬이고, 이는 아미노,  $C_{1-4}$  알킬아미노, 디( $C_{1-4}$  알킬)아미노,  $C_{1-4}$  알콕시, 및 4-6원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,  $R^{Z2}$  및  $R^{Z3}$ 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;
- [0189] Ar은 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이다.
- [0190] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:
- [0191] 화학식 II



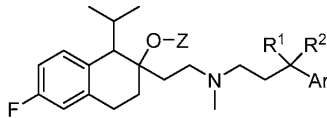
[0192]

[0193] 상기 화학식 II에서,

[0194] 변수 Y, Z, R<sup>N</sup>, 및 Ar은 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라 정의된다.

[0195] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0196] 화학식 III



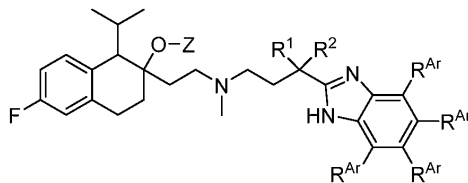
[0197]

[0198] 상기 화학식 III에서,

[0199] 변수 Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 Ar은 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라 정의된다.

[0200] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0201] 화학식 IV



[0202]

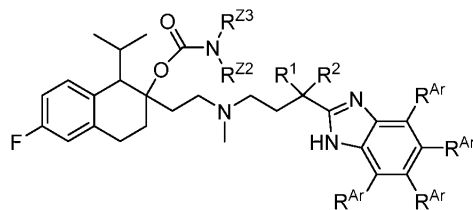
[0203] 상기 화학식 IV에서,

[0204] 변수 Z, R<sup>1</sup>, 및 R<sup>2</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라서 정의되고;

[0205] 각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택된다.

[0206] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0207] 화학식 V



[0208]

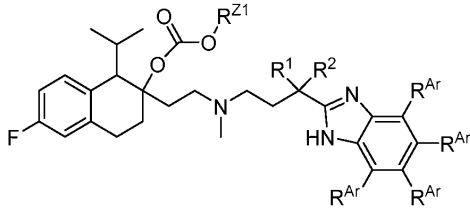
[0209] 상기 화학식 V에서,

[0210] 변수 R<sup>Z2</sup>, R<sup>Z3</sup>, R<sup>1</sup>, 및 R<sup>2</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라서 정의되고;

[0211] 각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택된다.

[0212] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VI의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0213] 화학식 VI



[0214]

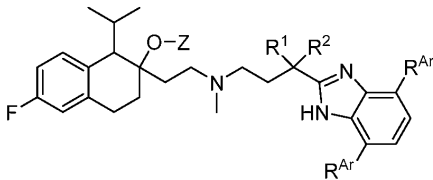
[0215] 상기 화학식 VI에서,

[0216] 변수  $R^{Z1}$ ,  $R^1$ , 및  $R^2$ 는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라서 정의되고;

[0217] 각각의  $R^{Ar}$ 은 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택된다.

[0218] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VII의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0219] 화학식 VII



[0220]

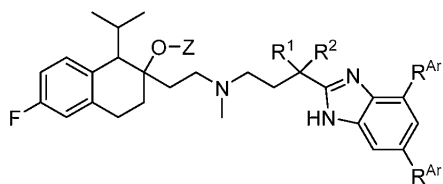
[0221] 상기 화학식 VII에서,

[0222] 변수 Z,  $R^1$ , 및  $R^2$ 는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라서 정의되고;

[0223] 각각의  $R^{Ar}$ 은 독립적으로 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택된다.

[0224] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VIII의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0225] 화학식 VIII



[0226]

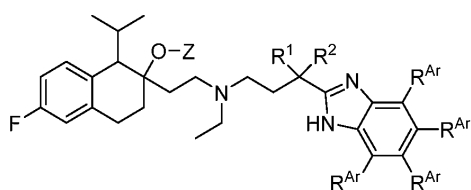
[0227] 상기 화학식 VIII에서,

[0228] 변수 Z,  $R^1$ , 및  $R^2$ 는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라 정의되고,

[0229] 각각의  $R^{Ar}$ 은 독립적으로 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택된다.

[0230] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IX의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0231] 화학식 IX



[0232]

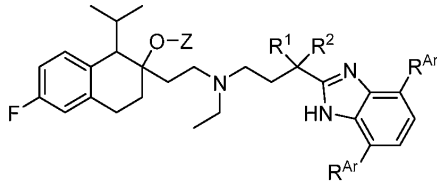
[0233] 상기 화학식 IX에서,

[0234] 변수 Z, R<sup>1</sup>, 및 R<sup>2</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라서 정의되고;

[0235] 각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택된다.

[0236] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 X의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0237] 화학식 X



[0238]

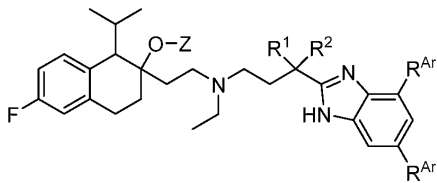
[0239] 상기 화학식 X에서,

[0240] 변수 Z, R<sup>1</sup>, 및 R<sup>2</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라서 정의되고;

[0241] 각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택된다.

[0242] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IX의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0243] 화학식 IX



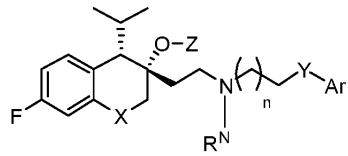
[0244]

[0245] 상기 화학식 IX에서,

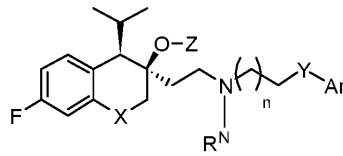
[0246] 변수 Z, R<sup>1</sup>, 및 R<sup>2</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라서 정의되고;

[0247] 각각의 R<sup>Ar</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택된다.

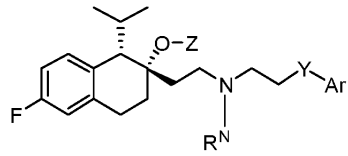
[0248] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-a, I-b, I-c II-a, II-b, II-c, III-a, III-b, III-c, IV-a, IV-b, IV-c, V-a, V-b, V-c, VI-a, VI-b, VI-c, VII-a, VII-b, VII-c, VIII-a, VIII-b, VIII-c, IX-a, IX-b, IX-c, X-a, X-b, X-c, XI-a, XI-b, 또는 XI-c의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:



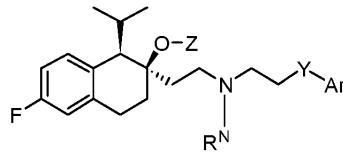
**I-a**



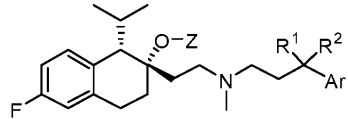
**I-b**



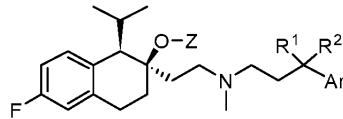
**II-a**



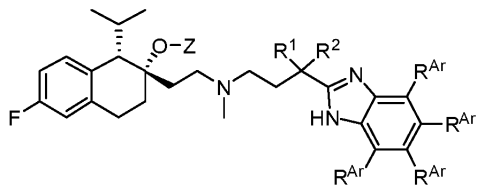
**II-b**



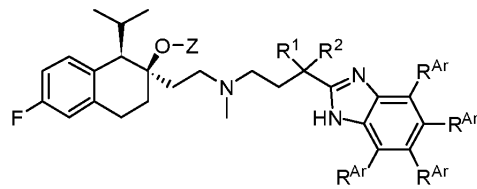
**III-a**



**III-b**

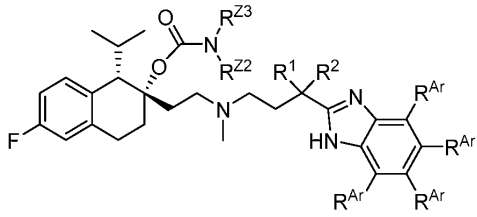


**IV-a**

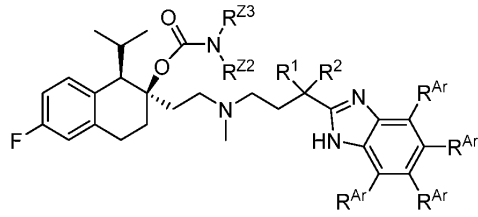


**IV-b**

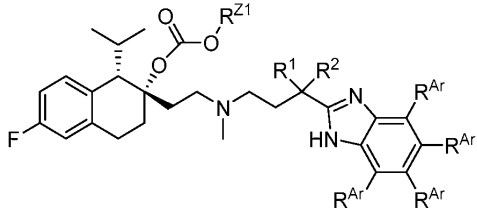
[0249]



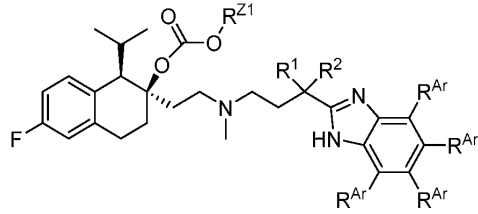
**V-a**



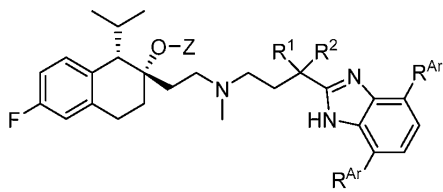
**V-b**



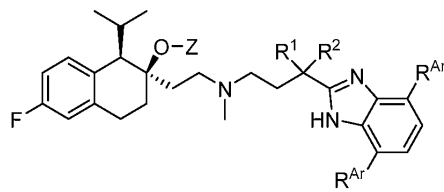
**VI-a**



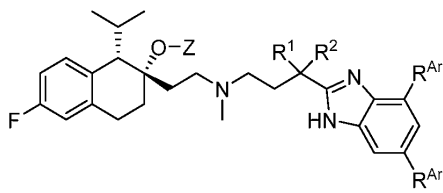
**VI-b**



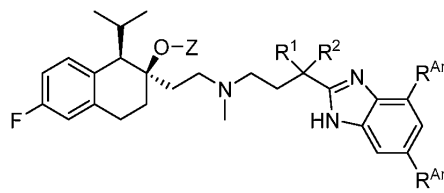
**VII-a**



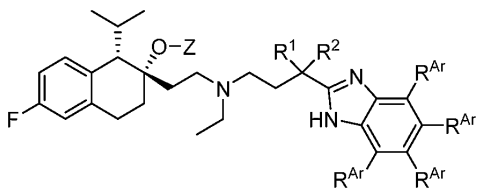
**VII-b**



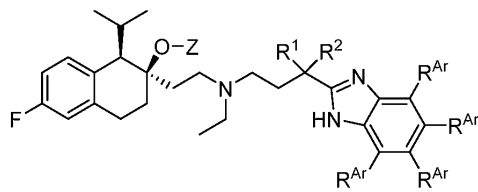
**VIII-a**



**VIII-b**

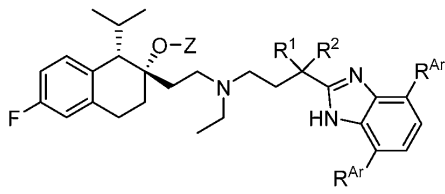


**IX-a**

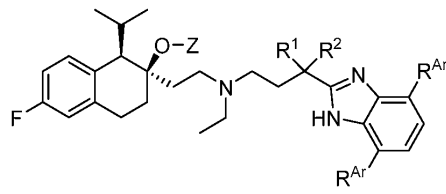


**IX-b**

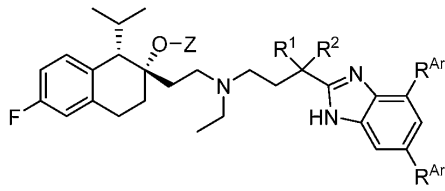
[0250]



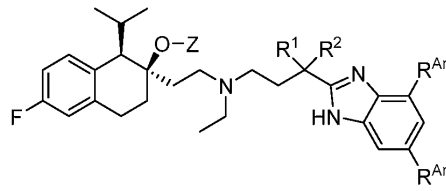
**X-a**



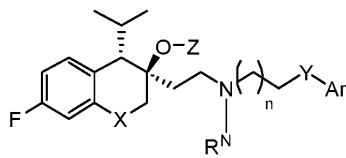
**X-b**



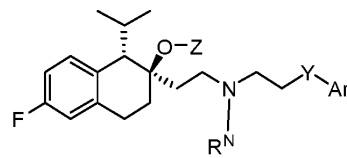
**XI-a**



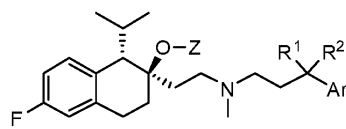
**XI-b**



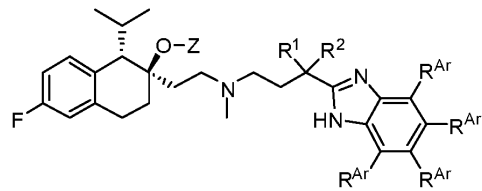
**I-c**



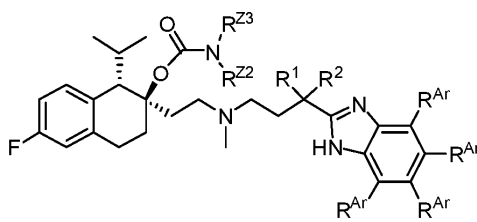
**II-c**



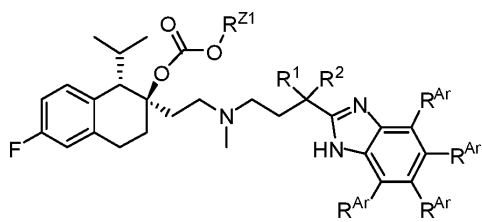
**III-c**



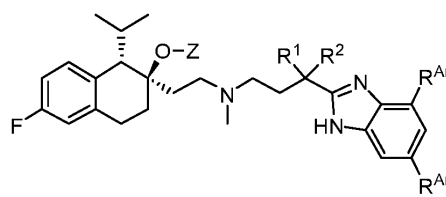
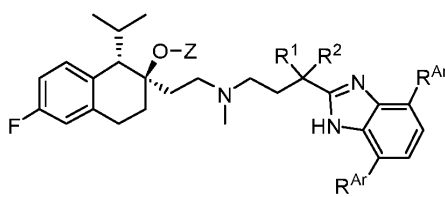
**IV-c**



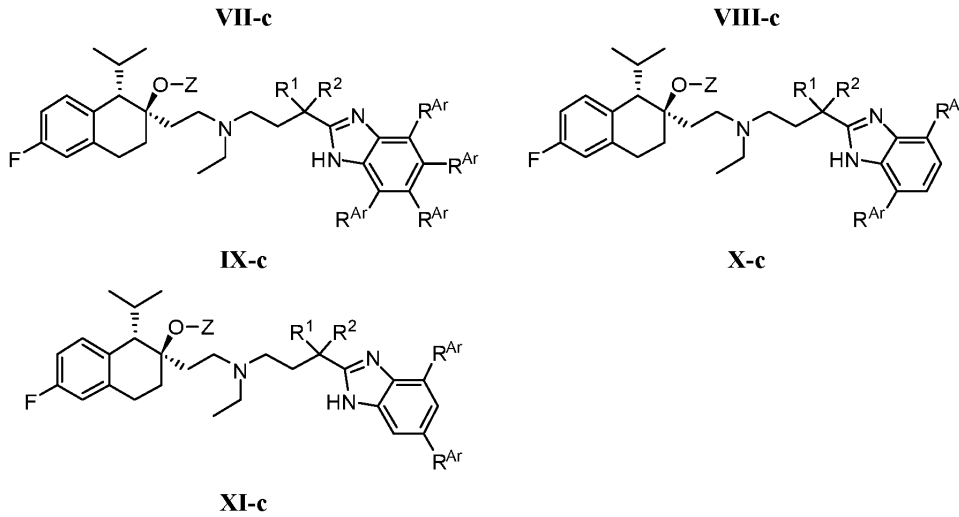
**V-c**



**VI-c**



[0251]



[0252]

[0253] 상기 화학식들에서,

[0254] 변수 X, Y, Z, R<sup>n</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar, 및 R<sup>Ar</sup>은 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라 정의된다.

[0255] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은, 하기로부터 선택된다:

[0256] 2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;

[0257] 2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카보네이트;

[0258] 2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트

[0259] 2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디메틸아미노)에틸)카바메이트;

[0260] 2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;

[0261] 2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-메톡시에틸)카바메이트;

[0262] 2-(2-((3-(7-클로로-4-메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트;

[0263] 2-(2-((3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

[0264] 2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;

[0265] 2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;

[0266] 2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디메틸아미노)에틸)카바메이트;

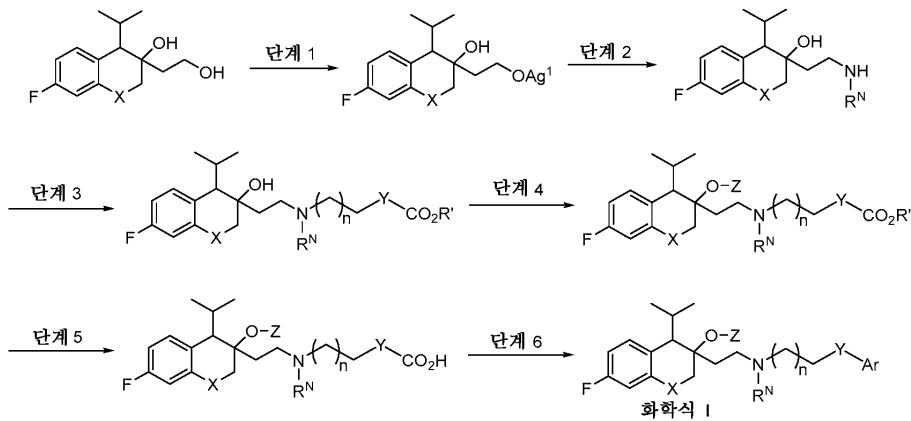
[0267] 2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-메톡시에틸)카바메이트;

[0268] 2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(피롤리딘-1-일)에틸)카바메이트;

- [0269] 2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디에틸아미노)에틸)카바메이트;
- [0270] 2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;
- [0271] 2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트;
- [0272] 2-(2-((4-((2-아미노-3,6-디메틸페닐)아미노)-4-옥소부틸)(에틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;
- [0273] 2-(2-((2-(1-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)사이클로프로필)에틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;
- [0274] 3-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트; 및
- [0275] 3-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트;
- [0276] 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.
- [0277] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은, 하기로부터 선택된다:
- [0278] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;
- [0279] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카보네이트;
- [0280] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;
- [0281] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디메틸아미노)에틸)카바메이트;
- [0282] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;
- [0283] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-메톡시에틸)카바메이트;
- [0284] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(7-클로로-4-메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트;
- [0285] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;
- [0286] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;
- [0287] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트;
- [0288] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디메틸아미노)에틸)카바메이트;
- [0289] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-메톡시에틸)카바메이트;
- [0290] (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(피롤리딘-1-일)에틸)카바메이트;

- [0291] (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디에틸아미노)에틸)카바메이트;
- [0292] (1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;
- [0293] (1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트;
- [0294] (1R,2R)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;
- [0295] (1S,2S)-2-(2-((4-((2-아미노-3,6-디메틸페닐)아미노)-4-옥소부틸)(에틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;
- [0296] (1S,2S)-2-(2-((2-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)사이클로프로필)에틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트;
- [0297] (3S,4S)-3-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트;
- [0298] (3R,4S)-3-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트;
- [0299] (3S,4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트; 및
- [0300] (3R,4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트;
- [0301] 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.
- [0302] 당해 기술 분야에 개시될 수 있는 다른 화합물에 대해서, 본 발명의 화합물은 작용 기간 및/또는 대사에 관한 예상치 못한 성질, 예를 들면, 증가된 대사 안정성, 향상된 경구 생체이용률 또는 흡수율, 및/또는 감소된 약물-약물 상호작용을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 감소된 부작용 문제를 나타낼 수 있다(예를 들면, hERG 칼륨 채널의 억제와 관련된 부작용과 같은 심혈관 부작용에 대하여).
- [0303] **III. 합성**
- [0304] 이의 염을 비롯한 본원에서 제공된 화합물은 공지된 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있으며, 다수의 가능한 합성 경로 중 임의의 경로에 따라 합성될 수 있다.
- [0305] 본원에서 제공된 화합물 (예를 들면, 화학식 I 내지 XI의 임의의 화합물) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은, 예를 들면, 반응식 1에서 도시된 절차에 따라 제조될 수 있으며, 여기서, Ag<sup>1</sup>은 하이드록시 활성화기 (예를 들면, 토실, 메실 등)이고, R'는 알킬기 (예를 들면, 메틸 또는 3차-부틸과 같은 C<sub>1-4</sub> 알킬기)이고, 변수 X, Y, Z, R<sup>N</sup>, Ar 및 n은 화학식 I의 화합물에 대해 본원에서 제공된 정의에 따라 정의된다.

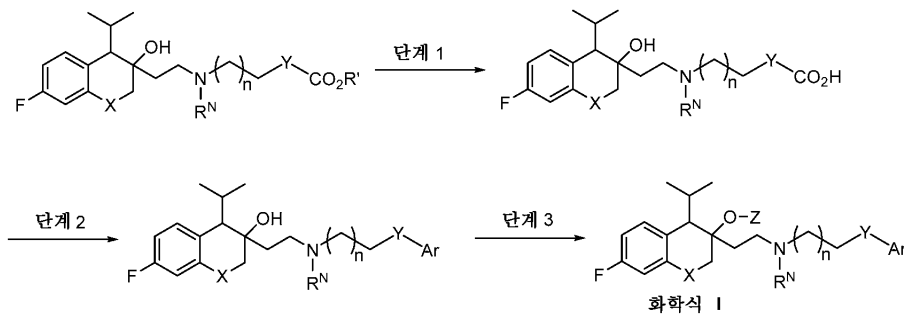
[0306] 반응식 1.



[0307]

[0308] 본원에서 제공된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 또한, 예를 들면, 반응식 2에 도시된 절차에 따라 제조될 수 있으며, R'는 알킬기 (예를 들면, 메틸 또는 3차-부틸과 같은 C<sub>1-4</sub> 알킬기)이고, 변수 X, Y, Z, R<sup>N</sup>, Ar 및 n은 화학식 I의 화합물에 대해 본원에서 제공된 정의에 따라 정의된다.

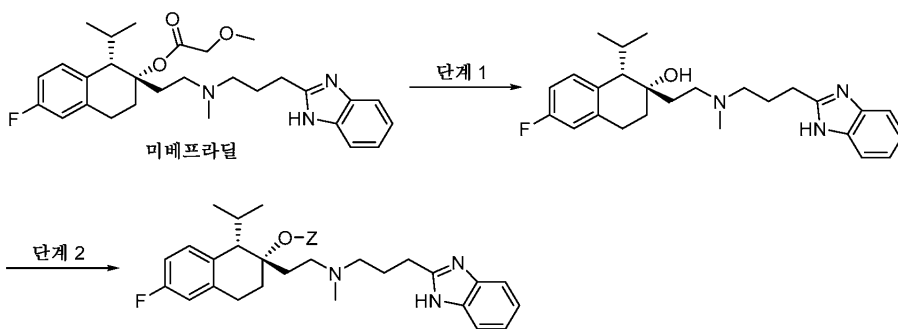
[0309] 반응식 2.



[0310]

[0311] 본원에서 제공된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 또한 하기 반응식 3에 도시된 바와 같이 시판되는 출발 물질, 예를 들면, 미베프라딜로부터 제조될 수 있다.

[0312] 반응식 3.



[0313]

[0314] 본원에서 기재된 화합물의 제조는 다양한 화학기들의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요성 및 적절한 보호기의 선택은 당해 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은, 예를 들면, 문헌 [Protecting Group Chemistry, 1<sup>st</sup> Ed., Oxford University Press, 2000], [March's Advanced Organic chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5<sup>th</sup> Ed., Wiley-Interscience Publication, 2001] 및 [Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297]에서 찾을 수 있다.

[0315] 본원에서 기재된 바와 같은 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게

선택될 수 있는 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는, 반응이 수행되는 온도, 예를 들면, 용매의 동결 온도 내지 용매의 비등 온도의 범위에서 출발 물질 (반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 1종의 용매 또는 1종 초과 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

[0316] 반응은 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 생성물 형성은 핵 자기 공명 분광법 (예를 들면,  $^1\text{H}$  또는  $^{13}\text{C}$ ), 적외선 분광법, 분광 광도법 (예를 들면, UV-가시광선), 질량 분광법과 같은 분광학 수단에 의해, 또는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광법 (LCMS) 또는 박막 크로마토그래피 (TLC)와 같은 크로마토그래피 방법에 의해 모니터링될 수 있다. 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) (문헌 ["*Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*" Blom, et al., *J. Combi. Chem.* 2004, 6(6) 874-883]) 및 순상 실리카 크로마토그래피 (문헌 [Still et al., *J. Org. Chem.*, 1978, 43(14), 2923-25])를 비롯한 다양한 방법으로 당해 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 정제될 수 있다.

[0317] 당해 기술 분야의 통상의 기술자는 본원에서 기재된 방법이 본원에서 제공된 화합물을 합성할 수 있는 독점적 수단이 아니며, 광범위한 레퍼토리의 합성 유기 반응이 본원에서 제공된 합성 화합물을 합성하는데 잠재적으로 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 당해 기술 분야의 통상의 기술자는 적절한 합성 경로를 선택하고 실시하는 방법을 알고 있다. 출발 물질, 중간체 및 생성물의 적합한 합성 방법은 다음과 같은 참고 문헌을 비롯한 문헌을 참조하여 확인될 수 있다: 문헌 [*Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012)], [*Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012)], [Carreira, et al. (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) 및 Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012)], [Katritzky, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996)], [Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2<sup>nd</sup> Edition, 2004)], [Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984)], [Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996)], [Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> Ed. (Wiley, 2007)], [Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991)].

[0318] **IV. 사용 방법**

[0319] **A. 칼슘 채널의 억제**

[0320] 본 출원은 전압-개폐 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형을 차단하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 시험관내 방법이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 생체내 방법이다.

[0321] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 세포 샘플 또는 조직 샘플을 본원에서 제공된 화합물 (예를 들면, 화학식 I 내지 XI의 임의의 화합물) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포 샘플 또는 조직 샘플에서 전압-개폐 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형을 차단하는 것을 포함한다.

[0322] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 세포 샘플 또는 조직 샘플에서 T형 전압-개폐 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형을 차단하는 것을 포함한다.

[0323] 일부 실시형태에서, 상기 이소형은 Cav<sub>3.1</sub>, Cav<sub>3.2</sub>, Cav<sub>3.3</sub> 또는 이들의 조합이다.

[0324] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 세포 샘플 또는 조직 샘플에서 T형 전압-개폐 칼슘 채널의 Cav<sub>3.2</sub> 이소형을 차단하는 것을 포함한다.

[0325] 본 출원은 대상체에서 전압-개폐 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형을 차단하는 방법을 추가로 제공한다. "대상체"라는 용어는 포유 동물을 비롯한 임의의 동물을 지칭한다. 대상체의 예로는 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영양류 및 사람이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 일부 실시형태에서, 상기 대상체는 사람이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료학적 유효량의 본원에서 제공된 화합물 (예를 들면, 화학식 I 내지 XI의 임의의 화합물) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0326] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 대상체에서 T형 전압-개폐 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형을 차단하는 것을

포함한다.

- [0327] 일부 실시형태에서, 상기 이소형은 Cav<sub>3.1</sub>, Cav<sub>3.2</sub>, Cav<sub>3.3</sub> 또는 이들의 조합이다.
- [0328] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 대상체에서 T형 전압-개폐 칼슘 채널의 Cav<sub>3.2</sub> 이소형을 차단하는 것을 포함한다.
- [0329] 본 출원은 대상체에서 전압-개폐 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형의 비정상 활성화와 관련된 질병을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료학적 유효량의 본원에서 제공된 화합물 (예를 들면, 화학식 I 내지 XI의 임의의 화합물) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0330] 일부 실시형태에서, 상기 질병은 대상체에서 T형 전압-개폐 칼슘 채널의 하나 이상의 이소형의 비정상 활성화와 관련된다.
- [0331] 일부 실시형태에서, 상기 질병은 대상체에서 Cav<sub>3.1</sub>, Cav<sub>3.2</sub>, Cav<sub>3.3</sub> 또는 이들의 조합의 비정상 활성화와 관련된다.
- [0332] 일부 실시형태에서, 상기 질병은 대상체에서 T형 전압-개폐 칼슘 채널의 Cav<sub>3.2</sub> 이소형의 비정상 활성화와 관련된다.
- [0333] **B. 암**
- [0334] 환자에서 세포 증식성 장애를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 이의 임의의 실시형태를 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0335] 세포 증식성 장애는 암을 포함할 수 있다. 암의 비제한적 예로는 방광암, 뇌암, 유방암, 대장암, 자궁경부암, 위장암, 생식비뇨기암, 두경부암, 폐암, 난소암, 전립선암, 신장암, 피부암 및 고환암이 포함된다.
- [0336] 보다 구체적으로, 본원에서 기재된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암으로는 다음이 포함되지만 이들에 한정되는 것은 아니다:
- [0337] 1) 예를 들면, 두개골의 암, 예를 들면, 골종, 혈관종, 육아종, 황색종 및 변형성 골염; 수막의 암, 예를 들면, 수막종, 수막 육종 및 신경교종증; 뇌의 암, 예를 들면, 성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 뇌실막세포종, 배아세포종 (송과체종), 신경교종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 피피교종, 신경초종, 망막모세포종 및 선천성 종양; 및 척수의 암, 예를 들면, 신경섬유종, 수막종, 신경교종 및 육종을 비롯한 신경계 암.
- [0338] 2) 예를 들면, ER<sup>+</sup> 유방암, ER<sup>-</sup> 유방암, her2<sup>-</sup> 유방암, her2<sup>+</sup> 유방암, 섬유선종, 엽상 종양 및 육종과 같은 간질 종양, 및 대담관 유두종 (large duct papilloma)과 같은 상피 종양을 비롯한 유방암; 상피내 관 암종 (파괴트병 포함) 및 상피내 소엽 암종을 포함하는 상피내 (비침습성) 암종, 및 침습성 관 암종, 침습성 소엽 암종, 수질 암종, 콜로이드성 (점액성) 암종, 관상 암종 및 침습성 유두 암종을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 침습성 (침윤성) 암종; 및 기타 악성 신생물을 비롯한 유방의 암종. 유방암의 추가 예로는 내강형 A, 내강형 B, 기저형 A, 기저형 B, 및 에스트로겐 수용체 음성 (ER<sup>-</sup>), 프로게스테론 수용체 음성 및 her2 음성 (her2<sup>-</sup>)인 삼중 음성 유방암이 포함될 수 있다. 일부 실시형태에서, 유방암은 고위험 온코타입 스코어 (Oncotype score)를 가질 수 있다.
- [0339] 3) 예를 들면, 육종, 예를 들면, 혈관 육종, 섬유 육종, 횡문근 육종 및 지방 육종; 점액종; 횡문근종; 섬유종; 지방종 및 기형종을 비롯한 심장암.
- [0340] 4) 예를 들면, 기관지원성 암종, 예를 들면, 편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포 및 선암종; 폐포성 및 세기관지성 암종; 기관지 선종; 육종; 림프종; 연골종성 과오종; 및 중피종을 비롯한 폐암.
- [0341] 5) 예를 들면, 식도의 암, 예를 들면, 편평 세포 암종, 선암종, 평활근 육종 및 림프종; 위의 암, 예를 들면, 암종, 림프종 및 평활근 육종; 췌장의 암, 예를 들면, 관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양 및 VIP종(vipoma); 소장암, 예를 들면, 선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종 및 섬유종; 대장의 암, 예를 들면, 선암종, 관상 선종, 용모성 선종, 과오종 및 평활근종을 비롯한 위장암.
- [0342] 6) 예를 들면, 신장의 암, 예를 들면, 선암종, 윌름스 종양 (신모세포종), 림프종 및 백혈병; 방광 및 요도의

암, 예를 들면, 편평 세포 암종, 이행 세포 암종 및 선암종; 전립선의 암, 예를 들면, 선암종 및 육종; 고환의 암, 예를 들면, 정상피종, 기형종, 배아성 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양 및 지방종을 비롯한 비뇨생식 관 암.

[0343] 7) 예를 들면, 간세포암, 예를 들면, 간세포성 암종; 담관암종; 간모세포종; 혈관육종; 간세포 선종; 및 혈관종을 비롯한 간암.

[0344] 8) 예를 들면, 골원성 육종 (골육종), 섬유 육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골 육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양을 비롯한 골암.

[0345] 9) 예를 들면, 자궁의 암, 예를 들면, 자궁내막 암종; 자궁경부의 암, 예를 들면, 자궁경부 암종 및 전 종양 자궁경부 이형성증; 난소의 암, 예를 들면, 장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종, 과립 난포막 세포 종양, 세르톨리 라이디히 세포 종양, 미분화배세포종 및 악성 기형종을 포함하는 난소 암종; 외음부의 암, 예를 들면, 편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유 육종 및 흑색종; 질의 암, 예를 들면, 투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 및 배아성 횡문근 육종; 및 난관의 암, 예를 들면, 암종을 비롯한 부인과암.

[0346] 10) 예를 들면, 혈액의 암, 예를 들면, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 및 골수이형성 증후군, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 (악성 림프종) 및 발렌스트립 거대글로불린혈증을 비롯한 혈액암.

[0347] 11) 예를 들면, 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 몰 이형성 모반 (moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부 섬유종, 켈로이드 및 건선을 비롯한 피부암.

[0348] 12) 예를 들면, 신경모세포종을 비롯한 부신암.

[0349] 13) 예를 들면, 선암종 (M8140/3), 선편평 암종, 반지 세포 암종, 간모양 암종, 콜로이드성 암종, 미분화 암종, 및 과골세포-유사 거대 세포를 갖는 미분화 암종과 같은 외분비 췌장암; 및 외분비 췌장 종양을 비롯한 췌장암.

[0350] 암은 전이성일 수 있거나 아닐 수 있는 고형 종양일 수 있다. 암은 또한 백혈병에서와 같이 확산 조직으로 발생할 수 있다. 따라서, 본원에서 제공되는 "종양 세포"라는 용어는 상기에서 확인된 장애들 중 임의의 하나에 걸린 세포를 포함한다.

[0351] 본원에서 기재된 화합물은 또한 신생아 혈관종증, 이차 진행형 다발성 경화증, 만성 진행형 골수퇴행성 질환, 신경섬유종증, 신경절신경종증, 켈로이드 형성, 뼈의 파제트병, 유방의 섬유낭성 질환, 자궁 근종, 페이로니병, 듀프트렌병, 재협착증 및 경화증과 같은 비-암 세포 증식성 장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0352] 일부 실시형태에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 결장암, 신경교종, 교모세포종, 흑색종, 난소암 및 췌장암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0353] 일부 실시형태에서, 상기 암은 신경교종 또는 교모세포종이다.

[0354] 본 발명은 본원에서 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 본원에서 기재된 화합물 (예를 들면, 화학식 I 내지 XI의 임의의 화합물) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 추가로 제공한다.

[0355] 본 발명은 본원에서 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 본원에서 기재된 화합물 (예를 들면, 화학식 I 내지 XI의 임의의 화합물) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 추가로 제공한다.

[0356] **C. 기타 질병**

[0357] 암에 추가하여, T형 칼슘 채널은 광범위한 생물학적 기능에 관련되어 있다. 이것은 사람 또는 다른 종의 다양한 질병 과정에서 이들 수용체에 대한 잠재적인 역할을 제시하였다. 본 발명의 화합물은, 다음 병태 또는 질환 중 하나 이상을 비롯하여, 칼슘 채널과 관련된 다양한 신경계 장애 및 정신 장애의 치료, 예방, 경감, 억제 또는 위험 감소에서 유용성을 갖는다: 운동 장애, 예를 들면, 무운동증 및 무운동 경직 증후군 (파킨슨병, 약물 유발성 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 진행성 핵상마비, 다발성 계통 위축증, 피질기저 변성, 파킨슨증-ALS 치매 복합 및 기저핵 석회화 포함), 만성 피로 증후군, 피로, 예를 들면, 파킨슨 피로, 다발성 경화증 피로, 수면 장애 또는 일주기성 리듬 장애에 기인하는 피로, 약물 유발성 파킨슨증 (예를 들면, 신경이완제 유발성 파킨슨증, 신경이완제 악성 증후군, 신경이완제 유발성 급성 근육긴장이상, 신경이완제 유발성 급성 좌불안석증, 신경이완제 유발성 지연성 운동이상증 및 약물 유발성 체위성 진전), 질 드 라 투렛 증후군, 발작 장애, 간질 및 운동이

상증 [진전 (예를 들면, 휴식 진전, 본태성 진전, 체위성 진전 및 의도 진전), 무도병 (예를 들면, 시텐함 무도병, 헌팅턴병, 양성 유전성 무도병, 유극적혈구신경증, 증상성 무도병, 약물 유발성 무도병 및 반무도병), 간대성근경련증 (전신 간대성근경련증 및 국소 간대성근경련증 포함), 틱 (단순 틱, 복합 틱 및 증상성 틱 포함), 하지 불안 증후군 및 근육긴장이상 (전신 근육긴장이상, 예를 들면, 특발성 근육긴장이상, 약물 유발성 근육긴장이상, 증상성 근육긴장이상 및 발작성 근육긴장이상, 및 국소 근육긴장이상, 예를 들면, 눈꺼풀연축, 경구하악 근육긴장이상, 경련성 발성장애, 경련성 사경, 축 근육긴장이상, 근육긴장이상성 서경 및 편마비성 근육긴장이상) 포함]; 안젤만 증후군, 프라더-윌리 증후군, 심장 질환, 이상 심장 리듬 및 부정맥, 심근 경색, 울혈성 심부전증, 관상동맥 심장 질환, 급사, 뇌졸중, 성기능 및 생식 이상, 예를 들면, 손상된 생식능력, 불임, 뇌에서 이상 진동 활동이 일어나는 질환 또는 장애, 예를 들면, 우울증, 편두통, 신경병증성 통증, 파킨슨병, 정신병 및 정신분열증, 및 특히 시상을 통해 활동의 이상 커플링이 있는 질환 또는 장애; 인지 기능의 증진; 기억력의 증진; 기억 유지의 증가; 훈련된 수행의 증가; 면역 반응의 증가; 면역 기능의 증가; 일과성 열감; 야간 발한; 수명의 연장; 정신분열증; 심장 리듬 및 기타 심혈관계 장애와 같은 신경계에 의해 부과된 흥분/이완 리듬에 의해 조절되는 근육 관련 장애; 혈관확장 또는 혈관수축 및 혈압과 같은 세포의 증식과 관련된 병태; 심장 부정맥; 고혈압; 울혈성 심부전증; 생식/비뇨계의 병태; 성기능 및 수정의 장애; 신장 기능의 적절도; 마취제에 대한 반응성; 수면 장애, 수면 곤란, 예를 들면, 수면 질의 증진, 수면 질의 개선, 수면 효율의 증가, 수면 유지의 증가; 대상체의 수면 시도 시간으로 나눈 대상체의 수면 시간으로부터 계산된 수치의 증가; 수면 개시의 개선; 수면 지연 또는 개시 (숙면에 걸리는 시간)의 감소; 숙면 어려움의 감소; 수면 연속의 증가; 수면 동안 각성 횟수의 감소; 수면 동안 간헐적 각성의 감소; 야간 각성의 감소; 수면의 초기 개시 후에 깨어나는데 걸리는 시간의 감소; 수면의 총량의 증가; 수면의 분절의 감소; 신속 안구 운동 (rapid eye movement: REM) 수면 기간의 타이밍, 빈도 또는 지속의 변화; 서파 (즉, 단계 3 또는 4) 수면 기간의 타이밍, 빈도 또는 지속의 변화; 단계 2 수면의 양 및 %의 증가; 서파 수면의 촉진; 수면 동안 EEG-델타 활동의 증진; 수면 주기에서 초기에 델타 수면의 양의 증가, 수면 주기에서 후기에 REM 수면의 증가; 야간 각성, 특히 이른 아침 각성의 감소; 주간 각성도의 증가; 주간 졸음의 감소; 과도한 주간 졸음의 치료 또는 감소; 수면의 강도에 의한 만족감의 증가; 수면 유지의 증가; 본태성 불면증; 수면 문제; 불면증, 과다수면, 특발성 과다수면, 반복성 과다수면, 내인성 과다수면, 기면증, 수면 방해, 수면 무호흡, 폐쇄성 수면 무호흡, 각성, 야간 간대성근경련증, REM 수면 방해, 시차 장애, 교대근무 근로자의 수면 장애, 수면이상, 야경증, 우울증과 관련된 불면증, 감정/기분 장애, 알츠하이머병 또는 인지 손상 및 몽유병 및 야뇨증, 및 노화를 수반하는 수면 장애; 알츠하이머 일광쇠약; 일주기성 리듬과 관련된 병태, 및 시간대를 가로지르는 여행 및 교대 작업 스케줄의 로테이션과 관련된 정신적 및 신체적 장애, 부작용으로서 REM 수면 감소를 유발하는 약물로 인한 병태; 섬유근통; 비-회복성 수면에 의해 나타나는 증상, 및 수면 동안 호흡 곤란과 관련된 근육 통증 또는 수면 무호흡; 수면 질의 감소로부터 발생하는 병태; 기분 장애, 예를 들면, 우울증 또는 보다 특히 우울 장애, 예를 들면, 단일 에피소드성 또는 재발성 주요 우울 장애 및 기분저하 장애, 또는 양극성 장애, 예를 들면, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 및 순환기분성 장애, 일반적인 의학적 병태로 인한 기분 장애, 및 물질 유발성 기분 장애; 불안 장애, 예를 들면, 급성 스트레스 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리 불안 장애, 사회 공포증, 특정 공포증, 물질 유발성 불안 장애 및 일반적인 의학적 병태로 인한 불안증; 급성 신경학적 및 정신의학적 장애, 예를 들면, 심장 우회 수술 및 이식 후 대뇌 결손, 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 대뇌 허혈, 척수 외상, 두부 외상, 출생전후기 저산소증, 심정지, 저혈당성 신경세포 손상; 헌팅턴 무도병; 근위축성 측삭 경화증; 다발성 경화증; 안구 손상; 망막증; 인지 장애; 특발성 및 약물 유발성 파킨슨병; 근육 경련, 및 진전, 간질, 경련을 포함하는 근육 경직과 관련된 장애; 인지 장애, 예를 들면, 치매 (알츠하이머병, 허혈, 외상, 혈관 문제 또는 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펠트-야콥병, 출생전후기 저산소증, 기타 일반적인 의학적 병태 또는 물질 남용과 관련된); 섬망, 기억상실 장애 또는 연령 관련 인지 저하; 정신분열증 또는 정신병, 예를 들면, 정신분열증 (집착형, 붕괴형, 긴장형 또는 미분화형), 정신분열형 장애, 정신분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적인 의학적 병태로 인한 정신병적 장애 및 물질 유발성 정신병적 장애; 물질 관련 장애 및 중독 행동 (물질 유발성 섬망, 지속성 치매, 지속성 기억상실 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애; 알코올, 암페타민, 카나비스, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 오피오이드, 펜사이클리딘, 진정제, 최면제 또는 항불안제를 비롯한 물질로부터의 내성, 의존성 또는 금단 포함); 주의력 결핍/과다활동 장애 (ADHD); 행동 장애; 편두통 (편두통성 두통 포함); 요실금; 과민성 방광 (OAB); 긴박성 요실금 (UUI); 하부 요로 증상 (LUTS); 물질 내성, 물질 금단 (오피에이트, 니코틴, 타바코 생성물, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 최면제 등과 같은 물질 포함); 정신병; 정신분열증; 불안 (범불안 장애, 공황 장애 및 강박 장애 포함); 기분 장애 (우울증, 조증, 양극성 장애 포함); 삼차 신경통; 청력 손상; 이명; 안구 손상을 비롯한 신경세포 손상; 망막병증; 눈의 황반 변성; 구토; 뇌 부종; 급성 통증, 만성 통증,

심한 통증, 난치성 통증, 염증성 통증, 만성 염증성 통증, 당뇨병 신경병증, 만성 신경병증성 통증, 외상후 통증, 뼈 및 관절 통증(골관절염), 반복 운동 통증, 치통, 압 통증, 근막 통증(근육 손상, 섬유근육통), 수술중 통증(일반 외과, 부인과), 만성 통증, 신경병증성 통증, 외상후 통증, 삼차 신경통 및 편두통성 및 편두통성 두통을 비롯한 통증. 따라서, 일부 실시형태에서, 본원에서 기재된 화합물 또는 이의 임의의 실시형태 또는 실시예는 치료학적 유효량의 상기 화합물을 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여함으로써 상기에서 언급된 임의의 질환의 치료, 억제, 경감 또는 위험 감소의 방법에서 사용될 수 있다.

[0358] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재된 화합물 또는 이의 임의의 실시형태 또는 실시예는 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 포유 동물 환자에서 결여 간질을 비롯한 간질의 치료, 억제, 경감 또는 위험 감소; 파킨슨병의 치료 또는 억제; 본태성 진전의 치료; 신경병증성 통증을 비롯한 통증의 치료 또는 억제; 수면의 질의 증진; 수면 유지의 증가; REM 수면의 증가; 서파 수면의 증가; 수면 패턴의 분절의 감소; 불면증의 치료; 인지의 증진; 기억 유지의 증가; 우울증의 치료 또는 억제; 정신병의 치료 또는 억제; 또는 정신분열증의 치료, 억제, 경감 또는 위험 감소의 방법에서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 본원에서 언급된 질환, 장애 및 병태의 예방, 치료, 억제, 경감 또는 위험 감소의 방법에서 또한 유용하다. 상기 방법들은 치료학적 유효량의 화합물을 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여함으로써 수행된다.

[0359] **D. 이미지화 방법**

[0360] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 임의의 실시예 또는 실시형태는 예를 들어, WO 2011/109262에 기재된 방법에 따라, 암 또는 전암성 질환 또는 세포 증식 장애와 같은 질환을 이미지화하기 위한 이미지화제의 효능을 증진시키기 위해 유용할 수 있다. 상기 방법을 사용하여 불안정 협심증, 고혈압, 간질, 신경병성 통증, 소발작(petit mal seizure), 결여 발작(absence seizure), 노화 관련 황반 변성, 암 및 전암성 병태를 이미지화할 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 방법을 사용하여 종양 및 전암성 종양을 이미지화할 수 있다.

[0361] 질환 또는 병태를 이미지화하기 위한 방법에 제한되지 않으면서, 본원에 기재된 임의의 화합물일 수 있는 T-형 칼슘 채널 억제제, 또는 이의 임의의 구현 예시물 또는 이의 예시물은 G1 및 S기(G1/S) 사이의 세포 사이클 관문에서 진행 세포의 증식을 정지시키기 위한 유효량으로 먼저 투여된다. 다양한 길이의 세포 사이클은 우선적으로 G1 기에서 소비된 시간에 의해 결정된다. S, G2 및 M 기의 길이는 상대적으로 불변이다. 이 때문에, 집단 내 임의의 특정 세포는 세포가 세포 사이클의 S기에 진입하기 전의 일정 기간 동안 G1에 체류한다. 세포 사이클 관문을 넘어 계속 세포 사이클이 진행되는 것을 중단시키기 위해, T-형 칼슘 채널 억제제가 투여될 수 있다. 세포 사이클 억제제의 투여는 집단 내 암 세포를 비동시적으로 증식시켜 S기로 진행하는 이들의 능력이 세포 사이클 억제제에 의해 중지되기 때문에 이들이 세포 사이클을 통해 진행함에 따라 G1/S에 축적된다. 세포가 G1기에서 S기로 세포 사이클 관문을 통해 이동하기 위해서는, 상기 세포는 진행을 위해 필요한 생화학적 캐스케이드를 유발하기 위해 세포의 칼슘의 유입을 필요로 한다. 세포의 배지로부터 칼슘의 제거는 각각의 세포에 대한 세포 사이클이 이동하는 것을 차단한다. 따라서, 각각의 세포는 이것이 세포의 칼슘의 존재하에 있는 한 G1기에서 지속하지만 칼슘 없이는 G1/S에 도달하는 경우 원위치에 고정되어 있음에 따라 G1/S에서 세포를 동조화시킨다. 세포로의 칼슘 유입은 세포 사이클을 통한 증식 및 이동을 위해 필요하다.

[0362] T-형 칼슘 채널 억제제의 투여는 G1/S에서의 세포의 퍼센트를 증가시킨다. G1/S에서 세포의 증가를 이용하기 위해, T-형 칼슘 채널 억제제는 이미지화 전에 일정 기간 동안 이미지화 대상체에게 투여될 수 있다. 상기 기간은 약 1일 내지 약 10일(예를 들어, 포괄적으로 약 5일 내지 약 7일)일 수 있다. T-형 칼슘 채널 억제제의 투여에 이어서, 어떠한 T형 칼슘 채널 억제제도 투여되지 않는 기간(예를 들어, 약 30분 내지 약 72시간의 기간 동안)이 있을 수 있다. 상기 기간은 G1/S에 축적된 세포가 세포 사이클의 S기에 진입할 수 있게 한다(예를 들어, 약 5% 내지 약 25%는 G1/S에 축적될 수 있다). S기에서의 세포 수의 증가는 이미지화 마커의 후속 투여량이 보다 효과적이라도 하는데 그 이유는 보다 큰 퍼센트의 세포가 각각의 용량에서 이미지화 마커를 흡수하기 때문이다.

[0363] T-형 칼슘 채널 억제제의 투여에 이어서, 이미지화 마커는 투여되고 이는 세포 사이클의 S기에 흡수되도록 표적화된다. 세포 사이클 억제제의 제1 투여와 이미지화 마커 사이의 기간은 세포가 세포 사이클의 G1/S에 축적되도록 한다. 상기 방법은 S기에 있는 세포의 퍼센트를 증가시킴으로써 이미지화 마커의 이들 세포로의 흡수를 증가시켜 이미지화 민감성을 증가시킨다.

[0364] 가능한 이미지화 마커의 예의 일부는 <sup>11</sup>C 메티오닌, 2-데옥시-2-(<sup>18</sup>F)플루오로-D-글루코스, 삼중 수소 2-데옥시-

2-플루오로-D-글루코스 및 플루오로 데옥시티미딘, 예를 들어, [<sup>18</sup>F]-3'-플루오로-3'-데옥시-L-티미딘)을 포함한다.

[0365] 이미지화 마커가 포유동물에게 투여된 후, 이어서 포유동물은 이미지화된다. 이미지화 마커는 임의의 적합한 용량, 예를 들어, 약 100 mBq 내지 약 600 mBq으로 투여될 수 있다. 포유동물은 임의의 적합한 이미지화 장치, 예를 들어, 자기 공명 이미지(MRI), 양전자방출단층촬영 (PET 스캔) 또는 컴퓨터 촬영(CT 스캔)을 수집할 수 있는 장치를 사용하여 이미지화될 수 있다. 적합한 이미지화 장치에 의해 취득된 이미지는 세포 사이클 억제제의 어떠한 전처리 없이 포유동물로부터 취한 이미지 보다 더 민감성이다. 세포 사이클 억제제의 투여 후 취해진 스캔은 감소된 세포가 세포 사이클 억제제가 투여되지 않은 세포의 이미지화 마커의 흡수와 비교하여 이미지화 마커의 보다 높은 흡수를 갖기 때문에 보다 민감성이다.

[0366] **V. 병용 치료요법(Combination Therapies)**

[0367] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물 또는 다른 약물이 활용될 수 있는 질환 또는 병태의 치료, 예방, 제어, 개선 또는 이의 위험의 감소에서 하나 이상의 다른 약물과 병용하여 사용될 수 있고, 여기서, 모든 약물의 병용은 단독의 약물 보다 안전하거나 보다 효과적이다. 상기 다른 약물(들)은 본 발명의 화합물에 대해 통상적으로, 동시에 또는 후속적으로 사용되는 경로 및 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 상기 다른 약물 및 본 발명의 화합물을 함유하는 단위 투여 형태의 약제학적 조성물이 고려된다. 그러나, 병용 치료요법은 또한 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 약물이 상이한 중복 스케줄 상에서 투여되는 치료요법을 포함할 수 있다. 또한, 하나 이상의 다른 활성 성분과 병용하여 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분이 각각의 단독으로 사용되는 경우 보다 낮은 용량으로 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물에 추가로 하나 이상의 다른 활성 성분들을 함유하는 것들을 포함한다. 상기 병용은 본 발명의 화합물과 하나의 다른 활성 화합물 및 2개 이상의 다른 활성 화합물의 병용을 포함한다.

[0368] 또한, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 병태의 예방, 치료, 제어, 개선 또는 이의 위험의 감소에 사용되는 다른 약물과 병용하여 사용될 수 있다. 상기 다른 약물들은 본 발명의 화합물에 대해 통상적으로, 동시에 또는 후속적으로 사용되는 경로 및 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물에 추가로 상기 다른 약물을 함유하는 약제학적 조성물이 고려된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물에 추가로 하나 이상의 다른 활성 성분들을 또한 함유하는 것들을 포함한다.

[0369] 본 발명의 화합물과 제2 활성 성분의 중량비는 다양할 수 있고 각각의 성분의 유효량에 의존한다. 일반적으로, 각각의 유효량이 사용된다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 또 다른 제제와 병용되는 경우, 본 발명의 화합물과 다른 제제의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000의 범위이고, 이는 약 200:1 내지 약 1:200을 포함한다. 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분들의 병용은 일반적으로 또한 상기 언급된 범위내에 있지만 각각의 경우에, 각각의 활성 성분의 유효량이 사용되어야만 한다. 상기 병용에서, 본 발명의 화합물 및 다른 활성제는 별도로 또는 함께 투여될 수 있다. 추가로, 하나의 요소의 투여는 다른 제제(들)의 투여 전, 이와 동시에 또는 이에 후속적일 수 있다.

[0370] 예를 들어, 스테로이드, 면역억제제, 화학치료학적 제제, 방사선 치료요법 및 마취제 (예를 들어, 수술 과정과 조합하여 사용하기 위해)와 같은 하나 이상의 추가의 치료학적 제제는 본원에 제공된 화합물 및 염과 조합하여 사용될 수 있다.

[0371] 스테로이드의 예는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 및 프레드니손을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0372] 면역억제제의 예는 아자티오프린, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 다클리주맙, 인플릭시맙, 메토티렉세이트 및 타크롤리무스를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0373] 화학치료학적 제제의 예는 테모졸로미드, 5-플루오로우라실, 6-머캅토피린, 블레오마이신, 카보플라틴, 시스플라틴, 다카바진, 독소루비신, 에피루비신, 에토포시드, 하이드록시우레아, 이포스파미드, 이리노테칸, 토포테칸, 메토티렉세이트, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 및 미토마이신 C를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0374] 마취제의 예는 국소 마취제 (예를 들어, 리도카인, 프로카인, 로피바카인) 및 일반 마취제(예를 들어, 데스플루

란, 엔플루란, 할로탄, 이소플루란, 메톡시플루란, 산화질소, 세보플루란, 모바비탈, 메토헥시탈, 티아밀랄, 티오펜탈, 디아제팜, 로라제팜, 미다졸람, 에토미데이트, 케타민, 프로포폴, 알펜타닐, 펜타닐, 레미펜타닐, 부프레노르핀, 부토르파놀, 하이드로모르폰 레보르파놀, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 날부핀, 옥시로르폰, 펜타조신)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0375] 예를 들어, 하기 제제 중 하나 이상은 본원에 제공된 화합물과 병용하여 사용될 수 있고 비제한 목록으로서 제공된다: 알킬화제, 세포정지제, 시스플라틴, 독소루비신, 탁솔, 에토포시드, 이리노테칸, 토포테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에포틸론, 타목시펜, 5-플루오로우라실, 메토티렉세이트, 테모졸로미드, 사이클로포스파미드, 티피파르닙, 게피티닙, 예블로티닙 하이드로클로라이드, EGFR에 대한 항체, 이마티닙 메실레이트, 겐시타빈, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 벨팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카바진, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 옥살리플라틴, 폴린산, 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포시드, 17 $\alpha$ -에티닐에스트라디올, 디에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스토라톤, 메게스트롤 아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤리드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 비노렐빈, 아나스트라졸, 레트로졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 핵사메틸멜라민, 베바시주맵, 벅사르(bexxar), 벨카드(velcade), 제발린(zevalin), 트리세누스, 크셀로다, 포르피머(porfimer), 에르비투스, 티오테파, 알트레타민, 트라스투주맵, 폴베스트란트, 엑세메스탄, 리톡시맵, 알렘투주맵, 클로파라빈, 클라드리빈, 아피디롤린, 수니티닙, 다사티닙, 데자시타빈, 트리아핀, 디독스, 트리미독스, 아미독스, 벤다무스틴, 오파투무맵 및 이렐랄리십.

[0376] 본원에 기재된 화합물은 추가로 예를 들어, 화학치료요법, 방사선 또는 수술에 의해 암을 치료하는 다른 방법과 조합하여 사용될 수 있다. 상기 화합물은 하나 이상의 항암 약물, 예를 들어, 화학치료제.아바렐릭스, 알데스류킨, 알렘투주맵, 알트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, 베바시주맵, 벅사로텐(bexarotene), 블레오마이신, 보르테조미(bortezombi), 보르테조밈, 부설판 정맥내, 부설판 경구, 갈루스테론, 카페시타빈, 카보플라틴, 카르무스틴, 세톡시맵, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 달테파린 나트륨, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데니류킨, 데니류킨 디프티톡스, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에콜리주맵, 에피루비신, 예블로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스탐, 플록스우리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 폴베스트란트, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맵 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맵 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파니티프 디토실레이트, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 벨팔란, 머캅토피린, 메토티렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 헥사프로피오네이트, 벨라라빈, 노페투모맵, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파니투무맵, 페가스파르가제, 페그필그라스탐, 페메트렉세드 이나트륨, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 프로카바진, 퀴나크린, 라스부리카제, 리톡시맵, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스톨라톤, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레티노인, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트 및 줄레드로네이트와 조합하여 투여될 수 있다.

[0377] 일부 실시형태에서, 부가적 치료제는 본원에 제공된 화합물 또는 염과 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료학적 제제는 본원에 제공된 화합물 또는 염의 투여 후 투여된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료학적 제제는 본원에 제공된 화합물 또는 염의 투여 전 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 염은 수술 과정 동안에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 염은 수술 과정 동안에 추가의 치료학적 제제와 조합하여 투여된다.

[0378] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 염의 실시예 또는 실시형태는 예를 들어, WO 2011/141842에 기재된 방법에 따라, 세포 증식 장애 또는 상기된 암 중 임의의 유형과 같은, 암과 같은 세포 증식 장애의 치료에서 증식하는 세포를 사멸시키는데 있어서 화학치료학적 제제 또는 방사선의 효능을 증진시키기 위해 유용할 수 있다.

- [0379] 임의의 이론에 국한되는 것 없이 T형 칼슘 채널 억제제의 투여는 집단 내 암 세포를 비동시적으로 진행시키거나 증식시켜 S기로 진행하는 이들의 능력이 세포 사이클 억제제에 의해 중지되기 때문에 이들이 세포 사이클을 통해 진행함에 따라 G1/S 관문에 축적되는 것으로 사료된다. 세포가 G1기에서 S기로 세포 사이클 관문을 통해 이동하기 위해서는, 상기 세포는 진행을 위해 필요한 생화학적 캐스케이드를 유발하기 위해 세포의 칼슘의 유입을 필요로 한다. 세포의 배지로부터 칼슘의 제거는 각각의 세포에 대한 세포 사이클이 이동하는 것을 차단한다. 상기 차단은 T형 칼슘 채널 억제제의 투여를 통해 성취될 수 있다. 따라서, 각각의 세포는 이것이 세포의 칼슘의 존재하에 있는 한 G1기에서 지속하지만 칼슘 없이는 G1/S에 도달하는 경우 원위치에 고정되어 있음에 따라 G1/S에서 세포를 동조화시킨다.
- [0380] 세포 사이클 억제제의 투여는 G1/S에서의 세포의 퍼센트를 증가시킨다. 상기 투여에 이어서, 적어도 하나의 화학치료학적 제제의 용량, 방사선 용량 또는 둘다의 용량이 투여될 수 있고 상기 용량은 세포 사이클의 S기에서 세포를 사멸시키도록 표적화된다. 적어도 하나의 화학치료학적 제제의 용량은 방사선 투여 전, 후 또는 동안에 투여될 수 있다. 방사선의 용량은 적어도 하나의 화학치료제의 투여 전, 후 또는 동안에 투여될 수 있다. 상기 방법은 S 또는 M기에 있는 세포의 퍼센트를 증가시킴으로써 적어도 하나의 화학치료학적 제제의 용량, 방사선의 용량 또는 둘다의 용량의 효과를 증가시키고, 후속적으로 소정양의 진행 세포를 사멸시키는데 요구되는 독성 부하량을 감소시킨다. 화학치료학적 제제는 상기된 임의의 암 화학치료학적 제제 또는 이의 조합일 수 있다.
- [0381] 본원에 기재된 화합물은 항-발작 제제 예를 들어, 카바마제핀, 클로나제팜, 디발프로엑스, 에토숙시미드, 펠바메이트, 포스페닐로인, 가바펜틴, 라모트리진, 레베티라세탐, 로라제팜, 미다졸람, 옥스카바제핀, 페노바비탈, 페닐로인, 프리미돈, 티아가빈, 토피라메이트, 발프로에이트, 비가바트린 또는 조니사미드와 조합하여 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본원의 화합물은 아세토페나진, 알렌테몰, 벤즈헥실, 프로모크립틴, 비페리덴, 클로르프로마진, 클로르프로티센, 클로자핀, 디아제팜, 페놀도팜, 플루페나진, 할로페리돌, 레보도파, 벤세라지드와 레보도파, 카비도파와 레보도파, 리수리드, 록사핀, 메소리다진, 몰린돌론, 낙사골리드, 올란자핀, 페르골리드, 피페나진, 피모지드, 프라미펙솔, 리스페리돈, 설피리드, 테트라베나진, 트리헥시페니딜, 티오리다진, 티오티센, 트리플루오페라진 또는 발프로산과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0382] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 레보도파(카비도파 또는 벤세라지드와 같은 선택적 대뇌의 데카복실라제 억제제와 함께 또는 이의 부재하에), 항콜린제, 예를 들어, 비페리덴(임의로 이의 염산염 또는 락테이트염) 및 트리헥시페니딜(벤즈헥실)염산염, COMT 억제제, 예를 들어, 엔타카폰, MOA-B 억제제, 항산화제, A2a 아데노신 수용체 길항제, 콜린성 효능제, 세로토닌 수용체 길항제 및 도파민 수용체 효능제, 예를 들어, 알렌테몰, 브로모크립틴, 페놀도팜, 리수리드, 낙사골리드, 피골리드 및 프라미펙솔과 조합하여 사용될 수 있다. 도파민 효능제는 약제학적으로 허용되는 염의 형태, 예를 들어, 알렌테몰 하이드로브로마이드, 브로모크립틴 메실레이트, 페놀도팜 메실레이트, 낙사골리드 하이드로클로라이드 및 피골리드 메실레이트일 수 있는 것으로 인지된다. 리수리드 및 프라미펙솔은 비-염 형태로 통상적으로 사용된다.
- [0383] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 신경이완제의, 페노티아진, 티옥산텐, 헤테로사이클릭 디벤자제핀, 부티로페논, 디페닐부틸피페리딘 및 인돌론 부류로부터의 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 페노티아진의 적합한 예는 클로르프로마진, 메소리다진, 티오리다진, 아세토페나진, 플루페나진, 피페나진 및 트리플루오페라진을 포함한다. 티옥산텐의 적합한 예는 클로르프로티센 및 티오티센을 포함한다. 디벤자제핀의 예는 클로자핀이다. 부티로페논의 예는 할로페리돌이다. 디페닐부틸피페리딘의 예는 피모진드이다. 인돌론의 예는 몰린돌론이다. 다른 신경이완제는 록사핀, 설피리드 및 리스페리돈을 포함한다. 본원의 화합물과 병용하여 사용되는 경우 신경이완제는 약제학적으로 허용되는 염의 형태, 예를 들어, 클로르프로마진 하이드로클로라이드, 메소리다진 베실레이트, 티오리다진 하이드로클로라이드, 아세토페나진 말레에이트, 플루페나진 하이드로클로라이드, 플루페나진 에나테이트, 플루페나진 데카노에이트, 트리플루오페라진 하이드로클로라이드, 티오티센 하이드로클로라이드, 할로페리돌 데카노에이트, 록사핀 숙시네이트 및 몰린돈 하이드로클로라이드일 수 있는 것으로 인지된다. 피페나진, 클로르프로티센, 클로자핀, 할로페리돌, 피모지드 및 리스페리돈은 비-염 형태로 통상적으로 사용된다.
- [0384] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 예를 들어, 아세트아미노펜, 아스프린, 코디엔, 펜타닐, 비부프로펜, 인도메타신, 케토롤락, 모프린, 나프록센, 페나세틴, 피록시캄, 스테로이드성 진통제, 수펜타닐, 숄린닥, 테니답과 같은 화합물과 함께 오피오이드 효능제, 리폭시게나제 억제제, 예를 들어, 5-리폭시게나제의 억제제, 사이클로옥시게나제 억제제, 예를 들어, 사이클로옥시게나제-2 억제제, 인터류킨 억제제, 예를 들어, 인터류킨-1 억제제, NMDA 길항제, 산화질소의 억제제 또는 산화질소의 합성 억제제, 비-스테로이드성 소염제, 또는 사이토킨-억제 소염제와 조합하여 사용될 수 있다. 유사하게, 본원의 화합물은 통증 경감제;

강화제, 예를 들어, 카페인, H2-길항제, 시메티콘, 알루미늄 또는 마그네슘 수산화물; 충혈완화제, 예를 들어, 페닐레프린, 페닐프로판올라민, 슈도페드린, 옥시메타졸린, 에피네프린, 나파졸린, 크실로메타졸린, 프로필렉세드린, 또는 레보-데속시-에페드린; 진해제, 예를 들어, 코데인, 하이드로코돈, 카라미펜, 카베타펜탄 또는 텍사트라메토르판; 이노제; 및 진정 또는 비-진정 항히스타민과 함께 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본원의 화합물은 L-형 칼슘 채널 길항제, 예를 들어, 암로디핀과 조합하여 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본원의 화합물은 NK-1 수용체 효능제, 베타-3 효능제, 5-알파 리덕타제 억제제 (예를 들어, 피나스테리드 또는 두타스테리드), M3 무스카린성 수용체 길항제(예를 들어, 다리페나신, 페소테로딘, 옥시부티닌, 솔리페나신, 톨테로딘 또는 트로시피움) 또는 둘록세틴과 조합하여 사용될 수 있다.

[0385] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 수면 질을 증진시키고 수면 장애 및 수면 장애를 예방하고 치료하기 위해 유용한 것으로 당업계에 공지된 화합물과 병용하여 투여될 수 있고, 이들은 예를 들어, 진정제, 수면진정제, 불안완화제, 항정신병제, 항불안제, 항히스타민, 젠조디아제핀, 바비투레이트, 사이클로피롤론, GABA 효능제, 5HT-2A 길항제 및 5HT-2A/2C 길항제를 포함하는 5HT-2 길항제, 히스타민 H3 길항제를 포함하는 히스타민 길항제, 히스타민 H3 역 효능제, 이미다조피리딘, 마이너 안정제, 멜라토닌 효능제 및 길항제, 멜라톤성 제제, 다른 오렉신 길항제, 오렉신 효능제, 프로키네티신 효능제 및 길항제, 피라졸로피리미딘, 다른 T-형 칼슘 채널 길항제, 트리아졸로피리딘, 등, 예를 들어: 아디나졸람, 알로바비탈, 알로니미드, 알프라졸람, 아미트립틸린, 아모바비탈, 아목사핀, 아모다피닐, APD-125, 벤타제팜, 벤족타민, 브로티졸람, 부프로피온, 부스프리온, 부타바비탈, 부탈비탈, 카프로모렐린, 카푸리드, 카보클로랄, 클로랄 베타인, 클로랄 수화물, 클로르디아제폭시드, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로페리돈, 클로라제페이트, 클로레테이트, 클로자핀, 코나제팜, 시프라제팜, 데시프라민, 텍스클라몰, 디아제팜, 디클로랄페나존, 디발프로엑스, 디펜하이드라타민, 독세핀, EMD-281014, 에플리반세린, 에스타졸람, 에스조피클론, 에트클로리놀, 에토미데이트, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 플루복사민, 플로옥세틴, 포사제팜, 가복사돌, 글루테티미드, 할라제팜, 하이드록시진, 이부타모렌, 이미프라민, 인디폴론, 리튬, 로라제팜, 로르메타제팜, LY-156735, 마프로틸린, MDL-100907, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바비탈, 메프로바메이트, 메타쿠알론, 메티프릴론, 미다플루르, 미다졸람, 모다피닐, 네파조돈, NGD-2-73, 니소바메이트, 니트라제팜, 노르트립틸린, 옥사제팜, 파라알데하이드, 파록세틴, 펜토바비탈, 페리아핀, 페르페나진, 페넬진, 페노바비탈, 프라제팜, 프로메타진, 프로포폴, 프로트립틸린, 쿠아제팜, 라멜테온, 레클라제팜, 롤레타미드, 세코바비탈, 세르트랄린, 슬프로클론, TAK-375, 테마제팜, 티오리다진, 티아가빈, 트라카졸레이트, 트라닐시프로마인, 트라조돈, 트리아졸람, 트레피팜, 트리세타미드, 트리클로포스, 트리플루오페라진, 트리메토진, 트리미프라민, 울다제팜, 벤라팍신, 잘레플론, 졸라제팜, 조피클론, 졸피뎀, 및 이의 염, 및 이의 조합물 등을 포함하거나 본 발명의 화합물은 광 치료요법 또는 전기 자극과 함께 물리적 방법의 사용과 함께 투여될 수 있다.

[0386] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 항-우울제 또는 항-불안제와 조합하여 사용될 수 있고, 이들은 노레피네프린 재흡수 억제제(3급 아민 트리아이클릭 및 2급 아민 트리아이클릭을 포함하는), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 모노아민 옥시다제의 가역적 억제제(RIMA), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI), 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 길항제, 알파-아드레노수용체 길항제, 뉴로키닌-1 수용체 길항제, 비전형 항-우울제, 벤조디아제핀, 5-HT<sub>1A</sub> 효능제 또는 길항제, 특히 5-HT<sub>1A</sub> 부분 효능제, 및 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 길항제를 포함한다. 특이적 제제는 다음을 포함한다: 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민 및 트리미프라민; 아목사핀, 데시프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린; 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 세르트랄린; 이소카복사지드, 페넬진, 트라닐사이프로민 및 셀레길린; 모클로베미드; 벤라팍신; 아프레피탄트; 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진; 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 및 프라제팜; 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 이프사피론, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0387] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 항-알츠하이머 제제; 베타-세크레타제 억제제; 감마-세크레타제 억제제; 성장-호르몬 분비 촉진제(secretagogues); 재조합 성장 호르몬; HMG-CoA 리덕타제 억제제; NSAID 포함 이부프로펜; 비타민 E; 항-아밀로이드 항체; CB-1 수용체 길항제 또는 CB-1 수용체 역 효능제; 항생제, 예를 들어, 독시사이클린 및 리팜핀; N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제, 예를 들어, 메만틴; 콜린에스테라제 억제제, 예를 들어, 갈란타민, 리바스티그민, 도네페질, 및 타크린; 성장 호르몬 분비 촉진제, 예를 들어, 이부타모렌, 이부타모렌 메실레이트, 및 카프로모렐린; 히스타민 H<sub>3</sub>서브.3 길항제; AMPA 효능제; PDE IV 억제제; GABA<sub>A</sub>서브.A 역 효능제; 또는 신경원 니코틴성 효능제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0388] VI. 제형, 투여 형태 및 투여

[0389] 약제로서 사용되는 경우, 본원에 제공된 화합물 및 염은 약제학적 조성물 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본원에서 또는 다른 곳에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고 국소 또는 전신 치료가 요구되는지의 여부 및 치료받을 영역에 의존하여 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여는 국소 (경피, 상피, 눈을 포함하고 비강내, 질내 및 직장 전달을 포함하는 점막으로), 폐 (예를 들어, 분말 또는 에어로졸의 흡입(inhalation) 또는 통기(insufflation)에 의해, 분무기에 의한 것으로 포함하는; 기관내 또는 비강내), 경구, 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복막내, 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, (예를 들어, 척추강내 또는 심실내, 투여)를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼러스 투여 형태일 수 있거나 예를 들어, 연속 관류 펌프에 의한 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물, 염 및 약제학적 조성물은 비경구 투여를 위해 적합하다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물, 염 및 약제학적 조성물은 정맥내 투여를 위해 적합하다.

[0390] 국소 투여용의 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치제, 연고, 로션, 크림, 젤, 적가제, 좌제, 분무제, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 오일 염기, 증점제 등이 필요하거나 요구될 수 있다.

[0391] 또한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 (예를 들어, 부형제)와 조합된, 활성 성분으로서 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 약제학적 조성물이 제공된다. 본원에 제공된 조성물을 제조하는데 있어서, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합하거나, 부형제로 희석하거나 예를 들어, 캡슐, 사체, 종이 또는 다른 컨테이너 형태로 상기 담체 내 봉입된다. 부형제가 희석제로서 작용하는 경우, 이것은 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 배지로서 작용하는 고체, 반-고체 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사체, 카세트, 엘릭시르, 현탁제, 에멀전, 용제, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중에), 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사가 가능한 용액, 및 멸균 캡키징된 분말 형태일 수 있다.

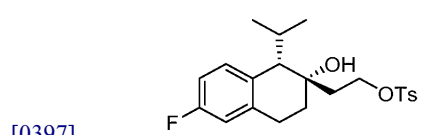
[0392] 적합한 부형제의 일부 예는 제한 없이, 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제형은 추가로 제한없이 윤활제, 예를 들어, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 무기 오일; 습윤화제; 유화제 및 현탁제; 방부제, 예를 들어, 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 향제, 또는 이의 조합물을 포함할 수 있다.

[0393] 활성 화합물은 광범위한 용량 범위 상에서 효과적일 수 있고 일반적으로 약제학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 일반적으로 상기 상황은 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 개별 대상체의 연령, 체중 및 반응, 대상체 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 따라 담당의에 의해 결정되는 것으로 이해될 것이다.

[0394] **실시예**

[0395] 하기 실시예는 예시 목적으로 제공되고, 본 발명의 제한하는 것을 의도하지 않는다.

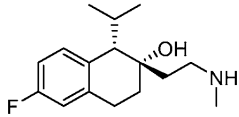
[0396] 중간체 1. 2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트



[0397]

[0398] (1S,2S)-6-플루오로-2-(2-하이드록시에틸)-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (160 g, 627.45 mmol, 1.0 eq.)의 DCM (1600 mL) 중 용액에 트리에틸아민 (132.5 mL, 941.17 mmol, 1.5eq), DMAP (7.66 g, 62.74 mmol) 및 토실 클로라이드 (155.5 g, 815.68 mmol, 1.3 eq.)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (5000 mL)에 흡수시키고(taken up), DCM (1500 mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하여 중간체 1을 투명한 반고체로서 수득하고, 이는 밤새 정치하여 고화되었다. (180 g, 70 %). MS: 424.4 m/z (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

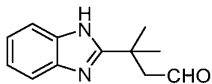
[0399] 중간체 2. (1*S*,2*S*)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-(메틸아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올



[0400]

[0401] 중간체 1 (180 g, 443.34 mmol) 및 메틸아민 2M의 MeOH (900 mL) 중 혼합물을 40°C에서 12 h 동안 오토클레이브(autoclave)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수 (4000 mL)에 흡수시켜 고체 침전물을 제공하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 중간체 2 (115 g, 97%)를 수득하였다. MS: 266.3 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0402] 중간체 3. 3-(1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부탄알



[0403]

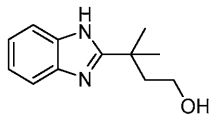
[0404] 단계 1. 3,3-디메틸다하이드로푸란-2(3*H*)-온



[0405]

[0406] 디하이드로푸란-2(3*H*)-온 (2.0 g, 0.023 mol, 1.0 eq.)의 무수 THF 중 용액에 나트륨 하이드라이드 (3.34 g, 0.069 mol, 3.0 eq.)를 분획으로 0°C에서 첨가하고, 30 min 동안 환류하였다. 반응 혼합물에 MeI (11.5 g, 0.081 mol, 3.5 eq.)를 서서히 1 h 동안 환류하에 첨가하였다. 2 h 후 반응 혼합물을 Et<sub>2</sub>O로 희석하고, 1*N* HCl로 산성화시키고, 밤새 교반하였다. 유기 층을 분리시키고, 감압하에 농축하였다. 조 물질 (350 mg)을 어떠한 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0407] 단계 2. 3-(1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부탄-1-올



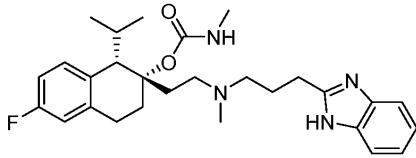
[0408]

[0409] 단계 1로부터의 조 혼합물 (5.0 g, 0.046 mol, 1.0 eq.) 및 *o*-페닐렌디아민 (10.5 g, 0.92 mol, 2 eq.)을 플라스크에 넣고, 25 mL 5.5*M* HCl을 rt에서 첨가하고, 이어서, 12 h 동안 90°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 아세톤으로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 중화시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 유기 층을 감압하에 농축시키고, 실리카 겔 230-400 메쉬 상 플래쉬 컬럼으로 정제하여 3-(1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부탄-1-올 (1.5 g, 17%)을 회색 고체로서 수득하였다. MS: 205.0 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0410] 단계 3. 3-(1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부탄알

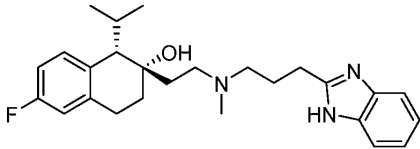
[0411] 3-(1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부탄-1-올 (1 g, 0.005 mol, 1 eq.)의 DCM (20 mL) 중 용액에 데스 마르틴 페리오딘 (Dess Martin Periodinone) (3.1 g, 0.007 mmol, 1.5 eq.)을 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 rt로 가온시키고, rt에서 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 매쓰(mass)를 NaHCO<sub>3</sub>의 포화 용액으로 쉐킷하고, DCM (100 mL×2)으로 추출하였다. 합한 유기물을 수집하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 건조증발시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH를 사용하는 실리카 겔 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 3 (0.84 g, 84.84%)을 회색 고체로서 수득하였다. MS: 203.2 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0412] 실시예 1. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트



[0413]

[0414] 단계 1. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올



[0415]

[0416] 미베프라딜 (2 g, 4.04 mmol, 1.0 eq.), EtOH (20 mL 10 vol.) 및 1N NaOH 20 mL (10vol)의 혼합물을, 밀봉된 튜브에서 흡수시켰다. 반응 혼합물을 60°C에서 3.4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 물 (20 mL)에 흡수시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 2.6-3% MeOH를 용리액으로서 사용하는 COMBIFLASH® 컬럼 상에서 정제하여 (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (1.2 g, 60%)을 수득하였다. MS: 424.2 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0417] 단계 2. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트

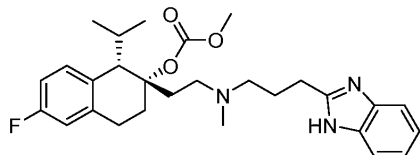
[0418] (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (0.250 g, 0.59 mmol, 1 eq.)의 DCM (2.5 mL) 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.2 mL, 0.70 mmol, 1.2 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.180 g, 0.88 mmol, 1.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 메틸아민 (MeOH 중 33%) (0.11 mL, 0.88 mmol, 1.5 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 이어서, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 2.4-2.8% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (100-200 메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예 1 (0.060 g, 22%)을 수득하였다.

MS: 481.5 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 12.12 (s, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.90 (dd, *J* = 7.2, 18.4 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 3H), 2.14-2.04 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0419]

[0420] 실시예 2. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카보네이트



[0421]

[0422] (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (실시예 1, 단계 1, 0.250 g, 0.59 mmol, 1 eq.)의 톨루엔 중 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.131 g, 0.949 mmol, 2 eq.), 이어서, 메틸 클로로포메이트 (0.084 g, 0.885 mmol, 1.5 eq.)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다.

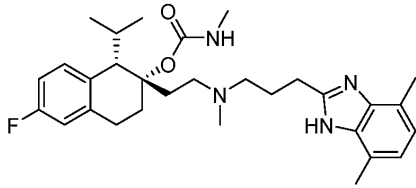
합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 이어서, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 3-3.8% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (100-200 메쉬) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예 2 (0.060 g, 21%)를 수득하였다.

MS: 482.5 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.46 (dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 6.85 (td, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.01-2.70 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.15-1.88 (m, 6H), 1.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0423]

실시예 3. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트

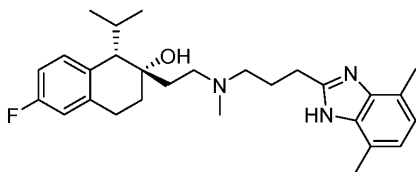
[0424]



[0425]

단계 1. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올

[0426]



[0427]

중간체 1 (0.5 g, 1.23 mmol, 1.0 eq.) 및 3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-*N*-메틸프로판-1-아민 (0.320 g 1.476 mmol, 1.2 eq.)의 트리에틸아민 (25 mL) 용액을 80°C에서 24 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, DCM (20 mL × 3)에서 추출하였다. 합한 유기물을 수집하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건조증발시켰다. 조 화합물을 DCM 중 3-4% MeOH를 용리액으로서 사용하는 COMBIFLASH® 컬럼 상에서 정제하여 (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (0.300g, 54%)을 수득하였다. MS: 452.5 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0428]

단계 2. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트

[0429]

(1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (0.2 g, 0.44 mmol, 1 eq.)의 DCM (2 mL) 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.1 mL, 0.88 mmol, 2.0 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.133g, 0.66 mmol, 1.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 메틸아민 (MeOH 중 33%) (2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건조증발시켰다. 조 화합물을 DCM 중 2.6-3% MeOH를 용리액으로서 사용하는 COMBIFLASH® 컬럼 상에서 정제하여 실시예 3 (0.060 g, 54%)을 수득하였다.

[0430]

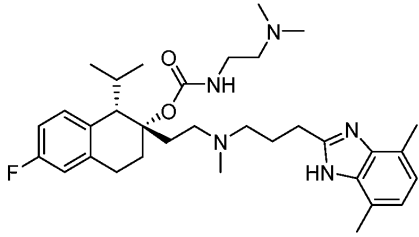
MS: 509.5 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 6.99 (dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 5H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0431]

실시예 4. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-

[0432]

1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디메틸아미노)에틸)카바메이트



[0433]

[0434]

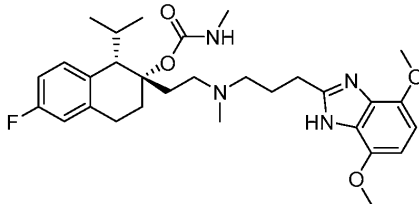
(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (실시예 3, 단계 1, 0.100 g, 0.222 mmol, 1 eq.)의 DCM (1 mL) 중 0°C에서의 용액에 DIPEA (0.2 mL, 1.108 mmol, 5 eq.) 및 4-니트로페닐칼로로포메이트 (0.111 g, 0.554 mmol, 2.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, N,N-디메틸에틸아민 (0.024 g 0.333 mmol, 1.5 eq.)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조 화합물을 DCM 중 20% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (230-400 메쉬) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예 4 (0.012 g, 10%)를 수득하였다.

MS: 566.76 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.00 (dd, *J* = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.82 (td, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.94-2.53 (m, 6H), 2.49 (s, 6H), 2.46-2.29 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0435]

[0436]

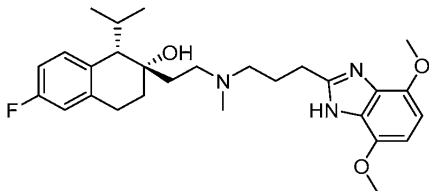
실시예 5. (1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트



[0437]

[0438]

단계 1. (1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올



[0439]

[0440]

표제 화합물을 실시예 3과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 중간체 1 (0.6 g, 1.41 mmol, 1.0 eq.)의 트리에틸아민 (5 mL) 중 용액에 화합물 3-(4,7-디메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-메틸프로판-1-아민 (0.4 g, 1.69 mmol, 1.2 eq.)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 12 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 수득한 잔류물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 이어서, 용매를 감압하에 증발시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 알콜 (0.6 g, 84.05%)을 무색 액체로서 수득하였다. MS: 484.5 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0441]

단계 2. (1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트

[0442]

단계 1로부터의 알콜 (0.3 g, 0.62 mmol, 1.0 eq.)을 무수 DCM (5 mL)에 용해시키고, 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.12 g, 1.24 mmol, 2.0 eq.), 이어서, DIPEA (0.5 mL, 2.5 eq.)를 0°C에서 첨가하고, 수득한 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 다음에, MeOH 중 메틸아민 (2 mL, 2.0 eq.)을 반응 혼합물에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt로 가온시키고, 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (60 mL×2)로 추출하였다. 합한 유기물을 수집하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건조증발시켰다. 조 잔류물을 Prep HPLC로 정제하여 순수한 실시예 5 (0.052 g, 15%)를 백색 고체로서 수득하였다.

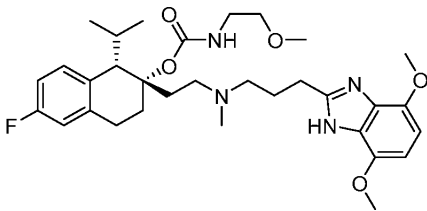
MS: 541.5

*m/z* (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.03-7.00 (m, 1H), 7.84-6.74 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 3.39 (s, 1H), 2.96-2.71 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.59-2.46 (m, 3H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0443]

[0444]

실시예 6. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-메톡시에틸)카바메이트



[0445]

[0446]

(1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (실시예 5, 단계 1, 0.3 g, 0.62 mmol, 1.0 eq.)을 무수 DCM (2.5 mL)에 용해시키고, 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.27 g, 1.24 mmol, 2.0 eq.), 이어서, DIPEA (0.22 mL, 2.0 eq.)를 0°C에서 첨가하고, 2 h 동안 교반하였다. 다음에, DCM 중 메톡시에틸아민 (2 mL, 2.0 eq.)을 반응 혼합물에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt로 가온시키고, 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 수집하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건조증발시켰다. 조 잔류물을 Prep HPLC로 정제하여 순수한 실시예 6 (0.07 g, 20.87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

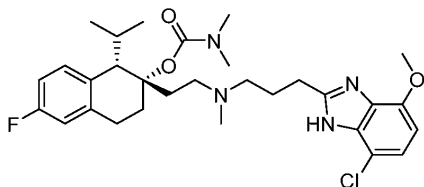
MS: 585.6 *m/z* (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.00 (dd, *J* =

6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.42-3.38 (m, 3H), 3.34-3.32 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 3H), 2.26-2.18 (m, 4H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0447]

[0448]

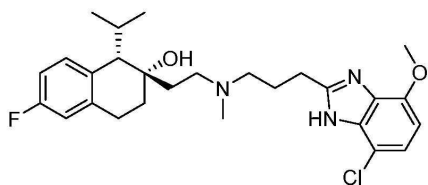
실시예 7. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(7-클로로-4-메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트



[0449]

[0450]

단계 1. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(7-클로로-4-메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일



[0451]

[0452]

표제 화합물을 실시예 3과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 중간체 1 (0.5 g, 1.23 mmol, 1.0 eq.) 및 3-(7-클로로-4-메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-*N*-메틸프로판-1-아민 (0.374 g 1.48 mmol, 1.2 eq.)의 트리에틸아민 (2.5 mL) 및 MeCN (2.5 mL) 중 용액을 60°C에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 켄칭하고, DCM (25 mL × 3)에서 추출하였다. 합한 유기물을 수집하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건조증발시켰다. 조 화합물을 DCM 중 4-5% MeOH를 용리액으로서 사용하는 COMBIFLASH® 컬럼 상에서 정제하여 알콜 (0.25g 42%)을 수득하였다. MS: 488.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>

[0453]

단계 2. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(7-클로로-4-메톡시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트

[0454]

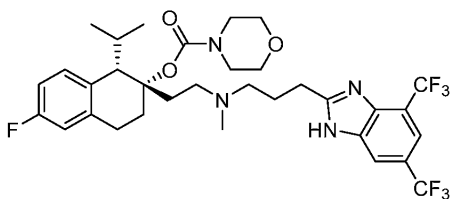
단계 1로부터의 알콜 생성물 (0.250 g, 0.513 mmol, 1 eq.)의 DCM 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.3 mL, 2.56 mmol, 5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.330 g, 1.79 mmol, 3.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, MeOH 중 *N,N*-디메틸아민 (2.5 mL, 10 vol.)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, DCM (3 x 20 mL)로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 3-4% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (100-200 메쉬) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예 7 (0.050 g, 18%)을 수득하였다.

MS: 559.7 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 2.98-2.86 (m, 10H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.45-2.23 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.18-1.76 (m, 6H), 1.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0455]

[0456]

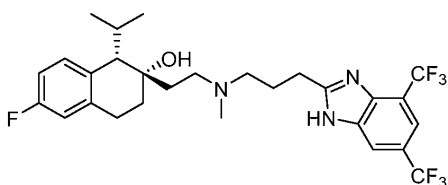
실시예 8. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트



[0457]

[0458]

단계 1. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일



[0459]

[0460]

표제 화합물을 실시예 3과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 중간체 1 (0.2 g, 0.492 mmol, 1.0 eq.) 및 3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-*N*-메틸프로판-1-아민 (0.147 g 0.563 mmol, 1.2 eq.)의 트리에틸아민 (1 mL) 및 MeCN (2 mL) 중 용액을 60°C에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, DCM (20 mL × 3)에서 추출하였다. 합한 유기물을 수집하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건조증발시켰다. 조 화합물을 DCM 중 4-5% MeOH를 용리액으로서 사용하는 COMBIFLASH® 컬럼

상에서 정제하여 표제 알콜 (0.1g 36%)을 수득하였다. MS: 560.3  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>.

[0461] 단계 2. (1S,2S)-2-(2-((3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트

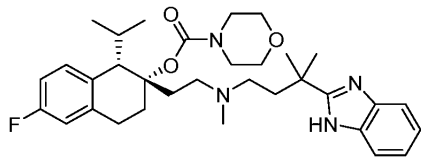
[0462] 단계 1로부터의 알콜 생성물 (0.075 g, 0.134 mmol, 1 eq.)의 DCM 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.1 mL, 0.67 mmol, 5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.067 g, 0.335 mmol, 2.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 모르폴린 (0.06 mL, 0.067 mmol, 5 eq.)을 첨가하고, 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 이어서, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 10% MeOH를 이동상으로 사용하는 분취용(preparative) TLC로 정제하여 실시예 8 (0.025 g, 25%)을 수득하였다.

MS: 673.4  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>; 1H

NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 6.0, 7.6 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (bs, 1H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (bs, 1H), 2.12-2.05 (m, 5H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

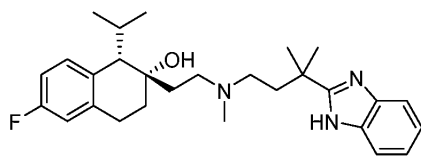
[0463]

[0464] 실시예 9. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트



[0465]

[0466] 단계 1. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일



[0467]

[0468] 표제 화합물을 실시예 3과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 중간체 2 (0.365 g, 1.8 mmol, 1.2 eq.) 및 중간체 3 (0.4 g, 1.51 mmol, 1.0 eq.)의 DCM 중 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (STAB, 1.01 g, 4.53 mmol, 3.0 eq.)를 분획으로 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, DCM으로 희석시킨다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 수득한 잔류물을 DCM/MeOH를 사용하는 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 반응 혼합물을 rt로 가온시키고, 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석시키고, 물 (40 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건조증발시켰다. 조 물질을 DCM/MeOH를 용리액으로서 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 알콜 (0.42 g, 47%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS: 452.4  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>.

[0469] 단계 2. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트

[0470] 단계 1로부터의 알콜 생성물 (0.28 g, 0.620 mmol, 1 eq.)의 DCM 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.4 mL, 2.172 mmol, 3.5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.310 g, 1.55 mmol, 2.5 eq.)를 첨가하였다. 수득한 용액을 3 h 동안 rt에서 교반하고, 모르폴린 (0.002 mL, 2.172 mmol, 3.5 eq.)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 7-8 % MeOH를 용리액으로서 사용하는 콤비플래쉬 (Combiflash) 크로마토그래피로 정제하여 순수한 실시예 9 (10 mg, 3%)를 수득하였다.

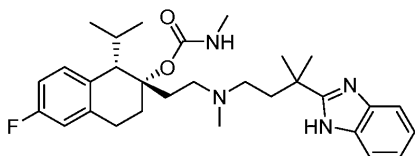
MS: 565.86  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.68 (d,  $J$  = 7.6

Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 3H), 6.98 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 4H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.21 (bs, 2H), 3.10-2.70 (m, 5H), 2.54 (m, 6H), 2.39-1.92 (m, 4H), 1.73-1.47 (m, 11H), 1.30 (s, 6H), 1.15-1.06 (m, 3H), 0.45-0.40 (m, 3H).

[0471]

[0472]

실시예 10. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 메틸카바메이트



[0473]

[0474]

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (실시예 9, 단계 1, 0.3 g, 0.665 mmol, 1 eq.)의 DCM 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.4 mL, 2.328 mmol, 3.5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.334 g, 1.662 mmol, 2.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, MeOH 중 메틸 아민 (10 vol.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt으로 가져오고, 6 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, DCM (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 7-8% MeOH를 용리액으로서 사용하는 콤비플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 실시예 10을 수득하였다.

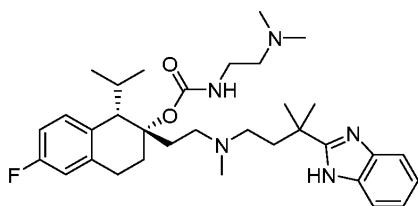
MS: 509.8  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):

$\delta$  7.48 (dd,  $J$  = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J$  = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 6.99 (dd,  $J$  = 6.0, 8.0 Hz, 1H), 6.82 (td,  $J$  = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 2.93-2.70 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35-1.77 (m, 7H), 1.47 (s, 6H), 1.09 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.41 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

[0475]

[0476]

실시예 11. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디메틸아미노)에틸)카바메이트



[0477]

[0478]

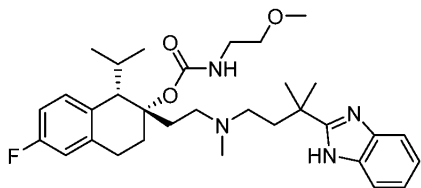
(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (실시예 9, 단계 1, 0.120 g, 0.266 mmol, 1 eq.)의 DCM (1.2 ml) 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.1 mL, 0.532 mmol, 2 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.160 g, 0.798 mmol, 3 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-디메틸에탄-1,2-디아민 (0.93 g, 1.064 mmol, 4 eq.)을 첨가하고, 9 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하고, 조 화합물을 DCM 중 3-3.4% MeOH를 용리액으로서 사용하는 COMBIFLASH®로 정제하여 실시예 11 (0.050 g, 34 %)을 수득하였다.

MS: 566.3  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.52 (dd,  $J$

= 3.2, 5.6 Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J$  = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 6.98 (dd,  $J$  = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.93-2.48 (m, 3H), 2.41 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 2.23-1.89 (m, 16H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.09 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.41 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

[0479]

[0480] 실시예 12. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-메톡시에틸)카바메이트



[0481]

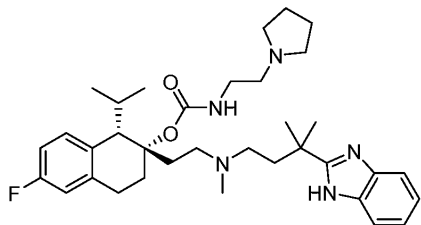
[0482] (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (실시예 9, 단계 1, 0.4 g, 0.88 mmol, 1.0 eq.)의 DCM 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.5 mL 3.10 mmol 3.5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.445 g 2.21 mmol, 2.5 eq.)를 첨가하였다. 용액을 3 h 동안 교반하고, 이어서, 2-메톡시에틸아민을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (3 X 20mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 2.6-3% MeOH를 용리액으로서 사용하는 콤비플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 실시예 12 (50 mg, 10%)를 수득하였다.

MS: 553.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.48 (dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.42-3.23 (m, 7H), 2.6-3.0 (m, 6H), 2.44 (bs, 3H), 2.4-2.0 (m, 6H), 1.49-1.46 (m, 9H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0483]

[0484] 실시예 13. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(피롤리딘-1-일)에틸)카바메이트



[0485]

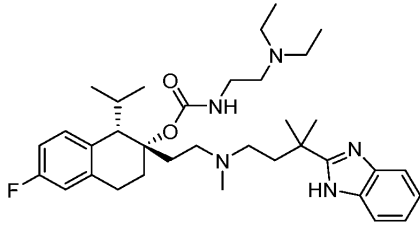
[0486] (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (실시예 9, 단계 1, 0.080 g, 0.177 mmol, 1 eq.)의 DCM 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.2 mL, 0.88 mmol, 5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (2.0g, 0.443 mmol, 2.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 2 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 2-(피롤리딘-1-일)에탄-1-아민 (0.040 g, 0.443 mmol, 2.5 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 2 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 이어서, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 10% MeOH를 이동상으로 사용하는 분취용 TLC로 정제하여 실시예 13 (0.020 g, 19 %)를 수득하였다.

MS: 592.4 *m/z*

(M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.50 (dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 6.99 (dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.77-66 (m, 6H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-1.92 (m, 4H), 1.83 (bs, 4H), 1.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0487]

[0488] 실시예 14. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (2-(디에틸아미노)에틸)카바메이트



[0489]

[0490]

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (실시예 9, 단계 1, 0.060 g, 0.133 mmol, 1 eq.)의 DCM 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.1 mL, 0.66 mmol, 5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (2.0g, 0.332 mmol, 2.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 2 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-디에틸에탄-1,2-디아민 (0.040 g, 0.332 mmol, 2.5 eq.)을 첨가하고, 2 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 이어서, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 10% MeOH를 이동상으로 사용하는 분취용 TLC로 정제하여 실시예 14 (0.025 g, 32 %)를 수득하였다.

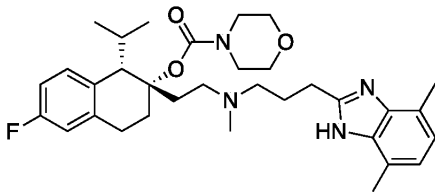
MS: 594.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz,

CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.49 (dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.74-67 (m, 7H), 2.46 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.09 (bs, 9H), 0.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0491]

[0492]

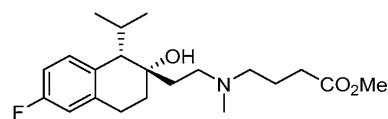
실시예 15. (1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트



[0493]

[0494]

단계 1. 메틸 4-((2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부타노에이트



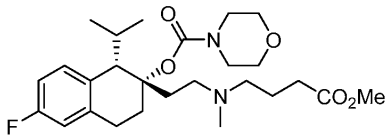
[0495]

[0496]

(1S,2S)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-(메틸아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (11.5 g, 43.39 mmol, 1 eq.)의 MeCN (230 mL) 및 트리에틸아민 (26.3 mL, 216.98 mmol, 5 eq.)의 혼합물 중 용액에 메틸-4-부티레이트 (9.20 g, 52.07 mmol, 1.2 eq.) 및 KI (3.6 g, 21.69 mmol 0.5 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 12 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 2.1-2.5% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (230-400 메쉬) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-((2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부타노에이트 (12.0 g, 75 %)를 수득하였다. MS: 366.2 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>

[0497]

단계 2. (1S,2S)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트



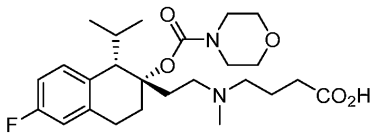
[0498]

[0499]

메틸 4-((2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부타노에이트 (11.5 g, 31.50 mmol, 1 eq.)의 DCM (115 mL) 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (26.91 mL, 157.53 mmol, 5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (15.83 g, 78.76 mmol, 2.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 모르폴린 (27.52 mL, 315.06 mmol, 10 eq.)을 첨가하고, 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (150 mL)로 희석하고, DCM (2 x 150 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 2.6-3% MeOH를 용리액으로서 사용하는 COMBIFLASH® 컬럼 상에서 정제하여 (1S,2S)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트 (11.0 g, 70 %)를 수득하였다. MS: 479.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>

[0500]

단계 3. 4-((2-((1S,2S)-6-플루오로-1-이소프로필-2-((모르폴린-4-카보닐)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부탄산



[0501]

[0502]

(1S,2S)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트 (11.0 g, 23.01 mmol, 1 eq.)의 THF (55.0 mL) 및 H<sub>2</sub>O (55.0 mL) 중 용액에, LiOH (1.65 g, 69.03 mmol, 3 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산의 포화 용액으로 산성 pH로 희석시키고, 이어서, DCM 중 10% MeOH로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-((2-((1S,2S)-6-플루오로-1-이소프로필-2-((모르폴린-4-카보닐)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부탄산 (9.5 g, 89%)을 수득하였다. MS: 465.7 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0503]

단계 4. (1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트

[0504]

4-((2-((1S,2S)-6-플루오로-1-이소프로필-2-((모르폴린-4-카보닐)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부탄산 (9.5 g, 20.47 mmol, 1 eq.)의 DMF (95.0 mL) 중 0°C에서의 냉각된 용액에, HATU (9.33 g, 24.56 mmol, 1.2 eq.)를 첨가하고, 30 분 동안 0°C에서 N<sub>2</sub> 분위기하에 교반하였다. 1,2-벤젠디아민, 3,6-디메틸 (3.89 g, 28.66 mmol, 1.4 eq.) 및 DIPEA (8.7 mL, 51.18 mmol, 2.5 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt으로 가져오고, 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1 L)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 냉수 (1000 mL x 2)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 아미드 (90 g, 75 %)를 수득하였다. MS: 583.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0505]

상기 조 아미드 (9.0 g, 15.46 mmol, 1 eq.) 및 PPTS (0.778 g, 3.1 mmol, 0.2 eq.)의 톨루엔 (270 mL) 중 혼합물을 딘-스타크(Dean-Stark) 장치 상에서 4 h 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (250 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DCM 중 2.9-3.2% MeOH를 용리액으로서 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예 15 (6.2 g, 71 %)를 수득하였다. MS: 565.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0506]

실시예 15 (6.0 g, 10.61 mmol, 1 eq.)의 DCM (60.0 mL) 중 0°C에서의 혼합물에, (2.54 mL, 12.74 mmol, 1.2 eq.), 디옥산 중 5 molar HCl를 첨가하고, 혼합물을 1 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하여 실시예 15-HCl 염 (6.0 g)을 무색 분말로서 수득하

였다.

MS: 565.4  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.24 (s, 2H),

7.03 (dd,  $J$  = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 3.67-3.38 (m, 9H), 3.28-2.93 (m, 7H), 2.86

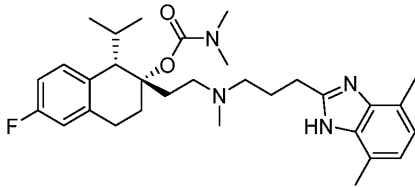
(s, 3H), 2.61-2.55 (m, 7H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.10 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H),

0.44 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

[0507]

[0508]

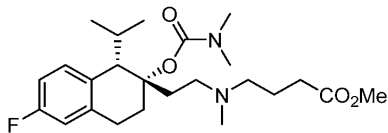
실시예 16. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트



[0509]

[0510]

단계 1. 메틸 4-((2-((1*S*,2*S*)-2-((디메틸카바모일)옥시)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부타노에이트



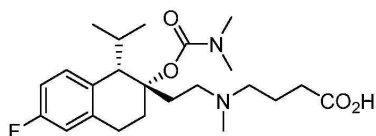
[0511]

[0512]

메틸 4-((2-((1*S*,2*S*)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부타노에이트 (실시예 15, 단계 1, 0.3 g, 0.828 mmol, 1 eq.)의 DCM (3 mL) 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.7 mL, 4.14 mmol, 5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.416 g, 2.07 mmol, 2.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, MeOH 중 디메틸 아민 (3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 4-5% MeOH를 용리액으로서 사용하는 콤피플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-((2-((1*S*,2*S*)-2-((디메틸카바모일)옥시)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부타노에이트 (0.190 g, 53%)를 수득하였다. MS: 437.7  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>

[0513]

단계 2. 4-((2-((1*S*,2*S*)-2-((디메틸카바모일)옥시)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부탄산



[0514]

[0515]

메틸 4-((2-((1*S*,2*S*)-2-((디메틸카바모일)옥시)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부타노에이트 (0.180 g, 0.412 mmol, 1 eq.)의 THF (1 mL) 및 H<sub>2</sub>O (1 mL) 중 용액에, LiOH (0.052 g, 1.23 mmol, 3 eq.)를 첨가하고, 혼합물을 2 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산의 포화 용액으로 산성 pH로 희석하고, DCM 중 10% MeOH로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-((2-((1*S*,2*S*)-2-((디메틸카바모일)옥시)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부탄산 (0.140 g, 80%)을 수득하였다. MS: 421.6  $m/z$  (M-H)<sup>-</sup>.

[0516]

단계 3. (1*S*,2*S*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 디메틸카바메이트

[0517] 4-((2-((1S,2S)-2-((디메틸카바모일)옥시)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부탄산 (0.130 g, 0.307 mmol, 1 eq.)의 DMF (1.5 mL) 중 0°C에서의 냉각된 용액에, HATU (0.140 g, 0.368 mmol, 1.2 eq.)를 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 0°C에서 N<sub>2</sub> 분위기하에 교반하였다. 1,2-벤젠디아민, 3,6-디메틸 (0.062 g, 0.460 mmol, 1.5 eq.) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.07 mmol, 3.5 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt로 가져오고, 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 아미드 (0.070 g, 42%)를 수득하였다. MS: 541.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

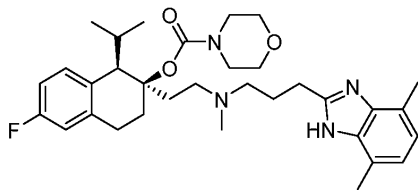
[0518] 상기 조 아미드 (0.070, 0.129 mmol, 1 eq.) 및 p-톨루엔설포산 (PTSA, 0.016 g, 0.064 mmol, 0.5 eq.)의 톨루엔 (30 mL) 중 혼합물을 환류에서 딘-스타크 장치 상에서 4 h 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (15 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DCM 중 4-6% MeOH를 용리액으로서 사용하는 콤비플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 실시예 16 (0.015 mg, 22%)을 수득하였다.

MS: 523.2 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR:

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.00 (dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.95-2.59 (m, 11H), 2.49-2.46 (m, 8H), 2.30-1.96 (m, 9H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

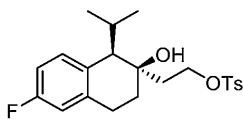
[0519]

[0520] 실시예 17. (1*R*,2*R*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트



[0521]

[0522] 단계 1. 2-((1*R*,2*R*)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트

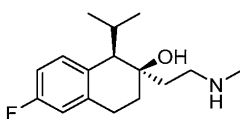


[0523]

[0524] (1*R*,2*R*)-6-플루오로-2-(2-하이드록시에틸)-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (2 g, 7.93 mmol, 1.0eq)의 DCM (20 mL) 중 용액에 토실 클로라이드 (2.0g, 11.11 mmol, 1.4 eq.) 및 트리에틸아민 (1.6 mL, 11.11 mmol, 1.4 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 24 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 50% 에틸 아세테이트/헥산을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (230-400 메쉬) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-((1*R*,2*R*)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트를 투명한 반고체 (1.4 g, 44%)로서 수득하였다.

[0525]

단계 2. (1*R*,2*R*)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-(메틸아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올



[0526]

[0527] 2-((1*R*,2*R*)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1g, 2.46 mmol) 및 MeOH 중 메틸아민 2M (10 mL) 혼합물을 40°C에서 밀봉된 튜브에서 12 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 빙냉수 (50 mL)에 첨가하고, 고체 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압하

에 건조시켜 (1*R*,2*R*)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-(메틸아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (630 mg, 97%)을 수득하였다. MS: 266.5 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0528] 단계 3. 메틸 4-((2-((1*R*,2*R*)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부타노에이트

[0529] 

[0530] (1*R*,2*R*)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-(메틸아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (1 g, 3.77 mmol, 1 eq.)의 MeCN (3 mL) 및 트리에틸아민 (4 mL, 18.06 mmol, 5 eq.)의 혼합물 중 용액에 4-브로모부탄산 메틸 에스테르 (0.615 g, 4.52 mmol, 1.2 eq.) 및 KI (0.313 g, 1.88 mmol 0.5 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 2.2-2.6% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (230-400 메쉬) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-((2-((1*R*,2*R*)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부타노에이트 (0.800 g, 56 %)를 수득하였다. MS: 366.4

[0531] 단계 4. (1*R*,2*R*)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트

[0532] 

[0533] 메틸 4-((2-((1*R*,2*R*)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부타노에이트 (0.450 g, 1.23 mmol, 1 eq.)의 DCM 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.1 mL, 6.16 mmol, 5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.619 g, 3.08 mmol, 2.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt 으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 모르폴린 (1.1 mL, 12.32 mmol, 10 eq.)을 첨가하고, 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 2.6-3% MeOH를 용리액으로서 사용하는 COMBIFLASH® 크로마토그래피로 정제하여 (1*R*,2*R*)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트 (0.451 g, 70 %)를 수득하였다. MS: 479.4

[0534] 단계 5. 4-((2-((1*R*,2*R*)-6-플루오로-1-이소프로필-2-((모르폴린-4-카보닐)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부탄산

[0535] 

[0536] (1*R*,2*R*)-6-플루오로-1-이소프로필-2-(2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트 (0.415 g, 0.86 mmol, 1 eq.)의 THF (3 mL) 및 H<sub>2</sub>O (3 mL) 중 용액에, LiOH (0.159 g, 2.60 mmol, 3 eq.)를 첨가하고, 2 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산의 포화 용액으로 산성 pH로 희석하고, 이어서, DCM 중 10% MeOH로 추출하였다. 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-((2-((1*R*,2*R*)-6-플루오로-1-이소프로필-2-((모르폴린-4-카보닐)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부탄산 (0.360 g, 89%)을 수득하였다. MS: 465.2 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0537] 단계 6. (1*R*,2*R*)-2-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이

소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트

[0538] 4-((2-((1*R*,2*R*)-6-플루오로-1-이소프로필-2-((모르폴린-4-카보닐)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)부탄산 (0.360 g, 0.77 mmol, 1 eq.)의 DMF (3.6 mL) 중 0°C에서의 냉각된 용액에, HATU (0.442 g, 0.92 mmol, 1.2 eq.)를 첨가하고, 30 분 동안 0°C에서 N<sub>2</sub> 분위기하에 교반하였다. 1,2-벤젠디아민, 3,6-디메틸 (0.147 g, 1.08 mmol, 1.4 eq.) 및 DIPEA (0.4 mL, 1.93 mmol, 2.5 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt으로 가져오고, 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 아미드 (0.330 g, 73 %)를 수득하였다. MS: 583.4*m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

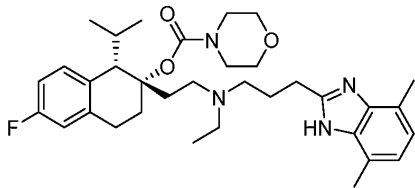
[0539] 상기 조 아미드 (0.330 g, 0.56 mmol, 1 eq.) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (PPTS, 0.071 g, 0.28 mmol, 0.5 eq.)의 톨루엔 (16 mL) 중 혼합물을 환류에서 단-스타크 장치 상에서 4 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (25 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DCM 중 2.9-3.2% MeOH를 용리액으로서 사용하는 콤비플래쉬 컬럼 상에서 정제하여 실시예 17 (0.100 g, 32%)을 수득하였다.

MS: 565.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

δ: 7.29 (s, 2H), 7.03 (bs, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 3.67-2.78 (m, 16H), 2.61 (s, 6H), 2.37 (bs, 2H), 2.16-1.99 (m, 4H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

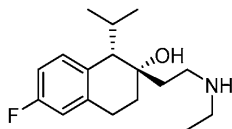
[0540]

[0541] 실시예 18. (1*S*,2*S*)-2-(2-((4-((2-아미노-3,6-디메틸페닐)아미노)-4-옥소부틸)(에틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트



[0542]

[0543] 단계 1. (1*S*,2*S*)-2-(2-(에틸아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일



[0544]

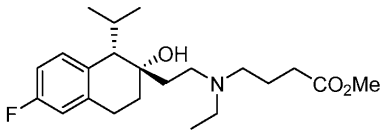
[0545] 중간체 1 (1 g, 2.46 mmol) 및 에틸아민 (2M)의 MeOH (10 mL) 중 혼합물을 40°C에서 밀봉된 튜브에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수 (50 mL)로 첨가하고, 고체 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 (1*S*,2*S*)-2-(2-(에틸아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 (618 mg, 90%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.01 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz,

1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 2.85 (dd, *J* = 6.4, 18.0 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 3H), 2.5-2.33 (m, 4H) 1.89-1.74 (m, 2H), 1.62 (dd, *J* = 8.0, 13.6 Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0546]

[0547] 단계 2. 메틸 4-(에틸(2-((1*S*,2*S*)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)아미노)부타노에이트



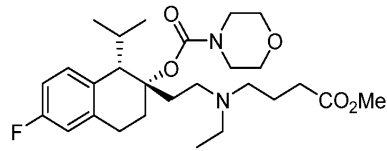
[0548]

[0549]

(1S,2S)-2-(2-(에틸아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (1.4g, 5.01 mmol, 1 eq.)의 MeCN (3 mL) 및 트리에틸아민 (4 mL, 25.08 mmol, 5 eq.)의 혼합물 중 용액에 4-브로모메틸부티레이트 (1.09 g, 6.02 mmol, 1.2 eq.) 및 KI (0.416 g, 2.50 mmol 0.5 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 12 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 2.2-2.6% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (230-400 메쉬) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-(에틸(2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)아미노)부타노에이트 (1.2 g, 63%)를 수득하였다. MS: 380.2 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>

[0550]

단계 3. (1S,2S)-2-(2-(에틸(4-메톡시-4-옥소부틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트



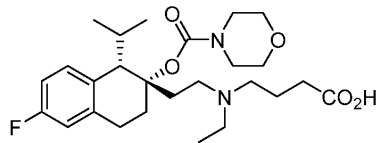
[0551]

[0552]

메틸 4-(에틸(2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)아미노)부타노에이트 (0.5 g, 1.31 mmol, 1 eq.)의 DCM 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.5 mL, 4.61 mmol, 3.5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (2.0g, 3.29 mmol, 2.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 모르폴린 (0.1 mL, 13.1 mmol, 10 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 농축하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조 화합물을 DCM 중 2.6-3% MeOH를 용리액으로서 사용하는 콰리플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-(2-(에틸(4-메톡시-4-옥소부틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트 (0.35 g, 54%)를 수득하였다. MS: 493.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>

[0553]

단계 4. 4-(에틸(2-((1S,2S)-6-플루오로-1-이소프로필-2-((모르폴린-4-카보닐)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)아미노)부탄산



[0554]

[0555]

(1S,2S)-2-(2-(에틸(4-메톡시-4-옥소부틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트 (0.59 g, 1.19 mmol, 1 eq.)의 THF (3 mL) 및 H<sub>2</sub>O (3 mL) 중 용액에, LiOH (0.151 g, 3.59 mmol, 3 eq.)를 첨가하고, 2 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산의 포화 용액으로 산성 pH로 희석하고, 이어서, DCM 중 10% MeOH로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-(에틸(2-((1S,2S)-6-플루오로-1-이소프로필-2-((모르폴린-4-카보닐)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)아미노)부탄산 (0.57 g, 99%)을 수득하였다. MS: 479.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>

[0556]

단계 5. (1S,2S)-2-(2-((4-((2-아미노-3,6-디메틸페닐)아미노)-4-옥소부틸)(에틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트

[0557]

4-(에틸(2-((1S,2S)-6-플루오로-1-이소프로필-2-((모르폴린-4-카보닐)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)아미노)부탄산 (0.570 g, 1.19 mmol, 1 eq.)의 DMF (5.7 mL) 중 0°C에서의 냉각된 용액에, HATU

(0.543 g, 1.43 mmol, 1.2 eq.)를 첨가하고, 30 분 동안 0°C에서 N<sub>2</sub> 분위기하에 교반하였다. 1,2-벤젠디아민, 3,6-디메틸 (0.243 g, 1.78 mmol, 1.5 eq.) 및 DIPEA (0.7 mL, 4.17 mmol, 3.5 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt로 가져오고, 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 아미드 (0.57 g, 80%)를 수득하였다. MS: 598.07 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

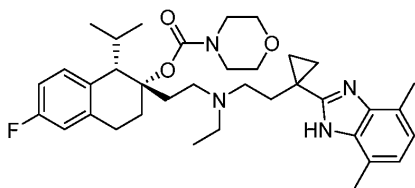
[0558] 상기 조 아미드 (0.570, 0.95 mmol, 1 eq.) 및 PTSA (0.024 g, 0.095 mmol, 0.1 eq.)의 톨루엔 (30 mL) 중 혼합물에 환류에서 딘-스타크 장치 상에서 4 h 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (25 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DCM 중 2.9-3.2% MeOH를 용리액으로서 사용하는 콤비플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 화합물 실시예 18 (65 mg, 12%)을 수득하였다.

MS: 579.5 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 6.98

(dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.80 (td, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.6-3.4 (m, 8H), 2.94-2.87 (m, 3H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 10H), 2.28-1.95 (m, 6H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

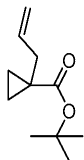
[0559]

[0560] 실시예 19. (1*S*,2*S*)-2-(2-((2-(1-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)사이클로프로필)에틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트



[0561]

[0562] 단계 1. 3급-부틸 1-알릴사이클로프로판-1-카복실레이트



[0563]

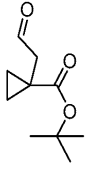
[0564] DIPEA (4.1 mL, 29.57 mmol, 2.1eq)의 THF (25 mL) 중 냉각된 용액 (-40°C)에, n-BuLi (헥산 중 2.5M, 11.2 mL, 28.36 mmol, 2 eq.)를 적가하고, 이어서, 혼합물을 0.5 hr 동안 교반하고, 이어서, -78°C로 냉각하였다. 다음에, 3급-부틸 사이클로프로판카복실레이트 (2 g, 14.08 mmol, 1 eq.)의 THF (5 mL) 중 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 4 h에서 -78°C에서 교반하였다. 1-프로펜, 3-브로모- (3.6 mL 42.25 mmol, 3 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2 h 동안 -78°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 3급-부틸 1-알릴사이클로프로판-1-카복실레이트 (1.5 g, 58 %)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR:

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.92-5.81 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (dd, *J* = 4.0, 3.2 Hz, 2H), 0.67 (dd, 4.0, 2.8 Hz, 2H).

[0565]

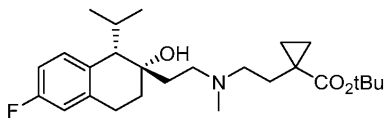
[0566] 단계 2. 3급-부틸 1-(2-옥소에틸)사이클로프로판-1-카복실레이트



[0567]

[0568] 3급-부틸 1-알릴사이클로프로판-1-카복실레이트 (1 g, 5.49 mmol, 1 eq.)의 DCM (12 mL) 중 용액에, O<sub>3</sub> 가스를 -78°C에서, 청색이 나타나고 일정하게 유지될 때까지, 첨가하였다. 다음에, N<sub>2</sub> 가스를 청색이 사라질 때까지 반응 혼합물에 첨가하고, 용액은 무색이 되고, 이어서, 디메틸 설파이드 (DMS, 1.14 g, 5.49 mmol, 3.68 eq.) 및 트리에틸아민 (1.8 mL, 5.36 mmol, 10 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 1 h 동안 rt에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 합한 유기 층을 반 용적으로 농축시키고, 다음 단계에서 어떠한 추가 정제 없이 사용하였다.

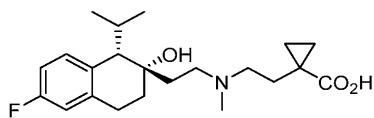
[0569] 단계 3. 3급-부틸 1-(2-((2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)에틸)사이클로프로판-1-카복실레이트



[0570]

[0571] 중간체 2 (0.700 g, 2.73 mmol, 1 eq.)의 MeOH 및 촉매적 AcOH 중 용액에 단계 2로부터의 3급-부틸 1-(2-옥소에틸)사이클로프로판-1-카복실레이트의 DCM 중 용액을 첨가하고, 1 h 동안 rt에서 교반하였다. 이어서, NaBH<sub>3</sub>CN (0.508 g, 8.20 mmol, 3.0 eq.)을 분획으로 0°C에서 30 min 동안 첨가하고, 수득한 혼합물을 추가 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)로 킨칭하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 2.4-2.8% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (60-120 메쉬) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 1-(2-((2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)에틸)사이클로프로판-1-카복실레이트 (0.650 g, 56%)를 수득하였다. MS: 434.4 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

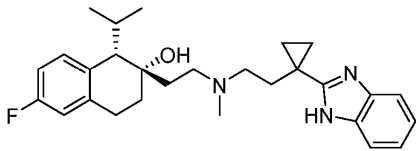
[0572] 단계 4. 1-(2-((2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)에틸)사이클로프로판-1-카복실산



[0573]

[0574] 3급-부틸 1-(2-((2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)에틸)사이클로프로판-1-카복실레이트 (0.630 g, 1.50 mmol, 1 eq.)의 디옥산 중 4M HCl(7 mL) 중 용액을 2 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 희석하고, DCM으로 세척하고, 수성 층을 시트르산으로 pH 6까지 산성화시키고, DCM 중 10% MeOH로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(2-((2-((1S,2S)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)에틸)사이클로프로판-1-카복실산 (0.450 g, 72%)을 수득하였다. MS: 378.2 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

[0575] 단계 5. (1S,2S)-2-(2-((2-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)사이클로프로필)에틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올



[0576]

[0577]

1-(2-((2-((1*S*,2*S*)-6-플루오로-2-하이드록시-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)에틸)(메틸)아미노)에틸)사이클로프로판-1-카복실산 (0.450 g, 1.19 mmol, 1eq)의 DMF (3 mL) 및 피리딘 (3 mL) 중 rt에서의 용액에, 카보닐디이미다졸 (CDI, 290.05 g, 1.79 mmol, 1.2 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 2 h 동안 45°C에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 rt로 냉각하고, *o*-페닐디아민 (0.130 g, 1.19 mmol, 1 eq.)을 첨가하고, 반응 혼합물을 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 아마이드 (0.350 g, 66 %)를 수득하였다. MS: 468.3 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0578]

상기 조 아마이드 (0.350 g, 7.79 mmol, 1 eq.) 및 PPTS (0.094 g, 3.74 mmol, 0.5 eq.)의 톨루엔 (17.5 mL) 중 용액을 딥 스타크 상에서 4 h 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (25 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DCM 중 2.9-3.2% MeOH를 용리액으로서 사용하는 콤비-플래쉬(combi-flash)로 정제하여 (1*S*,2*S*)-2-(2-((2-((1-*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)사이클로프로필)에틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (0.250 g, 74 %)을 수득하였다. MS: 450.2 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>.

[0579]

단계 6. (1*S*,2*S*)-2-(2-((2-((1-*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)사이클로프로필)에틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일 모르폴린-4-카복실레이트

[0580]

(1*S*,2*S*)-2-(2-((2-((1-*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)사이클로프로필)에틸)(메틸)아미노)에틸)-6-플루오로-1-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (0.250 g, 0.556 mmol, 1 eq.)의 DCM 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.4 mL, 1.94 mmol, 3.5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.279 g, 1.39 mmol, 2.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 모르폴린 (0.5 mL, 5.36 mmol, 10 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 2.6-3% MeOH를 용리액으로서 사용하는 COMBIFLASH® 크로마토그래피로 정제하여 실시예 19 (0.015 g, 05%)를 수득하였다.

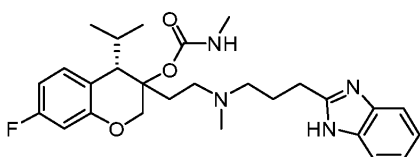
MS: 563.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400

MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.41 (bs, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.83 (td, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 3.59 (bs, 4H), 3.43-3.47 (m, 4H), 2.95 (dd, *J* = 6.4, 18.0 Hz, 1H), 2.82-2.32 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 4H), 1.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.39-1.21 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0581]

[0582]

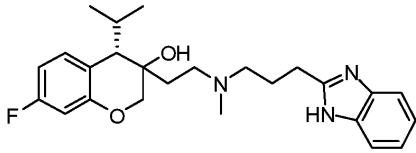
실시예 20A 및 20B. (4*S*)-3-(2-((3-*s*(1-*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트 (2개의 부분입체이성체)



[0583]

[0584]

단계 1. (4*S*)-3-(2-((3-((1-*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-올 (부분입체이성체의 혼합물)



[0585]

[0586]

2-((4S)-7-플루오로-3-하이드록시-4-이소프로필크로만-3-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (0.150 g, 0.367 mmol, 1.0 eq.) 및 3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-*N*-메틸프로판-1-아민 (0.069 g, 0.367 mmol, 1 eq.)의 트리에틸아민 (1 mL) 중 용액을 60°C에서 24 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, DCM에서 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 DCM 중 3-4% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (230-400메쉬) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (4S)-3-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-올을 부분입체이성체의 혼합물 (0.050g.)로서 수득하였다. MS: 426.55*m/z* (M+H)<sup>+</sup>. 2개의 부분입체이성체를 (3*S*,4*S*)-3-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-올 및 (3*R*,4*S*)-3-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-올로서 지정할 수 있다.

[0587]

단계 2. (4S)-3-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트 (2개의 부분입체이성체)

[0588]

단계 1로부터의 (4S)-3-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-올 (0.050 g, 0.117 mmol, 1 eq.)의 DCM (1.5 mL) 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.08 mL, 0.587 mmol, 5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.071 g, 0.352 mmol, 3 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, MeOH 중 33% MeNH<sub>2</sub> (1.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 생성물을 DCM 중 10% MeOH를 이동상으로서 사용하는 분취용 TLC로 정제하여 실시예 20A 및 20B를 개별적인 부분입체이성체 (0.015 g, 26%)로서 수득하였다.

MS: 483.6 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; 1H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ

7.49 (dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 6.4, 8.4 Hz, 1H),  
6.61 (td, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H),  
4.03 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70-2.43 (m, 7H), 2.30-1.84 (m, 8H),  
1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

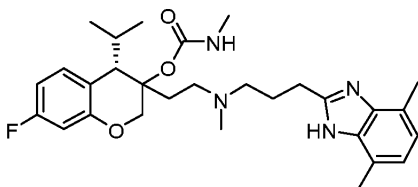
[0589]

[0590]

부분입체이성체를 (3*S*,4*S*)-3-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트 및 (3*R*,4*S*)-3-(2-((3-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트로서 지정할 수 있다.

[0591]

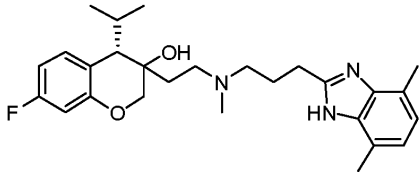
실시예 21A 및 21B. (4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트 (2개의 부분입체이성체)



[0592]

[0593]

단계 1. (4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-올 (부분입체이성체의 혼합물)



[0594]

[0595]

표제 화합물을 실시예 20과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 2-((4S)-7-플루오로-3-하이드록시-4-이소프로필크로만-3-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (0.170 g, 0.416 mmol, 1.0 eq.) 및 3,6-디메틸-디아닐린 (0.145 g, 0.416 mmol, 1 eq.)의 트리에틸아민 (1 mL) 중 용액을 60°C에서 24 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, DCM에서 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 화합물을 3-4% DCM/MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 (230-400메쉬) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-올을 부분입체이성체의 혼합물 (0.060 g, 32%)로서 수득하였다. MS: 454.65 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>. 부분입체이성체를 (3S,4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-올 및 (3R,4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-올로서 지정할 수 있다.

[0596]

단계 2. (4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트 (2개의 부분입체이성체)

[0597]

단계 1로부터의 (4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-올 (0.060 g, 0.132 mmol, 1 eq.)의 DCM (1.2 mL) 중 0°C에서의 용액에, DIPEA (0.1 mL, 0.662 mmol, 5 eq.) 및 4-니트로페닐클로로포메이트 (0.075 g, 0.375 mmol, 3 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 용액을 rt으로 가져오고, 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, MeOH 중 33% MeNH<sub>2</sub> (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 물질을 DCM 중 10% MeOH를 이동상으로 사용하는 분취용 TLC로 정제하여 실시예 21A 및 21B를 개별적인 부분입체이성체 (0.010g, 13%)로서 수득하였다.

MS: 511.4 *m/z* (M+H)<sup>+</sup>; 1H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.00 (dd, *J* =

6.8, 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.60 (td, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 2.4, 10.0 Hz, 1H),

4.22 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.99 (t, *J* = 11.2 Hz,

2H), 2.87-2.30 (m, 16H), 2.14-1.93 (m, 4H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.55 (d, *J* = 7.2 Hz,

3H).

[0598]

[0599]

부분입체이성체를 (3S,4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트 및 (3R,4S)-3-(2-((3-(4,7-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)프로필)(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-4-이소프로필크로만-3-일 메틸카바메이트로서 지정할 수 있다.

[0600]

실시예 A. CCK-8 시약에 의한 세포 증식 검정

[0601]

사람 신경교종 암 세포주 U251를 56°C에서 비활성화된 10% 소태아 혈청 (Gibco, Cat #10082-147), 100 U/mL 페니실린, 및 100 μg/mL 스트렙토마이신 (Gibco, Cat # 15140-122) 37°C 및 1% MEM 비-필수 아미노 산 (Sigma, Cat#M7145)이 보충된 DMEM (Gibco, Cat#10569-10)에서 5% CO<sub>2</sub>를 포함하는 습윤 분위기에서 유지하였다. 세포를 2.5 x 10<sup>3</sup> 세포/웰에서 96 웰 플레이트 (BD falcon, Cat# 353072) 중에서 200 μL 용적/웰로 시딩하고, 37°C / 5% CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 0/N 인큐베이션으로 유지하였다. 시딩 밀도를 성장 곡선에 기초하여 사전에 최적화하였다. 다음날, 플레이트된 세포를 각 시험 화합물로 8개의 상이한 농도 (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5 및 0.78)로 삼중(triplicates)으로 인큐베이션하였다. DMSO를 비히클 대조군으로서 사용하고, 배양 배지를 검정을 위한 블랭크 대조군으로서 각 플레이트에서 사용하였다. DMSO의 백분율을 플레이트에 걸쳐서 <1%로 균일하게 유지하였다. 화합물 처리된 세포를 37°C / 5% CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 후, 10 μL/웰 CCK-8 시약 (Dojindo, Cat# CK04)을 모든 웰에서 첨가하고, 플레이트를 37°C / 5%

CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 3 h 동안 유지하였다. CCK-8 인큐베이션 후, 흡광도를 @ 450 nm에서 분광광도계 (BMG, Omega Polar Star)를 사용하여 측정하였다. % 생존능(Viability) 값을 각 농도에서 비히클 대조군에 대해 계산하고, EC<sub>50</sub> 값을 그래프 패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 계산하고, 표 A에 나타낸다.

[0602] 표 A.

실시예	U251 (EC <sub>50</sub> /μM)	실시예	U251 (EC <sub>50</sub> /μM)
1	6	12	12
2	10	13	4.6
3	6	14	3.8
4	2.5	15	4.8
5	10	16	6
6	15	17	4.3
7	7.7	18	28
8	6.8	19	23
9	68	20A	54
		20B	12
10	9.5	21A	7
		21B	9
11	2.5	미베프라딜	12

[0603]

[0604] 실시예 B. 사람 간 마이크로솜을 사용하는 시토크롬 P450 - 3A4

[0605] CYP3A4 억제 검정을 Invitrogen으로부터 구입한 사람 간 마이크로솜을 사용하여 수행하고, 시토크롬 P450의 전위 억제제(potential inhibitors)를 생리학적 조건에서 스크리닝하기 위해 설계하였다. 초기에 하기 시약/혼합물을 제조하였다: (i) 검정 완충액: 0.1 M 포스페이트 완충액 pH -7.4 (ii) 공동인자(Cofactor): 15 mM 스톡(stock)을 검정 완충액에서 제조하였다. 검정 중 최종 농도 - 1.5 mM (iii) 기질 - 50 mM DMSO 스톡을 테스토스테론에 대해 제조하였다. 이로부터 10 mM 서브-스톡을 MeCN에서 제조하였다. 추가로, 700 μM의 작동 스톡 용액을 검정 완충액에서 제조하였다. 검정 중 최종 농도 - 70 μM (iv) 효소: 20 mg/mL 스톡은 제조자에 의해 제공되었다. 검정 중 최종 농도는 0.5 mg/mL였다. 실험 시작에서, 다양한 농도의 화합물 (7 상이한 농도) 또는 포지티브 대조군 (단일 농도에서 케토코나졸)을 검정 완충액에서 제조하였다. 100 μL의 최종 반응 시스템에 대해, 2.5 μL의 HLM (20 mg/ml), 50 μL의 각 농도로부터의 시험 화합물/참조 화합물을 첨가하였다. 후속적으로, 10 μL의 기질 (테스토스테론 - 700 μM) 및 10 μL의 공동인자 (NADPH; 15 mM)를 첨가하였다. 용적을 검정 완충액을 첨가하여 100 μL로 증가시켰다. DMSO 농도를 모든 반응에 걸쳐서 0.5%로 균질하게 유지하였다. 이어서, 반응물을 45 min 동안 37°C에서 인큐베이션되게 하였다. 인큐베이션 기간의 완료 후, 반응물을 200 μL의 냉각된 MeCN 함유 내부 표준 (텍사메타손)을 첨가하여 종말화하였다. 이어서, 샘플을 원심분리하고, 상청액을 LCMS/MS를 사용하여 분석하였다. 데이터 정규화를 내부 표준에 대하여 수행하고, % 억제를 DMSO 대조군에 대해 계산하였다. IC<sub>50</sub> 값을 Graph Pad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하고, 표 B에 나타낸다.

[0606] 실시예 C. 사람 간 마이크로솜을 사용하는 시토크롬 P450 - 2D6

[0607] CYP2D6 억제 검정을 Invitrogen으로부터 구입한 사람 간 마이크로솜을 사용하여 수행하고, 시토크롬 P450의 전위 억제제를 생리학적 조건에서 스크리닝하기 위해 설계하였다. 초기에 하기 시약/혼합물을 제조하였다: (i) 검정 완충액: 0.1 M 포스페이트 완충액 pH -7.4 (ii) 공동인자: 15 mM 스톡을 검정 완충액에서 제조하였다. 검정에서 최종 농도 - 1.5 mM (iii) 기질 - 50 mM DMSO 스톡을 부푸랄롤(Bufuralol)에 대해 제조하였다. 이로부터, 10 mM 서브-스톡을 MeCN에서 제조하였다. 추가로, 50 μM의 작동 스톡 용액을 검정 완충액에서 제조하였다. 검정 중 최종 농도 - 5 μM (iv) 효소: 20 mg/mL 스톡은 제조자에 의해 제공되었다. 검정의 최종 농도는 0.25 mg/mL이다. 실험 시작에서, 다양한 농도의 화합물 (7개의 상이한 농도) 또는 포지티브 대조군 (단

일 농도에서 퀴니딘)을 검정 완충액에서 제조하였다. 100 µL의 최종 반응 시스템에 대해, 1.25 µL의 HLM (20 mg/ml), 50 µL의 2X 스톱의 시험 화합물/참조 화합물 (각 농도로부터)을 첨가하였다. 후속적으로, 10 µL의 기질 (부푸랄롤 - 50 µM) 및 10 µL의 공동인자 (NADPH; 15 mM)를 첨가하였다. 용적을 검정 완충액을 첨가하여 100 µL로 증가시켰다. 이어서, 반응물을 10 min 동안 37°C에서 인큐베이팅하였다. 인큐베이션 기간의 완료 후, 반응물을 200 µL의 냉각된 MeOH 함유 내부 표준 (프로프라놀롤)을 첨가하여 종말화시켰다. 이어서, 샘플을 원심분리하고, 상청액을 LCMS/MS를 사용하여 분석하였다. 데이터 정규화를 내부 표준에 대해 수행하고, % 억제를 DMSO 대조군에 대해 계산하였다. IC<sub>50</sub> 값을 Graph Pad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하고, 표 B에 나타낸다.

표 B.

실시예	CYP3A4	CYP2D6	실시예	CYP3A4	CYP2D6
1	19	0.5	13	nt	nt
2	16	3	14	nt	nt
3	25	5	15	27	18
4	20	24	16	19	7
5	6	19	17	nt	nt
6	13	2	18	nt	nt
7	nt	nt	19	nt	nt
8	nt	nt	20A/20B	nt	nt
9	26	nt	21A/21B	15	3
10	9	nt	미베프라딜	0.72	0.72
11	>30	12			
12	7.9	nt			

nt = 시험하지 않음

[0609]

실시예 D. Cav<sub>3</sub> 패치 클램프 기록

[0610]

[0611]

전-세포 전압 클램프 기록을 T-형 채널 (Cav<sub>3.1</sub>, Cav<sub>3.2</sub>, 또는 Cav<sub>3.3</sub> 채널에 의해 암호화됨)을 발현하는 배양된 HEK293 세포 상에서 수행하였다. 모든 실험을 실온에서 수행하였다. 전-세포 전류를 MultiClamp 700B 증폭기를 사용하여 기록하고, pCLAMP10.4 소프트웨어 (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale CA, USA)로 오프라인 분석하였다. HEK293 세포에서 칼슘 전류를 기록하기 위해, 외부 용액을 115 콜린-CL, 20 TEA-Cl, 2 CaCl<sub>2</sub>, 10 글루코스 및 10 HEPES (pH 7.3 - 7.4 TEA-OH로 조정됨)로 구성되었다(mM 단위). 칼슘 전류를 -100 mV의 유지 전위에서 기록하고, 이어서, -30 mV로 100 ms 동안 탈분극시켜 HEK 세포에서 발현된 Cav<sub>3.1</sub>, Cav<sub>3.2</sub>, 또는 Cav<sub>3.3</sub> 중 어느 하나를 활성화시켰다. 10 초의 인터펄스(interpulse) 간격은 불활성화로부터 채널 회복을 가능하게 하고, 안정한 전류 기록을 성취하였다. 저항의 팁(tip)은 배치(batch)에서 3-4 MΩ이었고, 직렬 저항(series resistance)은 전 세포 배치 후 10 MΩ 미만이었다. 시험 화합물은 보통 병렬로 홀더에 접촉된 8 정밀 폴리플라스틱 튜빙(fine polyplastic tubings)을 갖는 신속한 용액 교환 시스템을 통해 적용되고, 기록된 세포에 근접하게 위치하였다. 전류 응답을 대조군에 대해 정규화하고, 억제 백분율을 계산하고, S 자형 용량 반응 큐렛을 본 발명자들이 XLFIT (IDBS, Surrey, UK) 또는 Prism (GraphPad Software, LA Jolla, CA, US)을 사용하여 생성하고 IC<sub>50</sub> 값 및 힐 기울기(Hill slopes)를 하기 식을 사용하여 계산하였다: Y=기부(Bottom) +(상부(Top)-기부)/1+10<sup>^((LogEC50-X)-힐 기울기)</sup>. T-형 Cav<sub>3</sub> 채널 억제에 대한 대표적인 결과를 표 C에 제공한다. IC<sub>50</sub> 값은 마이크로몰 단위로 제공된다.

[0612] 표 C.

실시예	IC50 (uM)		
	Ca <sub>v</sub> 3.1	Ca <sub>v</sub> 3.2	Ca <sub>v</sub> 3.3
미베프라딜	0.341	0.727	0.198
15	0.139	0.335	0.212

[0613]

[0614] 다른 실시형태

[0615] 본원에 기재된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형이 상기 설명으로부터 당해 기술 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 본 발명을 이의 상세한 설명과 연관지어 기술하지만, 상기한 설명은 예시하는 것을 의도하고, 본 발명의 범위를 제한하는 것을 의도하지 않고, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해 한정된다는 것을 이해하여야 한다. 다른 측면, 이점, 및 변형이 하기 청구범위의 범위 내에 속한다.

[0616] 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원, 및 공보를 제한없이 포함하는 본원에 인용된 각각의 참조는, 이의 전문이 참조로서 본원에 포함된다.