



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0115991
(43) 공개일자 2016년10월06일

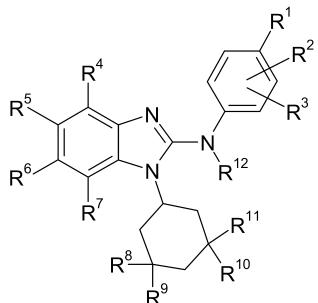
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 235/30 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 235/30 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7024825
- (22) 출원일자(국제) 2015년02월10일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년09월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/052676
- (87) 국제공개번호 WO 2015/121210
국제공개일자 2015년08월20일
- (30) 우선권주장
14154680.4 2014년02월11일
유럽특허청(EPO)(EP)
14182002.7 2014년08월22일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
바이엘 파마 악티엔케젤샤프트
독일 베를린 뮬레르스트라쎄 178 (우편번호 :
데-13353)
- (72) 발명자
레빈켈 하르트무트
독일 10961 베를린 블뤼히슈트라쎄 13
판크닌 올라프
독일 13187 베를린 파크슈트라쎄 36
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **MIDH1 억제제로서의 벤즈이미다졸-2-아민**

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 벤즈이미다졸-2-아민 화합물, 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물의 제조에 유용한 중간체 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 배합물, 단독 제제로 또는 다른 활성 성분과의 조합으로서, 질환, 특히 신생물을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물의 제조를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다:



(I)

상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 본원 명세서에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

링 스벤

독일 07749 예나 지겐하이너 오베르베크 3

안라우프 손자

독일 42929 베르멜스키르헨 라우헤 홀스 1

지베나이히 홀거

독일 10557 베를린 크루프슈트라쎄 18

뉴엔 듀이

독일 10179 베를린 하인리히-하이네-슈트라쎄 27

슈베데 볼프강

독일 16548 글리엔니케 마크데부르거 슈트라쎄 41

아

바우저 마르쿠스

독일 10245 베를린 지몬 다흐 슈트라쎄 7

짐머만 카트야

독일 40489 뒤셀도르프 보쿠머 슈트라쎄 370

카울푸스 스테판

독일 10245 베를린 헬메르딩슈트라쎄 8

노이하우스 롤란트

독일 12157 베를린 라우엔부르거 슈트라쎄 28

블랜니 폴 매튜

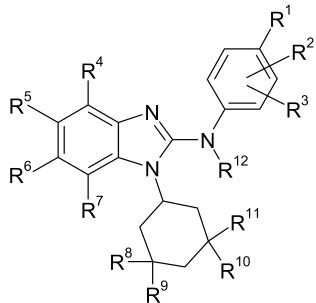
영국 에스케이 13 8유이 글로솝 킹 컵 클로즈 11

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 임체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물:



(I)

상기 식에서,

R^1 은 할로겐 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -할로알콕시, $(C_1-C_3$ -알콕시)- $(C_1-C_6$ -알킬)-, 시아노, 니트로, $(C_1-C_6$ -알킬)-S-, $(C_1-C_6$ -알킬)-S(=O)-, $(C_1-C_6$ -알킬)-S(=O)₂-, $(C_1-C_6$ -할로알킬)-S-, $(C_1-C_6$ -할로알킬)-S(=O)-, $(C_1-C_6$ -할로알킬)-S(=O)₂-, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$, 아릴-O-, 아릴-(C_1-C_3 -알킬)-, 헤테로아릴-O-, 및 헤�테로아릴-(C_1-C_3 -알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^2 는 수소 원자를 나타내고;

R^3 는 수소 원자를 나타내고;

R^4 는 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타내고;

R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-,

$R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-,

$R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

R^6 은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, $(C_1-C_3$ -알콕시)- $(C_1-C_3$ -알킬)-, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1-C_6$ -알킬)-S-, $(C_1-C_6$ -알킬)-S(=O)-, $(C_1-C_6$ -알킬)-S(=O)₂-, $(C_1-C_6$ -할로알킬)-S-, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

R^7 은 수소 원자를 나타내고;

R^8 은 C_1-C_3 -알킬 기를 나타내고;

R^9 , R^{10} , 및 R^{11} 은 서로 독립적으로 수소 및 C_1-C_3 -알킬로부터 선택되고;

R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;

R^{13} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, 및 $(C_1-C_3$ -알콕시)-(C₁-C₆-알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알콕시)-(C₂-C₆-알킬)-, C_1-C_6 -할로알킬, $H_2N-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬)N(H)(C₂-C₆-알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬)₂N(C₂-C₆-알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, 4-내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C₁-C₆-알킬)-, 및 헤�테로아릴-(C₁-C₆-알킬)-로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로젠, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)NH_2$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤�테로사이클로알킬을 형성하고;

상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;

R^{16} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, $HO-(C_1-C_6$ -알킬)-, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_3-C_6$ -사이클로알킬)-, C_1-C_6 -할로알킬, $(C_1-C_3$ -알콕시)-(C₁-C₆-알킬)-, 아릴, 헤�테로아릴, 및 4-내지 6-원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고;

여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1-C_3$ -알킬)-S(=O)₂-, $(C_1-C_3$ -할로알킬)-S-, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이 $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-O-C(H)(CH_3)_2$, $-CN$, $-C(H)(CH_3)_2$, 및 $-C(=O)OH$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3$ -알킬)- 및 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_3$ -알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내는 화합물.

청구항 5

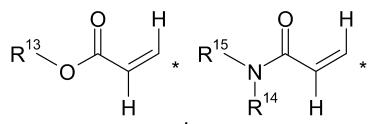
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_4-\text{알케닐})-$ 및 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_4-\text{알케닐})-$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3-\text{알콕시})-$ 및 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_3-\text{알콕시})-$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 $R^{13}OC(=O)-CH_2-CH_2-CH_2-$, $R^{13}OC(=O)-CH_2-CH_2-$, $R^{13}OC(=O)-CH_2-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-CH_2-CH_2-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-CH_2-$, $R^{13}OC(=O)-CH_2-O-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-CH_2-O-$,



(여기서 *는 상기 기가 나머지 분자에 결합되는 부위를 나타냄)

로부터 선택되는 기를 나타내는 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 가 $-O-CH_2-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-O-CH_2-C(=O)-OH$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$,

$-O-CH_2-C(=O)-N(H)-\text{사이클로프로필}$, $-O-CH_2-C(=O)-N(H)-CH_2-C(=O)-O-CH_3$,

$-O-CH_2-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-O-CH_2-C(=O)-N(H)-CH_2-C(=O)-OH$,

$-O-CH_2-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-C(=O)-OH$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_3$,

$-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-C(=O)-OH$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-NH_2$,

$-CH_2-CH_2-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(H)=C(H)-C(=O)-OH$, $-C(H)=C(H)-C(=O)-O-CH_3$,

$-C(H)=C(H)-C(=O)-NH_2$, 및 $-C(H)=C(H)-C(=O)-N(CH_3)_2$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소 원자, 불소 원자, $-CH_3$, $-O-CH_3$ 기 또는 $-CH_2-O-CH_3$ 기인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 메틸 기를 나타내고, R^9 는 수소 원자 또는 메틸 기를 나타내고, R^{10} 은 메틸 기를 나타내고, R^{11} 은 메틸 기를 나타내는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 메틸 기를 나타내고, R^9 는 수소 원자를 나타내고, R^{10} 은 메틸

기를 나타내고, R^{11} 은 메틸 기를 나타내는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 메틸 기를 나타내고, R^9 은 메틸 기를 나타내고, R^{11} 은 메틸 기를 나타내는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 이 수소 원자, $-CH_3$ 기 또는 $-C(CH_3)_3$ 기를 나타내는 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} 가 수소 원자 또는 $-CH_3$ 기를 나타내는 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15} 가 수소 원자; 또는 $-CH_3$, 사이클로프로필, $-CH_2-C(=O)-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, 페닐 및 피리디닐로부터 선택되는 기를 나타내고, 여기서 페닐 및 피리디닐 기는 F, Cl, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 및 $-C(=O)OCH_3$ 으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서,

tert-부틸{[1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]옥시}아세테이트,

{[1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]옥시}아세트산,

(±) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트,

메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트,

메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트,

(±) (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴산,

(2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴산,

(2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴산,

(±) 메틸 (2E)-3-{2-({4-[(트리플루오로메틸)설파닐]페닐}아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}아크릴레이트,

메틸 (2E)-3-{2-({4-[(트리플루오로메틸)설파닐]페닐}아미노)-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}아크릴레이트,

메틸 (2E)-3-{2-({4-[(트리플루오로메틸)설파닐]페닐}아미노)-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}아크릴레이트,

(±) 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸

3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸

3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드,

(2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드,

(2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드,

(±) 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드,

3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드,

3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드,

(±) 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) 3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) (2E)-N,N-디메틸-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드,

(2E)-N,N-디메틸-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드,

(2E)-N,N-디메틸-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드,

(±) N,N-디메틸-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드,

N,N-디메틸-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드,

N,N-디메틸-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드,

(±)

({2-[4-에톡시페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산,

({2-[4-에톡시페닐]아미노}-1-[((1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산,

({2-[4-에톡시페닐]아미노}-1-[((1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산,

(±)

[((2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트산,

[((2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트산,

[((2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트산,

(±) ({2-[4-이소프로록시페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산,

({2-[4-이소프로록시페닐]아미노}-1-[((1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산,

({2-[4-이소프로록시페닐]아미노}-1-[((1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산,

(±)

({2-[4-시아노페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산,

({2-[4-시아노페닐]아미노}-1-[((1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산,

({2-[4-시아노페닐]아미노}-1-[((1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산,

(±) 메틸 N-{{(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리시네이트,

메틸 N-{{(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리시네이트,

메틸 N-{{(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리시네이트,

(±) N-사이클로프로필-2-{(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-사이클로프로필-2-{(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-사이클로프로필-2-{(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[((1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

(±) N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리신,

N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리신,

N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리신,

(±) 메틸 N-메틸-N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리시네이트,

메틸 N-메틸-N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리시네이트,

(±) N-메틸-N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리신,

N-메틸-N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리신,

N-메틸-N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리신,

(±) 4-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

4-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

4-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

(±) 4-[(2-{[4-(이)소프로필]페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

4-[(2-{[4-(이)소프로필]페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

4-[(2-{[4-(이)소프로필]페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

(±) 4-[(2-{[4-(이)소프로포시]페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

4-[(2-{[4-(이)소프로포시]페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

4-[(2-{[4-(이)소프로포시]페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

(±)

4-[(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

4-[(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산,

4-[(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]

시]부탄산,

(±) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트,

메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트,

메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트,

(±) 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-

5-일)프로판산,

(±) 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) 메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) 3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-

일)프로판산,

(±) 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) 메틸 3-(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 메틸 3-(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 3-(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) 3-(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) 3-(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) 메틸 3-{2-[4-(4-이소프로록시페닐)아미노]-6-메톡시-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로파노에이트,

메틸 3-{2-[4-(4-이소프로록시페닐)아미노]-6-메톡시-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로파노에이트,

(±) 3-{2-[4-(4-이소프로록시페닐)아미노]-6-메톡시-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로판산,

3-{2-[4-(4-이소프로록시페닐)아미노]-6-메톡시-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로판산,

3-{2-[4-(4-이소프로록시페닐)아미노]-6-메톡시-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로판산,

(±) 4-({5-(2-카복시에틸)-6-메톡시-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-2-일}아미노)벤

조산,

4-(5-(2-카복시에틸)-6-메톡시-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-2-일}아미노)벤조산,
 4-(5-(2-카복시에틸)-6-메톡시-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-2-일}아미노)벤조산,
 (±) 2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]-N-{[3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]메틸}아세트아미드,
 2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]-N-{[3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]메틸}아세트아미드,
 2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]-N-{[3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]메틸}아세트아미드,
 (±) N-(2-클로로페닐)-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 N-(2-클로로페닐)-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 (±) N-[3-메틸파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 N-[3-메틸파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 (±) N-[3-플루오로파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 N-[3-플루오로파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 N-[3-플루오로파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 (±) N-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 N-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 N-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 (±) N-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 N-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 N-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]메틸]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 (±) N-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,
 N-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[(2-{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드

클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

(±) 2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드,

2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드,

(±) 2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드,

2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드,

2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드,

(±) N-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

(±) 메틸 -3-({[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}아미노)벤조에이트,

메틸 -3-({[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}아미노)벤조에이트,

메틸 -3-({[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}아미노)벤조에이트,

(±) N-[2-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐]-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-[2-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐]-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-[2-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐]-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

(±) N-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

(±) N-(2-메틸페닐)-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-(2-메틸페닐)-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤

즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,

N-(2-메틸페닐)-2-[*(2-([4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[*(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,**

(±) *N*-(3-메틸페닐)-2-[*(2-([4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,**

N-(3-메틸페닐)-2-[*(2-([4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[*(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,**

(±) *N*-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[*(2-([4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,**

N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[*(2-([4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[*(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,**

N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[*(2-([4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[*(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,**

메틸 [1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-[*(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,*

메틸 [2-[*(4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노)-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,*

메틸

[2-[*(4-(프로판-2-일)페닐]아미노)-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,*

(±) 메틸 (2-[*(4-(프로판-2-일)페닐]아미노)-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,**

메틸 (2-[*(4-(프로판-2-일)페닐]아미노)-1-[*(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,**

메틸 (2-[*(4-(프로판-2-일)페닐]아미노)-1-[*(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,**

(±) 메틸 (2-[*(4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노)-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,**

메틸 (2-[*(4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노)-1-[*(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,**

메틸 (2-[*(4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노)-1-[*(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,**

(±) 메틸 (2-[*(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,**

메틸

(2-[*(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[*(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,**

메틸

(2-[*(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[*(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,**

메틸

3-[1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-[*(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1H-벤즈이미다졸-5-일]*

프로파노에이트,

메틸

[6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,

메틸 [6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,

메틸 [6-메틸-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,

(±) 메틸 (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

(±) 메틸 (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸

(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸

(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

(±) 메틸 3-(1-[-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(1-[(1S)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 메틸 3-(1-[-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(1-[(1S)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(1-[(1R)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

(±) 메틸 3-(1-[-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(1-[(1S)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-(1-[(1R)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트,

메틸 3-[2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로파노에이트,

메틸 3-[2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로파노에이트,

(±) 메틸 (6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

(±) 메틸 (6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

(±) 메틸 (6-메톡시)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-메톡시)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-메톡시)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸

[6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,

메틸 [6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,

메틸 [6-플루오로-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,

(±) 메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

(±) 메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미

다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

(±) 메틸 (6-플루오로-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 (6-플루오로-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,

메틸 [6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,

메틸 [6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,

메틸 [6-메톡시-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트,

(±) (2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(±) (2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

[1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산,

[2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산,

2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산,

(±) 3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(1-[(1S)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(1-[(1R)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) (2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

3-[2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로판산,

(±) 3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(1-[(1S)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(1-[(1R)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

(±) 3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(1-[(1S)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-(1-[(1R)-3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,

3-[1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로판산,

(±) (6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(±) (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

[6-메틸-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산,

[6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산,

[6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산,

[6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산,

[6-플루오로-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산,

6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산,

[6-메톡시-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산,

(±) (6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메톡시)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[$(1S,5S)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메톡시)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[$(1R,5R)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(±) (6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[$(시스)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[$(1S,5S)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[$(1R,5R)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(±) (6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[$(시스)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[$(1S,5S)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-메톡시)-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[$(1R,5R)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(±) (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[$(시스)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[$(1S,5S)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(±) (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[$(시스)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[$(1S,5S)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[$(1R,5R)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(±) (6-플루오로-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[$(시스)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

(6-플루오로-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[$(1S,5S)$ -3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,

메틸 3-[4-플루오로-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로파노에이트,

메틸 3-{4-플루오로-2-[$(4-\alpha)$ 소프로폭시페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로파노에이트,

3-[4-플루오로-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로판산,

3-{4-플루오로-2-[$(4-\alpha)$ 소프로폭시페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로판산,

(±) *N,N*-디메틸-2-[*(2-{[4-트리플루오로메톡시]페닐}아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,*

N,N-디메틸-2-[*(2-{[4-트리플루오로메톡시]페닐}아미노)-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,*

N,N-디메틸-2-[*(2-{[4-트리플루오로메톡시]페닐}아미노)-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,*

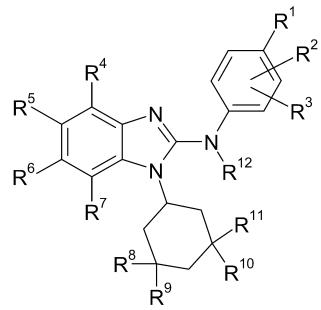
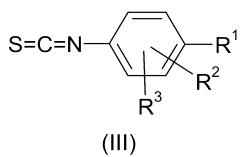
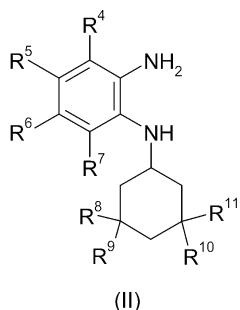
(±) *N*-사이클로프로필-*N*-메틸-2-[*(2-{[4-트리플루오로메톡시]페닐}아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,*

N-사이클로프로필-*N*-메틸-2-[*(2-{[4-트리플루오로메톡시]페닐}아미노)-1-[(1S,5S)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드, 및*

N-사이클로프로필-*N*-메틸-2-[*(2-{[4-트리플루오로메톡시]페닐}아미노)-1-[(1R,5R)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, *N*-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물.*

청구항 17

화학식 (II)의 중간체 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조방법:

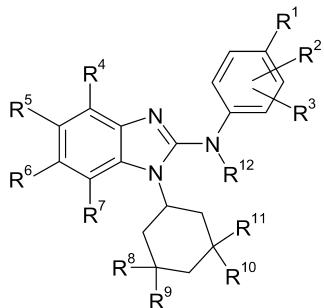
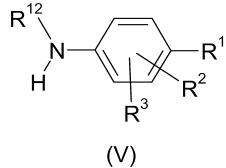
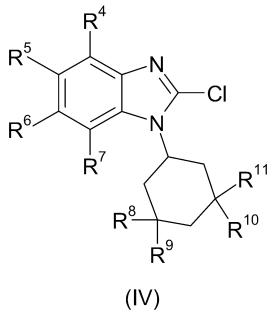


상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 18

화학식 (IV)의 중간체 화합물을 화학식 (V)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 단계를 포함

하는, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조방법:



상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 19

질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 특히 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 특히 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물과 약학적으로 허용 가능한 회석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 21

- 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물로부터 선택되는 하나 이상의 제1 활성 성분, 및
 - 화학요법적 항암제로부터 선택되는 하나 이상의 제2 활성 성분,
- 을 포함하는 약학 배합물.

청구항 22

질환의 치료 또는 예방을 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 특히 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들

의 혼합물의 용도.

청구항 23

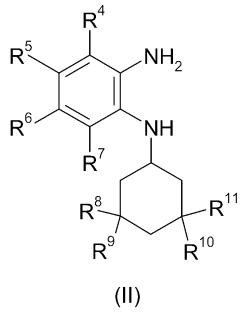
질환의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 특히 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물의 용도.

청구항 24

제19항, 제22항 또는 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포의 염증 반응, 특히 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포의 염증 반응의 질환이 혈액학적 종양, 고형 종양, 및/또는 그의 전이, 예를 들면 백혈병 및 골수형성이상 증후군, 악성 림프종, 뇌종양 및 뇌전이를 포함한 두경부 종양, 비소세포 및 소세포 폐종양을 포함한 가슴 종양, 위장 종양, 내분비 종양, 유방 및 기타 부인과 종양, 신장, 방광 및 전립선 종양을 포함한 비뇨기과 종양, 피부 종양, 및 육종, 및/또는 그의 전이인 용도.

청구항 25

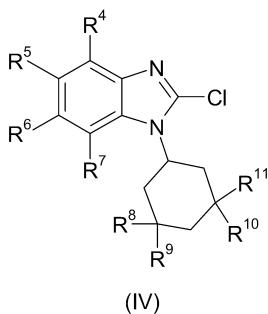
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한, 화학식 (II)의 화합물의 용도:



상기 식에서, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 26

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한, 화학식 (IV)의 화합물의 용도:



상기 식에서, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 본원에 설명되고 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 벤즈이미다졸-2-아민 화합물, 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물의 제조에 유용한 중간체 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 배합물, 단독 제제로 또는 다른 활성 성분과의 조합으로서, 질환, 특히 신생물을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물의 제조를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 본 발명은 돌연변이화 이소시트레이트 탈수소효소 (m IDH1 R132H)를 억제하는 화학적 화합물, 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 배합물, 질환 치료 또는 예방용 약학 조성물의 제조를 위한 상기 화합물의 용도, 및 상기 화합물의 제조에 유용한 중간체 화합물에 관한 것이다.
- [0003] 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH)는 이소시트레이트를 알파-케토글루타레이트로 전환시키고 상이한 전자 수용체의 이용으로 정해지는 두 아군에 속하는 세포 대사에 중요한 효소이다. 그 중에서 두 개, 이소시트레이트 탈수소효소 1 및 2는 전자 수용체로서 NADP (+)를 사용한다. IDH1은 세포질 및 펴옥시솜에 위치하고, IDH2는 예컨대 다음 반응에서 TCA 사이클의 통합 부분으로서 미토콘드리아에 위치한다:
- $$\text{이소시트레이트} + \text{NADP}^+ \rightarrow \text{알파-케토글루타레이트} + \text{CO}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+$$
- [0004] 두 효소는 호모다이머로서 작용한다.
- [0005] 신경교종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 연골유종, 탐도암, 흑색종, 전립선암, 혈관면역모세포 T-세포 램프종 등을 비롯한 각종 종양물에서, IDH1 또는 IDH2는 상이한 아미노산 위치에서 돌연변이화된다 (Balss J. Acta Neuropathol. 2008 Dec;116(6):597-602, Mardis ER, N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1058-66, Amary MF, J Pathol. 2011 Jul;224(3):334-43, Borger DR, Oncologist. 2012;17(1):72-9, Shibata T, Am J Pathol. 2011 Mar;178(3):1395-402, Ghiam AF, Oncogene. 2012 Aug 16;31(33):3826, Cairns RA, Blood. 2012 Feb 23;119(8):1901-3). 이 돌연변이는 항상 이형접합체이며 상호 배타적이다. 이러한 점 돌연변이의 대부분은, 예를 들어 IDH1R100, IDH1R132, IDH1G97 및 IDH2R140, IDH2R172과 같이 효소 (2-옥소글루타레이트 조정 담당)의 촉매 도메인의 주요 위치에서 발견된다 (Dang L., Nature, 2009 Dec 10;462(7274):739-44). 신경교종에서, 모든 비일차 암모세포종의 70% 이상이 IDH1 돌연변이화되고 IDH1 돌연변이 종양의 92.7%에서 아르기닌은 히스티딘으로 치환된다 (IDH1R132H). (Hartmann C, Acta Neuropathol. 2009 Oct;118(4):469-74).
- [0006] 그 촉매 잔사에서의 야생형 아미노산 치환은 알파-케토글루타레이트를 R-2-하이드록시글루타레이트 (2-HG)로 전환시키는 효소의 네오모르프 활성으로 이어진다. 2-HG는 대사 폐기물이지만, 또한 암관련 대사물 (oncometabolite)이기도 하며, 종양발생에 기여하는 것으로 여겨진다 (Dang L., Nature, 2009 Dec 10;462(7274):739-44). 2-HG는 오직 정상 세포에서 매우 낮은 수준으로 생산되지만, IDH 돌연변이를 보유하는 세포는 고 수준의 2-HG를 생산한다. 다량의 2-HG가 또한 IDH 돌연변이를 가진 종양에서 발견되었다. IDH 돌연변이는 또한 2-HG 수준이 높은 다른 질병, 예를 들어 과생리적 수준의 2-HG (2-HG 산뇨)를 특징으로 하는 희귀 신경대사 장애를 가지는 환자에서 형성된다 (Kranendijk M, Science. 2010 Oct 15;330(6002):336).
- [0007] 따라서, IDH 돌연변이 및 그의 네오모르프 활성 억제는 종양 및 기타 IDH 돌연변이 관련 질환에 대한 잠재적인 치료 요법의 옵션이다.
- [0008] WO02/092575A1호는 수액 등의 막 융합 관련 이벤트 억제제로서의 벤즈이미다졸 화합물에 관한 것이다.
- [0009] WO03/007945A1호 및 WO02/04425A2호는 특히 RNA 의존성 RNA 중합효소 억제제로서의 벤즈이미다졸 화합물에 관한 것이다.
- [0010] WO2009/059214A1호는 A β -결합 벤즈이미다졸 유도체에 관한 것이다.
- [0011] WO2008/153701A1호는 KSP 키네신 활성 억제제로서의 벤즈이미다졸 화합물에 관한 것이다.
- [0012] WO2005/121132A1호는 항-HCV 효과를 갖는 융합 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다.
- [0013] EP0385850A2호는 심혈관 질환 및 십이지장 궤양의 치료를 위한 벤즈이미다졸 및 아자벤즈이미다졸 유도체를 개시한다.
- [0014] WO00/32578A1호는 비트로넥틴 수용체 길항제로서의 이미다졸 화합물을 개시한다.
- [0015] WO2004/085425A1호는 특히 VEGFR/KDR 저해 활성을 갖는 벤즈이미다졸 화합물을 개시한다.
- [0016] EP1810677A1호는 GPR40 수용체 기능 조절제로서의 이미다졸 화합물을 개시한다.
- [0017] EP1069124A1호는 ORL1-수용체 작용제로서의 2-벤즈이미다졸릴아민 화합물을 개시한다.
- [0018] WO2010/034796A1호는 에이코사노이드 및 글루타티온 대사 패밀리내의 막-관련 단백질에 속하는 효소 억제제로서

의 벤즈이미다졸 화합물을 개시한다.

- [0020] WO2009/116074A2호는 카나비노이드 조절제로서의 치환된 벤즈이미다졸을 개시한다.
- [0021] WO03/074515A1호는 TIE-2 및/또는 VEGFR-2 억제제로서의 벤즈이미다졸 유도체를 개시한다.
- [0022] WO2005/044793A2호는 특히 CRF 수용체 길항제로서의 벤즈이미다졸 화합물을 개시한다.
- [0023] WO2006/099379A2호는 베타-세크레타제 억제제로서의 벤즈이미다졸 유도체를 개시한다.
- [0024] WO2010/100249A1호는 특히 마이크로좀 프로스타글란딘 E2 신타제-1의 억제제로서의 벤즈이미다졸 화합물을 개시한다.
- [0025] WO2010/151441A1호는 SKOV3 및 A2780 세포의 생존성에 영향을 미치는 벤즈아미드 유도체를 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0026] 그러나 전술한 종래 기술은 본원에 설명 및 정의되고 이후 "본 발명의 화합물"이라 칭해지는 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 화학식 (I)의 특정 치환된 벤즈이미다졸 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물, 또는 이들의 약리학적 활성을 기술하지 않았다.

과제의 해결 수단

- [0027] 본 발명에 이르러 상기 본 발명의 화합물이 놀랍고도 유리한 특성을 갖는 것이 발견되었으며 이는 본 발명의 기초가 된다.

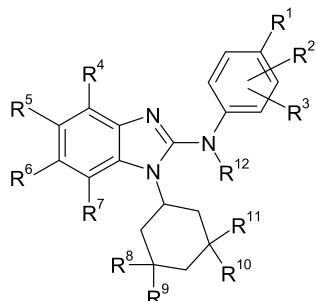
발명의 효과

- [0028] 특히, 상기 본 발명의 화합물은 돌연변이화 이소시트레이트 탈수소효소 (mIDH1 R132H)를 효과적으로 억제하는 것으로 확인되었으며, 따라서, 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포의 염증 반응을 수반하는 부적절한 세포 면역 반응 또는 질환, 예를 들어, 혈액학적 종양, 고형 종양, 및/또는 그의 전이, 예를 들면 백혈병 및 골수형성이상 증후군, 혈관면역아세포성 T-세포 림프종을 포함한 악성 림프종, 뇌종양 및 뇌전이를 포함한 두경부 종양 (예를 들어, 미분화성 성상세포종, 미만성 성상세포종, 교모세포종, 희소돌기아교세포종, 이차 다형성 교모세포종), 비소세포 및 소세포 폐종양을 포함한 가슴 종양, 담관암을 포함한 위장 종양, 내분비 종양, 유방 및 기타 부인과 종양, 신장, 방광 및 전립선 종양을 포함한 비뇨기과 종양, 피부 종양, 및 연골육종을 포함한 육종, 및/또는 그의 전이 등과 같은 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 설명

- [0030] 제1 측면에 따라, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물을 포함한다:



(I)

- [0031] 상기 식에서,

- [0033] R^1 은 할로겐 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -할로알콕시, $(C_1-C_3$ -알콕시)- $(C_1-C_6$ -알킬)-, 시아노, 니트로, $(C_1-C_6$ -알킬)- $S-$, $(C_1-C_6$ -알킬)- $S(=O)-$, $(C_1-C_6$ -알킬)- $S(=O)_2-$, $(C_1-C_6$ -할로알킬)- $S-$, $(C_1-C_6$ -할로알킬)- $S(=O)-$, $(C_1-C_6$ -할로알킬)- $S(=O)_2-$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$, 아릴- $O-$, 아릴- $(C_1-C_3$ -알킬)-, 헤테로아릴- $O-$, 및 헤�테로아릴- $(C_1-C_3$ -알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0034] 여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0035] R^2 는 수소 원자를 나타내고;
- [0036] R^3 는 수소 원자를 나타내고;
- [0037] R^4 는 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타내고;
- [0038] R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0039] R^6 은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, $(C_1-C_3$ -알콕시)- $(C_1-C_3$ -알킬)-, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1-C_6$ -알킬)- $S-$, $(C_1-C_6$ -알킬)- $S(=O)-$, $(C_1-C_6$ -알킬)- $S(=O)_2-$, $(C_1-C_6$ -할로알킬)- $S-$, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0040] R^7 은 수소 원자를 나타내고;
- [0041] R^8 은 C_1-C_3 -알킬 기를 나타내고;
- [0042] R^9 , R^{10} , 및 R^{11} 은 서로 독립적으로 수소 및 C_1-C_3 -알킬로부터 선택되고;
- [0043] R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;
- [0044] R^{13} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, 및 $(C_1-C_3$ -알콕시)- $(C_1-C_6$ -알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0045] R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알콕시)- $(C_2-C_6$ -알킬)-, C_1-C_6 -할로알킬, $H_2N-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬) $N(H)(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬) $_2N(C_2-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 아릴- $(C_1-C_6$ -알킬)-, 및 헤�테로아릴- $(C_1-C_6$ -알킬)-로부터 선택되고;
- [0046] 여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)NH_2$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

- [0047] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0048] 상기 4-6-원 헤테로사이클로알킬은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는
- [0049] 상기 4-6-원 헤테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;
- [0050] R^{16} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, $HO-(C_1-C_6\text{-알킬})-$, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})-$, C_1-C_6 -할로알킬, $(C_1-C_3\text{-알콕시})-(C_1-C_6\text{-알킬})-$, 아릴, 헤테로아릴, 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0051] 여기서 아릴 및 헤테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.
- [0052] 본 명세서에서 언급된 용어들은 바람직하게는 다음의 의미를 갖는다:
- [0053] 용어 "할로겐 원자", "할로" 또는 "Hal-"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0054] 용어 " C_1-C_6 -알킬"은 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 포화 1가 탄화수소 기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소-프로필, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소-펜틸, 2-메틸부틸, 1-메틸부틸, 1-에틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 네오-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 4-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 1-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 1-에틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 또는 1,2-디메틸부틸 기, 또는 이들의 이성질체를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 특히, 상기 기는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖고 (" C_1-C_4 -알킬"), 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소-프로필, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 기이며, 더욱 특히 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖고 (" C_1-C_3 -알킬"), 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필- 또는 이소-프로필 기이다.
- [0055] 용어 " C_1-C_6 -할로알킬"은 바람직하게는 용어 " C_1-C_6 -알킬"이 상기 정의된 바와 같고, 하나 이상의 수소 원자가 동일하거나 상이하게 할로겐 원자에 의해 대체된, 즉 1개의 할로겐 원자는 서로에 대해 독립적인 선형 또는 분지형 포화 1가 탄화수소 기를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 특히, 상기 할로겐 원자는 F이다. 상기 C_1-C_6 -할로알킬 기는, 예를 들어, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , 또는 $CH_2CH_2CF_3$ 이다.
- [0056] 용어 " C_1-C_6 -알콕시"는 바람직하게는 식 $-O-(C_1-C_6\text{-알킬})$ 의 선형 또는 분지형 포화 1가 기를 의미하는 것으로 이해되어야 하며, 여기서 용어 " C_1-C_6 -알킬"은 상기 정의된 바와 같고, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로록시, 이소-프로록시, n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, 펜톡시, 이소-펜톡시, 또는 n-헥속 기, 또는 이들의 이성질체이다. 특히, 상기 기는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖고 (" C_1-C_4 -알콕시"), 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로록시, 부톡시, 이소-프로록시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡 기이고, 더욱 특히 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 가지며 (" C_1-C_3 -알콕시"), 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로록시- 또는 이소-프로록시- 기이다.
- [0057] 용어 " $(C_1-C_6\text{-알콕시})-(C_1-C_6\text{-알킬})$ "은 바람직하게는 하나 이상의 수소 원자가 동일하거나 상이하게 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_6 -알콕시 기에 의해 대체된 상기 정의된 바와 같은 선형 또는 분지형 포화 1가 C_1-C_6 -알킬 기, 예를 들어 메톡시알킬, 에톡시알킬, 프로록시알킬, 이소-프로록시알킬, 부톡알킬, 이소-부톡알킬, tert-부톡알킬, sec-부톡알킬, 펜톡시알킬, 이소-펜톡시알킬, 헥속알킬 기, 또는 이들의 이성질체를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0058] 용어 " C_1-C_6 -할로알콕시"는 바람직하게는 하나 이상의 수소 원자가 동일하거나 상이하게 할로겐 원자에 의해 대체된 상기 정의된 바와 같은 선형 또는 분지형 포화 1가 C_1-C_6 -알콕시 기를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

특히, 상기 할로겐 원자는 F이다. 상기 C₁-C₆-할로알콕시 기는, 예를 들어, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃, 또는 -OCH₂CF₃이다.

[0059] 용어 "C₂-C₆-알케닐"은 바람직하게는 바람직하게는 1개 이상의 이중 결합을 함유하고 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자, 특히 2 또는 3개의 탄소 원자 ("C₂-C₃-알케닐")를 갖는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 기를 의미하는 것으로 이해되어야 하며, 상기 알케닐 기가 1개 초과의 이중 결합을 함유하는 경우에, 상기 이중 결합은 서로 단리되거나 공액되어 있을 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 상기 알케닐 기는, 예를 들어, 비닐, 알릴, (E)-2-메틸비닐, (Z)-2-메틸비닐, 호모알릴, (E)-부트-2-에닐, (Z)-부트-2-에닐, (E)-부트-1-에닐, (Z)-부트-1-에닐, 펜트-4-에닐, (E)-펜트-3-에닐, (Z)-펜트-3-에닐, (E)-펜트-2-에닐, (Z)-펜트-2-에닐, (E)-펜트-1-에닐, (Z)-펜트-1-에닐, 헥스-5-에닐, (E)-헥스-4-에닐, (Z)-헥스-4-에닐, (E)-헥스-3-에닐, (Z)-헥스-3-에닐, (E)-헥스-2-에닐, (Z)-헥스-2-에닐, (E)-헥스-1-에닐, (Z)-헥스-1-에닐, 이소프로페닐, 2-메틸프로프-2-에닐, 1-메틸프로프-2-에닐, 2-메틸프로프-1-에닐, (E)-1-메틸프로프-1-에닐, (Z)-1-메틸프로프-1-에닐, 3-메틸부트-3-에닐, 2-메틸부트-3-에닐, 1-메틸부트-3-에닐, 3-메틸부트-2-에닐, (E)-2-메틸부트-2-에닐, (Z)-2-메틸부트-2-에닐, (E)-1-메틸부트-2-에닐, (Z)-1-메틸부트-2-에닐, (E)-3-메틸부트-1-에닐, (Z)-3-메틸부트-1-에닐, (E)-2-메틸부트-1-에닐, (Z)-2-메틸부트-1-에닐, (E)-1-메틸부트-1-에닐, (Z)-1-메틸부트-1-에닐, (E)-1-메틸부트-1-에닐, 1,1-디메틸프로프-2-에닐, 1-에틸프로프-1-에닐, 1-프로필비닐, 1-이소프로필비닐, 4-메틸펜트-4-에닐, 3-메틸펜트-4-에닐, 2-메틸펜트-4-에닐, 1-메틸펜트-4-에닐, 4-메틸펜트-3-에닐, (E)-3-메틸펜트-3-에닐, (Z)-3-메틸펜트-3-에닐, (E)-2-메틸펜트-3-에닐, (Z)-2-메틸펜트-3-에닐, (E)-1-메틸펜트-3-에닐, (Z)-1-메틸펜트-3-에닐, (E)-4-메틸펜트-2-에닐, (Z)-4-메틸펜트-2-에닐, (E)-3-메틸펜트-2-에닐, (Z)-3-메틸펜트-2-에닐, (E)-2-메틸펜트-2-에닐, (Z)-2-메틸펜트-1-에닐, (E)-1-메틸펜트-1-에닐, (Z)-1-메틸펜트-1-에닐, (E)-2-메틸펜트-1-에닐, (Z)-2-메틸펜트-1-에닐, (E)-3-에틸부트-2-에닐, (Z)-3-에틸부트-2-에닐, 2-에틸부트-3-에닐, 1-에틸부트-3-에닐, (E)-3-에틸부트-2-에닐, (Z)-3-에틸부트-2-에닐, (E)-2-에틸부트-2-에닐, (Z)-2-에틸부트-2-에닐, (E)-1-에틸부트-2-에닐, (Z)-1-에틸부트-2-에닐, (E)-3-에틸부트-1-에닐, (Z)-3-에틸부트-1-에닐, 2-에틸부트-1-에닐, (E)-1-에틸부트-1-에닐, (Z)-1-에틸부트-1-에닐, 2-프로필프로프-2-에닐, 1-프로필프로프-2-에닐, 2-이소프로필프로프-2-에닐, 1-이소프로필프로프-2-에닐, (E)-2-프로필프로프-1-에닐, (Z)-2-프로필프로프-1-에닐, (E)-1-프로필프로프-1-에닐, (Z)-1-프로필프로프-1-에닐, (E)-2-이소프로필프로프-1-에닐, (Z)-2-이소프로필프로프-1-에닐, (E)-1-이소프로필프로프-1-에닐, (Z)-1-이소프로필프로프-1-에닐, (E)-3,3-디메틸프로프-1-에닐, (Z)-3,3-디메틸프로프-1-에닐, 1-(1,1-디메틸에틸)에테닐, 부타-1,3-디에닐, 펜타-1,4-디에닐, 헥사-1,5-디에닐, 또는 메틸헥사디에닐 기이다. 특히, 상기 기는 비닐 또는 알릴이다.

[0060] 용어 "C₃-C₆-사이클로알킬"은 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화 1가 모노사이클릭 탄화수소 고리를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 상기 C₃-C₆-사이클로알킬 기는 예를 들어, 모노사이클릭 탄화수소 고리, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 고리이다.

[0061] 용어 "C₃-C₆-사이클로알킬옥시"는 식 -0-(C₃-C₆-사이클로알킬) (여기서 용어 "C₃-C₆-사이클로알킬"은 상기 정의된 바와 같다)의 포화 1가 모노사이클릭 탄화수소 기, 예를 들어 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시 또는 사이클로헥실옥시 기를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0062] 용어 "4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬"은 3, 4 또는 5개의 탄소 원자, 및 O, S, S(=O), S(=O)₂, 및 NR^a (여기서 R^a는 수소 원자 또는 C₁-C₆-알킬- 기를 나타냄)로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자-함유 기를 함유하는 포화 1가 모노사이클릭 탄화수소 고리를 의미하는 것으로 이해되어야 하며; 여기서 하나의 탄소 원자는 C(=O)에 의해 임의로 대체되고; 상기 헤테로사이클로알킬 기는 탄소 원자 중 임의의 1개 또는 존재하는 경우에 질소 원자를 통해 문자의 나머지에 부착되는 것이 가능하다.

[0063] 특히, 비제한적으로, 상기 헤테로사이클로알킬은 예를 들어 4-원 고리, 예컨대 아제티디닐, 옥세타닐, 또는 5-원 고리, 예컨대 테트라하이드로푸라닐, 디옥솔리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 또는 6-원 고리, 예컨대 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 티오모르폴리닐 또는 피페라지닐일 수 있다.

[0064] 용어 "아릴"은 바람직하게는 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 1가의 방향족 또는 부분 방향족, 모노-

또는 비사이클릭 탄화수소 고리 (" C_6-C_{10} -아릴" 기), 특히 6개의 탄소 원자를 갖는 고리 (" C_6 -아릴" 기), 예를 들어 페닐 기; 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 비페닐 기 (" C_9 -아릴" 기), 예를 들어 인다닐 또는 인데닐 기, 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 고리 (" C_{10} -아릴" 기), 예를 들어 테트랄리닐, 디히드로나프틸 또는 나프틸 기이다. 바람직하게는, 아릴 기는 페닐 기이다.

[0065] 용어 "헵테로아릴"은 바람직하게는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 고리 원자 ("5- 내지 14-원 헵테로아릴" 기), 특히 5 또는 6 또는 9 또는 10개의 원자를 가지며, 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 1개의 헵테로원자, 예컨대 산소, 질소 또는 황을 함유하는 1가 모노사이클릭-, 비사이클릭- 또는 트리사이클릭 방향족 고리계를 의미하는 것으로 이해되어야 하며, 추가적으로 각 경우에 벤조축합될 수 있다. 특히, 헵테로아릴은 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티아-4H-피라졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 이소퀴놀리닐, 아조시닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프트피리디닐, 프테리디닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 크산테닐, 또는 옥세피닐로부터 선택된다.

[0066] 일반적으로 및 달리 언급되지 않는 한, 헵테로아릴 기는 그의 모든 가능한 이성질체 형태, 예를 들어 그의 위치 이성질체를 포함한다. 따라서, 일부 예시적인 비제한적 예의 경우에, 용어 피리딜은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일을 포함하거나; 또는 용어 티에닐은 티엔-2-일 및 티엔-3-일을 포함한다.

[0067] 본원 전반에 걸쳐, 예를 들어 " C_1-C_6 -알킬", " C_1-C_6 -할로알킬", " C_1-C_6 -알콕시" 또는 " C_1-C_6 -할로알콕시"의 정의의 문맥에서 사용된 용어 " C_1-C_6 "은 1 내지 6개의 제한된 수의 탄소 원자, 즉 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 상기 용어 " C_1-C_6 "은 그에 포함된 임의의 하위-범위, 예를 들어 C_1-C_6 , C_2-C_5 , C_3-C_4 , C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5 ; 특히 C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5 , C_1-C_6 ; 보다 특히 C_1-C_4 ; " C_1-C_6 -할로알킬" 또는 " C_1-C_6 -할로알콕시"의 경우에는 보다 더 특히 C_1-C_2 로 해석되어야 하는 것으로 추가로 이해되어야 한다.

[0068] 유사하게, 본원에 사용된 바와 같이, 본원 전반에 걸쳐, 예를 들어 " C_2-C_6 -알케닐" 및 " C_2-C_6 -알키닐"의 정의의 문맥에서 사용된 용어 " C_2-C_6 "은 2 내지 6개의 제한된 수의 탄소 원자, 즉 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 기 또는 알키닐 기를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 상기 용어 " C_2-C_6 "은 그에 포함된 임의의 하위-범위, 예를 들어 C_2-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_2-C_3 , C_2-C_4 , C_2-C_5 ; 특히 C_2-C_3 으로 해석되어야 하는 것으로 추가로 이해되어야 한다.

[0069] 또한, 본원에 사용된 바와 같이, 본원 전반에 걸쳐, 예를 들어 " C_3-C_6 -사이클로알킬"의 정의의 문맥에서 사용된 용어 " C_3-C_6 "은 3 내지 6개의 제한된 수의 탄소 원자, 즉 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 기를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 상기 용어 " C_3-C_6 "은 그에 포함된 임의의 하위 범위, 예를 들어 C_3-C_6 , C_4-C_5 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6 , C_5-C_6 ; 특히 C_3-C_6 으로 해석되어야 하는 것으로 추가로 이해되어야 한다.

[0070] 용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 1개 이상의 수소가, 현 상황하에 지정된 원자의 정상적인 원자가를 초과하지 않으며 치환이 안정한 화합물을 생성한다는 조건 하에, 표시된 기로부터 선택되어 대체되는 것을 의미한다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0071] 용어 "임의로 치환된"은 특정된 기, 라디칼 또는 부분으로의 임의적인 치환을 의미한다.

[0072] 고리계 치환기는, 예를 들어 고리계 상의 이용가능한 수소를 대체하는, 방향족 또는 비-방향족 고리계에 부착되어 있는 치환기를 의미한다.

[0073] 본원에 사용된 바와 같이, 예를 들어 본 발명의 화학식의 화합물의 치환기의 정의에서의 용어 "하나 이상"은 "1, 2, 3, 4 또는 5개, 특히 1, 2, 3 또는 4개, 보다 특히 1, 2 또는 3개, 보다 더 특히 1 또는 2개"를 의미하는 것으로 이해된다.

[0074] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함한다. 본 발명의 화합물의 동위원소 변형

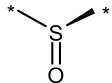
은 적어도 1개의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 또는 우세하게 발견되는 원자 질량과는 상이한 원자 질량을 갖는 원자에 의해 대체된 것으로 정의된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 브롬 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H (중수소), ^3H (삼중수소), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I 및 ^{131}I 를 포함한다. 본 발명의 화합물의 특정 동위원소 변형, 예를 들어 1종 이상의 방사성 동위 원소, 예컨대 ^3H 또는 ^{14}C 가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 삼중수소화 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소는 용이한 그의 제조 및 검출성으로 인해 특히 바람직하다. 또한, 동위원소, 예컨대 중수소로의 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 발생하는 특정의 치료 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 화합물의 동위원소 변형은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상의 절차에 의해, 예컨대 적합한 시약의 적절한 동위원소 변형을 사용하여 예시적 방법에 의해 또는 하기 실시예에 기재된 제조법에 의해 제조될 수 있다.

[0075] 복수형 단어인 화합물들, 염들, 다형체들, 수화물들, 용매화물들 등이 본원에 사용된 경우에, 이들은 또한 단일 화합물, 염, 다형체, 이성질체, 수화물, 용매화물 등을 의미하는 것으로 여겨진다.

[0076] "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터의 유용한 순도 등급으로의 단리 및 효능 있는 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 견고한 화합물을 의미한다.

[0077] 본 발명의 화합물은 원하는 다양한 치환기의 위치 및 성질에 따라서 임의로 하나 이상의 비대칭 중심을 가진다. 비대칭 탄소 원자는 (R) 또는 (S) 배위로 존재하고, 단일 비대칭 중심의 경우 라세미 혼합물이 생기고, 다중 비대칭 중심의 경우 부분입체이성질체의 혼합물이 생긴다. 특정의 경우에, 주어진 결합, 예를 들어, 특정한 화합물의 두 치환 방향족 고리에 인접한 중심 결합에 대한 회전 제한으로 인해서도 비대칭이 존재할 수 있다.

[0078] 본 발명의 화합물은 예를 들어, 임의로 비대칭인 황 원자, 예컨대 다음 구조의 비대칭 셀록사이드를 함유한다:



[0079]

상기 식에서, *는 나머지 분자가 결합할 수 있는 원자를 가리킨다.

[0080] 고리 상의 치환기는 또한 시스 또는 트랜스 중 어느 형태로 존재할 수 있다. (거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한) 모든 그러한 배위는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0082] 바람직한 화합물은 더 바람직한 생물학적 활성을 생산하는 것들이다. 분리된 순수한 또는 부분적으로 정제된 이성질체 및 입체이성질체, 또는 본 발명의 화합물의 라세미체 또는 부분입체이성질체 혼합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이러한 물질의 정제 및 분리는 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 달성될 수 있다.

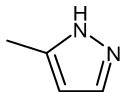
[0083] 광학 이성질체는 통상적인 방법에 따른 라세미 혼합물의 분해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용한 부분입체이성질체 염의 형성 또는 공유 입체이성질체의 형성에 의해 수득될 수 있다. 적절한 산의 예는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 카포르설폰산이다. 부분입체이성질체의 혼합물은 그의 물리적 및/또는 화학적 차이에 기초하여 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 그의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 이어서, 광학 활성 염기 또는 산은 분리된 부분입체이성질체 염으로부터 유리된다. 광학 이성질체의 분리를 위한 다른 방법은 거울상이성질체의 분리를 최대화하도록 최적으로 선택된, 통상적인 유도체화를 포함하거나 포함하지 않는, 키랄 크로마토그래피 (예를 들어, 키랄 HPLC 칼럼)의 사용을 포함한다. 적합한 키랄 HPLC 칼럼은 다이셀(Daice1)에 의해 제조된 것, 예를 들어 특히 키라셀(Chiracel) OD 및 키라셀 OJ이며, 이들 모두 상용적으로 선택 가능하다. 유도체화를 포함하거나 포함하지 않는 효소적 분리가 또한 유용하다. 본 발명의 광학 활성 화합물은 광학 활성 출발 물질을 이용하는 키랄 합성에 의해서도 마찬가지로 수득될 수 있다.

[0084] 서로 상이한 유형의 이성질체를 제한하기 위해, 문헌 [IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)]을 참조한다.

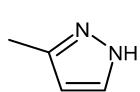
[0085] 본 발명은 단일 입체이성질체로서 또는 임의의 비의 상기 입체이성질체, 예를 들어 R- 또는 S- 이성질체, 또는 E- 또는 Z-이성질체의 임의의 혼합물로서 본 발명의 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포함한다. 본 발명의 화합물의 단일 입체이성질체, 예를 들어 단일 부분입체이성질체의 단리는 임의의 적합한 최신 기술 방법, 예컨

대, 예를 들어 크로마토그래피, 특히 키랄 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다.

[0086] 추가로, 본 발명의 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴 기로서 피라졸 부분을 함유하는 본 발명의 임의의 화합물은, 다음과 같이 1H 호변이성질체 또는 2H 호변이성질체, 또는 심지어 임의의 양의 상기 2종의 호변이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다:



1H-호변이성질체



2H-호변이성질체

[0087]

[0088] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 호변이성질체를 단일 호변이성질체로서, 또는 임의의 비의 상기 호변이성질체의 임의의 혼합물로서 포함한다.

[0089]

또한, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 적어도 1개의 질소가 산화된 것으로 정의된 N-옥시드로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 가능한 N-옥시드를 포함한다.

[0090]

본 발명은 또한 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 유용한 형태, 예컨대 대사물, 수화물, 용매화물, 전구약물, 염, 특히 약학적으로 허용되는 염, 및 공-침전물에 관한 것이다.

[0091]

본 발명의 화합물은 수화물 또는 용매화물로서 존재할 수 있으며, 여기서 본 발명의 화합물은, 예를 들어 화합물의 결정 격자의 구조적 요소로서 극성 용매, 특히 물, 메탄올 또는 에탄올을 함유한다. 극성 용매, 특히 물의 양은 화학량론적 비 또는 비-화학량론적 비로 존재할 수 있다. 화학량론적 용매화물, 예를 들어 수화물의 경우에, 각각 헤미-, (세미-), 모노-, 세스퀴-, 디-, 트리-, 테트라-, 펜타- 등의 용매화물 또는 수화물이 가능하다. 본 발명은 모든 이러한 수화물 또는 용매화물을 포함한다.

[0092]

또한, 본 발명의 화합물은 유리 형태로, 예를 들어 유리 염기로서, 또는 유리 산으로서, 또는 쯔비터이온으로서 존재할 수 있거나, 또는 염 형태로 존재할 수 있다. 상기 염은 통상적으로 제약학에 사용되는 임의의 염, 유기 또는 무기 부가염, 특히 임의의 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 부가염일 수 있다.

[0093]

용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 비교적 비-독성의 무기 또는 유기 산 부가염을 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [S. M. Berge, et al. "약학 Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]을 참조한다.

[0094]

본 발명의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 쇠 또는 고리에 질소 원자를 보유하는, 예를 들어 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산 부가염, 예컨대 무기산, 예컨대, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 이황산, 인산 또는 질산과의 산 부가염, 또는 유기산, 예컨대, 예를 들어 포름산, 아세트산, 아세토아세트산, 피루브산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 부티르산, 헥산산, 헵탄산, 운데칸산, 라우르산, 벤조산, 살리실산, 2-(4-하이드록시벤조일)-벤조산, 캄포르산, 신남산, 사이클로펜tan프로피온산, 디글루콘산, 3-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 파모산, 페틴산, 과황산, 3-페닐프로피온산, 피크르산, 피발산, 2-하이드록시에탄설포네이트, 이타콘산, 세팜산, 트리플루오로메탄설폰산, 도데실황산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 파라-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 나프탈린디설폰산, 캄포르설폰산, 시트르산, 타르타르산, 스테아르산, 락트산, 옥살산, 말론산, 수신산, 말산, 아디프산, 알긴산, 말레산, 푸마르산, D-글루콘산, 만델산, 아스코르브산, 글루코헵탄산, 글리세로인산, 아스파르트산, 설포살리실산, 헤미황산 또는 티오시안산과의 산 부가염일 수 있다.

[0095]

또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 또 다른 적합한 약학적으로 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염, 또는 생리학상 허용되는 양이온을 제공하는 유기 염기와의 염, 예를 들어 N-메틸-글루카민, 디메틸-글루카민, 에틸-글루카민, 리신, 디사이클로헥실아민, 1,6-헥사디아민, 에탄올아민, 글루코사민, 사르코신, 세리놀, 트리스-하이드록시-메틸-아미노메탄, 아미노프로판디올, 소바크-염기, 1-아미노-2,3,4-부탄트리올파의 염이다. 추가로, 염기성 질소 함유기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 디알킬 설페이트, 예컨대 디메틸, 디에틸, 및 디부틸 설페이트; 및 디아밀 설페이트, 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드, 아르알킬 할라이드, 예컨대 벤질 및 페네틸 브로마이드 등과 같은 작용제로 4급화될 수 있다.

[0096]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 추가로 청구된 화합물의 산 부가염이 다수의 공지된 방법 중 임의의 것을 통

해 화합물을 적절한 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있음을 인지할 것이다. 대안적으로, 본 발명의 산성 화합물의 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염은 다양한 공지된 방법을 통해 본 발명의 화합물을 적절한 염기와 반응시킴으로써 제조된다.

- [0097] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 염을 단일 염으로서, 또는 임의의 비의 상기 염의 임의의 혼합물로서 포함한다.
- [0098] 본 발명의 중간체 및 실시예들의 합성을 위한 본원 명세서, 특히 실험 파트에서, 화합물이 상응하는 염기 또는 산과의 염으로서 언급되는 경우, 각각의 제조 및 또는 정제 공정에 의해 얻은 상기 염 형태의 정확한 화학양론적 조성은 대부분의 경우 미지이다.
- [0099] 달리 특정하지 않는 한, "하이드로클로라이드", "트리플루오로아세테이트", "나트륨 염", 또는 " $x \text{ HCl}$ ", " $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ ", " $x \text{ Na}^+$ "와 같은 화학명 또는 구조식에서의 접미어는, 예를 들어 화학양론적 명시가 아닌, 전적으로 염 형태로서 이해되어야 한다.
- [0100] 이것은 합성 중간체 또는 실시예 화합물 또는 그의 염이 기재된 제조 및/또는 정제 공정에 의해 (정의된 경우) 미지의 화학양론적 조성을 가지는 용매화물, 예컨대 수화물로서 얻어지는 경우에도 유사하게 적용된다.
- [0101] 본원에 사용된 용어 "생체내 가수분해성 에스테르"는 카복시 또는 하이드록시 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르, 예를 들어 인간 또는 동물 신체에서 가수분해되어 모 산 또는 알콜을 생성하는 약학적으로 허용되는 에스테르를 의미하는 것으로 이해된다. 카복시에 적합한 약학적으로 허용되는 에스테르는, 예를 들어 알킬, 사이클로알킬 및 임의로 치환된 페닐알킬, 특히 벤질 에스테르, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시메틸 에스테르, 예를 들어 메톡시메틸, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알카노일옥시메틸 에스테르, 예를 들어 피발로일옥시메틸, 프탈리딜 에스테르, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알콕시-카보닐옥시- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 에스테르, 예를 들어 1-사이클로헥실카보닐옥시에틸; 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 에스테르, 예를 들어 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸; 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시카보닐옥시에틸 에스테르, 예를 들어 1-메톡시카보닐옥시에틸을 포함하고, 본 발명의 화합물의 임의의 카복시 기에서 형성될 수 있다.
- [0102] 하이드록시 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르는 무기 에스테르, 예컨대 포스페이트 에스테르 및 [알파]-아실옥시알킬 에테르, 및 에스테르 분해의 생체내 가수분해의 결과로 모 하이드록시기를 생성하는 관련 화합물을 포함한다. [알파]-아실옥시알킬 에테르의 예는 아세톡시메톡시 및 2,2-디메틸프로파이닐옥시메톡시를 포함한다. 하이드록시를 위한 생체내 가수분해성 에스테르 형성 기의 선택은 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카보닐 (알킬 카보네이트 에스테르를 제공함), 디알킬카바모일 및 N-(디알킬아미노에틸)-N-알킬카바모일 (카바메이트를 제공함), 디알킬아미노아세틸 및 카복시아세틸을 포함한다. 본 발명은 모든 이러한 에스테르를 포함한다.
- [0103] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 결정질 형태 또는 다형체를 단일 다형체로서, 또는 임의 비의 1종 초과의 다형체의 혼합물로서 포함한다.
- [0104] 본 발명은 R^1 이 할로겐 원자; 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -사이클로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -사이클로알킬옥시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알콕시, ($\text{C}_1\text{-C}_3$ -알콕시)-($\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬)-, 시아노, 니트로, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬)-S-, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬)-S(=O)-, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬)-S(=O)₂- , ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알킬)-S-, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알킬)-S(=O)-, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알킬)-S(=O)₂- , -C(=O)OR¹³, -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, 아릴-O-, 아릴-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -알킬)-, 헤테로아릴-O-, 및 헤테로아릴-($\text{C}_1\text{-C}_3$ -알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0105] 여기서 아릴 및 헤테로아릴 기는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알콕시, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -사이클로알킬옥시, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -할로알콕시, 할로겐, 시아노, -C(=O)OR¹³, 및 -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0106] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알콕시, 시아노, 니트로, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬)-S(=O)₂- , ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알킬)-S-, -C(=O)OR¹³, -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, 및

아릴-0-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0107] 여기서 아릴 및 헤테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로젠, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0108] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -할로알콕시, (C_1-C_3 -알콕시)-(C_1-C_6 -알킬)-, 시아노, 니트로, (C_1-C_6 -알킬)-S-, (C_1-C_6 -알킬)-S(=O)-, (C_1-C_6 -알킬)-S(=O)₂-, (C_1-C_6 -할로알킬)-S-, (C_1-C_6 -할로알킬)-S(=O)-, (C_1-C_6 -할로알킬)-S(=O)₂-, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$, 아릴-0-, 아릴-(C_1-C_3 -알킬)-, 헤테로아릴-0-, 및 헤테로아릴-(C_1-C_3 -알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0109] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -할로알콕시, 시아노, 니트로, (C_1-C_6 -알킬)-S(=O)₂-, (C_1-C_6 -할로알킬)-S-, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$, 및 아릴-0-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0110] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, (C_1-C_3 -알콕시)-(C_1-C_3 -알킬)-, 시아노, 니트로, (C_1-C_3 -알킬)-S-, (C_1-C_3 -알킬)-S(=O)-, (C_1-C_3 -알킬)-S(=O)₂-, (C_1-C_3 -할로알킬)-S-, (C_1-C_3 -할로알킬)-S(=O)-, (C_1-C_3 -할로알킬)-S(=O)₂-, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$, 페닐-0-, 페닐-(C_1-C_3 -알킬)-, 퍼리디닐-0-, 및 퍼리디닐-(C_1-C_3 -알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0111] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, (C_1-C_3 -알킬)-S(=O)₂-, (C_1-C_3 -할로알킬)-S-, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

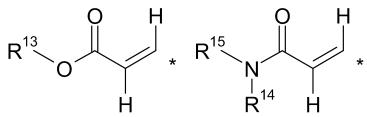
[0112] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, (C_1-C_3 -알킬)-S(=O)₂-, (C_1-C_3 -할로알킬)-S-, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$, 페닐-0-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0113] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, (C_1-C_3 -알킬)-S(=O)₂-, (C_1-C_3 -할로알킬)-S-, $-C(=O)OR^{13}$, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0114] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, (C_1-C_3 -알킬)-S(=O)₂-, (C_1-C_3 -할로알킬)-S-, $-N(R^{14})R^{15}$, 페닐-0-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0115] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, (C_1-C_3 -알킬)-S(=O)₂-, (C_1-C_3 -할로알킬)-S-, $-N(R^{14})R^{15}$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

- [0116] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 C_2-C_3 -알킬, C_2-C_3 -알콕시, C_1 -할로알킬, C_1 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1\text{-알킬})-\text{S}(=\text{O})_2-$, $(C_1\text{-할로알킬})-\text{S}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{14})R^{15}$, $-\text{N}(R^{14})R^{15}$, $-\text{N}(R^{14})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, 페닐-0-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0117] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 C_2-C_3 -알킬, C_2-C_3 -알콕시, C_1 -할로알킬, C_1 -할로알콕시, 시아노, $(C_1\text{-알킬})-\text{S}(=\text{O})_2-$, $(C_1\text{-할로알킬})-\text{S}-$, $-\text{N}(R^{14})R^{15}$, 페닐-0-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0118] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 에틸-, 에톡시-, 페녹시-, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, 이소-프로필-, 이소-프로록시-, $-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0119] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 에틸-, 에톡시-, $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, 이소-프로필-, 이소-프로록시-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0120] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 $-\text{CF}_3$, 이소-프로록시-, $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0121] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0122] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 에틸-, 에톡시-, 이소-프로필-, 이소-프로록시-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0123] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0124] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0125] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^1 이 $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0126] 본 발명은 R^4 가 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0127] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^4 가 수소 원자 또는 불소 원자를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0128] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^4 가 수소 원자를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0129] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^4 가 불소 원자를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0130] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $R^{13}\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $R^{13}\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, $R^{14}(R^{15})\text{NC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $R^{14}(R^{15})\text{NC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, $R^{13}\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$, $R^{14}(R^{15})\text{NC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$,



[0131]

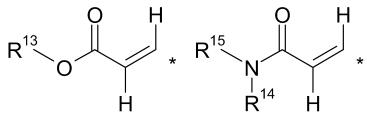
(여기서 *는 상기 기가 나머지 분자에 결합되는 부위를 나타냄)

[0133]

로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0134]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-CH_2-CH_2-$, $R^{13}OC(=O)-CH_2-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-CH_2-CH_2-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-CH_2-$, $R^{13}OC(=O)-CH_2-O-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-CH_2-O-$,



[0135]

(여기서 *는 상기 기가 나머지 분자에 결합되는 부위를 나타냄)

[0137]

로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0138]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6-\text{알킬})-$, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6-\text{알콕시})-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6-\text{알킬})-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6-\text{알콕시})-$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0139]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3-\text{알킬})-$ 및 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_3-\text{알킬})-$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0140]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_2-\text{알킬})-$ 및 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_2-\text{알킬})-$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0141]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-CH_2-CH_2-CH_2-$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0142]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-CH_2-CH_2-$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0143]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-CH_2-$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0144]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $-CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0145]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $-CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_3$ 을 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0146]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0147]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-C(=O)-OH$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0148] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$ 을 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0149] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $-CH_2-C(=O)-OH$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0150] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-CH_2-CH_2-$ 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

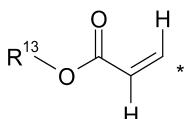
[0151] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $-CH_2-CH_2-C(=O)-NH_2$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-N(CH_3)_2$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0152] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_4-\text{알케닐})-$ 및 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_4-\text{알케닐})-$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0153] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-(C_2-\text{알케닐})-$ 및 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-\text{알케닐})-$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0154] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-(C_2-\text{알케닐})-$ 및 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-\text{알케닐})-$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0155] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가



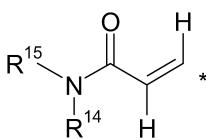
[0156]

[0157] (여기서 *는 상기 기가 나머지 문자에 결합되는 부위를 나타냄)

[0158] 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0159] 특히, 본 발명은 R^5 가 $-C(H)=C(H)-C(=O)-OH$, $-C(H)=C(H)-C(=O)-O-CH_3$ 으로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0160] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가



[0161]

[0162] (여기서 *는 상기 기가 나머지 문자에 결합되는 부위를 나타냄).

[0163] 를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0164] 특히, 본 발명은 R^5 가 $-CH_2-CH_2-C(=O)-NH_2$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-N(CH_3)_2$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0165] 특히, 본 발명은 R^5 가 $-CH_2-C(=O)-NH_2$, $-CH_2-C(=O)-N(CH_3)_2$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0166] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^5 가 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3-\text{알콕시})-$ 및 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_3-\text{알콕시})-$ 로부터

선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0167] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁵가 R¹³OC(=O)-CH₂-O- 및 R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-CH₂-O-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0168] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁵가 -O-CH₂-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-CH₂-C(=O)-OH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-C(=O)-OH, -O-CH₂-C(=O)-N(H)-사이클로프로필, -O-CH₂-C(=O)-N(H)-CH₂-C(=O)-O-CH₃, -O-CH₂-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-C(=O)-O-CH₃, -O-CH₂-C(=O)-N(H)-CH₂-C(=O)-OH, -O-CH₂-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-C(=O)-OH로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0169] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁵가 -O-CH₂-C(=O)OH, -O-CH₂-C(=O)OC(CH₃)₃, -CH=CH-C(=O)OH, -CH=CH-C(=O)-O-CH₃, -CH₂-CH₂-C(=O)OH, -CH=CH-C(=O)-NH₂, -CH=CH-C(=O)-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH₂, -CH₂-CH₂-C(=O)-N(CH₃)₂, -O-CH₂-C(=O)OH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-C(=O)OH, -O-CH₂-C(=O)-NH-CH₂-C(=O)OH, -O-CH₂-C(=O)-NH-CH₂-C(=O)-O-CH₃, -O-CH₂-C(=O)-NH-(사이클로프로필)로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0170] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁵가 -O-CH₂-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-CH₂-C(=O)-OH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-C(=O)-OH, -O-CH₂-C(=O)-N(H)-사이클로프로필, -O-CH₂-C(=O)-N(H)-CH₂-C(=O)-O-CH₃, -O-CH₂-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-C(=O)-O-CH₃, -O-CH₂-C(=O)-N(H)-CH₂-C(=O)-OH, -O-CH₂-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-C(=O)-OH, -CH₂-CH₂-C(=O)-O-CH₃, -CH₂-CH₂-C(=O)-OH, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH₂, -CH₂-CH₂-C(=O)-N(CH₃)₂, -C(H)=C(H)-C(=O)-OH, -C(H)=C(H)-C(=O)-O-CH₃, -C(H)=C(H)-C(=O)-NH₂, -C(H)=C(H)-C(=O)-N(CH₃)₂로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0171] 본 발명은 R⁶이 수소 원자 또는 할로겐 원자; C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₃-C₆-사이클로알킬, (C₁-C₃-알콕시)-(C₁-C₃-알킬)-, C₃-C₆-사이클로알킬옥시, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-할로알콕시, 시아노, 니트로, (C₁-C₆-알킬)-S-, (C₁-C₆-알킬)-S(=O)-, (C₁-C₆-알킬)-S(=O)₂- , (C₁-C₆-할로알킬)-S-, -N(R¹⁴)R¹⁵, 및 -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶으로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0172] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁶이 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-알콕시, (C₁-C₃-알콕시)-(C₁-C₃-알킬)-, C₁-C₃-할로알킬, C₁-C₃-할로알콕시, 시아노, 니트로, (C₁-C₃-알킬)-S-, (C₁-C₃-알킬)-S(=O)-, (C₁-C₃-알킬)-S(=O)₂- , (C₁-C₃-할로알킬)-S-, -N(R¹⁴)R¹⁵, 및 -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶으로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0173] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁶이 수소 원자 또는 할로겐 원자; C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-알콕시, 및 C₁-C₂-알콕시-C₁-C₂-알킬-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0174] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁶이 H, -CH₃, -O-CH₃ 또는 -CH₂-O-CH₃을 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0175] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁶이 H, F, -CH₃, -O-CH₃ 또는 -CH₂-O-CH₃을 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0176] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁶이 수소 원자를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0177] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁶이 할로겐 원자, 바람직하게는 불소 또는 염소 원자를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

- [0178] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁶이 메틸-기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0179] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁶이 메톡시-기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0180] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁶이 -CH₂-O-CH₃을 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0181] 본 발명은 R⁸이 C₁-C₃-알킬 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0182] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁸이 C₁-C₂-알킬 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0183] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁸이 메틸 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0184] 본 발명은 R⁹, R¹⁰, 및 R¹¹이 서로 독립적으로 수소 및 C₁-C₃-알킬로부터 선택되는 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0185] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁹, R¹⁰, 및 R¹¹이 서로 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0186] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁸이 메틸 기를 나타내고, R⁹는 수소 원자 또는 메틸 기를 나타내고, R¹⁰은 메틸 기를 나타내고, R¹¹은 메틸 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0187] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁸이 메틸 기를 나타내고, R⁹는 수소 원자를 나타내고, R¹⁰은 메틸 기를 나타내고, R¹¹은 메틸 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0188] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R⁸이 메틸 기를 나타내고, R⁹는 메틸 기를 나타내고, R¹⁰은 메틸 기를 나타내고, R¹¹은 메틸 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0189] 본 발명은 R¹³이 수소 원자; 또는 C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, HO-(C₂-C₆-알킬)-, 및 (C₁-C₃-알콕시)-(C₁-C₆-알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0190] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹³이 수소 원자; 또는 C₁-C₄-알킬, HO-(C₂-C₃-알킬)-, 및 (C₁-C₃-알콕시)-(C₁-C₃-알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0191] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹³이 수소 원자 또는 C₁-C₄-알킬-기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0192] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹³이 수소 원자를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0193] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹³이 C₁-C₄-알킬-기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0194] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹³이 -H, -CH₃, 또는 -C(CH₃)₃을 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0195] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹³이 -H를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0196] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹³이 -CH₃을 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0197] 본 발명은 R¹⁴ 및 R¹⁵가 서로 독립적으로 수소, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, HO-(C₂-C₆-알킬)-,

(C₁-C₃-알콕시)-(C₂-C₆-알킬)-, C₁-C₆-할로알킬, H₂N-(C₂-C₆-알킬)-, (C₁-C₃-알킬)N(H)(C₂-C₆-알킬)-, (C₁-C₃-알킬)₂N(C₂-C₆-알킬)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-알킬)-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C₁-C₆-알킬)-, 및 헤�테로아릴-(C₁-C₆-알킬)-로부터 선택되고;

[0198] 여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 C₁-C₃-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, C₁-C₃-알콕시, C₃-C₆-사이클로알킬옥시, C₁-C₃-할로알킬, C₁-C₃-할로알콕시, 할로겐, 시아노, -C(=O)OR¹³, 및 -C(=O)NH₂로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0199] R¹⁴ 및 R¹⁵는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤�테로사이클로알킬을 형성하고; 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-할로알킬, C₁-C₃-알콕시, C₁-C₃-할로알콕시, C₃-C₆-사이클로알킬, C₃-C₆-사이클로알킬옥시, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0200] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹⁴ 및 R¹⁵가 서로 독립적으로 수소, C₁-C₃-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, HO-(C₂-C₃-알킬)-, (C₁-C₃-알콕시)-(C₂-C₃-알킬)-, C₁-C₃-할로알킬, H₂N-(C₂-C₃-알킬)-, (C₁-C₃-알킬)N(H)(C₂-C₃-알킬)-, (C₁-C₃-알킬)₂N(C₂-C₃-알킬)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₃-알킬)-, 4-6 원 헤�테로사이클로알킬, 페닐, 피리디닐, 페닐-(C₁-C₃-알킬)-, 및 피리디닐-(C₁-C₃-알킬)-로부터 선택되고;

[0201] 여기서 페닐 및 피리디닐 기는 C₁-C₃-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, C₁-C₃-알콕시, C₃-C₆-사이클로알킬옥시, C₁-C₃-할로알킬, C₁-C₃-할로알콕시, 할로겐, 시아노, -C(=O)OR¹³, 및 -C(=O)NH₂로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0202] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹⁴ 및 R¹⁵가 서로 독립적으로 수소, C₁-C₃-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, HO-(C₂-C₃-알킬)-, (C₁-C₃-알킬)₂N(C₂-C₃-알킬)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₃-알킬)-, 4- 내지 6-원 헤�테로사이클로알킬, 페닐, 페닐-(C₁-C₃-알킬)-, 및 피리디닐-(C₁-C₃-알킬)-로부터 선택되고;

[0203] 여기서 페닐 및 피리디닐 기는 C₁-C₃-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, C₁-C₃-알콕시, C₃-C₆-사이클로알킬옥시, C₁-C₃-할로알킬, C₁-C₃-할로알콕시, 할로겐, 시아노, -C(=O)OR¹³, 및 -C(=O)NH₂로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0204] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹⁴ 및 R¹⁵가 서로 독립적으로 수소, C₁-C₃-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, HO-(C₂-C₃-알킬)-, (C₁-C₃-알킬)₂N(C₂-C₃-알킬)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₃-알킬)-, 4- 내지 6-원 헤�테로사이클로알킬, 페닐, 페닐-(C₁-C₃-알킬)-, 및 피리디닐-(C₁-C₃-알킬)-로부터 선택되고;

[0205] 여기서 페닐 및 피리디닐 기는 C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-할로알킬, C₁-C₃-할로알콕시, 할로겐, 및 -C(=O)OR¹³으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0206] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹⁴ 및 R¹⁵가 서로 독립적으로 수소, C₁-C₃-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, HO-(C₂-C₃-알킬)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₃-알킬)-, 및 페닐로부터 선택되고;

[0207] 여기서 페닐 기는 C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-할로알킬, C₁-C₃-할로알콕시, 할로겐, 및 -C(=O)OR¹³으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0208] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R¹⁴ 및 R¹⁵가 서로 독립적으로 수소, C₁-C₃-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, HO-

$(C_2-C_3\text{-알킬})-$, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3\text{-알킬})-$, 및 페닐로부터 선택되는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

- [0209] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{14} 및 R^{15} 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고; 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 $C_1-C_3\text{-알킬}$, $C_1-C_3\text{-할로알킬}$, $C_1-C_3\text{-알콕시}$, $C_1-C_3\text{-할로알콕시}$, $C_3-C_6\text{-사이클로알킬}$, $C_3-C_6\text{-사이클로알킬옥시}$, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0210] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{14} 및 R^{15} 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤�테로사이클로알킬을 형성하는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0211] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{14} 가 수소 원자를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0212] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{14} 가 메틸 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0213] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{15} 가 수소 원자; 또는 $-CH_3$, 사이클로프로필, $-CH_2-C(=O)-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, 페닐, 및 피리디닐로부터 선택되는 기를 나타내고,
- [0214] 여기서 페닐 및 피리디닐 기는 F , Cl , $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(=O)OCH_3$ 으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0215] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{15} 가 수소 원자를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0216] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{15} 가 메틸 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0217] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{15} 가 사이클로프로필 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0218] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{15} 가 $-CH_2-C(=O)-OH$ 기 또는 $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$ 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0219] 본 발명은 R^{16} 이 수소 원자; 또는 $C_1-C_6\text{-알킬}$, $HO-(C_1-C_6\text{-알킬})-$, $C_3-C_6\text{-사이클로알킬}$, $HO-(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})-$, $C_1-C_6\text{-할로알킬}$, $(C_1-C_3\text{-알콕시})-(C_1-C_6\text{-알킬})-$, 아릴, 헤테로아릴, 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0220] 여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 $C_1-C_3\text{-알킬}$, $C_3-C_6\text{-사이클로알킬}$, $C_1-C_3\text{-알콕시}$, $C_3-C_6\text{-사이클로알킬옥시}$, $C_1-C_3\text{-할로알킬}$, $C_1-C_3\text{-할로알콕시}$, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0221] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{16} 이 수소 원자; 또는 $C_1-C_3\text{-알킬}$, $HO-(C_1-C_3\text{-알킬})-$, $C_3-C_6\text{-사이클로알킬}$, $HO-(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})-$, $C_1-C_3\text{-할로알킬}$, $(C_1-C_3\text{-알콕시})-(C_1-C_3\text{-알킬})-$, 페닐, 헤�테로아릴, 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고; 여기서 페닐 및 헤�테로아릴 기는 $C_1-C_3\text{-알킬}$, $C_3-C_6\text{-사이클로알킬}$, $C_1-C_3\text{-알콕시}$, $C_3-C_6\text{-사이클로알킬옥시}$, $C_1-C_3\text{-할로알킬}$, $C_1-C_3\text{-할로알콕시}$, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0222] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{16} 이 수소 원자; 또는 $C_1-C_3\text{-알킬}$, $C_3-C_6\text{-사이클로알킬}$, $HO-(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})-$, $C_1-C_3\text{-할로알킬}$, $(C_1-C_3\text{-알콕시})-(C_1-C_3\text{-알킬})-$, 페닐, 및 4- 내지 6-원 헤�테로사이클로알킬로부터 선

택되는 기를 나타내고; 여기서 페닐기는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0223] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{16} 이 수소 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_3-C_6$ -사이클로알킬)-, C_1-C_3 -할로알킬, (C_1-C_3 -알콕시)-(C_1-C_3 -알킬)-, 페닐, 및 4-내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고; 여기서 페닐기는 1 또는 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0224] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{16} 이 수소 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, (C_1-C_3 -알콕시)-(C_1-C_3 -알킬)-, 및 페닐로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

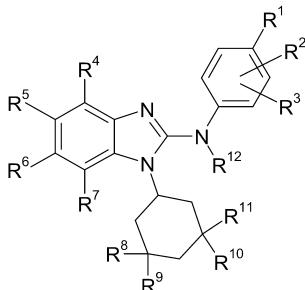
[0225] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{16} 이 수소 원자를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0226] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 R^{16} 이 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, 및 (C_1-C_3 -알콕시)-(C_1-C_3 -알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내는 상기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0227] 본 발명은 또한 상기 기재된 바람직한 구체예의 임의의 조합에 관한 것으로 이해되어야 한다.

[0228] 조합의 일부 예가 하기에 제공된다. 그러나, 본 발명은 이들 조합으로 제한되지는 않는다.

[0229] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

[0230] 상기 식에서,

[0231] R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, (C_1-C_3 -알킬)- $S(=O)_2-$, (C_1-C_3 -할로알킬)- $S-$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0232] R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0233] R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0234] R^4 는 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타내고;

[0235] R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-,

[0236] $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-,

[0237] $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0238] $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

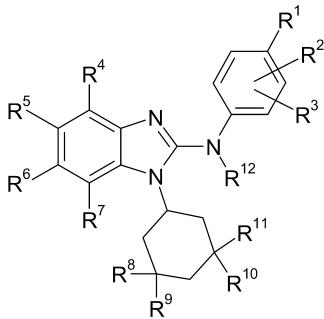
- [0239] R^6 은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 및 C_1-C_2 -알콕시- C_1-C_2 -알킬-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0240] R^7 은 수소 원자를 나타내고;
- [0241] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은
- [0242] $-H$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는
- [0243] $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는
- [0244] $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;
- [0245] R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;
- [0246] R^{13} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, 및 $(C_1-C_3$ -알콕시)- $(C_1-C_6$ -알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0247] R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알콕시)- $(C_2-C_6$ -알킬)-, C_1-C_6 -할로알킬, $H_2N-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬)N(H)(C_2-C_6 -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬) $_2N(C_2-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴- $(C_1-C_6$ -알킬)-, 및 헤�테로아릴- $(C_1-C_6$ -알킬)-로부터 선택되고,
- [0248] 여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)NH_2$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는
- [0249] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤�테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0250] 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;
- [0251] R^{16} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, $HO-(C_1-C_6$ -알킬)-, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_3-C_6$ -사이클로알킬)-, C_1-C_6 -할로알킬, $(C_1-C_3$ -알콕시)- $(C_1-C_6$ -알킬)-, 아릴, 헤�테로아릴, 및 4- 내지 6-원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0252] 여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.
- [0253] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- [0254] R^1 이 할로겐 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -할로알콕시, $(C_1-C_3$ -알콕시)- $(C_1-C_6$ -알킬)-, 시아노, 니트로, $(C_1-C_6$ -알킬)-S-, $(C_1-C_6$ -알킬)-S(=O)-, $(C_1-C_6$ -알킬)-S(=O)₂-, $(C_1-C_6$ -할로알킬)-S(=O)₂-, $(C_1-C_6$ -할로알킬)-S-, $(C_1-C_6$ -할로알킬)-S(=O)-, $(C_1-C_6$ -할로알킬)-S(=O)₂-, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$, 아릴-O-, 아릴- $(C_1-C_3$ -알킬)-, 헤테로아릴-O-, 및 헤�테로아릴- $(C_1-C_3$ -알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

- [0255] 여기서 아릴 및 헤테로아릴 기는 C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-알콕시, C₃-C₆-사이클로알킬, C₃-C₆-사이클로알킬옥시, C₁-C₃-할로알킬, C₁-C₃-할로알콕시, 할로겐, 시아노, -C(=O)OR¹³, 및 -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0256] R²는 수소 원자를 나타내고;
- [0257] R³는 수소 원자를 나타내고;
- [0258] R⁴는 수소 원자를 나타내고;
- [0259] R⁵는 R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-알킬)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-알케닐)-,
- [0260] R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-알콕시)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-알킬)-,
- [0261] R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-알케닐)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-알콕시)-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0262] R⁶은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, (C₁-C₃-알콕시)-(C₁-C₃-알킬)-, C₃-C₆-사이클로알킬, C₃-C₆-사이클로알킬옥시, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-할로알콕시, 시아노, 니트로, (C₁-C₆-알킬)-S-, (C₁-C₆-알킬)-S(=O)-, (C₁-C₆-알킬)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-할로알킬)-S-, -N(R¹⁴)R¹⁵, 및 -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶으로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0263] R⁷은 수소 원자를 나타내고;
- [0264] R⁸은 C₁-C₃-알킬 기를 나타내고;
- [0265] R⁹, R¹⁰, 및 R¹¹은 서로 독립적으로 수소 및 C₁-C₃-알킬로부터 선택되고;
- [0266] R¹²는 수소 원자를 나타내고;
- [0267] R¹³은 수소 원자; 또는 C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, HO-(C₂-C₆-알킬)-, 및 (C₁-C₃-알콕시)-(C₁-C₆-알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0268] R¹⁴ 및 R¹⁵은 서로 독립적으로 수소, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, HO-(C₂-C₆-알킬)-, (C₁-C₃-알콕시)-(C₂-C₆-알킬)-, C₁-C₆-할로알킬, H₂N-(C₂-C₆-알킬)-, (C₁-C₃-알킬)N(H)(C₂-C₆-알킬)-, (C₁-C₃-알킬)₂N(C₂-C₆-알킬)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-알킬)-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C₁-C₆-알킬)-, 및 헤테로아릴-(C₁-C₆-알킬)-로부터 선택되고,
- [0269] 여기서 아릴 및 헤테로아릴 기는 C₁-C₃-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, C₁-C₃-알콕시, C₃-C₆-사이클로알킬옥시, C₁-C₃-할로알킬, C₁-C₃-할로알콕시, 할로겐, 시아노, -C(=O)OR¹³, 및 -C(=O)NH₂로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는
- [0270] R¹⁴ 및 R¹⁵는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0271] 상기 4-6-원 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-할로알킬, C₁-C₃-알콕시, C₁-C₃-할로알콕시, C₃-C₆-사이클로알킬, C₃-C₆-사이클로알킬옥시, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는
- [0272] 상기 4-6-원 헤테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;

[0273] R^{16} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, $HO-(C_1-C_6$ -알킬)-, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_3-C_6$ -사이클로알킬)-, C_1-C_6 -할로알킬, $(C_1-C_3$ -알콕시)-(C₁-C₆-알킬)-, 아릴, 헤테로아릴, 및 4-내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0274] 여기서 아릴 및 헤�테로아릴기는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다.

[0275] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

[0276] 상기 식에서,

[0278] R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1-C_3$ -알킬)-S(=O)₂-, $(C_1-C_3$ -할로알킬)-S-, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0279] R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0280] R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0281] R^4 는 수소 원자를 나타내고;

[0282] R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-,

[0283] $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-,

[0284] $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0285] R^6 은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 및 C_1-C_2 -알콕시-C₁-C₂-알킬-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0286] R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0287] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은

[0288] -H, -H, -CH₃, -CH₃; 또는

[0289] -CH₃, -H, -CH₃, -CH₃; 또는

[0290] $-CH_3$, $-CH_2$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;

[0291] R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;

[0292] R^{13} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, 및 $(C_1-C_3$ -알콕시)-(C₁-C₆-알킬)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0293] R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알콕시)-(C₂-C₆-알킬)-, C_1-C_6 -할로알킬, $H_2N-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬)N(H)(C₂-C₆-알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬)₂N(C₂-C₆-알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, 4-내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C₁-C₆-알킬)-, 및 헤테로아릴-(C₁-C₆-알킬)-로부터 선택되고,

[0294] 여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로젠, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)NH_2$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0295] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤�테로사이클로알킬을 형성하고;

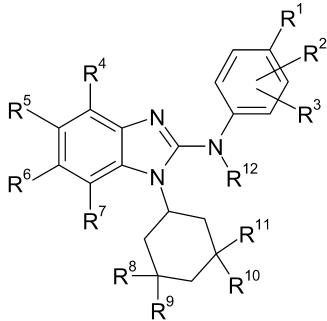
[0296] 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0297] 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;

[0298] R^{16} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_6 -알킬, $HO-(C_1-C_6$ -알킬)-, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_3-C_6$ -사이클로알킬)-, C_1-C_6 -할로알킬, $(C_1-C_3$ -알콕시)-(C₁-C₆-알킬)-, 아릴, 헤�테로아릴, 및 4-내지 6-원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0299] 여기서 아릴 및 헤�테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 시아노, $-C(=O)OR^{13}$, 및 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0300] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



[0301] (I)

[0302] 상기 식에서,

[0303] R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1-C_3$ -알킬)-S(=O)₂-, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)R¹⁶, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)OR¹⁶, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶R¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²², $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³², $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸NR³⁹, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸NR³⁹OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸NR³⁹NR⁴⁰, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸NR³⁹NR⁴⁰OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸NR³⁹NR⁴⁰NR⁴¹, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸NR³⁹NR⁴⁰NR⁴¹OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸NR³⁹NR⁴⁰NR⁴¹NR⁴², $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸NR³⁹NR⁴⁰NR⁴¹NR⁴²OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸NR³⁹NR⁴⁰NR⁴¹NR⁴²NR⁴³, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR³⁵NR³⁶NR³⁷NR³⁸NR³⁹NR⁴⁰NR⁴¹NR⁴²NR⁴³OR¹⁷, $(C_1-C_3$ -알킬)-N(=O)NR¹⁶NR¹⁷NR¹⁸NR¹⁹NR²⁰NR²¹NR²²NR²³NR²⁴NR²⁵NR²⁶NR²⁷NR²⁸NR²⁹NR³⁰NR³¹NR³²NR³³NR³⁴NR^{35</}

C_3 -할로알킬)-S-, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0304] R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0305] R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0306] R^4 는 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타내고;

[0307] R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6-\text{알킬})-$, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6-\text{알케닐})-$,

[0308] $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6-\text{알콕시})-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6-\text{알킬})-$,

[0309] $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6-\text{알케닐})-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6-\text{알콕시})-$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0310] R^6 은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_1-C_3-\text{알콕시}$, 및 $C_1-C_2-\text{알콕시}-C_1-C_2-\text{알킬}$ -로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0311] R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0312] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은

[0313] $-H$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는

[0314] $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는

[0315] $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;

[0316] R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;

[0317] R^{13} 은 수소 원자 또는 $C_1-C_4-\text{알킬}-$ 기를 나타내고;

[0318] R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_3-C_6-\text{사이클로알킬}$, $HO-(C_2-C_3-\text{알킬})-$, $(C_1-C_3-\text{알킬})_2N(C_2-C_3-\text{알킬})-$, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3-\text{알킬})-$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 페닐-($C_1-C_3-\text{알킬})-$, 및 퍼리디닐-($C_1-C_3-\text{알킬})-$ 로부터 선택되고;

[0319] 여기서 페닐 및 퍼리디닐 기는 $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_1-C_3-\text{할로알킬}$, $C_1-C_3-\text{할로알콕시}$, 할로겐, 및 $-C(=O)OR^{13}$ 으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0320] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤�테로사이클로알킬을 형성하고;

[0321] 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_1-C_3-\text{할로알킬}$, $C_1-C_3-\text{알콕시}$, $C_1-C_3-\text{할로알콕시}$, $C_3-C_6-\text{사이클로알킬}$, $C_3-C_6-\text{사이클로알킬옥시}$, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

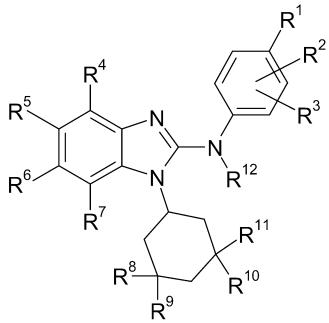
[0322] 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;

[0323] R^{16} 은 수소 원자; 또는 $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_3-C_6-\text{사이클로알킬}$, $HO-(C_3-C_6-\text{사이클로알킬})-$, $C_1-C_3-\text{할로알킬}$, $(C_1-C_3-\text{알콕시})-(C_1-C_3-\text{알킬})-$, 페닐, 및 4- 내지 6-원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0324] 여기서 페닐 기는 1 또는 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된다.

[0325] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 임체이성질체, 호변이성질체, N-옥

시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

[0326]

상기 식에서,

[0328] R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1-C_3$ -알킬)- $S(=O)_2-$, $(C_1-C_3$ -할로알킬)- $S-$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0329]

 R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0330]

 R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0331]

 R^4 는 수소 원자를 나타내고;

[0332]

 R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-,

[0333]

 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-,

[0334]

 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알콕시)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0335]

 R^6 은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 및 C_1-C_2 -알콕시- C_1-C_2 -알킬-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0336]

 R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0337]

 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은

[0338]

 $-H$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는

[0339]

 $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는

[0340]

 $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;

[0341]

 R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;

[0342]

 R^{13} 은 수소 원자 또는 C_1-C_4 -알킬- 기를 나타내고;

[0343]

R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_3$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬) $_2N(C_2-C_3$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3$ -알킬)-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 폐닐, 폐닐-(C_1-C_3 -알킬)-, 및 폐리디닐-(C_1-C_3 -알킬)-로부터 선택되고;

[0344]

여기서 폐닐 및 폐리디닐 기는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 및 $-C(=O)OR^{13}$ 으로부터 서

로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

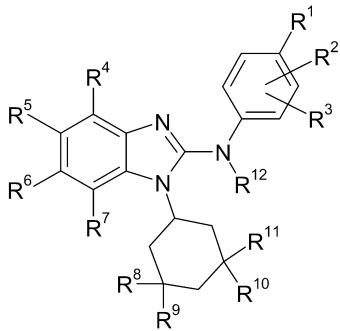
[0345] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0346] 상기 4-6-원 헤테로사이클로알킬은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0347] 상기 4-6-원 헤테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;

[0348] R^{16} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})-$, C_1-C_3 -할로알킬, $(C_1-C_3\text{-알콕시})-(C_1-C_3\text{-알킬})-$, 페닐, 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고; 여기서 페닐기는 1 또는 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된다.

[0349] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

[0350] 상기 식에서,

[0352] R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1-C_3\text{-알킬})-S(=O)_2-$, $(C_1-C_3\text{-할로알킬})-S-$, $-C(=O)OR^{13}$, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0353] R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0354] R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0355] R^4 는 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타내고;

[0356] R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6\text{-알킬})-$, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6\text{-알케닐})-$,

[0357] $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6\text{-알콕시})-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6\text{-알킬})-$,

[0358] $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6\text{-알케닐})-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6\text{-알콕시})-$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

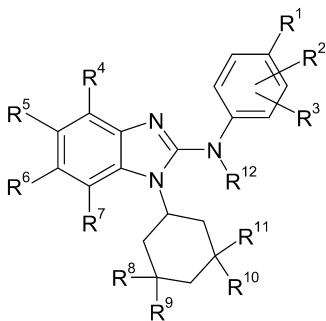
[0359] R^6 은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 및 C_1-C_2 -알콕시- C_1-C_2 -알킬-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0360] R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0361] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은

[0362] $-H$, $-H_2$, $-CH_3$, $-CH_2$; 또는

- [0363] $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는
- [0364] $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;
- [0365] R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;
- [0366] R^{13} 은 수소 원자 또는 C_1-C_4 -알킬- 기를 나타내고;
- [0367] R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_3$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬) $_2N(C_2-C_3$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3$ -알킬)-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 페닐-(C_1-C_3 -알킬)-, 및 퍼리디닐-(C_1-C_3 -알킬)-로부터 선택되고;
- [0368] 여기서 페닐 및 퍼리디닐 기는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 및 $-C(=O)OR^{13}$ 으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는
- [0369] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤�테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0370] 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는
- [0371] 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;
- [0372] R^{16} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_3-C_6$ -사이클로알킬)-, C_1-C_3 -할로알킬, $(C_1-C_3$ -알콕시)-(C_1-C_3 -알킬)-, 페닐, 및 4- 내지 6-원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고; 여기서 페닐기는 1 또는 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된다.
- [0373] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

- [0374] 상기 식에서,
- [0376] R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1-C_3$ -알킬)- $S(=O)_2-$, $(C_1-C_3$ -할로알킬)- $S-$, $-C(=O)OR^{13}$, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0377] R^2 는 수소 원자를 나타내고;
- [0378] R^3 는 수소 원자를 나타내고;
- [0379] R^4 는 수소 원자를 나타내고;

[0380] R^5 은 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6-\text{알킬})-$, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6-\text{알케닐})-$,

[0381] $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6-\text{알콕시})-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6-\text{알킬})-$,

[0382] $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6-\text{알케닐})-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6-\text{알콕시})-$ -로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0383] R^6 은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_1-C_3-\text{알콕시}$, 및 $C_1-C_2-\text{알콕시}-C_1-C_2-\text{알킬}$ -로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0384] R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0385] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은

[0386] $-H$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는

[0387] $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는

[0388] $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;

[0389] R^{12} 은 수소 원자를 나타내고;

[0390] R^{13} 은 수소 원자 또는 $C_1-C_4-\text{알킬}$ - 기를 나타내고;

[0391] R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_3-C_6-\text{사이클로알킬}$, $HO-(C_2-C_3-\text{알킬})-$, $(C_1-C_3-\text{알킬})_2N(C_2-C_3-\text{알킬})-$, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3-\text{알킬})-$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 페닐- $(C_1-C_3-\text{알킬})-$, 및 피리디닐- $(C_1-C_3-\text{알킬})-$ -로부터 선택되고;

[0392] 여기서 페닐 및 피리디닐 기는 $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_1-C_3-\text{할로알킬}$, $C_1-C_3-\text{할로알콕시}$, 할로겐, 및 $-C(=O)OR^{13}$ 으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

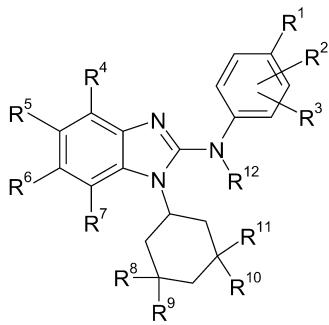
[0393] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤�테로사이클로알킬을 형성하고;

[0394] 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_1-C_3-\text{할로알킬}$, $C_1-C_3-\text{알콕시}$, $C_1-C_3-\text{할로알콕시}$, $C_3-C_6-\text{사이클로알킬}$, $C_3-C_6-\text{사이클로알킬옥시}$, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 및 시아노로부터 선택되는 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0395] 상기 4-6-원 헤�테로사이클로알킬은 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;

[0396] R^{16} 은 수소 원자; 또는 $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_3-C_6-\text{사이클로알킬}$, $HO-(C_3-C_6-\text{사이클로알킬})-$, $C_1-C_3-\text{할로알킬}$, $(C_1-C_3-\text{알콕시})-(C_1-C_3-\text{알킬})-$, 페닐, 및 4- 내지 6-원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고; 여기서 페닐기는 1 또는 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된다.

[0397] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



[0398]

[0399]

상기 식에서,

[0400]

R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1-C_3\text{-알킬})-\text{S}(=\text{O})_2-$, $(C_1-C_3\text{-할로알킬})-\text{S}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{N}(R^{14})R^{15}$, 및 $-\text{N}(R^{14})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0401]

 R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0402]

 R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0403]

 R^4 는 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타내고;

[0404]

 R^5 는 $R^{13}\text{OC}(=\text{O})-(C_1-C_6\text{-알킬})-$, $R^{13}\text{OC}(=\text{O})-(C_2-C_4\text{-알케닐})-$,

[0405]

 $R^{13}\text{OC}(=\text{O})-(C_1-C_3\text{-알콕시})-$, $R^{14}(R^{15})\text{NC}(=\text{O})-(C_1-C_3\text{-알킬})-$,

[0406]

 $R^{14}(R^{15})\text{NC}(=\text{O})-(C_2-C_4\text{-알케닐})-$, $R^{14}(R^{15})\text{NC}(=\text{O})-(C_1-C_3\text{-알콕시})-$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0407]

R^6 은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 및 C_1-C_2 -알콕시- C_1-C_2 -알킬-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0408]

 R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0409]

 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은

[0410]

 $-\text{H}$, $-\text{H}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$; 또는

[0411]

 $-\text{CH}_3$, $-\text{H}_2$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2$; 또는

[0412]

 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2$ 을 나타내고;

[0413]

 R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;

[0414]

 R^{13} 은 수소 원자 또는 C_1-C_4 -알킬- 기를 나타내고;

[0415]

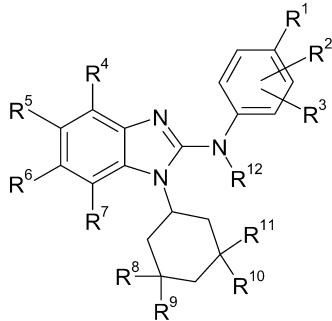
R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $\text{HO}-(C_2-C_3\text{-알킬})-$, $(C_1-C_3\text{-알킬})_2\text{N}(C_2-C_3\text{-알킬})-$, $R^{13}\text{OC}(=\text{O})-(C_1-C_3\text{-알킬})-$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 페닐- $(C_1-C_3\text{-알킬})-$, 및 퍼리디닐- $(C_1-C_3\text{-알킬})-$ 로부터 선택되고;

[0416]

여기서 페닐 및 퍼리디닐 기는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

- [0417] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0418] R^{16} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_3-C_6$ -사이클로알킬)-, C_1-C_3 -할로알킬, $(C_1-C_3$ -알콕시)-(C₁-C₃-알킬)-, 폐닐, 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고; 여기서 폐닐기는 1 또는 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된다.

[0419] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

- [0420]
- [0421] 상기 식에서,
- [0422] R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 시아노, 니트로, $(C_1-C_3$ -알킬)-S(=O)₂-, $(C_1-C_3$ -할로알킬)-S-, $-C(=O)OR^{13}$, $-N(R^{14})R^{15}$, 및 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0423] R^2 는 수소 원자를 나타내고;
- [0424] R^3 는 수소 원자를 나타내고;
- [0425] R^4 는 수소 원자를 나타내고;
- [0426] R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_4$ -알케닐)-,
- [0427] $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3$ -알콕시)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_3$ -알킬)-,
- [0428] $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_4$ -알케닐)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_3$ -알콕시)-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0429] R^6 은 수소 원자 또는 할로겐 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 및 C_1-C_2 -알콕시-C₁-C₂-알킬-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0430] R^7 은 수소 원자를 나타내고;
- [0431] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은
- [0432] -H, -H, -CH₃, -CH₃; 또는
- [0433] -CH₃, -H, -CH₃, -CH₃; 또는
- [0434] -CH₃, -CH₃, -CH₃, -CH₃을 나타내고;
- [0435] R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;

[0436] R^{13} 은 수소 원자 또는 C_1-C_4 -알킬- 기를 나타내고;

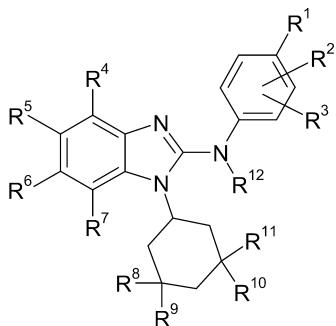
[0437] R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_3$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬) $_2N(C_2-C_3$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_3$ -알킬)-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 폐닐, 폐닐-(C_1-C_3 -알킬)-, 및 폐리디닐-(C_1-C_3 -알킬)-로부터 선택되고;

[0438] 여기서 폐닐 및 폐리디닐 기는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 및 $-C(=O)OR^{13}$ 으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0439] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-6-원 헤�테로사이클로알킬을 형성하고;

[0440] R^{16} 은 수소 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_3-C_6$ -사이클로알킬)-, C_1-C_3 -할로알킬, $(C_1-C_3$ -알콕시)-(C_1-C_3 -알킬)-, 폐닐, 및 4- 내지 6-원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 기를 나타내고; 여기서 폐닐 기는 1 또는 2개의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된다.

[0441] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

[0443] 상기 식에서,

[0444] R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 및 $-C(=O)OR^{13}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0445] R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0446] R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0447] R^4 는 수소 원자 또는 불소 원자를 나타내고;

[0448] R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-; $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_3$ -알콕시)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

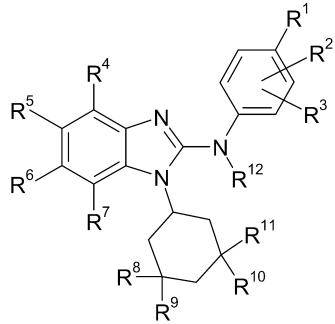
[0449] R^6 은 수소 원자 또는 불소 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, 및 C_1-C_3 -알콕시로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0450] R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0451] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은

[0452] $-H$, $-H_2$, $-CH_3$, $-CH_2$;

- [0453] $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는
- [0454] $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;
- [0455] R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;
- [0456] R^{13} 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬- 기를 나타내고;
- [0457] R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬) $_2N(C_2-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 페닐-(C_1-C_6 -알킬)-, 및 헤테로아릴-(C_1-C_6 -알킬)-로부터 선택되고,
- [0458] 여기서 페닐 및 헤�테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 및 $-C(=O)OR^{13}$ 으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.
- [0459] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



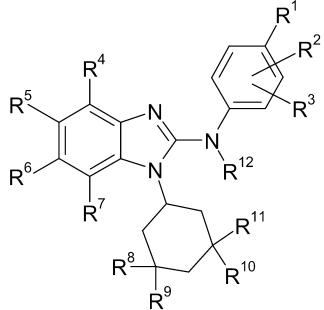
(I)

- [0460]
- [0461] 상기 식에서,
- [0462] R^1 은 C_1-C_3 -할로알킬- 기를 나타내고;
- [0463] R^2 는 수소 원자를 나타내고;
- [0464] R^3 는 수소 원자를 나타내고;
- [0465] R^4 는 수소 원자를 나타내고;
- [0466] R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0467] R^6 은 수소 원자를 나타내고;
- [0468] R^7 은 수소 원자를 나타내고;
- [0469] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은 $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는 $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;
- [0470] R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;
- [0471] R^{13} 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬- 기를 나타내고;

[0472] R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬) $_2N(C_2-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, 4-내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 폐닐, 폐닐- $(C_1-C_6$ -알킬)-, 및 헤테로아릴- $(C_1-C_6$ -알킬)-로부터 선택되고,

[0473] 여기서 폐닐 및 헤테로아릴 기는 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 할로겐, 및 $-C(=O)OR^{13}$ 으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0474] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

[0475]

상기 식에서,

[0477] R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -할로알콕시, 및 $-C(=O)OR^{13}$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0478] R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0479] R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0480] R^4 는 수소 원자 또는 불소 원자를 나타내고;

[0481] R^5 은 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6$ -알킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6$ -알케닐)-, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-(C_1-C_3$ -알콕시)-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0482] R^6 은 수소 원자 또는 불소 원자; 또는 C_1-C_3 -알킬, 및 C_1-C_3 -알콕시로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0483] R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0484] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은

[0485] $-H$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$;

[0486] $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$;

[0487] $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;

[0488] R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;

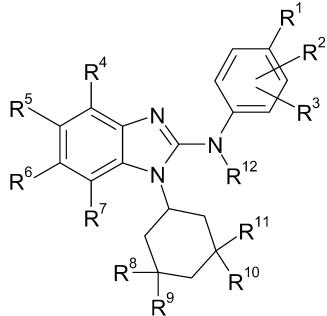
[0489] R^{13} 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬- 기를 나타내고;

[0490] R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, $HO-(C_2-C_6$ -알킬)-, $(C_1-C_3$ -알킬) $_2N(C_2-C_6$ -알

킬)-, $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6-\text{알킬})-$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 폐닐, 폐닐- $(C_1-C_6-\text{알킬})-$, 및 헤테로아릴- $(C_1-C_6-\text{알킬})-$ 로부터 선택되고,

[0491] 여기서 폐닐 및 헤테로아릴 기는 $C_1-C_3-\text{알킬}$, $C_1-C_3-\text{할로알킬}$, $C_1-C_3-\text{할로알콕시}$, 할로겐, 및 $-C(=O)OR^{13}$ 으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0492] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

[0493] 상기 식에서,

[0495] R^1 은 $C_1-C_3-\text{할로알킬}-$ 기를 나타내고;

[0496] R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0497] R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0498] R^4 는 수소 원자를 나타내고;

[0499] R^5 는 $R^{13}OC(=O)-(C_1-C_6-\text{알킬})-$, $R^{13}OC(=O)-(C_2-C_6-\text{알케닐})-$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0500] R^6 은 수소 원자를 나타내고;

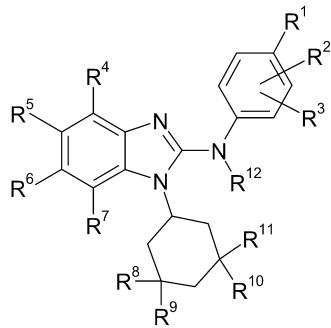
[0501] R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0502] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은 $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;

[0503] R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;

[0504] R^{13} 은 수소 원자 또는 $C_1-C_6-\text{알킬}-$ 기를 나타낸다.

[0505] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

[0506]

상기 식에서,

[0508]

 R^1 은 $-C(H)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-O-C(H)(CH_3)_2$, $-CN$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0509]

 R^2 는 수소 원자를 나타내고;

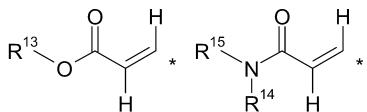
[0510]

 R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0511]

 R^4 는 수소 원자를 나타내고;

[0512]

 R^5 는 $R^{13}OC(=O)-CH_2-CH_2-$, $R^{13}OC(=O)-CH_2-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-CH_2-CH_2-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-CH_2-$, $R^{13}OC(=O)-CH_2-O-$, $R^{14}(R^{15})NC(=O)-CH_2-O-$,

[0513]

(여기서 *는 상기 기가 나머지 분자에 결합되는 부위를 나타냄)

[0514]

로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0516]

 R^6 은 $-H$, $-CH_3$, $-O-CH_3$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0517]

 R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0518]

 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은 $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는 $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;

[0519]

 R^{12} 는 수소 원자를 나타내고;

[0520]

 R^{13} 은 수소 원자; 또는 $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0521]

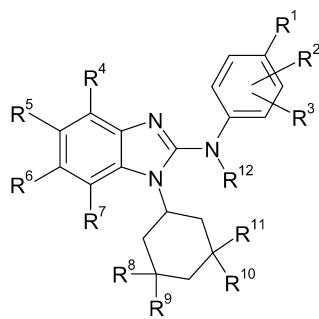
 R^{14} 는 수소 원자 또는 메틸 기를 나타내고;

[0522]

 R^{15} 는 수소 원자; 또는 메틸, 사이클로프로필, $-CH_2-C(=O)-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$ 으로부터 선택되는 기를 나타낸다.

[0523]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



[0524]

상기 식에서,

[0526]

 R^1 은 $-C(H)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-O-C(H)(CH_3)_2$, $-CN$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0527]

 R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0528]

 R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0529]

 R^4 는 수소 원자를 나타내고;

[0530]

 R^5 는 $-O-CH_2-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-O-CH_2-C(=O)-OH$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$,

[0531]

 $-O-CH_2-C(=O)-N(H)-사이클로프로필$, $-O-CH_2-C(=O)-N(H)-CH_2-C(=O)-O-CH_3$,

[0532]

 $-O-CH_2-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-O-CH_2-C(=O)-N(H)-CH_2-C(=O)-OH$,

[0533]

 $-O-CH_2-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-C(=O)-OH$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_3$,

[0534]

 $-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-C(=O)-OH$,

[0535]

 $-CH_2-CH_2-C(=O)-NH_2$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-N(CH_3)_2$,

[0536]

 $-C(H)=C(H)-C(=O)-OH$, $-C(H)=C(H)-C(=O)-O-CH_3$, $-C(H)=C(H)-C(=O)-NH_2$,

[0537]

 $-C(H)=C(H)-C(=O)-N(CH_3)_2$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0538]

 R^6 은 $-H$, $-CH_3$, $-O-CH_3$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0539]

 R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0540]

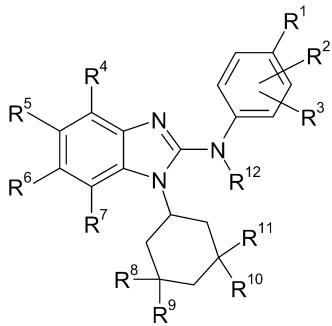
 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은 $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$; 또는 $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;

[0541]

 R^{12} 는 수소 원자를 나타낸다.

[0542]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

[0543]

상기 식에서,

[0545]

 R^1 은 $-C(H)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-O-C(H)(CH_3)_2$, $-CN$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0546]

 R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0547]

 R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0548]

 R^4 는 수소 원자를 나타내고;

[0549]

 R^5 는 $-CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-C(=O)-OH$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0550]

 R^6 은 $-H$, $-CH_3$, $-O-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0551]

 R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0552]

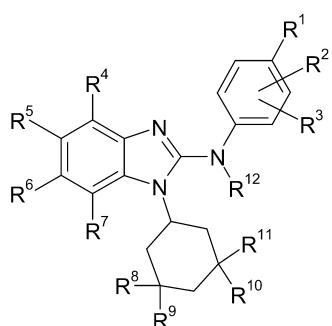
 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은 $-CH_3$, $-H$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;

[0553]

 R^{12} 는 수소 원자를 나타낸다.

[0554]

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

[0555]

상기 식에서,

[0557]

 R^1 은 $-C(H)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-O-C(H)(CH_3)_2$, $-CN$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0558]

 R^2 는 수소 원자를 나타내고;

[0559]

 R^3 는 수소 원자를 나타내고;

[0560] R^4 는 수소 원자를 나타내고;

[0561] R^5 는 $-CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-C(=O)-OH$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0562] R^6 은 수소 원자; 또는 $-CH_3$, $-O-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$ 으로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0563] R^7 은 수소 원자를 나타내고;

[0564] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 은 $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH_3$ 을 나타내고;

[0565] R^{12} 는 수소 원자를 나타낸다.

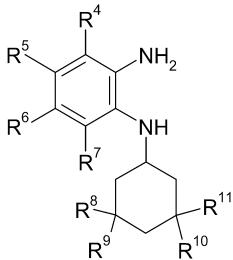
[0566] 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물의 본 발명의 임의의 실시양태 또는 측면 내의 임의의 하위 조합에 관한 것으로 이해되어야 한다.

[0567] 보다 더 특히, 본 발명은 하기 본문의 실시예 섹션에 개시된 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

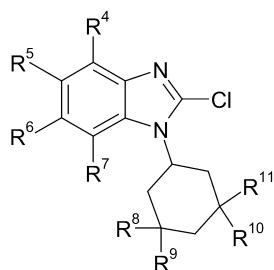
[0568] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 본원의 실험 섹션에 기재된 바와 같은 단계를 포함하는 본 발명의 화합물의 제조 방법을 포함한다.

[0569] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물의 제조에 유용한 중간체 화합물을 포함한다.

[0570] 특히, 본 발명은 화학식 (II)의 중간체 화합물 및 화학식 (IV)의 중간체 화합물을 포함한다:



[0571] (II)

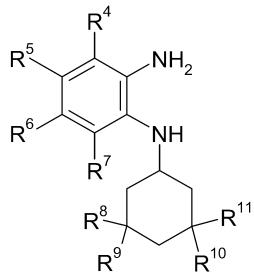


[0572] (IV)

[0573] 상기 식에서, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0574] 보다 더 특히, 본 발명은 하기 본문의 실시예 섹션에 개시된 중간체 화합물을 포함한다.

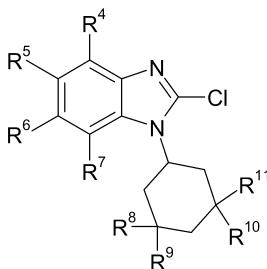
[0575] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 화학식 (II)의 중간체 화합물의 용도를 포함한다:



(II)

[0577] 상기 식에서, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0578] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 화학식 (IV)의 중간체 화합물의 용도를 포함한다:



(IV)

[0579] 상기 식에서, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0580] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 상술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 특히 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0581] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 상술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 특히 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물과 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0582] 특히, 약학 배합물은

[0583] - 상술된 화학식 (I)의 화합물로부터 선택되는 하나 이상의 제1 활성 성분, 및

[0584] - 화학요법적 항암제 (이하 참조)로부터 선택되는 하나 이상의 제2 활성 성분,

[0585] 을 포함한다.

[0586] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 질환의 치료 또는 예방을 위한, 상술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 특히 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물의 용도에 관한 것이다.

[0587] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 질환의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한, 상술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 특히 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물의 용도에 관한 것이다.

[0588] 전술한 질환은 특히 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포의 염증 반응의 질환이며, 특히 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포의 염증 반응의 질환이 혈액학적 종양, 고형 종양, 및/또는 그의 전이, 예를 들면 백혈병 및 골수형성이상 증후군, 악성 림프종, 뇌종양 및 뇌전이를 포함한 두경부 종양, 비소세포 및 소세포 폐종양을 포함한 가슴 종양, 위장 종양, 내분비 종양, 유방 및 기타 부인과 종양, 신장, 방광 및 전립선 종양을 포함한 비뇨기과 종양, 피부 종양, 및 육종, 및/또는 그의 전이인 것이다.

[0590]

실험 섹션

[0591]

하기 표 1은 약어들이 명세서 본문에서 설명되어 있지 않는 한 본 단락 및 실시예 섹션에 사용된 약어를 나열한다. NMR 피크 형태는 스펙트럼에 나타난 대로 명시하였으며 가능한 고차 효과는 고려되지 않았다. 화학명은 ACD 연구소의 ICS 명명 도구를 사용하여 생성되었다. 일부의 경우에는 일반적으로 인정되는 시판 시약의 이름을 ICS 명명 도구를 사용하여 생성된 명칭 대신에 사용하였다.

표 1

약어

약어	의미
br.	NMR에서 브로드한 신호
br. s.	브로드한 단일선
CDI	디-1H-이미다졸-1-일메타논
conc.	농축
DCM	디클로로메탄
DEA	디에틸아민
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
d	이중선
dd	이중선의 이중선
DMSO	디메틸 셀록시드
EDC	<i>N</i> -(3-디메틸아미노프로필)- <i>N'</i> -에틸카보디이미드 하이드로클로라이드
ESI	전자분무 이온화
EtOH	에탄올
h	시간
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸로[4,5- <i>b</i>]페리디늄 3-옥시드 핵사플루오로포스페이트
HC1	염산
HCOOH	포름산
HPLC, LC	고성능 액체 크로마토그래피
LiOH	수산화리튬
m	다중선
m _c	중심 다중선
min	분
MeCN	아세토니트릴
MS	질량 분석법
MeOH	메탄올
NaOH	수산화나트륨
Na ₂ SO ₄	황산나트륨
NH ₄ Cl	염화암모늄
NMP	<i>N</i> -메틸-2-피롤리돈
NMR	핵자기공명
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐
PyBOP	(벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 핵사플루오로포스페이트
quint	오중선
R _t	체류 시간
rt	실온
s	단일선
sept	칠중선
t	삼중선
THF	테트라하이드로푸란
UPLC	초성능 액체 크로마토그래피

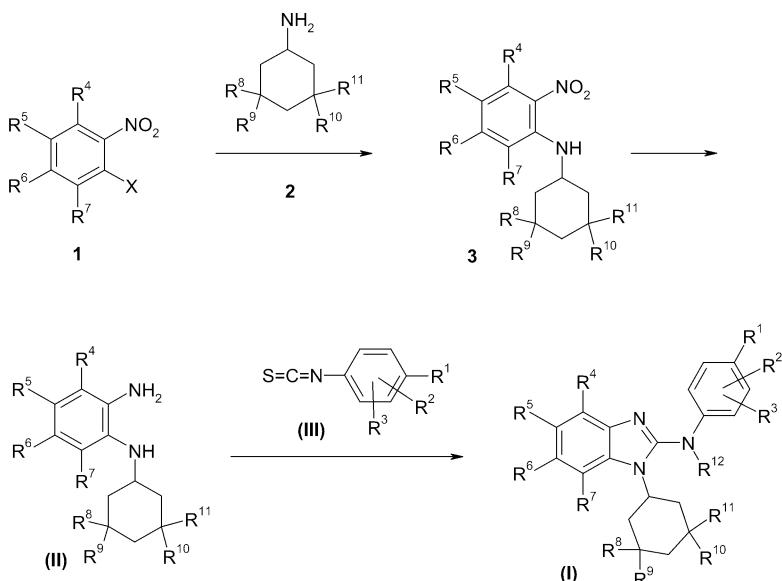
[0593] 다른 약어는 당업자에게 그 자체로 통상적인 그의 의미를 갖는다.

[0594] 본원에 기재된 본 발명의 다양한 측면은 하기 실시예에 의해 설명되며, 이는 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지는 않는다.

화합물의 합성 (개요)

[0596] 하기 기재된 반응식 및 방법은 본 발명의 화학식 (I)의 화합물로의 일반적인 합성 경로를 예시하는 것이며, 제한하려는 의도가 아니다. 반응식 1 내지 3에 예시된 바와 같은 변환 순서를 다양한 방식으로 변경할 수 있음이 당업자에게 명백하다. 따라서, 반응식 1 내지 3에 예시된 변환 순서는 제한하려는 의도가 아니다. 또한, 임의의 치환기, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ 및 R⁷의 상호전환은 예시된 변환의 전 및/또는 후에 달성될 수 있다. 이러한 변환은, 예컨대 보호기의 도입, 보호기의 절단, 작용기의 환원 또는 산화, 할로겐화, 금속화, 치환 또는 당업자에게 공지된 기타 반응일 수 있다. 이러한 변환은 치환기의 추가적 상호전환을 가능하게 하는 작용기의 도입을 포함한다. 적절한 보호기, 및 그의 도입 및 절단은 당업자에게 널리 공지되어 있다. (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999] 참조).

반응식 1:



0598]

[0599] 상기 반응식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 상기 정의된 바와 같고, X는 할로겐 원자를 나타낸다.

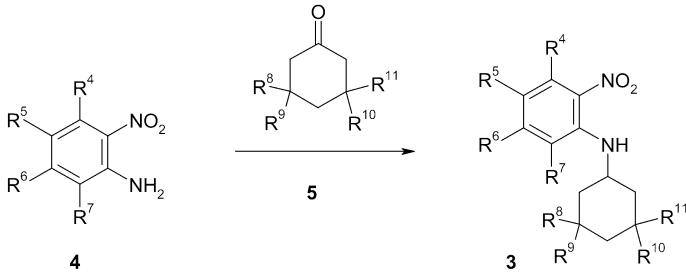
[0600] 적절히 작용기화된 화학식 (II)의 디아민을 0 °C 내지 용매의 비등점 사이의 온도, 전형적으로 70 °C에서 예를 들어 EDC 또는 디이소프로필카보디이미드와 같은 카보디이미드의 존재하에 예를 들어 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 화학식 (III)의 티오이소시아네이트와 반응시킬 수 있다. 티오이소시아네이트 (III)는 상업적으로 입수 가능하거나, 당업자에게 공지된 방법에 의해 공지된 화합물로부터 형성될 수 있다.

[0601] 이어, 화학식 (II)의 디아민을 화학식 (3)의 니트로아닐린로부터 환원에 의해 수득할 수 있다. 환원의 경우, 당업자에게 공지된 모든 방법이 적용될 수 있다. 니트로아닐린 3을 0 °C 내지 용매의 비등점 사이의 온도, 전형적으로 실온에서 예를 들어 차콜상의 팔라듐과 같은 금속 촉매의 존재하에 예를 들어 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 용매중에서 1 바 내지 100 바 사이의 압력에서 수소 분위기하에 수소화할 수 있다. 예를 들어 염산 또는 아세트산과 같은 적합한 산의 첨가가 필요할 수 있다. 대안적으로, 화학식 (3)의 니트로아닐린을 실온 내지 용매의 비등점 사이의 온도, 전형적으로 70 °C에서, 예를 들어 물, 메탄올, 에탄올 또는 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매중에서 철/NH₄Cl 또는 염화주석(II)으로 환원시킬 수 있다.

[0602] 화학식 (3)의 니트로아닐린은 실온 내지 용매의 비등점 사이의 온도, 전형적으로 50-70 °C에서 예를 들어, 탄산칼륨 또는 트리에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재하 및 예를 들어 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매중에서 화학식 2의 아민으로 친핵성 치환시켜 화학식 1의 니트로아렌으로부터 수득할 수 있다. 화학식 (2)의 아민을 사용하는 대신 그의 상응하는 암모늄 염이 마찬가지로 사용될 수 있다. 니트로아렌 1 및 아민 2 또는 그의

상응하는 암모늄 염은 상업적으로 입수가능하거나, 공지 화합물이거나, 당업자에게 공지된 방법에 의해 공지된 화합물로부터 형성될 수 있다.

[0603] 반응식 2:



[0604]

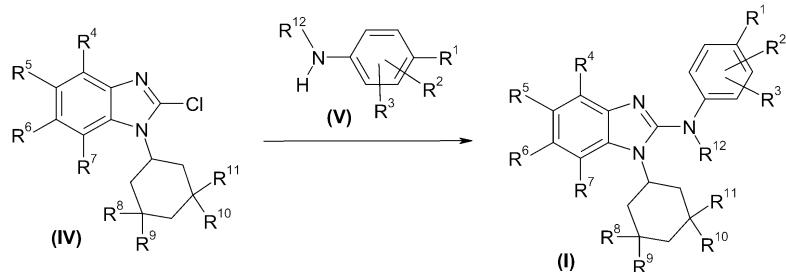
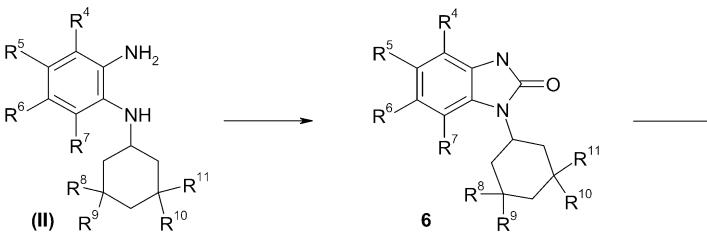
[0605] 상기 반응식에서, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 정의된 바와 같다.

[0606]

환원성 아민화를 통한 화학식 3의 니트로아닐린으로의 대안적 경로가 반응식 2에 예시되었다. 니트로아닐린 4를 0 °C 내지 용매의 비등점 사이의 온도, 전형적으로 실온에서 예를 들어 수소화붕소나트륨 또는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재하 및 예를 들어 디클로로메탄 또는 디클로로에탄과 같은 적합한 용매 중에서 사이클로헥사논 5와 반응시킬 수 있다. 반응 혼합물에 예를 들어 트리플루오로아세트산과 같은 산을 첨가하는 것이 필요할 수도 있다. 니트로아닐린 4 및 사이클로헥사논 5는 상업적으로 입수가능하거나, 공지 화합물이거나, 당업자에게 공지된 방법에 의해 공지된 화합물로부터 형성될 수 있다.

[0607]

반응식 3:



[0608]

[0609] 상기 반응식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 상기 정의된 바와 같다.

[0610]

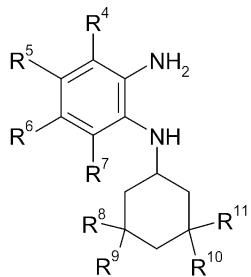
적절히 작용기화된 화학식 (IV)의 클로로벤즈이미다졸을 실온 내지 용매의 비등점 사이의 온도, 전형적으로 110 °C에서 예를 들어 NMP와 같은 적합한 용매 중에서 화학식 (V)의 아닐린과 반응시킬 수 있다. 아닐린 (V)은 상업적으로 입수가능하거나, 공지 화합물이거나, 당업자에게 공지된 방법에 의해 공지된 화합물로부터 형성될 수 있다.

[0611]

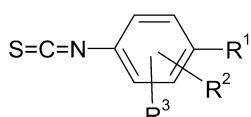
이어, 클로로벤즈이미다졸 (IV)을 실온 내지 용매의 비등점 사이의 온도, 전형적으로 105 °C에서 예를 들어 삼염화인과 같은 염소화제에서 반응시켜 화학식 6의 벤즈이미다졸론으로부터 수득할 수 있다. 화학식 6의 벤즈이미다졸론은 실온 내지 용매의 비등점 사이의 온도, 전형적으로 50 °C에서 예를 들어 DMF 또는 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매중에 예를 들어 CDI, 포스겐 또는 포스겐 유도체와 같은 카본산 등가물과의 반응에 의해 적절히 작용기화된 화학식 (II)의 디아민으로부터 합성할 수 있다.

[0612]

구체예에 따라, 본 발명은 또한 화학식 (II)의 중간체 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

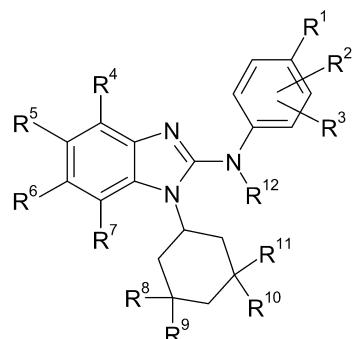


(II)



(III)

[0613]



(I)

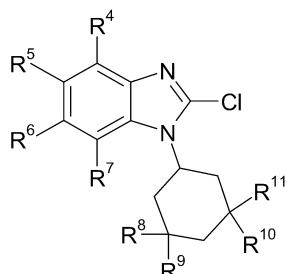
[0615]

[0616]

상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

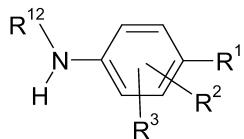
[0617]

다른 구체예에 따라, 본 발명은 또한 화학식 (IV)의 중간체 화합물을 화학식 (V)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

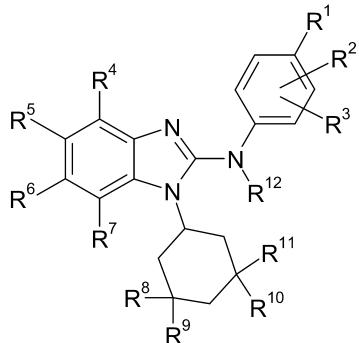


(IV)

[0618]



[0619]



[0620]

[0621] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0622]

일반 파트

[0623]

합성이 실험 부분에 기재되지 않은 모든 시약은 입수가능하거나, 공지 화합물이거나, 당업자에게 공지된 방법에 의해 공지된 화합물로부터 형성될 수 있다.

[0624]

본 발명의 방법에 따라 제조되는 화합물 및 중간체는 정제가 필요할 수 있다. 유기 화합물의 정제는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 동일한 화합물을 정제하는 방법은 여러 가지가 있을 수 있다. 일부 경우에는 정제가 필요하지 않을 수도 있다. 일부의 경우, 화합물은 결정화에 의해 정제할 수 있다. 일부의 경우에는, 불순물을 적당한 용매를 사용하여 교반할 수 있다. 일부의 경우, 화합물은 예를 들어 폐키징 실리카겔 카트리지, 예를 들어 Biotage SNAP 캐트리지 KP-Sil[®] 또는 KP-NH[®]을 Biotage 자동 정제 시스템 (SP4[®] 또는 Isolera Four[®])과 결합하고 용리제로 예컨대 헥산/에틸 아세테이트 또는 DCM/메탄올의 구배를 이용하여 정제할 수 있다. 일부의 경우에, 화합물은 예를 들어 트리플루오로아세트산, 포름산 또는 암모니아수와 같은 첨가제를 함유할 수 있는 물 및 아세토니트릴의 구배와 같은 용리제와 적합한 사전팩킹된 역상 칼럼과 결합하여 다이오드 어레이 검출기 및/또는 온라인 전기 분무 이온화 질량 분광계가 장착된 Waters 자동정제기를 사용하여 제조용 HPLC에 의해 정제할 수 있다.

[0625]

일부의 경우, 상술된 정제 방법에 의해 염 형태로 충분히 염기성 또는 산성 기능을 가지는 본 발명의 화합물, 예컨대 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 경우 트리플루오로아세테이트 또는 포르메이트 염, 또는 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 경우 암모늄 염을 제공할 수 있다. 이러한 형태의 염은 당업자에게 공지된 다양한 방법에 의해 각각 유리 염기 또는 유리 산 형태로 전환될 수 있거나, 또는 후속 생물학적 분석에 염으로서 사용될 수 있다. 본원에서 기술되고 분리된 본 발명의 화합물의 특정 형태 (예컨대, 염, 유리 염기 등)가 반드시 본 발명의 화합물을 특정 생물학적 활성을 정량하기 위해 생물학적 분석에 적용될 수 있는 유일한 형태는 아닌 것으로 이해되어야 한다.

[0626]

UPLC-MS 표준 절차

[0627]

UPLC-MS 분석을 아래와 같이 실시하였다. 음의 모드 (ES-)가 표시되지 않은 경우를 제외하고, 질량 (m/z)은 양의 모드의 전기분무 이온화에서 보고된 것이다. 대부분의 경우 방법 A가 채용된다. 그렇지 않은 경우는 표시하였다.

[0628]

UPLC-MS 방법 A

[0629]

기기: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; 칼럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; 용리제 A: 물 + 0.1% 포름산, 용리제 B: 아세토니트릴; 구배: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; 유속 0.8 mL/min; 온도: 60 °C;

주입: 2 μ L; DAD 스캔: 210–400 nm.

[0630] UPLC-MS 방법 B

기기: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; 칼럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; 용리제 A: 물 + 0.2% 암모니아, 용리제 B: 아세토나트릴; 구배: 0–1.6 min 1–99% B, 1.6–2.0 min 99% B; 유속 0.8 mL/min; 온도: 60 °C; 주입: 2 μ L; DAD 스캔: 210–400 nm; ELSD.

[0632] UPLC-MS 방법 C

기기: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; 칼럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; 용리제 A: 물 + 0.05% 포름산, 용리제 B: 아세토나트릴 + 0.05% 포름산; 구배: 0–1.6 min 1–99% B, 1.6–2.0 min 99% B; 유속 0.8 mL/min; 온도: 60 °C; 주입: 2 μ L; DAD 스캔: 210–400 nm.

[0634] UPLC-MS 방법 D

기기: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; 칼럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 mm; 용리제 A: 물 + 0.2% 암모니아, 용리제 B: 아세토나트릴; 구배: 0–1.6 min 1–99% B, 1.6–2.0 min 99% B; 유속 0.8 mL/min; 온도: 60 °C; 주입: 2 μ L; DAD 스캔: 210–400 nm; ELSD.

[0636] UPLC-MS 방법 E

기기: Waters Acquity UPLC-MS ZQ2000; 칼럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 mm; 용리제 A: 물 + 0.1% 포름산, 용리제 B: 아세토나트릴; 구배: 0–1.6 min 1–99% B, 1.6–2.0 min 99% B; 유속 0.8 mL/min; 온도: 60 °C; 주입: 1 μ L; DAD 스캔: 210–400 nm; ELSD.

[0638] UPLC-MS 방법 F

기기: Waters Acquity UPLC-MS ZQ2000; 칼럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 mm; 용리제 A: 물 + 0.2% 암모니아, 용리제 B: 아세토나트릴; 구배: 0–1.6 min 1–99% B, 1.6–2.0 min 99% B; 유속 0.8 mL/min; 온도: 60 °C; 주입: 1 μ L; DAD 스캔: 210–400 nm; ELSD.

[0640] UPLC-MS 방법 G

기기: Waters Acquity UPLC-MS; 칼럼: XBridge BEH C18 2.5 μ m 2.1x50mm; 용리제 A: 10 mM 중탄산암모늄 pH 10, 용리제 B: 아세토나트릴; 구배: 2–98% B로 0.80 min, 98% B에서 – 1.30 min 유지; 유속 0.8 mL/min; 검출: Waters Acquity Autosampler (UPLC LG 500 nm).

[0642] UPLC-MS 방법 H

기기: Waters Acquity UPLC-MS; 칼럼: XBridge BEH C18 2.5 μ m 2.1x50mm; 용리제 A: 10 mM 중탄산암모늄 pH 10, 용리제 B: 아세토나트릴; 구배: 2–98% B로 4.00 min, 98% B에서 – 4.70 min 유지; 유속 0.8 mL/min; 검출: Waters Acquity Autosampler (UPLC LG 500 nm).

[0644] LC-MS 표준 절차

[0645] LC-MS 분석을 아래와 같이 실시하였다. 음의 모드 (ES-)가 표시되지 않은 경우를 제외하고, 질량 (m/z)은 양의 모드의 전기분무 이온화에서 보고된 것이다.

[0646] LC-MS 방법 A

기기: Waters Alliance 2695 HPLC Pump; 칼럼: XBridge C18 2.5 μ m 2.1x20mm; 용리제 A: 10 mM 중탄산암모늄 pH 10, 용리제 B: 아세토나트릴; 구배: 0% B – 0.18 min, 0–95% B – 2.00 min, hold at 95% B – 2.60 min; 유속 1 mL/min; 검출: Waters 996 PDA 215–350nm; Run Time: 3.10 min.

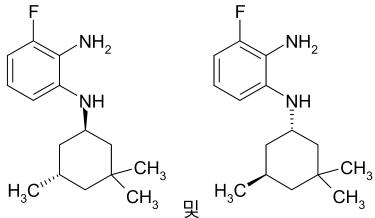
[0648] NMR 퍼크 형태는 스펙트럼에 나타난 대로 명시하였으며 가능한 고차 효과는 고려되지 않았다.

[0649] 수득한 화학식 (I)의 벤즈이미다졸은 키랄성일 수 있고, 키랄 HPLC에 의해 그의 부분입체이성질체 및/또는 거울상이성질체로 분리할 수 있다.

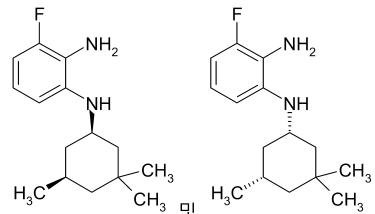
[0650] 중간체

[0651] 중간체 1-1

[0652] (±) 3-플루오로- N^1 -[(트랜스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]벤젠-1,2-디아민 및 (±) 3-플루오로- N^1 -[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]벤젠-1,2-디아민



및



[0653]

[0654] 단계 1: 3-플루오로-2-나트로- N -(3,3,5-트리메틸사이클로헥실)아닐린

[0655] 10 g (62.86 mmol) 2,6-디플루오로나트로벤젠 (시판품) 및 8.87 g (62.86 mmol) 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 (입체이성질체의 혼합물, 시판품)을 178 mL 테트라하이드로푸란에 가했다. 9.56 g (69.14 mmol) 탄산칼륨의 첨가 후, 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 증발건고하여 적색의 오일성 잔사를 얻고 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하였다. 유기상을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 추출하였다. 건조 (황산나트륨) 후, 용매를 증발시켜 18.6 g (> 100%)의 진한 오일을 얻었다. 이 조 물질 1.5 g을 분석을 위해 칼럼 크로마토그래피 (Biotage, 용리제: 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 여전히 다소 오염되어 있는 1.35 g의 목적 생성물 (입체이성질체의 혼합물)을 수득하였다.

[0656] UPLC-MS (방법 B): R_t = 1.65 min; m/z = 281 (ES+, M+1).

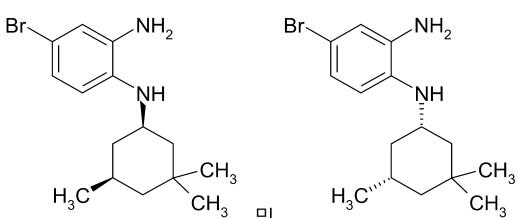
[0657] 단계 2: (±) 3-플루오로- N^1 -[(트랜스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]벤zen-1,2-디아민 및 (±) 3-플루오로- N^1 -[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]벤zen-1,2-디아민

[0658] 단계 1로부터의 18.5 g (65.99 mmol) 3-플루오로-2-나트로- N -(3,3,5-트리메틸사이클로헥실)아닐린을 에틸 아세테이트 (603 mL)에 용해시켰다. 1.4 g (13.2 mmol) Pd/C의 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 수소 분위기 하에 교반하였다. 촉매를 유리 섬유 필터를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매 증발 후, 18.7 g (> 100%)의 목적 생성물 (조)을 수득하였다. 다중 칼럼 크로마토그래피 (Biotage, 용리제: 헥산/에틸 아세테이트)에 이어 HPLC에 의해 정제한 후, 0.12 g의 순수한 트랜스 부분입체이성질체 (라세미체로서) 및 6.75 g의 순수한 시스 부분입체이성질체 (라세미체로서)를 수득하였다. 또한 주로 시스 부분입체이성질체 및 3.7%의 트랜스 부분입체이성질체를 함유하는 물질 3.28 g을 분리하였다.

[0659] UPLC-MS (방법 B): R_t = 1.49 및 1.55 min; m/z = 각각 251 (ES+, M+1).

[0660] 중간체 1-2

[0661] (±) 4-브로모- N^1 -[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]벤زن-1,2-디아민



[0662]

[0663] 단계 1: 4-브로모-2-니트로-*N*-(3,3,5-트리메틸사이클로헥실)아닐린

[0664] 17 g (77.27 mmol) 4-브로모-1-플루오로-2-니트로벤젠 (시판품)을 308 mL 테트라하이드로푸란에 가했다. 11.75 g (84.99 mmol) 탄산칼륨의 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 10 분동안 교반하였다. 10.92 g (77.27 mmol) 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 (입체이성질체의 혼합물, 시판품)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 재추출하고 유기 추출물을 합해 건조시켰다 (황산나트륨). 용매를 증발시켜 28.3 g (97%)의 목적 생성물을 입체이성질체의 혼합물로 수득하였다.

[0665] UPLC-MS: $R_t = 1.78 \text{ min}$; $m/z = 341 (\text{ES}^+, \text{M}+1)$.

[0666] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.72 - 1.03 (m, 11H), 1.13 (t, 1H), 1.29 - 1.39 (m, 1H), 1.59 - 1.89 (m, 2H), 1.91 - 2.05 (m, 1H), 3.70 - 3.90 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.15 (d, 1H).

[0667] 단계 2: (\pm) 4-브로모-*N*-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]벤젠-1,2-디아민

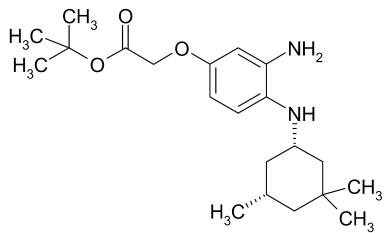
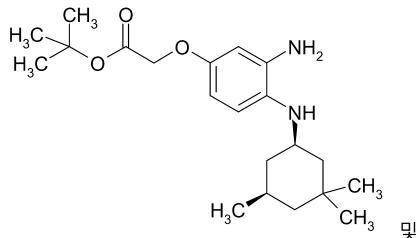
[0668] 28.3 g (82.93 mmol)의 단계 1의 조 생성물, 4-브로모-2-니트로-*N*-(3,3,5-트리메틸사이클로헥실)아닐린을 메탄 올 (366 mL)에 용해시켰다. 66.83 g (290 mmol) 염화주석(II) 이수화물의 첨가 후, 반응 혼합물을 70 °C에서 12 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 에틸 아세테이트로 회석하였다. 물 및 염수로 세척한 후, 유기상을 건조시키고, 용매를 제거하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (용리제: 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 27 g (99%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0669] UPLC-MS: $R_t = 1.54 \text{ min}$; $m/z = 311 (\text{ES}^+, \text{M}+1)$.

[0670] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.72 - 1.02 (m, 11H), 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.29 - 1.39 (m, 1H), 1.54 - 1.75 (m, 2H), 1.85 - 2.02 (m, 1H), 3.40 - 3.60 (m, 1H), 6.74 - 6.92 (m, 2H), 6.99 (d, 1H).

[0671] 중간체 1-3

[0672] (\pm) *tert*-부틸 (3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페녹시)-아세테이트



[0673]

[0674] 단계 1: *tert*-부틸 (4-플루오로-3-니트로페녹시)아세테이트

[0675] 10 g (63.65 mmol) 4-플루오로-3-니트로페놀을 50 mL *N,N*-디메틸포름아미드에 용해시켰다. 2.8 g (70.02 mmol)의 수소화나트륨 (광유 중 60%)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 20 분동안 교반하였다. 12.54 g (63.65 mmol) *tert*-부틸 브로모아세테이트를 첨가하고, 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨으로 회석하였다. 메틸-*tert*-부틸 에테르 (trice)로 추출한 후, 유기상을 합해 증발건고하여 출발 물질로 오염된 생성물을 얻었다. 이에 따라, 메틸-*tert*. 부틸에테르를 첨가하고, 혼합물을 1N NaOH로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조시켰다 (황산나트륨). 용매 증발 후, 18.06 g (>100%)의 목적 생성물 (약간 오염)을 얻고 다

음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0676] 단계 2: *tert*-부틸 {3-나트로-4-[*(3,3,5-트리메틸사이클로헥실)아미노*]페녹시}-아세테이트

[0677] 10 g (36.87 mmol)의 단계 1로부터의 *tert*-부틸 (4-플루오로-3-나트로페녹시)아세테이트 및 5.21 g (36.87 mmol) 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 (입체이성질체의 혼합물, 시판품)을 105 mL 테트라하이드로푸란에 가했다. 6.11 g (44.20 mmol) 탄산칼륨의 첨가 후, 반응 혼합물을 50 °C에서 96 시간동안 교반하였다. 불완전한 반응으로 추가적인 0.2 eq 아민 및 탄산칼륨을 첨가하고, 50 °C에서 3 시간동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 물로 희석하였다. 에틸 아세테이트 (trice)로 추출한 후, 유기상을 합해 염수로 세척하고, 건조시켰다 (황산나트륨). 용매를 증발시켜 13 g (81%)의 오염된 목적 생성물을 얻고 다음 단계에 추가 정제없이 사용하였다.

[0678] UPLC-MS: $R_t = 1.72 \text{ min}$; $m/z = 393 (\text{ES}^+, \text{ M}+1)$.

[0679] 단계 3: (\pm) *tert*-부틸 (3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페녹시)-아세테이트

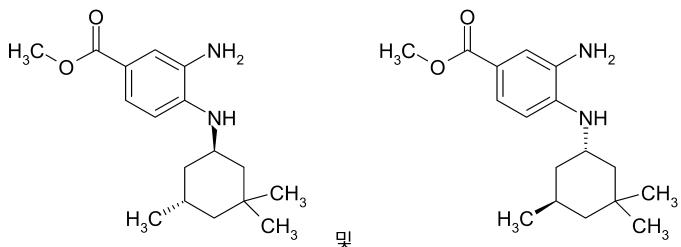
[0680] 13 g (33.12 mmol)의 단계 2로부터의 *tert*-부틸 {3-나트로-4-[*(3,3,5-트리메틸사이클로헥실)아미노*]페녹시}-아세테이트를 에틸 아세테이트 (104 mL)에 용해시켰다. 0.70 g (6.62 mmol)의 Pd/C 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 24 시간동안 수소 분위기하에 교반하였다. 촉매를 유리 섬유 필터를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매 증발 후, 15 g (> 100%)의 목적 생성물 (조)을 수득하였다. 다중 칼럼 크로마토그래피 (Biotage, 용리제: 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 7.65 g (62%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0681] UPLC-MS (방법 B): $R_t = 1.59 \text{ min}$; $m/z = 363 (\text{ES}^+, \text{ M}+1)$.

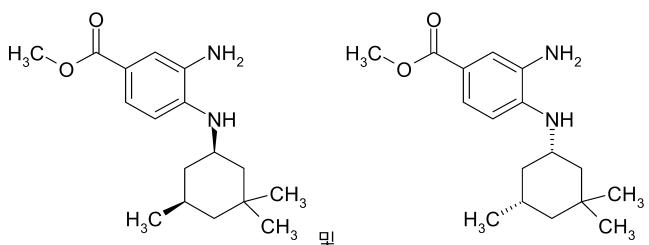
[0682] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.79 - 0.98 (m, 11H), 1.27 - 1.45 (m, 11H), 1.56 - 1.70 (m, 2H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 3.21 (br. s., 1H), 3.60 (d., 1H), 4.37 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.98 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.35 (d, 1H).

중간체 1-4

[0684] (\pm) 메틸 3-아미노-4-{[(트랜스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트 및 (\pm) 메틸 3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트



및



[0685]

[0686] 단계 1: 메틸 3-나트로-4-[*(3,3,5-트리메틸사이클로헥실)아미노*]벤조에이트

[0687] 22.7 g (113.99 mmol) 메틸-4-플루오로-3-나트로벤조에이트 (시판품) 및 16.1 g (113.99 mmol) 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 (입체이성질체의 혼합물, 시판품)을 460 mL 테트라하이드로푸란에 가했다. 17.34 g (125.39 mmol) 탄산칼륨의 첨가 후, 반응 혼합물을 45 시간동안 50 °C에서 가열하였다. 고체를 유리 섬유 필터를 통해 여과한 후, 에틸 아세테이트로 세척하고 버렸다. 여액을 물 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (450 mL)로 희석하였다. 15 분동안 격렬하게 교반한 후, 유기상을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 세척하였다.

유기 추출물을 합해 물 (150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하였다. 건조 (황산나트륨) 후, 용매를 증발시켜 35.9 g (93%)의 오렌지옐로우 고체 (입체이성질체의 혼합물)를 얻고 다음 단계에 추가 정제없이 사용하였다.

[0688] UPLC-MS: $R_t = 1.67 \text{ min}$; $m/z = 321 \text{ (ES+, M+1)}$.

[0689] 단계 2: 메틸 3-아미노-4-{[(트랜스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트 및 메틸 3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트

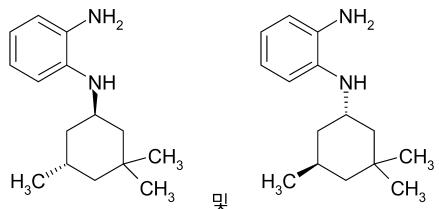
[0690] 15 g (46.82 mmol)의 단계 1로부터의 메틸 3-니트로-4-{(3,3,5-트리메틸사이클로헥실)아미노}벤조에이트를 에틸 아세테이트 (706 mL)에 용해시켰다. 0.98 g (9.18 mmol) Pd/C의 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 7 시간동안 수소 분위기하에 교반하였다. 촉매를 유리 섬유 필터를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매 증발 후, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (Biotage, 용리제: 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 0.6 g (4.2%)의 트랜스 부분입체이성질체 (라세미체로서) 및 9.99 g (70%)의 시스 부분입체이성질체 (라세미체로서)를 수득하였다.

[0691] 트랜스: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.81 - 0.97 (m, 10H), 1.21 - 1.33 (m, 2H), 1.38 (d, 1H), 1.62 (d, 1H), 1.72 (d, 1H), 1.99 - 2.13 (m, 1H), 3.68 - 3.78 (br., 4H), 4.74 (br., 3H), 6.42 (d, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 2H).

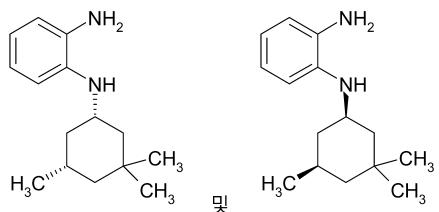
[0692] 시스: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.68 - 1.06 (m, 12H), 1.35 (d, 1H), 1.62 - 1.79 (m, 2H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 3.42 - 3.57 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.82 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 2H).

중간체 1-5

[0694] (\pm) N^1 -[(트랜스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]벤젠-1,2-디아민 및 (\pm) N^1 -[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]벤젠-1,2-디아민



및



[0695]

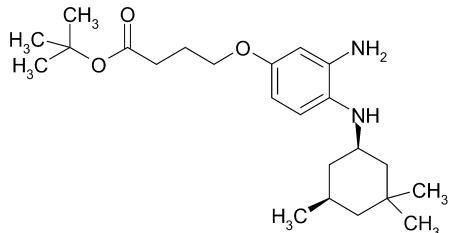
[0696] 중간체 1-5를 중간체 1-1과 유사하게 합성하였다.

[0697] 트랜스: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.84 - 0.97 (m, 7H), 0.98 (s, 3H), 1.19 - 1.42 (m, 3H), 1.56 - 1.65 (m, 1H), 1.71 (d, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.34 - 6.45 (m, 2H), 6.45 - 6.60 (m, 2H).

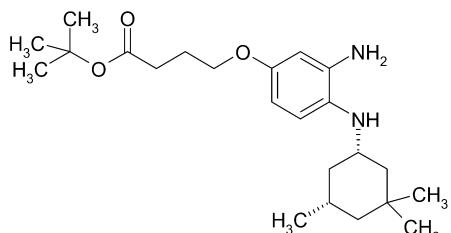
[0698] 시스: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.60 - 1.00 (m, 12H), 1.32 (d, 1H), 1.56 - 1.75 (m, 2H), 1.95 (d, 1H), 3.25 - 3.41 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.27 - 6.52 (m, 4H).

중간체 1-9

[0700] (±) *tert*-부틸 4-(3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페녹시)부타노에이트



및



[0701]

[0702] 중간체 1-9를 중간체 1-3과 유사하게 합성하였다.

[0703]

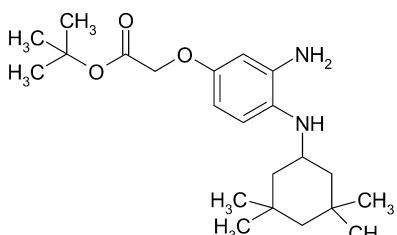
UPLC-MS: $R_t = 1.23 \text{ min}$; $m/z = 391$ (ES+, M+1).

[0704]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.57 – 0.96 (m, 10H), 1.32 (d, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.55 – 1.73 (m, 2H), 1.76 – 2.00 (m, 3H), 2.30 (t, 2H), 3.12 – 3.27 (m, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.75 (t, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.96 – 6.07 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.36 (d, 1H).

[0705] 중간체 1-14

[0706] *tert*-부틸{3-아미노-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]페녹시}아세테이트



[0707]

[0708] 중간체 1-14를 중간체 1-3과 유사하게 합성하였다.

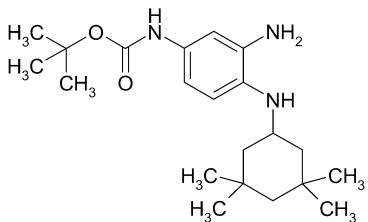
[0709]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 0.88 (s, 6H), 0.86–1.27 (m, 4H), 1.04 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.70 (br. d, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.61 (br. d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.58 (br. s., 2H), 6.00 (m, 1 H), 6.18 (d, 1H), 6.34 (d, 1H).

[0710]

LC-MS (방법 B): $R_t = 1.60 \text{ min}$; MS (ES+, M+1): 377.

[0711] 중간체 1-19

[0712] *tert*-부틸 {3-아미노-4-[*(3,3,5,5*-테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}카바메이트

[0713]

[0714] 단계 1: *tert*-부틸 {3-니트로-4-[*(3,3,5,5*-테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}카바메이트

THF (17 mL) 중 *tert*-부틸 (4-플루오로-3-니트로페닐)카바메이트 (CAS 번호 [332370-72-6]; 1.08 g, 4.22 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (2.00 eq., 1.17 g, 8.43 mmol) 및 3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (시판품; 1.00 eq., 0.808 g, 4.22 mmol)로 처리하고, 60 °C에서 4 일동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합해물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켰다. 얻은 적색 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (971 mg, 58%).

[0716] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.92 (s, 6H), 1.06 – 1.14 (m, 9H), 1.25 – 1.28 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.75 – 1.78 (m, 2H), 3.82 – 3.91 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 9.34 (br. s., 1H).

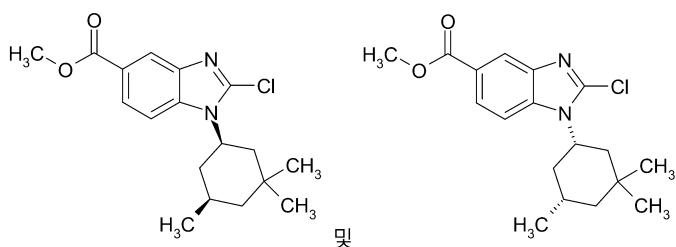
[0717] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 392; R_t = 1.72 min.

[0718] 단계 2: *tert*-부틸 {3-아미노-4-[*(3,3,5,5*-테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}카바메이트

에틸 아세테이트 (43 mL) 중 단계 1로부터의 *tert*-부틸 {3-니트로-4-[*(3,3,5,5*-테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}카바메이트 (960 mg, 2.45 mmol)의 용액을 Pd/C (10wt%; 0.25 eq., 65 mg, 0.61 mmol)로 처리하고, 밤새 실온에서 수소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 후, 여액을 진공에서 농축시켰다. 얻은 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (681 mg, 76%). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.87 – 0.93 (m, 8H), 1.04 – 1.08 (m, 7H), 1.23 – 1.27 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.70 – 1.73 (m, 2H), 3.36 – 3.45 (m, 1H), 3.70 – 3.72 (m, 1H), 4.48 (br. s., 2H), 6.34 (d, 1H), 6.47 (dd, 1H), 6.74 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H).

[0720] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 362; R_t = 1.23 min.

[0721] 중간체 1-21

[0722] (±) 메틸 2-클로로-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-카복실레이트

[0723]

[0724] 단계 1: 메틸 2-옥소-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-2,3-디하이드로-1*H*-벤즈이미다졸-5-카복실레이트

DMF (100 mL) 중 메틸 3-아미노-4-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노벤조에이트 (중간체 1-4; 3.43 g, 11.8 mmol)의 용액을 디-1*H*-이미다졸-1-일메타논 (CAS-No. [530-62-1]; 1.4 eq., 2.7 g, 17 mmol)으로 처리하고, 50 °C에서 2 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 물에 붓고, 15 분간 교반하였다. 형성된 침전을 여과하여 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물 (3.2 g, 83%)을 얻고 추가 정제없이 사용

하였다.

[0726] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.01 (m, 10H), 1.34 - 1.39 (m, 2H), 1.67 - 1.82 (m, 3H), 1.96 (t, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.35 - 4.46 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 11.15 (s, 1H).

[0727] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 317; R_t = 1.32 min.

[0728] 단계 2: (±) 메틸 2-클로로-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트

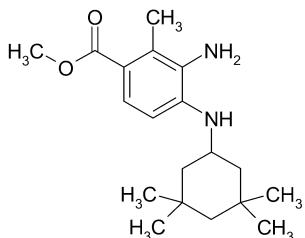
[0729] 삼염화인 (5.4 eq., 1.6 mL, 17 mmol) 중 단계 1로부터의 메틸 2-옥소-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-2,3-디하이드로-1H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트 (1.00 g, 3.16 mmol)의 용액을 4 시간동안 가열 환류하고, 실온으로 냉각한 후, 실온에서 밤새 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 냉수에 붓고, 2 M 수성 수산화나트륨으로 염기화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합해 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켰다. 얻은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (838 mg, 78%).

[0730] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.94 - 1.00 (m, 6H), 1.06 - 1.13 (m, 4H), 1.41 (d, 1H), 1.53 - 1.57 (m, 1H), 1.80 - 1.90 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.68 - 4.79 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.17 (d, 1H).

[0731] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 335 / 337 (Cl 동위원소 패턴); R_t = 1.55 min.

[0732] 중간체 1-22

[0733] 메틸 3-아미노-2-메틸-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트



[0734]

[0735] 단계 1: 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조산 및 4-아미노-2-메틸-5-니트로벤조산

[0736] 진한 황산 중 4-아세트아미도-2-메틸벤조산 (CAS 번호 [103204-69-9]; 20.0 g, 104 ammo)의 혼탁액을 0 °C로 냉각하고, 발연 질산 (1.05 eq., 4.51 mL, 109 mmol) 및 진한 황산 (1.85 eq., 10.5 mL, 192 mmol)의 혼합물을 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 1 시간동안 교반하였다. 이를 엎음물에 소량 씩 붓고, 형성된 오렌지색 침전을 여과하고, 공기 건조하여 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조산 및 4-아미노-2-메틸-5-니트로벤조산의 혼합물 (약 2:3, 17 g, 84%)을 얻고 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0737] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆, 주 이성질체): δ [ppm] = 2.46 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 8.58 (s, 1H) [부 이성질체: 2.38 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 7.73 (d, 1H)].

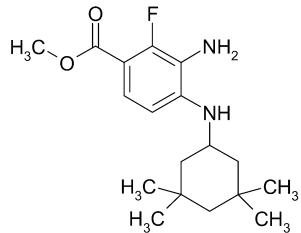
[0738] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 197; R_t = 0.73 min.

[0739] 단계 2: 메틸 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조에이트 및 메틸 4-아미노-2-메틸-5-니트로-벤조에이트

[0740] 메탄올 (323 mL) 중 단계 1로부터의 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조산 및 4-아미노-2-메틸-5-니트로벤조산 (약 2:3; 40.6 g, 207 mmol)의 혼합물을 진한 황산 (9.5 eq., 105 mL, 2.0 mol)으로 적가 처리하고, 60 °C에서 7 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수에 붓고, 형성된 침전을 여과한 후, 냉수로 세척하였다. 얻은 물질을 밤새 40 °C에서 진공하에 건조시켜 메틸 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조에이트 및 메틸 4-아미노-2-메틸-5-니트로벤조에이트의 혼합물 (약 2:3, 44 g, 정량적)을 얻고 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

- [0741] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆, 주 이성질체): δ [ppm] = 2.46 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.83 (br. s., 2H), 8.58 (s, 1H) [부 이성질체: 2.37 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.51 (br. s., 2H), 6.75 (d, 1H), 7.73 (d, 1H)].
- [0742] UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 211; R_t = 1.00 min.
- [0743] 단계 3: 메틸 2-메틸-3-니트로-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트 및 메틸 2-메틸-5-니트로-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트
- [0744] 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 단계 2로부터의 메틸 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조에이트 및 메틸 4-아미노-2-메틸-5-니트로벤조에이트 (약 2:3; 1.00 g, 4.76 mmol) 및 3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥사논 (CAS 번호 [14376-79-5]; 1.00 eq., 734 mg, 4.76 mmol)의 혼합물을 트리플루오로아세트산 (5 mL)으로 적가 처리하고, 실온에서 5분 교반한 후, 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드 ([56553-60-7]; 1.5 eq., 1.5 g, 7.1 mmol)를 나누어 첨가하고, 교반을 실온에서 2 일간 계속하였다. 추가량의 트리플루오로아세트산 (1 mL) 및 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드 (1.0 eq., 1.0 g, 4.8 mmol)를 첨가하고, 실온에서 6 일동안 교반을 계속하였다. 빙냉한 반응 혼합물을 암모니아 수용액 (25%)으로 퀸칭시키고, 물과 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합해 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 얻은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂-헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 2-메틸-3-니트로-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트 및 메틸 2-메틸-5-니트로-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트의 혼합물을 수득하였다 (약 4:1, 667 mg, 39%).
- [0745] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, 주 이성질체): δ [ppm] = 0.89 - 1.17 (m, 14H), 1.20 - 1.29 (m, 2H), 1.59 - 1.62 (m, 2H) [부 이성질체: 1.74 - 1.77 (m, 2H)], 2.36 (s, 3H) [부 이성질체: 2.57 (s, 3H)], 3.65 - 3.74 (m, 1H), 3.77 (s, 3H) [부 이성질체: 3.80 (s, 3H)], 5.98 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.84 (d, 1H) [부 이성질체: 6.93 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.66 (s, 1H)].
- [0746] UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 349; R_t = 1.73 / 1.76 min.
- [0747] 단계 4: 메틸 3-아미노-2-메틸-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트
- [0748] 에틸 아세테이트 (30 mL) 중 단계 3으로부터의 메틸 2-메틸-3-니트로-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트 및 메틸 2-메틸-5-니트로-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트의 혼합물 (약 4:1; 660 mg, 1.89 mmol)을 Pd/C (10wt%; 0.25 eq., 50 mg, 0.47 mmol)로 처리하고, 밤새 실온에서 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 후, 여액을 진공에서 농축시켰다. 얻은 위치이성질체 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂-헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 3-아미노-2-메틸-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트 (중간체 1-22; 357 mg, 59%)를 부 이성질체 메틸 5-아미노-2-메틸-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트 (중간체 1-24; 111 mg, 17%)와 함께 수득하였다.
- [0749] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 (s, 6H), 1.01 (t, 2H), 1.07 - 1.09 (m, 7H), 1.25 - 1.29 (m, 1H), 1.72 - 1.75 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.56 - 3.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.44 (br. s., 2H), 4.84 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.17 (d, 1H).
- [0750] UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 319; R_t = 1.55 min.
- [0751] 중간체 1-27

[0752] 메틸 3-아미노-2-플루오로-4-[*(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노*]벤조에이트



[0753]

[0754] 단계 1: 4-브로모-3-플루오로-2-니트로-*N*-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아닐린

[0755] 중간체 1-22의 단계 3과 유사: 4-브로모-3-플루오로-2-니트로아닐린 (CAS 번호 [886762-75-0]; 5.80 g, 24.7 mmol) 및 3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥사논 (CAS 번호 [14376-79-5]; 1.00 eq., 3.81 g, 24.7 mmol)을 디클로로메탄 (60 mL)에서 트리플루오로아세트산 (20 mL) 및 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드 ([56553-60-7]; 1.5 eq., 7.85 g, 37.0 mmol)와 실온에서 2 일동안 반응시키고 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)한 후 표제 화합물 (4.7 g, 48%)을 재분리한 4-브로모-3-플루오로-2-니트로아닐린 (2.7 g, 47%)과 함께 수득하였다.

[0756] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 (s, 6H), 1.06 – 1.15 (m, 9H), 1.23 – 1.27 (m, 1H), 1.66 – 1.70 (m, 2H), 3.71 – 3.84 (m, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H).

[0757] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 373/375; R_t = 1.78 min (Br 동위원소 패턴).

[0758] 단계 2: 메틸 3-아미노-2-플루오로-4-[*(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노*]벤조에이트

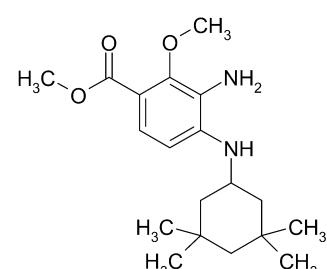
[0759] 메탄올 (56 mL) 중 단계 1로부터의 4-브로모-3-플루오로-2-니트로-*N*-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아닐린 (2.08 g, 5.57 mmol)의 용액을 아르곤 분위기하에 스텀 오토클레이브에 넣고, 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센-이염화팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (CAS 번호 [95464-05-4]. 0.200 eq., 910 mg, 1.11 mmol) 및 포타슘 아세테이트 (4.00 eq., 2.19 g, 22.3 mmol) 을 첨가한 후, 혼합물을 일산화탄소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 약 12.6 bar의 일산화탄소 압력하에 20 °C에서 30 분간 교반하였다. 오토클레이브를 다시 진공 설정하고, 약 12 bar의 일산화탄소 압력을 인가한 다음, 혼합물을 21 시간동안 100 °C로 가열하여 약 13.3 바의 최대 압력을 산출하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 압력을 해제한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 얻은 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 목적하는 에스테르를 수득하였다 (805 mg, 44%).

[0760] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 (s, 6H), 0.97 – 1.10 (m, 9H), 1.25 – 1.29 (m, 1H), 1.70 – 1.74 (m, 2H), 3.58 – 3.68 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.64 (br. s., 2H), 5.22 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 7.11 (t, 1H).

[0761] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 323; R_t = 1.51 min.

[0762] 중간체 1-28

[0763] 메틸 3-아미노-2-메톡시-4-[*(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노*]벤조에이트



[0764]

- [0765] 단계 1: 4-브로모-3-메톡시-2-니트로-*N*-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아닐린
- [0766] 4-브로모-3-플루오로-2-니트로-*N*-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아닐린 (중간체 1-27의 단계 1에서 제조됨; 3.50 g, 9.38 mmol)을 메탄올 중 소듐 메탄올레이트의 용액 (CAS 번호 [124-41-4]; 18 eq., 30wt% 용액 38 mL)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼탁액을 에틸 아세테이트에 취하고, 물로 세척하였다. 상을 분리하고, 유기층을 진공에서 농축시켰다. 얻은 물질 (3.44 g, 93%)을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.
- [0767] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 385/ 387; R_t = 1.79 min (Br 동위원소 패턴).
- [0768] 단계 2: 메틸 3-아미노-2-메톡시-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]벤조에이트
- [0769] 중간체 1-27로부터의 단계 2와 유사: 단계 1로부터의 4-브로모-3-메톡시-2-니트로-*N*-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아닐린 (3.44 g, 8.75 mmol)을 약 16 bar의 일산화탄소 압력하에 스틸 오토클레이브에서 메탄올 (110 mL) 중의 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-염화팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (CAS 번호 [95464-05-4]; 0.2 eq., 1.43 g, 1.75 mmol) 및 포타슘 아세테이트 (4.00 eq., 3.44 g, 35.0 mmol)와 100 °C에서 22 시간동안 반응시켜 약 18 bar의 최대 압력을 산출하였다. 얻은 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 목적하는 에스테르를 수득하였다 (1.20 g, 39%).
- [0770] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 (s, 6H), 0.97 – 1.09 (m, 9H), 1.25 – 1.29 (m, 1H), 1.71 – 1.75 (m, 2H), 3.55 – 3.65 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 4.48 (br. s., 2H), 4.97 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 7.10 (d, 1H).
- [0771] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 335; R_t = 1.52 min.
- [0772] 중간체 1-31
- [0773] (±) 메틸 5-아미노-2-메톡시-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트
-
- [0774]
- [0775] 단계 1: (±) 메틸 2-플루오로-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트 및 (±) 메틸 4-플루오로-5-니트로-2-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트
- [0776] 아세토니트릴 (360 mL) 중 메틸 2,4-디플루오로-5-니트로벤조에이트 (CAS 번호 [125568-71-0]; 15.7 g, 72.3 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (1.30 eq., 13.1 mL, 94.0 mmol) 및 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 (입체이성 질체의 혼합물, 시판품; 1.40 eq., 14.3 g, 101 mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (300 mL)로 희석하고, 혼합물의 pH를 수성 염산 (2M)을 첨가하여 pH 3으로 조정하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합해 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켜 (±) 메틸 2-플루오로-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트 및 (±) 메틸 4-플루오로-5-니트로-2-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트의 혼합물을 수득하였다 (약 78:22, 33.5 g, 정량적). 물질 (상응하는 트랜스-생성물을 소량 포함)을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.
- [0777] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 339; R_t = 1.72 / 1.76 min.
- [0778] 단계 2: (±) 메틸 2-메톡시-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트
- [0779] 중간체 1-28의 단계 1과 유사: 메탄올 (15 mL) 중 단계 1로부터의 (±) 메틸 2-플루오로-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트 및 (±) 메틸 4-플루오로-5-니트로-2-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트의 빙냉 혼합물 (약 78:22; 7.00 g, 16.5 mmol)을 메탄올 중 소듐 메탄올레이트

의 용액 (CAS 번호 [124-41-4]; 10 eq., 30wt% 용액 38 mL)으로 천천히 처리하고, 0 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 혼탁액을 에틸 아세테이트에 취하고, 물로 세척하였다. 상을 분리하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켰다. 얻은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂-헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.9 g, 50%)을 라세미 시스 부분입체이성질체로서 수득하였다.

[0780] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 351; R_t = 1.57 min.

[0781] 단계 3: (±) 메틸 5-아미노-2-메톡시-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트

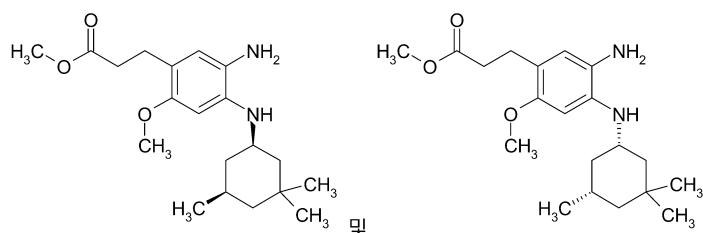
[0782] 중간체 1-19의 단계 2와 유사: 단계 2로부터의 (±) 메틸 2-메톡시-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트 (2.07 g, 5.26 mmol)를 실온에서 밤새 Pd/C (10wt%; 0.250 eq., 140 mg, 1.31 mmol) 및 에틸 아세테이트 (80 mL) 중의 수소 기체로 수소화하여 표제 화합물 (1.9 g, 정량적)을 얻고 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0783] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.73 - 0.82 (m, 2H), 0.90 (d, 3H), 0.93 - 0.99 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 1.36 - 1.39 (m, 1H), 1.71 - 1.82 (m, 2H), 1.95 - 1.99 (m, 1H), 3.47 - 3.58 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.29 (br. s., 2H), 4.91 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.03 (s, 1H).

[0784] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 321; R_t = 1.26 min (방법 E).

[0785] 중간체 1-32

[0786] (±) 메틸 3-(5-아미노-2-메톡시-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트



[0787]

[0788] 단계 1: 1-브로모-4-플루오로-2-메톡시-5-니트로벤젠

[0789] 진한 황산 (50 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-2-메톡시벤젠 (CAS 번호 [450-88-4]; 10.0 g, 48.8 mmol)의 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 새로 제조한 발연 질산 (1.05 eq., 2.1 mL, 51 mmol) 및 진한 황산 (1.85 eq., 4.8 mL, 90 mmol)의 혼합물로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분동안 교반하고, 빙수에 조금씩 부었다. 형성된 침전을 여과하여 냉수로 세척하고 유지하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 분리한 침전과 합했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켰다. 얻은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂-헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (5.88 g, 44%).

[0790] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.00 (s, 3H), 7.44 (d, 1H), 8.40 (d, 1H). UPLC-MS (ESI-): $[M - H]^-$ = 248/250; R_t = 1.17 min (Br 동위원소 패턴; 방법 E).

[0791] 단계 2: (±) 4-브로모-5-메톡시-2-니트로-N-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아닐린

[0792] 중간체 1-19의 단계 1과 유사: 단계 1로부터의 1-브로모-4-플루오로-2-메톡시-5-니트로벤젠 (2.90 g, 11.6 mmol)을 THF (87 mL) 중의 탄산칼륨 (1.10 eq., 1.76 g, 12.8 mmol) 및 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 (입체 이성질체의 혼합물, 시판품; 1.00 eq., 1.64 g, 11.6 mmol)과 70 °C에서 밤새 반응시켜 표제 화합물 (4.39 g, 97%)을 시스 부분입체이성질체 (약 92-94%) 및 트랜스 부분입체이성질체 (약 6-8%)의 라세미 혼합물로서 얻고 추가 정제하지 않았다.

[0793] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 시스 이성질체): δ [ppm] = 0.81 - 0.94 (m, 8H), 1.04 (s, 3H), 1.08 (t, 1H), 1.35 - 1.38 (m, 1H), 1.76 - 1.79 (m, 2H), 2.02 - 2.05 (m, 1H), 3.83 - 3.93 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.44

(s, 1H), 8.14 (br. d., 1H), 8.22 (s, 1H).

[0794] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 371/373; R_t = 1.72 min (Br 동위원소 패턴; 방법 E).

[0795] 단계 3: (±) 메틸 (2E)-3-(2-메톡시-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로프-2-에노에이트

[0796] DMF (129 mL) 중 단계 2로부터의 (±) 4-브로모-5-메톡시-2-니트로-N-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아닐린 (6.79 g, 17.4 mmol)의 용액에 메틸 프로프-2-에노에이트 (CAS 번호 [96-33-3]; 3.00 eq., 4.69 mL, 52.1 mmol) 및 트리에틸아민 (2.00 eq., 4.84 mL, 34.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 수회 펴징하고 실온에서 10 분동안 교반하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.150 eq., 3.01 g, 2.61 mmol)을 첨가하고, 혼합물 아르곤으로 다시 펴징하고, 밤새 110 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 물로 희석하였다. 이것을 에틸 아세테이트로 추출하고 (3회), 유기층을 합해 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켰다. 얻은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.9 g, 55%)을 라세미 시스 부분입체이성질체로서 수득하였다.

[0797] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.80 – 0.94 (m, 8H), 1.04 (s, 3H), 1.11 (t, 1H), 1.35 – 1.39 (m, 1H), 1.76 – 1.80 (m, 2H), 2.01 – 2.05 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.85 – 3.96 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.27 (br. d., 1H), 8.40 (s, 1H).

[0798] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 377; R_t = 1.68 min (방법 E).

[0799] 단계 4: (±) 메틸 3-(5-아미노-2-메톡시-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트

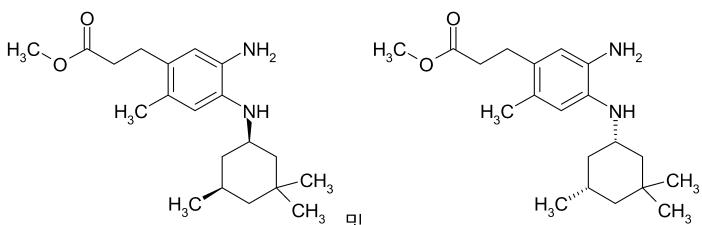
[0800] 중간체 1-19의 단계 2와 유사: 에틸 아세테이트 (190 mL) 중 단계 3으로부터의 (±) 메틸 (2E)-3-(2-메톡시-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로프-2-에노에이트 (2.70 g, 7.17 mmol)의 용액을 Pd/C (10wt%; 1.50 eq., 1.15 g, 10.8 mmol)로 처리하고, 밤새 실온에서 수소 분위기하에 교반하였다. 불완전한 전환으로 추가량의 Pd/C (10wt%; 0.50 eq., 382 mg, 3.59 mmol)를 첨가하고, 실온에서 수소 분위기하에 교반을 하루동안 계속하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 후, 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (2.34 g, 84%)을 라세미 시스 부분입체이성질체로서 얻고 추가 정제하지 않았다.

[0801] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.66 – 0.74 (m, 1H), 0.77 (t, 1H), 0.85 – 0.91 (m, 7H), 0.99 (s, 3H), 1.34 – 1.37 (m, 1H), 1.70 – 1.73 (m, 2H), 1.94 – 1.97 (m, 1H), 2.40 – 2.44 (m, 2H), 2.58 – 2.62 (m, 2H), 3.33 – 3.41 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.94 (br. d., 1H), 4.00 (br. s., 2H), 6.13 (s, 1H), 6.33 (s, 1H).

[0802] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 349; R_t = 1.49 min (방법 F).

[0803] 중간체 1-33

[0804] (±) 메틸 3-(5-아미노-2-메틸-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트



[0805]

[0806] 단계 1: (±) 4-브로모-5-메틸-2-니트로-N-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아닐린

[0807] 중간체 1-19의 단계 1과 유사: 1-브로모-4-플루오로-2-메틸-5-니트로벤젠 (CAS 번호 [170098-98-3]; 1.00 eq., 3.60 g, 15.4 mmol)을 THF (110 mL)에서 탄산칼륨 (1.10 eq., 2.34 g, 16.9 mmol) 및 3,3,5-트리메틸사이클로

헥산아민 (입체이성질체의 혼합물, 시판품; 1.00 eq., 2.17 g, 15.4 mmol)과 실온에서 7일, 그리고 40 °C에서 3 시간동안 반응시키고 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.1 g, 84%)을 시스 부분입체이성질체 (약 90%) 및 트랜스 부분입체이성질체 (약 7%)의 라세미 혼합물로서 수득하였다.

[0808] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆, 시스 이성질체): δ [ppm] = 0.72 - 0.89 (m, 5H), 0.94 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.13 (t, 1H), 1.33 - 1.37 (m, 1H), 1.65 - 1.87 (m, 2H), 1.98 - 2.02 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 3.75 - 3.88 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.82 (br. d., 1H), 8.16 (s, 1H).

[0809] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 355/357; R_t = 1.84 min (Br 동위원소 패턴; 방법 E).

[0810] 단계 2: (±) 메틸 (2E)-3-(2-메틸-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로프-2-에노에이트

[0811] 중간체 1-32의 단계 3과 유사: 단계 1로부터의 (±) 4-브로모-5-메틸-2-니트로-*N*-(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아닐린 (2.41 g, 6.78 mmol)을 DMF (48 mL)에서 메틸 프로프-2-에노에이트 (CAS 번호 [96-33-3]; 3.00 eq., 1.83 mL, 20.4 mmol), 트리에틸아민 (2.00 eq., 1.89 mL, 13.6 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.150 eq., 1.18 g, 1.02 mmol)과 110 °C에서 밤새 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.81 g, 73%)을 라세미 시스 부분입체이성질체로서 수득하였다.

[0812] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.75 - 0.94 (m, 8H), 1.02 (s, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.34 - 1.38 (m, 1H), 1.67 - 1.86 (m, 2H), 1.99 - 2.02 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.81 - 3.91 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.98 (br. d., 1H), 8.38 (s, 1H).

[0813] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 361; R_t = 1.72 min (방법 E).

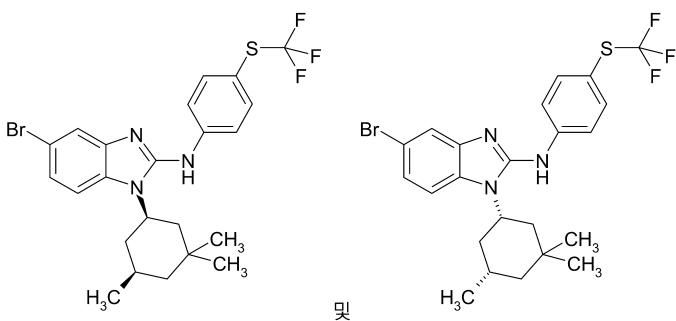
[0814] 단계 4: (±) 메틸 3-(5-아미노-2-메틸-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트

[0815] 중간체 1-19의 단계 2와 유사: 에탄올 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)의 혼합물 중의 단계 2로부터의 (±) 메틸 (2E)-3-(2-메틸-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로프-2-에노에이트 (1.81 g, 5.02 mmol)의 용액을 Pd/C (10wt%; 1.50 eq., 801 mg, 7.53 mmol)로 처리하고, 밤새 실온에서 수소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 후, 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (1.76 g, 79%)을 라세미 시스 부분입체이성질체로서 얻고 추가 정제하지 않았다.

[0816] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 333; R_t = 1.52 min (방법 F).

[0817] 참조예 2-137

[0818] (±) 5-브로모-*N*-(4-[(트리플루오로메틸)설파닐]페닐)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민



[0819]

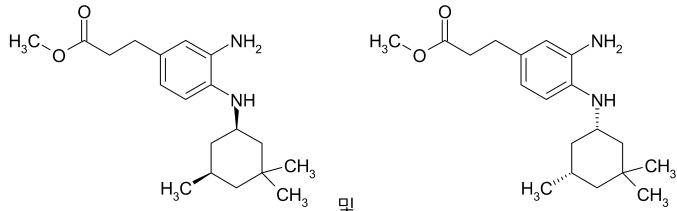
[0820] 중간체 1-2 및 1-이소티오시아네이토-4-[(트리플루오로메틸)설파닐]벤젠 (CAS 번호 [189281-95-6])으로부터 출발하여 참조예 2-51과 유사하게 표제 화합물을 수득하였다.

[0821] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.18 (m, 10H), 1.32 - 1.48 (m, 2H), 1.68 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 2H), 2.01 (t, 1H), 4.68 (t, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 9.35 (s, 1H).

[0822] UPLC-MS: R_t = 1.81 min; m/z = 512.10 (ES+, M+1).

중간체 1-34

(\pm) 메틸 3-(3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트



[0825]

단계 1: 메틸 3-(4-플루오로-3-니트로페닐)프로파노에이트

메탄올 (40 mL) 중 3-(4-플루오로-3-니트로페닐)프로판산 (시판품, CAS 번호 [160877-40-7]; 5.00 g, 23.5 mmol)의 용액을 빙조에서 냉각시키고 진한 황산 (3.50 eq., 8.05 g, 4.38 mL, 82.1 mmol)으로 적가 처리하였다. 첨가 후 혼합물을 실온으로 가온하고, 이 온도에서 2 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 유기층을 물 (3회) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (5.2 g, 92%)을 얻고 추가 정제하지 않았다.

[0828] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.70 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 8.04 (dd, 1H).

[0829] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{MeCN} + \text{H}]^+$ = 269; R_t = 1.08 min (방법 E).

단계 2: (\pm) 메틸 3-(3-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트

1,4-디옥산 (60 mL) 중 단계 1로부터의 메틸 3-(4-플루오로-3-니트로페닐)프로파노에이트 (700 mg, 3.08 mmol)의 용액을 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 (입체이성질체의 혼합물, 시판품; 1.20 eq., 522 mg, 3.70 mmol), 탄산나트륨 (2.00 eq., 852 mg, 6.16 mmol) 및 탄산세슘 (1.00 eq., 1.00 g, 3.08 mmol)으로 처리하고, 90 °C로 가온한 후, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 실온으로 식으면 침전을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 합해 진공에서 농축시키고 얻은 잔사를 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합해 물 (2회) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시킨 후, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (1.00 g, 93%)을 얻고 추가 정제하지 않았다.

[0832] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, 주 시스-이성질체): δ [ppm] = 0.75 - 0.86 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.10 (t, 1H), 1.34 - 1.37 (m, 1H), 1.68 - 1.83 (m, 2H), 1.99 - 2.02 (m, 1H), 2.58 - 2.62 (m, 2H), 2.75 - 2.79 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.73 - 3.82 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.79 (br. d., 1H), 7.89 (d, 1H).

단계 3: (\pm) 메틸 3-(3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트

에틸 아세테이트 (120 mL) 중 단계 2로부터의 (\pm) 메틸 3-(3-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트 (1.00 g, 2.87 mmol)의 용액을 Pd/C (10wt%; 0.33 eq., 100 mg, 0.94 mmol)로 처리하고, 밤새 실온에서 수소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 후, 여액을 진공에서 농축시켰다. 얻은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂-헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (600 mg, 66%).

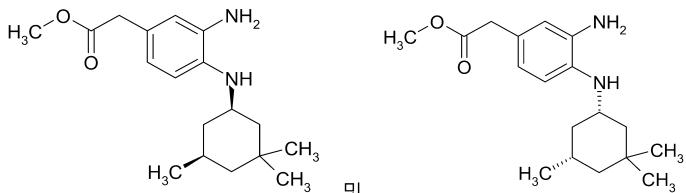
[0835] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.64 (q, 1H), 0.76 (t, 1H), 0.85 - 0.96 (m, 10H), 1.32 - 1.37 (m,

1H), 1.65 – 1.69 (m, 2H), 1.94 – 1.98 (m, 1H), 2.56 – 2.63 (m, 2H), 3.27 – 3.37 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.86 (br. d., 1H), 4.42 (br. s., 2H), 6.28 – 6.37 (m, 3H).

[0836] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 319; R_t = 1.50 min (방법 F).

중간체 1-35

(±) 메틸 (3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트



[0839]

단계 1: (±) 메틸 (3-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트

[0841]

2.5 g (12 mmol) 메틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세테이트 (CAS 번호 [226888-37-5])를 133 mL 테트라하이드로푸란에 가했다. 1.8 g (9.6 mmol) 탄산칼륨의 첨가 후 2.3 g (16 mmol) 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 (시판품)을 첨가하고, 반응 혼합물을 48 시간동안 50 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 재추출하고 유기 추출물을 합해 견조시켰다 (황산나트륨). 용매를 증발시켜 4.6 g (>100%)의 목적 생성물을 수득하였다.

[0842]

단계 2: (±) 메틸 (3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트

[0843]

4.6 g (14 mmol)의 단계 1로부터의 (±) 메틸 (3-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트를 에틸 아세테이트 (207 mL)에 용해시켰다. 186 mg (2.6 mmol) Pd/C(10%)의 첨가 후 반응 혼합물을 실온에서 밤새 수소 분위기하에 교반하였다. 촉매를 유리 섬유 필터를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매 증발 후, 3 g (71%)의 목적 생성물 (조)을 수득하였다.

[0844]

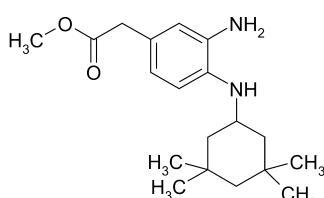
UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 305; R_t = 1.44 min (방법 F).

[0845]

중간체 1-36

[0846]

메틸 {3-아미노-4-{[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}아세테이트



[0847]

중간체 1-36을 메틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세테이트 (CAS 번호 [226888-37-5]) 및 3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (시판품)로부터 중간체 1-35와 유사하게 합성하였다.

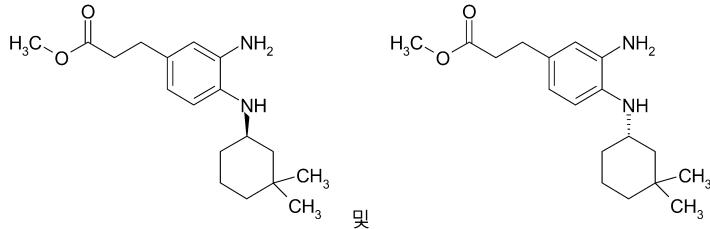
[0849]

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 319; R_t = 1.49 min (방법 F).

[0850]

중간체 1-37

[0851] (±) 메틸 3-(3-아미노-4-{[3,3-디메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트



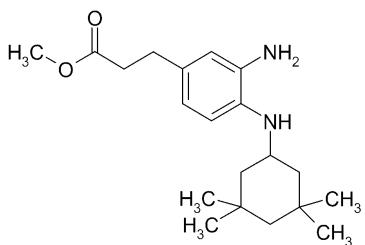
[0852]

[0853] 중간체 1-37을 메틸 3-(4-플루오로-3-니트로페닐)프로파노에이트 (중간체 1-34, 단계 1) 및 (±) 3,3-디메틸사이클로헥산아민 (시판품)으로부터 중간체 1-34와 유사하게 합성하였다.

[0854] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 305; R_t = 1.41 min (방법 F).

[0855] 중간체 1-38

[0856] 메틸 3-{3-아미노-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}프로파노에이트



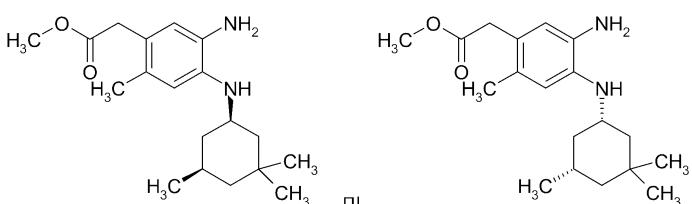
[0857]

[0858] 중간체 1-38을 메틸 3-(4-플루오로-3-니트로페닐)프로파노에이트 (중간체 1-34, 단계 1) 및 3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (시판품)로부터 중간체 1-34와 유사하게 합성하였다.

[0859] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 363; R_t = 1.69 min (방법 A).

[0860] 중간체 1-39

[0861] (±) 메틸 (5-아미노-2-메틸-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트



[0862]

[0863] 단계 1: (4-플루오로-2-메틸-5-니트로페닐)아세트산

[0864] (4-플루오로-2-메틸페닐)아세트산 (6 g, 35 mmol CAS 번호 [407640-40-8])을 진한 황산 (36 mL)에 혼탁시키고, -10 °C로 냉각시켰다. 이어 질산 (1.8 mL 90%) 및 황산 (2.6 mL conc.)의 혼합물을 적가하고, -10 °C에서 1 시간동안 교반한 후 얼음에 부었다. 침전을 여과하고, 건조시켜 6.46 g (84%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0865] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.31 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 8.05 (d, 1H).

[0866] 단계 2: 메틸 (4-플루오로-2-메틸-5-니트로페닐)아세테이트

[0867] 메탄올 (78 mL) 중 단계 1로부터의 (4-플루오로-2-메틸-5-니트로페닐)아세트산 (9 g, 42 mmol)의 용액을 빙조에서 냉각시키고 진한 황산 (3.50 eq., 7.8 mL, 147 mmol)으로 적가 처리하였다. 침가 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 이 온도에서 24 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 절반 부피로 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석한 후, 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조

시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (8.7 g 90%).

[0868] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.32 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 7.48 (d, 1H), 8.09 (d, 1H).

[0869] 단계 3: (±) 메틸 (2-메틸-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트

[0870] 2 g (8.8 mmol)의 단계 2로부터의 메틸 (4-플루오로-2-메틸-5-니트로페닐)아세테이트를 133 mL 테트라하이드로 푸란에 가했다. 1.33 g (9.6 mmol) 탄산칼륨의 첨가 후 반응 혼합물을 실온에서 10 분동안 교반하였다. 1.6 g (11 mmol) 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 (시판품)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 재추출하고 유기 추출물을 합해 건조시켰다 (황산나트륨). 용매를 증발시켜 3.32 g (>100%)의 목적 생성물을 수득하였다.

[0871] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 349; R_t = 1.65 min (방법 F).

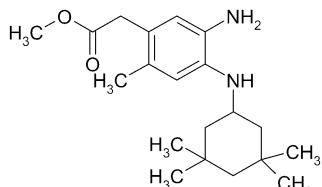
[0872] 단계 4: (±) 메틸 (5-아미노-2-메틸-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트

[0873] 3.3 g (9.5 mmol)의 단계 3으로부터의 (±) 메틸 (2-메틸-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트를 에틸 아세테이트 (143 mL)에 용해시켰다. 198 mg (1.8 mmol) Pd/C의 첨가 후 반응 혼합물을 실온에서 밤새 수소 분위기하에 교반하였다. 촉매를 유리 섬유 필터를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 불완전한 전환으로 수소화 절차를 2회 반복하였다. 용매 증발 후, 3 g (98%)의 (조) 목적 생성물을 수득하였다.

[0874] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 318; R_t = 1.50 min (방법 F).

[0875] 중간체 1-40

[0876] 메틸 {5-아미노-2-메틸-4-{[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}아세테이트



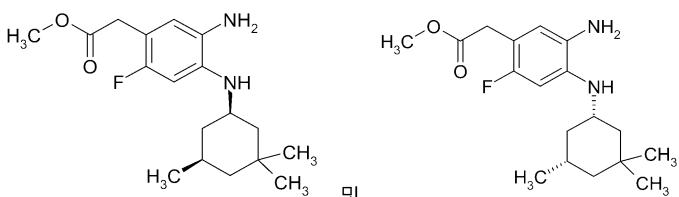
[0877]

[0878] 표제 화합물을 메틸 (4-플루오로-2-메틸-5-니트로페닐)아세테이트 (중간체 1-39, 단계 2로부터의 생성물) 및 3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥산아민 (시판품)으로부터 중간체 1-39 (단계 3, 4)와 유사하게 제조하였다.

[0879] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 333; R_t = 1.54 min (방법 F).

[0880] 중간체 1-41

[0881] (±) 메틸 (5-아미노-2-플루오로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트



[0882]

[0883] 단계 1: (2,4-디플루오로-5-니트로페닐)아세트산

[0884] (2,4-디플루오로페닐)아세트산 (시판품) (6 g, 34 mmol)을 진한 황산 (36 mL)에 혼탁시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 이어 질산 (1.8 mL 90%) 및 황산 (2.5 mL conc.)의 혼합물을 적가하고, 0 °C에서 1 시간동안 교반

한 후 열음에 부었다. 침전을 여과하고, 건조시켜 6.9 g (91%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0885] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.77 (s, 2H), 7.65 - 7.77 (m, 1H), 8.32 (tr, 1H), 12.71 (s, 1H).

[0886] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 232; R_t = 1.03 min (방법 E).

단계 2: 메틸 (2,4-디플루오로-5-니트로페닐)아세테이트

[0888] 메탄올 (85 mL) 중 단계 1로부터의 (2,4-디플루오로-5-니트로페닐)아세트산 (10 g, 46 mmol)의 용액을 냉조에서 냉각시키고 진한 황산 (3.50 eq., 8.6 mL, 161 mmol)으로 적가 처리하였다. 첨가 후 혼합물을 실온으로 가온하고, 이 온도에서 24 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 절반 부피로 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석한 후, 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (10.5 g 98%).

[0889] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.66 (s, 2H), 3.91 /s, 3H), 7.69 - 7.80 (m, 1H), 8.36 (tr, 1H).

단계 3: (±) 메틸 (2-플루오로-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트

[0891] 단계 2로부터의 메틸 (2,4-디플루오로-5-니트로페닐)아세테이트 (3.5 g, 15 mmol)를 아세토니트릴 (130 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (4.6 mL, 33 mmol) 및 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (2.9 g, 16 mmol, 시판품)를 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합해 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (5.3 g, 99%).

[0892] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 353; R_t = 1.66 min (방법 F).

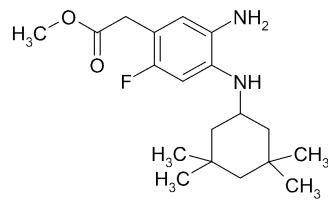
단계 4: (±) 메틸 (5-아미노-2-플루오로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트

[0894] 단계 3으로부터의 (±) 메틸 (2-플루오로-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트 (3 g, 8.5 mmol)를 메탄올 (35 mL)에 혼탁시키고, 염화주석(II) (11.3 g, 59 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 밤새 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 물 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL) 사이에 분배시키고, 탄산나트륨 용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켜 2.46 g (89%)의 목적 생성물을 수득하였다.

[0895] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.61 - 0.71 (m, 1H), 0.78 (tr, 1H), 0.85 - 1.02 (m, 10H), 1.32 - 1.40 (m, 1H), 1.62 - 1.79 (m, 2H), 1.93 - 2.02 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.27 - 4.44 (m, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.39 (d, 1H).

중간체 1-42

메틸 {5-아미노-2-플루오로-4-{[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}아세테이트



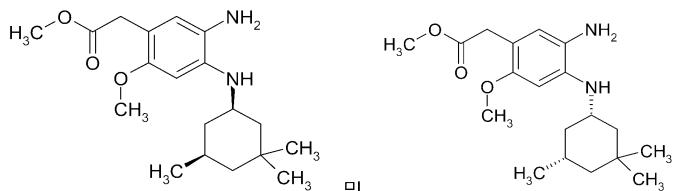
[0898]

[0899] 표제 화합물을, 단계 2에서 3,3,5-트리메틸사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 대신 3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥산아민 (시판품)을 사용하여 중간체 1-41과 유사하게 제조하였다.

[0900] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.87 - 1.00 (m, 9H), 1.09 (s, 6H), 1.22 - 1.30 (m, 1H), 1.68 - 1.77 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.28 - 4.44 (m, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.39 (d, 1H).

중간체 1-43

[0902] (±) 메틸 (5-아미노-2-메톡시-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트



[0903]

[0904] 단계 1: (±) 메틸 (2-메톡시-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트

[0905]

(±) 메틸 (2-플루오로-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트 (2.5 g, 7 mmol, 중간체 1-41의 단계 2로부터의 생성물)를 메탄올 (50 mL)에 혼탁시키고, 메탄올 중 소듐 메틸레이트 (13.3 mL, 70 mmol, 30% 용액)로 밤새 실온에서 처리하였다. 이어 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 충을 분리한 후, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합해 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0906]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.80 - 0.97 (m, 12H), 1.34 - 1.41 (m, 1H), 1.74 - 1.85 (m, 2H), 2.00 - 2.08 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.21 (d, 1H).

[0907] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 365; R_t = 1.61 min (방법 F).

[0908] 단계 2: (±) 메틸 (5-아미노-2-메톡시-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트

[0909]

테트라하이드로푸란 (70 mL) 및 메탄올 (30 mL) 중 단계 1로부터의 (±) 메틸 (2-메톡시-5-니트로-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트 (2.66 g, 7.3 mmol)의 용액을 Pd/C (10wt%; 0.33 eq., 250 mg, 2.8 mmol)로 처리하고, 6 시간동안 실온에서 수소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 후, 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (2.38 g, 97%).

[0910]

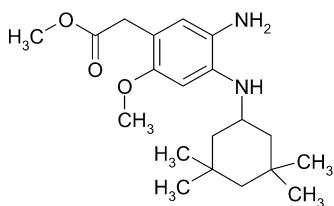
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.65 - 0.82 (m, 2H), 0.85 - 1.03 (m, 10H), 1.32 - 1.40 (m, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.97 - 4.13 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.36 (s, 1H).

[0911] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 335; R_t = 1.18 min (방법 E).

[0912] 중간체 1-44

[0913]

메틸 {5-아미노-2-메톡시-4-[3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트



[0914]

[0915] 단계 1: 메틸 {2-메톡시-5-니트로-4-[3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트

[0916]

메틸 {2-플루오로-5-니트로-4-[3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실]아미노}페닐)아세테이트 (2.5 g 6.8 mmol, 중간체 1-42, 단계 3으로부터의 생성물)를 메탄올 (50 mL)에 혼탁시키고, 메탄올 중 소듐 메틸레이트 (13 mL, 68 mmol, 30% 용액)로 밤새 실온에서 처리하였다. 이어 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 충을 분리한 후, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합해 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0917] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 379; R_t = 1.65 min (방법 F).

[0918] 단계 2: 메틸 {5-아미노-2-메톡시-4-[$(3,3,5,5$ -테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}아세테이트

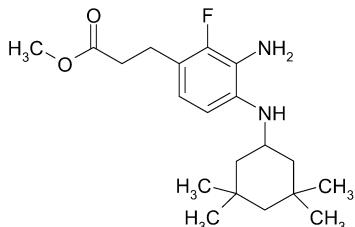
[0919] 단계 1로부터의 메틸 {2-메톡시-5-니트로-4-[$(3,3,5,5$ -테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}아세테이트 (2.3 g, 6 mmol)를 메탄올 (30 mL)에 혼탁시키고, 염화주석(II) (8 g, 42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 밤새 교반한 후, 증발시켰다. 잔사를 물 (250 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL) 사이에 분배시키고, 탄산나트륨 용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 진공에서 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.09 g, 51%).

[0920] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.23 – 1.30 (m, 1H), 1.73 – 1.80 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.03 – 4.12 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.37 (s, 1H).

[0921] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 348; R_t = 1.42 min (방법 D).

[0922] 중간체 1-45

[0923] 메틸 3-{3-아미노-2-플루오로-4-[$(3,3,5,5$ -테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}프로파노에이트



[0924]

[0925] 단계 1: 메틸 (2E)-3-{2-플루오로-3-니트로-4-[$(3,3,5,5$ -테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}아크릴레이트

[0926] 4-브로모-3-플루오로-2-니트로-*N*-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아닐린 (중간체 1-27의 단계 1에서 제조됨; 2.20 g, 5.89 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (73 mL)에 용해시키고, 메틸 아크릴레이트 (1.59 mL, 17.68 mmol) 및 트리에틸아민 (1.64 mL, 11.79 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15 분동안 아르곤으로 탈기하고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (681 mg, 0.59 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 120 °C에서 18 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 염수 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하였다. 총을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 유기층을 합해 고체 황산나트륨에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헵탄/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.88 mg, 39%)을 오렌지색 고체로 수득하였다.

[0927] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.96 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.05 – 1.31 (m, 2H), 1.81 (d, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.31 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H).

[0928] UPLC-MS (ESI-): $[M - H]^-$ = 377; R_t = 1.12 min (방법 G).

[0929] 단계 2: 메틸 3-{3-아미노-2-플루오로-4-[$(3,3,5,5$ -테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}프로파노에이트

[0930] 테트라하이드로푸란 (44 mL) 중의 단계 1로부터의 메틸 (2E)-3-{2-플루오로-3-니트로-4-[$(3,3,5,5$ -테트라메틸사이클로헥실)아미노]페닐}프로프-2-에노에이트 (880 mg, 2.32 mmol)의 용액에 5% 탄소상 팔라듐 (494 mg, 0.23 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 18 시간동안 수소 분위기 (1 기압)하에 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트를 사용해 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헵탄/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (858 mg, 정량적)을 갈색 오일로 수득하였다.

[0931] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.92 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 0.87 – 1.26 (m, 4H), 1.85 (d, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.20 (br. s., 3H), 3.49–3.60 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 6.36 (d, 1H), 6.58 (dd,

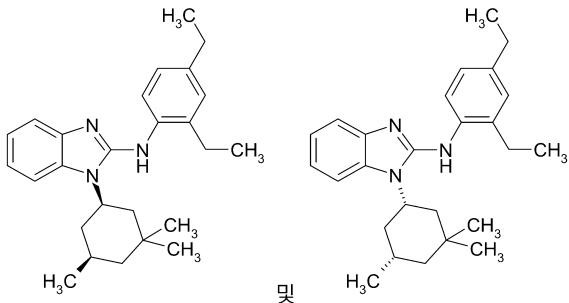
1H).

[0932] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 351; R_t = 1.05 min (방법 G).

[0933] 실시예

[0934] 참조예 2-1

[0935] (\pm) *N*-(2,4-디에틸페닐)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민



[0936]

[0937] 250 mg (1.08 mmol) (\pm) *N*-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]벤젠-1,2-디아민 (중간체 1-5)을 10 mL 테트라하이드로푸란에 용해시켰다. 206 mg (0.11 mmol) 2,4-디에틸-1-이소티오시아네이토벤젠 및 337 μ L (2.15 mmol) *N,N'*-디이소프로필카보디이미드를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C에서 24 시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기상을 물, 염수로 세척하였다. 황산나트륨에서 건조시킨 후, 용매를 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 264 mg (56%)의 목적 생성물을 수득하였다.

[0938]

UPLC-MS: R_t = 1.22 min.

[0939]

MS (ESIpos): m/z = 390.5 ($M+H$) $^+$.

[0940]

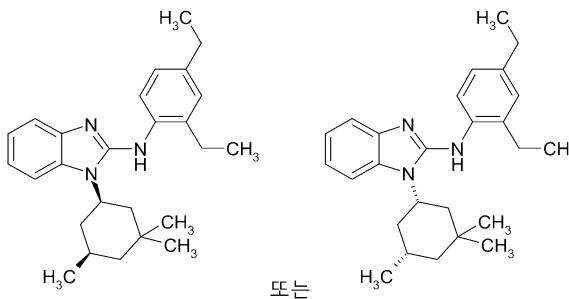
1 H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.74 (s, 3 H), 0.88 – 1.01 (m, 7 H), 1.17 – 1.46 (m, 8 H), 1.48 – 1.75 (m, 3 H), 1.80 – 2.00 (m, 2 H), 2.52 – 2.77 (m, 4 H), 4.09 – 4.35 (m, 1 H), 5.99 (br. s., 1 H), 6.92 – 7.26 (m, 5 H), 7.37 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H).

[0941]

참조예 2-1-1

[0942]

N-(2,4-디에틸페닐)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민, 거울상이성질체 A



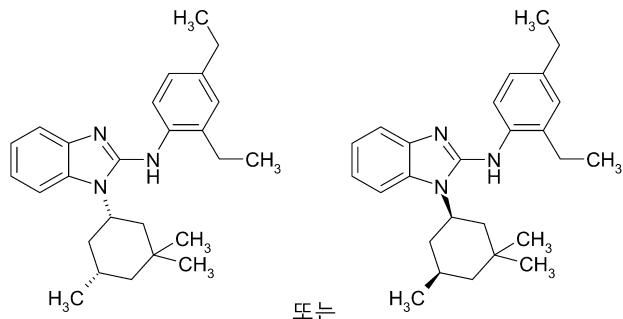
[0943]

[0944] 라세미 화합물 (\pm) *N*-(2,4-디에틸페닐)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민 (참조 예 2-1; 78 mg)을 Chiral HPLC를 통해 (칼럼: Chiralpak IA, 5 μ M 250x20 mm; 주입: 78 mg/3 x 0.3 mL (아세톤/에틸 아세테이트); 용매: 이산화탄소, 2-프로판올, 디에틸아민 (75:25:0.4); 유속: 80 mL/min; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 30 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 A, 체류 시간 범위: 2.5 – 4.0 min) 및 30 mg의 참조예 2-1-2에 기재된 거울상이성질체 B를 수득하였다.

[0945]

참조예 2-1-2

[0946] *N*-(2,4-디에틸페닐)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민, 거울상이성질체 B



[0947]

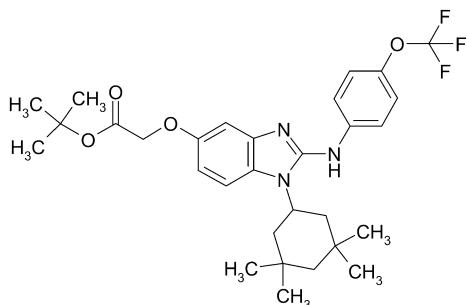
[0948] 라세미 화합물 (\pm) *N*-(2,4-디에틸페닐)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민 (참조 예 2-1; 78 mg)을 Chiral HPLC를 통해 (칼럼: Chiralpak IA, 5 μ M 250x20 mm; 주입: 78 mg/3 x 0.3 mL (아세톤/에틸 아세테이트); 용매: 이산화탄소, 2-프로판올, 디에틸아민 (75:25:0.4); 유속: 80 mL/min; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 30 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 B, 체류 시간 범위: 4.5 - 5.5 min) 및 30 mg의 참조예 2-1-1에 기재된 거울상이성질체 A를 수득하였다.

[0949]

실시예 2-8

[0950]

tert-부틸{[1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]옥시}아세테이트



[0951]

[0952] 2.5 g (18.7 mmol)의 중간체 1-14로부터 출발하여 참조예 2-1과 유사하게 2.5 g (65%)의 목적 생성물을 수득하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0953]

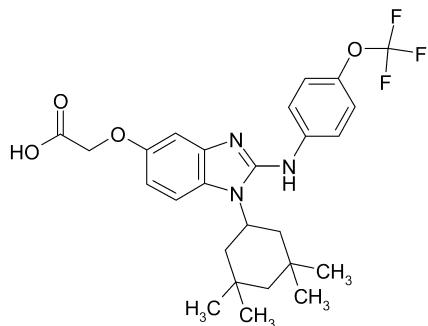
LC-MS : $R_t = 1.72 \text{ min}$; MS (ES+, M+1) 562; MS (ES-, M-1) 560.

[0954]

실시예 2-9

[0955]

{[1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]옥시}아세트산



[0956]

[0957] 디옥산 (20 mL) 중 *tert*-부틸 {[1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]옥시}아세테이트 (실시예 2-8; 2.5 g, 4.45 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl의 용액 (4N, 23 mL)을 첨가하였다. 이어 반응 혼합물을 주변 온도에서 4 시간동안 교반하였다. 디옥산을 증발시켰다. 잔사를

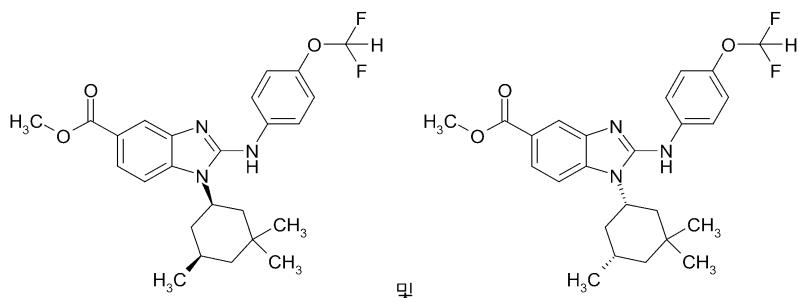
에틸 아세테이트에 혼탁시키고, 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 목적 생성물을 71% 수율로 수득하였다 (1.65 g).

[0958] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 0.99 (s, 6 H), 1.14 (s, 6 H), 1.21 – 1.42 (m, 2 H), 1.66 – 1.73 (m, 2 H), 2.04 (t, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 4.76 (br. m, 1 H), 6.85 – 6.91 (m, 2 H), 7.48 – 7.54 (m, 2 H), 7.61 – 7.65 (m, 2 H), 7.70 – 7.82 (m, 1H), 10.8 (br. s., 1 H), 13.0 (br. s., 1 H).

[0959] LC-MS: R_t = 1.22 min; MS (ES+, M+1) 506; MS (ES-, M-1) 504.

참조예 2-24

[0961] (\pm) 메틸 2-{[4-(디플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트



[0962]

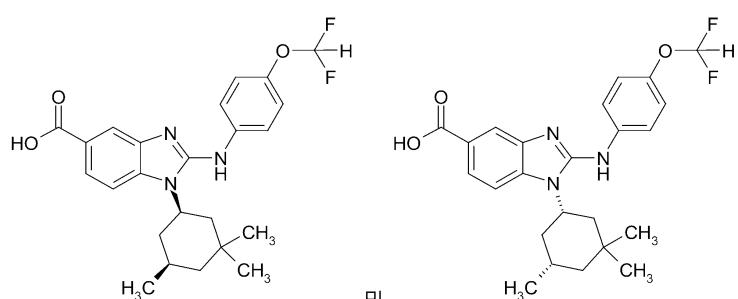
[0963] NMP (0.5 mL) 중 (\pm) 메틸 2-클로로-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트 (중간체 1-21; 250 mg, 0.747 mmol) 및 4-(디플루오로메톡시)아닐린 (3.0 eq., 0.28 mL, 2.2 mmol)의 용액을 밤새 110 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 회석하고, 포화 수성 탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 진공에서 농축시키고 얻은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂-헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (231 mg, 67%).

[0964] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 – 0.99 (m, 6H), 1.06 – 1.14 (m, 4H), 1.39 – 1.46 (m, 2H), 1.72 – 1.81 (m, 1H), 1.87 – 1.90 (m, 2H), 2.06 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.65 – 4.73 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.16 – 7.18 (m, 2H), 7.63 – 7.68 (m, 2H), 7.76 – 7.78 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

[0965] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 458; R_t = 1.38 min.

참조예 2-26

[0967] (\pm) 2-{[4-(디플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산



[0968]

[0969] THF/물의 혼합물 (1:1, 2 mL) 중의 (\pm) 메틸 2-{[4-(디플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트 (참조예 2-24; 40 mg, 0.088 mmol)의 용액을 수산화리튬 (5.0 eq., 10 mg, 0.44 mmol)으로 처리하고, 70 °C에서 20 시간동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 교반을 실온에서 2 일동안 계속하였다. 반응 혼합물을 2 M 수성 염산으로 산성화시키고 (pH 4-5), 에틸 아세테이트로

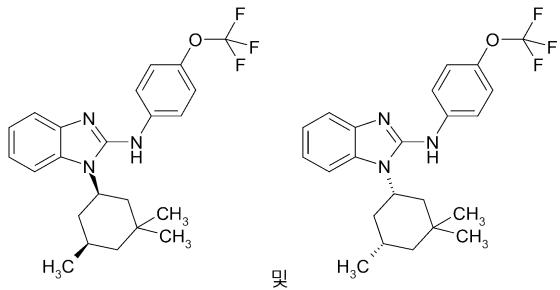
추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 진공에서 농축시켰다. 얻은 조 생성물 (40 mg, 93%)을 추가 정제하지 않았다.

[0970] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 - 0.99 (m, 6H), 1.06 - 1.14 (m, 4H), 1.39 - 1.46 (m, 2H), 1.73 - 1.82 (m, 1H), 1.87 - 1.90 (m, 2H), 2.06 (t, 1H), 4.65 - 4.73 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.16 - 7.19 (m, 2H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 7.75 - 7.78 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 9.05 (br. s., 1H), 12.48 (br. s., 1H).

[0971] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 444; R_t = 1.19 min.

참조예 2-51

[0973] (\pm) *N*-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민



[0974]

[0975] 0.71 g (0.72 mmol) (\pm) *N*-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]벤젠-1,2-디아민 (중간체 1-5)을 14 mL 테트라하이드로푸란에 용해시켰다. 0.16 g (0.72 mmol) 트리플루오로메톡시페닐이소티오아네이트 및 0.18 g (1.44 mmol) *N,N'*-다이소프로필-카보디이미드를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C에서 2 시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 디클로로메탄으로 회석하였다. 유기상을 물, 염수로 세척하였다. 황산나트륨에서 건조시킨 후, 용매를 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 정제하여 0.13 g (41%)의 목적 생성물을 수득하였다.

[0976] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.00 (m, 6H), 1.00 - 1.13 (m, 4H), 1.30 - 1.47 (m, 2H), 1.69 - 1.95 (m, 3H), 2.06 (t, 1H), 4.54 - 4.78 (m, 1H), 6.92 - 7.11 (m, 2H), 7.24 - 7.44 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 9.02 (s, 1H).

참조예 2-51-1

[0978] *N*-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민, 거울상이성 질체 A

[0979] 라세미 화합물 (\pm) *N*-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민 (참조예 2-51; 120 mg)을 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; 칼럼: Chiralpak IA, 5 μM 250x20mm; 주입: 120 mg/6 x 0.3 mL (디클로로메탄); 용매: 헥산, 2-프로판올, 디에틸아민 (70:30:0.1); 유속: 20 mL/min; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 50 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 A, 채류 시간 범위: 4.8-5.5 min) 및 38 mg의 참조예 2-51-2에 기재된 거울상이성질체 B를 수득하였다.

[0980] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.85 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.24 (m, 4H), 1.32 - 1.44 (m, 2H), 1.72 - 1.94 (m, 3H), 2.06 (t, 1H), 4.60 - 4.69 (m, 1H), 7.00 - 7.04 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 2H), 8.99 (s, 1H).

참조예 2-51-2

[0982] *N*-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민, 거울상이성 질체 B

[0983]

라세미 화합물 (±) *N*-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[*(시스)*-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민 (참조예 2-51; 120 mg)을 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; 칼럼: Chiralpak IA, 5 μM 250x20mm; 주입: 120 mg/6 x 0.3 mL (디클로로메탄); 용매: 헥산, 2-프로판올, 디에틸아민 (70:30:0.1); 유속: 20 mL/min; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 38 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 B, 체류 시간 범위: 5.9–6.9 min) 및 50 mg의 참조예 2-51-1에 기재된 거울상이성질체 A를 수득하였다.

[0984]

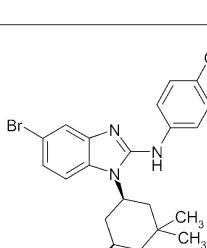
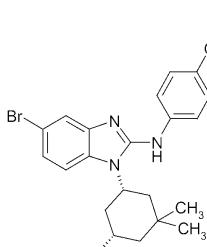
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.94 – 1.00 (m, 6H), 1.02 – 1.14 (m, 4H), 1.32 – 1.44 (m, 2H), 1.73 – 1.93 (m, 3H), 2.06 (t, 1H), 4.60 – 4.69 (m, 1H), 6.98 – 7.06 (m, 2H), 7.28 – 7.39 (m, 3H), 7.51 – 7.56 (m, 1H), 7.77 – 7.82 (m, 2H), 8.99 (s, 1H).

[0985]

표 2의 참조예들은 상응하는 중간체로부터 출발하여 참조예 2-51과 유사한 방식으로 제조하였고, 필요에 따라 기재된 그의 거울상이성질체로 분리되었다.

표 2

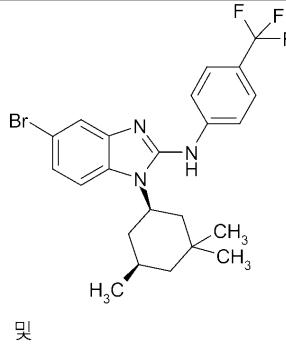
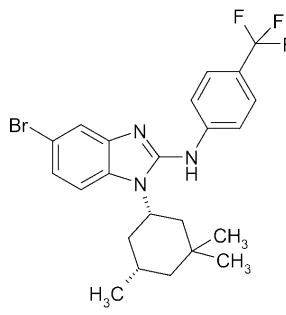
표 2

참조예, (중간체)	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
2-61, (1-2)	 및  <p>(±) 5-브로모-<i>N</i>-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[<i>(시스)</i>-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-2-아민</p>	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.91 – 1.21 (m, 10H), 1.32 – 1.50 (m, 2H), 1.65 – 2.09, m, 4H), 4.58 – 4.73 (m, 1H), 7.08 – 7.18 (m, 1H), 7.27 – 7.38 (m, 2H), 7.46 – 7.58 (m, 2H), 7.75 – 7.86 (m, 2H), 9.12 (s, 1H). UPLC-MS: R _t = 1.69 min; m/z = 496.1 (ES+, M+1).
2-61-1	5-브로모- <i>N</i> -[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[<i>(시스)</i> -3,3,5-	시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 칼럼: Chiralpak IA, 5μM 250x20 mm; 주입: 13 x 0.4 mL

[0986]

참조예, (총간체)	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
	트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-2-아민, 거울상이성질체 A	디클로로메탄중 257 mg; 용매: 헥산/ 2- 프로판올/ 디에틸아민 (70:30:0.1); 유량: 25 mL/ min; 검출: UV 254 nm; R_t = 3.6 – 4.6 min. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.87 - 1.16 (m, 10H), 1.27 - 1.50 (m, 2H), 1.61 - 2.00 (m, 4H), 4.53 - 4.77 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.44 - 7.58 (m, 2H), 7.74 - 7.86 (m, 2H), 9.14 (s, 1H).
2-61-2	5-브로모-N-[4- (트리플루오로메톡시)페닐]-1- [(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-2-아민, 거울상이성질체 B	시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiraldak IA, 5 μM 250x20 mm; 주입: 13 x 0.4 mL 디클로로메탄중 257 mg; 용매: 헥산/ 2- 프로판올/ 디에틸아민 (70:30:0.1); 유량: 25 mL/ min; 검출: UV 254 nm; R_t = 5.0 – 6.2 min. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.88 - 1.18 (m, 10H), 1.31 - 1.49 (m, 2H), 1.64 - 1.91 (m, 3H), 2.00 (t, 1H), 4.65 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.45 - 7.57 (m, 2H), 7.73 - 7.86 (m, 2H), 9.14 (s, 1H).

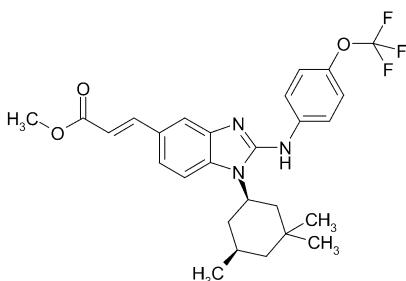
[0987]

참조예, (중간체)	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
2-62, (1-2)	 및  (±) 5-브로모- <i>N</i> -[4- (트리플루오로메틸)페닐]-1- [(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1 <i>H</i> - 벤즈이미다졸-2-아민	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.82 - 1.19 (m, 10H), 1.31 - 1.50 (m, 2H), 1.63 - 2.09 (m, 4H), 4.68 (t, 1H), 7.09 - 7.19 (m, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.38 (s, 1H). UPLC-MS: R_t = 1.77 min; m/z = 480.1 (ES+, M+1)..

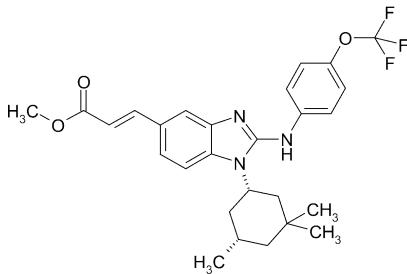
[0988]

실시예 2-110

[0989]

(±) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트

[0990]



[0992]

[0993] 548 mg (1.10 mmol) (土) 5-브로모-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-2-아민 (참조예 2-61), 190.1 mg (2.21 mmol) 메타크릴레이트, 57.1 mg (0.19 mmol) 트리-2-톨릴포스핀 및 24.8 mg (0.11 mmol) 팔라듐(II) 아세테이트를 7.8 mL 아세토니트릴에 용해시켰다. 0.18 mL (1.26 mmol)의 트리에틸아민 첨가 후, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 오븐 내에서 110 °C에서 60 분동안 가열하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 칼럼 상에 위치시키고, 에틸 아세테이트 (250 mL)로 세척하여 촉매 및 염을 제거하였다. 여액을 증발 건조시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 328.5 mg (56%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0994]

UPLC-MS: $R_t = 1.57 \text{ min}$; $m/z = 502 (\text{ES}^+, \text{M}+1)$.

[0995]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.23 (m, 10H), 1.31 - 1.48 (m, 2H), 1.68 - 2.12 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 4.57 - 4.77 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 9.14 (s, 1H).

[0996]

실시예 2-110-1

[0997]

메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트, 거울상이성질체 A

[0998]

라세미 화합물 (土) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트 (실시예 2-110; 328 mg)을 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; 칼럼: Chiraldak IA, 5 μM 250x30mm; 주입: 328 mg/7 x 0.57 mL 디클로로메탄; 용매: 헥산, 에탄올, 디에틸아민 (80:20:0.1); 유속: 50 mL/min; 검출: UV 280 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 115 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 A, 체류 시간 범위: 10-12.8 min) 및 120 mg의 실시예 2-110-2에 기재된 거울상이성질체 B를 수득하였다.

[0999]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.23 (m, 10H), 1.40 (t, 2H), 1.68 - 1.98 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.58 - 4.78 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 9.14 (s, 1H).

[1000]

실시예 2-110-2

[1001]

메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트, 거울상이성질체 B

[1002]

라세미 화합물 (土) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트 (실시예 2-110; 328 mg)을 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; 칼럼: Chiraldak IA, 5 μM 250x30mm; 주입: 328 mg/7 x 0.57 mL 디클로로메탄; 용매: 헥산, 에탄올, 디에틸아민 (80:20:0.1); 유속: 50 mL/min; 검출: UV 280 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 120 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 B, 체류 시간 범위: 13-15.9 min) 및 115 mg의 실시예 2-110-1에 기재된 거울상이성질체 A를 수득하였다.

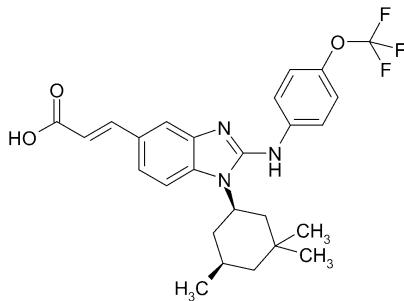
[1003]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.23 (m, 10H), 1.40 (t, 2H), 1.68 - 1.98 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.58 - 4.78 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 9.14 (s, 1H).

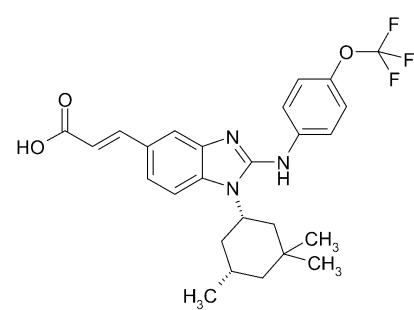
[1004]

실시예 2-111

[1005]

(±) (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[*(시스)*-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)아크릴산

및



[1006]

[1007]

70 mg (0.14 mmol) (±) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[*(시스)*-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트 (실시예 2-110)를 0.6 mL 디옥сан에 용해시켰다. 6.7 mg (0.28 mmol) LiOH 및 0.2 mL H₂O를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C에서 2.5 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 물 (10 mL)에 혼탁시켰다. 혼합물을 pH 4 (1N HCl)로 산성화한 후, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하여 물로 세척하고, 밤새 건조시켜 49.3 mg (69%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1009]

UPLC-MS: R_t = 1.35 min; m/z = 488.2 (ES+, M+1).

[1010]

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.21 (m, 10H), 1.31 - 1.52 (m, 2H), 1.68 - 2.13 (m, 4H), 4.69 (br., 1H), 6.43 (d, 1H), 7.19 - 7.48 (m, 3H), 7.52 - 7.73 (m, 3H), 7.81 (d, 2H), 9.39 (br. s, 1H), 12.18 (br. s., 1H).

[1011]

실시예 2-111-1

[1012]

(2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[*(시스)*-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)아크릴산, 거울상이성질체 A

[1013]

115 mg (0.23 mmol) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[*(시스)*-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트, 거울상이성질체 A (실시예 2-110-1)를 상기 언급된 실시예 2-111에 기재된 바와 같이 비누화하여 83.2 mg (71%)의 목적하는 화합물을 수득하였다.

[1014]

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.88 - 1.18 (m, 10H), 1.34 - 1.50 (m, 2H), 1.67 - 1.84 (m, 1H), 1.88 (d, 2H), 2.04 (t, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 6.43 (d, 1H), 7.29 - 7.44 (m, 3H), 7.53 - 7.74 (m, 3H), 7.81 (d, 2H), 9.29 (br. s., 1H), 12.19 (br. s., 1H).

[1015]

실시예 2-111-2

[1016]

(2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[*(시스)*-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-

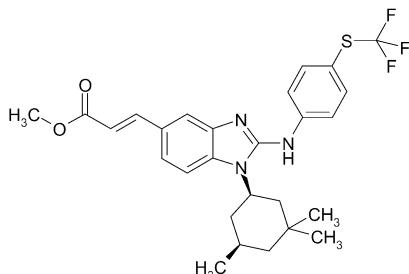
5-일)아크릴산, 거울상이성질체 B

[1017] 120 mg (0.24 mmol) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트, 거울상이성질체 B (실시예 2-110-2)를 실시예 2-111에 기재된 바와 같이 비누화하여 90.4 mg (74%)의 목적하는 화합물을 수득하였다.

[1018] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.88 - 1.18 (m, 10H), 1.32 - 1.57 (m, 2H), 1.67 - 1.98 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 6.43 (d, 1H), 7.30 - 7.51 (m, 3H), 7.55 - 7.74 (m, 3H), 7.78 (d, 2H), 9.58 (br. s., 1H), 12.19 (br. s., 1H).

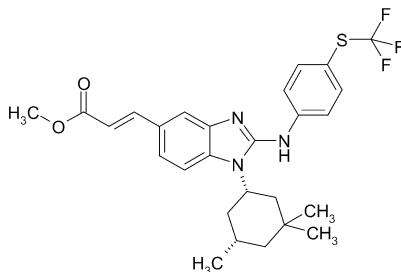
[1019] 실시예 2-112

[1020] (±) 메틸 (2E)-3-{2-{[4-[트리플루오로메틸]설파닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}아크릴레이트



[1021]

및



[1022]

[1023] 500 mg (0.98 mmol) (±) 5-브로모-N-{4-[트리플루오로메틸]설파닐}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-2-아민 (참조예 2-137), 168 mg (1.95 mmol) 메타크릴레이트, 50.5 mg (0.17 mmol) 트리-2-톨릴포스핀 및 21.9 mg (0.1 mmol) 팔라듐(II) 아세테이트를 6.9 mL 아세토니트릴에 용해시켰다. 0.16 mL (1.11 mmol) 트리에틸아민의 첨가 후, 반응 혼합물을 110 °C에서 60 분동안 마이크로웨이브 오븐 내에서 가열하였다. 불완전한 반응으로 추가적인 시약을 첨가하고 (각각 1 eq.), 및 가열 블록에서 밤새 가열을 계속하였다 (110 °C). 반응 혼합물을 플래쉬 칼럼 상에 위치시키고, 에틸 아세테이트 (250 mL)로 세척하여 촉매 및 염을 제거하였다. 여액을 중발 건조시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 38.5 mg (7%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1024]

UPLC-MS: R_t = 1.69 및 1.75 min; m/z = 518.2 (ES+, M+1, 방법 B).

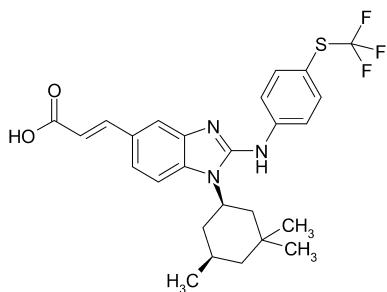
[1025]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.18 (m, 10H), 1.32 - 1.49 (m, 2H), 1.70 - 1.98 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.70 (br., 1H), 6.58 (d, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 7.54 - 7.90 (m, 7H), 9.35 (s, 1H).

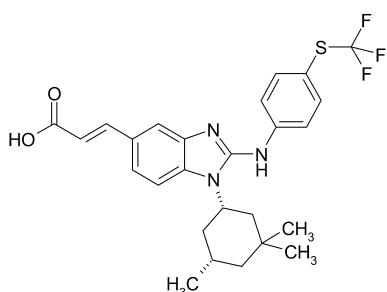
[1026]

실시예 2-113

[1027] (±) (2E)-3-{2-{[4-[트리플루오로메틸]설파닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}아크릴산



및



[1028]

[1029] 30 mg (0.06 mmol) (±) 메틸 (2E)-3-{2-({4-[트리플루오로메틸]페닐}아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}아크릴레이트 (실시예 2-112)를 0.3 mL 디옥산에 용해시켰다. 2.8 mg (0.12 mmol) LiOH 및 0.08 mL H₂O를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C에서 2.5 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 물 (10 mL)에 혼탁시켰다. 혼합물을 pH 4 (1N HCl)로 산성화한 후, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하여 물로 세척하고, 밤새 건조시켜 21.5 mg (70%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1030]

UPLC-MS: R_t = 1.51 min; m/z = 504.2 (ES+, M+1).

[1031]

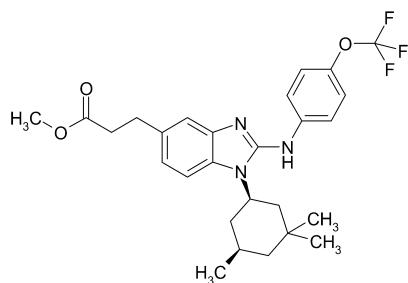
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.17 (m, 10H), 1.39 (d, 1H), 1.47 (d, 1H), 1.67 - 1.85 (m, 1H), 1.89 (br., 2H), 2.04 (t, 1H), 4.71 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.59 - 7.89 (m, 7H), 9.69 (br., 1H), 12.23 (br., 1H).

[1032]

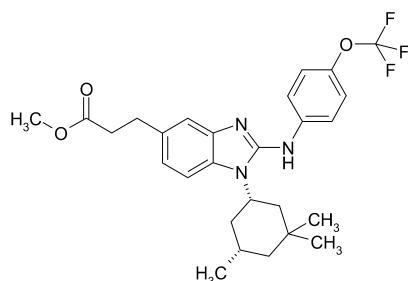
실시예 2-114

[1033]

(±) 메틸 3-(2-({4-(트리플루오로메톡시)페닐}아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트



및



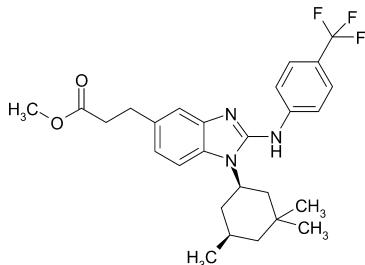
[1034]

- [1035] 1.01 g (2.01 mmol) (±) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트 (실시예 2-110)를 43.9 mL 에탄올에 용해시켰다. 42.9 mg (0.4 mmol) Pd/C를 첨가하고, 반응 혼합물을 H₂ 분위기하에 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 촉매를 유리 섬유 필터를 통해 여과하고, 용매를 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.63 g (56%)의 목적하는 화합물을 수득하였다.
- [1036] UPLC-MS: R_t = 1.31 min; m/z = 504.2 (ES+, M+1).
- [1037] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.88 - 1.13 (m, 10H), 1.38 (d, 2H), 1.70 - 1.92 (m, 3H), 1.95 - 2.09 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.61 (br. s., 1H), 6.87 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.98 (s, 1H).
- [1038] 실시예 2-114-1
- [1039] 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A
- [1040] 라세미 화합물 (±) 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트 (실시예 2-114; 627 mg)을 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; 칼럼: Chiraldak IA, 5 μM 250x20 mm; 주입: 627 mg/8 x 0.7 mL 디클로로메탄/ 메탄올; 용매: 헥산, 2-프로판올, 디에틸아민 (70:30:0.1); 유속: 40 mL/min; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 214 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 A, 체류 시간 범위: 7.8-8.9 min) 및 200 mg의 실시예 2-114-2에 기재된 거울상이성질체 B를 수득하였다. 표제 화합물 (거울상이성질체 A)을 분석용 키랄 HPLC에 의해 추가 특정화하였다 (시스템: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; 칼럼: Chiraldak IA 3 μM 100x4.6 mm; 용매 헥산 / 2-프로판올 / 디에틸아민 70:30:0.1 (v/v/v); 유속: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH (1:1); 주입: 5.0 μL; 검출: DAD 254 nm): R_t = 3.64 min.
- [1041] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.88 - 1.15 (m, 10H), 1.38 (d, 2H), 1.68 - 1.94 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.56 - 2.68 (m, 2H), 2.80 - 2.94 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.51 - 4.71 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.98 (s, 1H).
- [1042] 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A의 또 다른 배치를 비선광도에 의해 추가 특정화하였다: [a]_D²⁰ = 13.2° +/- 0.06° (C = 1.0000 g/100 mL, 메탄올).
- [1043] 실시예 2-114-2
- [1044] 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B
- [1045] 라세미 화합물 (±) 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트 (실시예 2-114; 627 mg)을 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; 칼럼: Chiraldak IA, 5 μM 250x20 mm; 주입: 627 mg/8 x 0.7 mL 디클로로메탄/ 메탄올; 용매: 헥산, 2-프로판올, 디에틸아민 (70:30:0.1); 유속: 40 mL/min; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 200 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 B, 체류 시간 범위: 12.7-14.8 min) 및 214 mg의 실시예 2-114-1에 기재된 거울상이성질체 A를 수득하였다. 표제 화합물 (거울상이성질체 B)을 분석용 키랄 HPLC에 의해 추가 특정화하였다 (시스템: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; 칼럼: Chiraldak IA 3 μM 100x4.6 mm; 용매 헥산 / 2-프로판올 / 디에틸아민 70:30:0.1 (v/v/v); 유속: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH (1:1); 주입: 5.0 μL; 검출: DAD 254 nm): R_t = 5.74 min.
- [1046] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.13 (m, 10H), 1.38 (d, 2H), 1.65 - 1.91 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.61 (br. s., 1H), 6.82 - 6.91 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.99 (s, 1H).

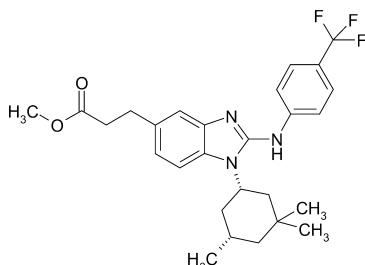
[1047] 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H-벤즈이미다졸-5-일}프로파노에이트, 거울상이성질체 B의 또 다른 배치를 비선광도에 의해 추가 특정화하였다: $[\alpha]_D^{20} = -12.2^\circ \pm 0.04^\circ$ ($C = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL}$, 메탄올).**

[1048] 실시예 2-115

[1049] (\pm) 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H-벤즈이미다졸-5-일}프로파노에이트**



및



[1050]

[1051] 150 mg (0.31 mmol) (\pm) 메틸 (*2E*)-3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H-벤즈이미다졸-5-일}아크릴레이트 (실시예 2-138)로부터 출발하여 표제 화합물을 실시예 2-114와 유사하게 제조하였다. 136.4 mg (86%)을 수득하였다.**

[1052]

UPLC-MS: $R_t = 1.41 \text{ min}$; $m/z = 488.2$ (ES+, M+1).

[1053]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 – 1.07 (m, 10H), 1.39 (d, 2H), 1.70 – 1.92 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.55 – 4.73 (m, 1H), 6.87 – 6.95 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.60 – 7.69 (m, 2H), 7.82 – 7.91 (m, 2H), 9.24 (s, 1H).

[1054]

실시예 2-115의 라세미 물질의 거울상이성질체를 키랄성 제조용 HPLC (시스템: 2x Labomatic Pump HD-3000, Labomatic AS-3000, Knauer DAD 2600, Labomatic Labcol Vario 4000 Plus; 칼럼: Chiraldak IF 5 μM 250x30 mm; 용매: 헥산 / 2-프로판올 / 디에틸아민 70:30:0.1 (v/v/v); 유속: 50 mL/min; 온도: rt; 용액: 520 mg / 5 mL DCM/2-프로판올; 주입: 4 x 1.3 mL; 검출: UV 254 nm)에 의해 분리하고, 키랄성 HPLC (시스템: Agilent 1260; 칼럼: Chiraldak IF 5 μM 150x4.6 mm; 용매: 헥산 / 2-프로판올 / 디에틸아민 70:30:0.1 (v/v/v); 유속: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 2:1; 주입: 5.0 μL ; 검출: DAD 254 nm) 및 비선광도에 의해 분석적으로 특정화하였다:

[1055]

실시예 2-115-1

[1056]

메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H-벤즈이미다졸-5-일}프로파노에이트, 거울상이성질체 A**

[1057]

$R_t = 3.04 \text{ min}$; $[\alpha]_D^{20} = 10.5^\circ \pm 0.99^\circ$ ($C = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL}$, 메탄올).

[1058]

실시예 2-115-2

[1059]

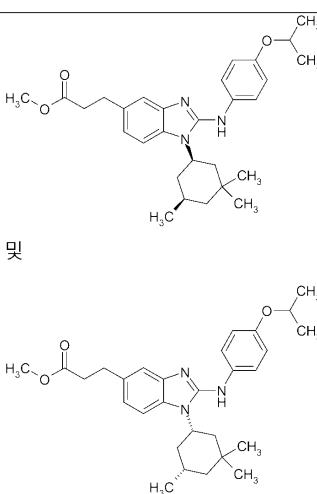
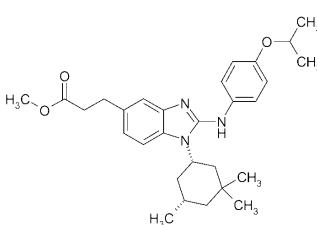
메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H-벤즈이미다졸-5-일}프로파노에이트, 거울상이성질체 B**

[1060] $R_t = 4.34 \text{ min}$; $[\alpha]_D^{20} = -13.3^\circ \pm 0.80^\circ$ ($C = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL}$, 메탄올).

[1061] 표 3의 실시예들을 (±) 메틸 3-(3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트(중간체 1-34) 및 상응하는 시판 티오이소시아네이트로부터 출발하여 참조예 2-150과 유사한 방식으로 제조하였다. 거울상이성질체를 분리하고, 주어진 절차에 따라 분석하였다.

표 3

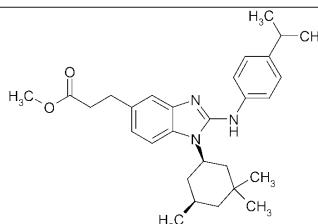
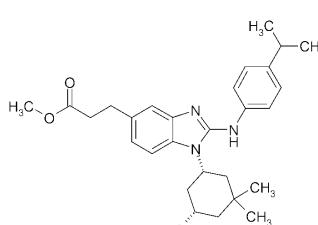
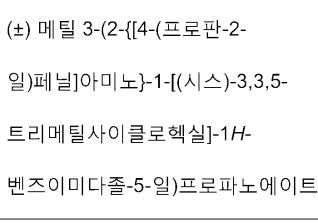
표 3

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
2-172 1- 이소티오 시아네이 토-4- (프로판-2- 일옥시)벤 젠	 및 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.95 – 0.97 (m, 6H), 1.03 – 1.10 (m, 4H), 1.25 (d, 6H), 1.37 – 1.40 (m, 2H), 1.68 – 1.88 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.60 – 2.64 (m, 2H), 2.85 – 2.89 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.47 – 4.62 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.86 – 6.90 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.54 – 7.58 (m, 2H), 8.53 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 478$; $R_t = 1.64 \text{ min}$ (방법 F).
2-172-1	메틸 3-(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiraldak IA 5μm 250x20 mm;

[1062]

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
	일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A	<p>용매: 헥산 / 2-프로판올 72:28 (v/v) + 0.1% 디에틸아민; 유량: 10 mL/min; 온도: rt; 용액: 128 mg / 1.5 mL DCM/MeOH 1:1; 주입: 8 x 0.2 mL; 검출: UV 254 nm;</p> <p>분석:</p> <p>시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290; 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm; 용매: 헥산 / 2-프로판올 69:31; 유량: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; 주입: 5.0 μl; 검출: DAD 254 nm; R_t = 4.14 min.</p>
2-172-2	메틸 3-(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B	R _t = 6.27 min.

[1063]

실시 예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
2-173 1- 이소티오 시아네이 토-4- (프로판-2- 일)벤젠	  및  (±) 메틸 3-(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.95 – 0.97 (m, 6H), 1.03 – 1.09 (m, 4H), 1.20 (d, 6H), 1.37 – 1.40 (m, 2H), 1.69 – 1.91 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.61 – 2.65 (m, 2H), 2.79 – 2.90 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.57 – 4.63 (m, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.15 – 7.18(m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.55 – 7.58 (m, 2H), 8.64 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 462; R _t = 1.72 min (방법 F).
2-173-1	메틸 3-(2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiraldak IA 5μm 250x20 mm; 용매: 헥산 / 2-프로판올 72:28;

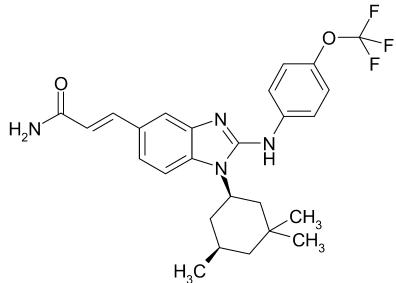
[1064]

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
	일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A	유량: 15 mL/min; 온도: rt; 용액: 140 mg / 2 mL DCM/MeOH 1:1; 주입: 14 x 0.15 mL; 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290; 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm; 용매: 헥산 / 2-프로판올 69:31; 유량: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; 주입: 5.0 μL; 검출: DAD 254 nm; $R_t = 4.23 \text{ min.}$
2-173-2	메틸 3-(2-{[4-(프로판-2- 일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 7.79 \text{ min } (\#2).$

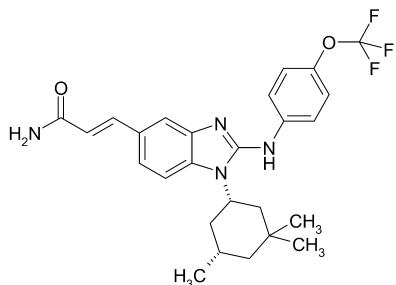
[1065]

[1066] 실시예 2-116

[1067] (\pm) ($2E$)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드



및



[1068]

[1069] 500 mg (1.01 mmol) (土) 5-브로모-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-2-아민 (참조예 2-61), 140 mg (2.02 mmol) 아크릴아미드, 52 mg (0.17 mmol) 트리-2-톨릴포스핀 및 22.6 mg (0.10 mmol) 팔라듐(II) 아세테이트를 7 mL 아세토니트릴에 용해시켰다. 116.2 mg (1.15 mmol) 트리에틸아민의 첨가 후, 반응 혼합물을 110 °C에서 1 시간동안 마이크로웨이브 오븐 내에서 가열하였다. 반응 완료 후 반응 혼합물을 물/ NH₄Cl/ 디클로로메탄의 혼합물에 붓고 경련히 교반하였다. 유기상을 분리하여 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용매 증발 후, 잔사를 HPLC에 의해 정제하여 52.7 mg (10%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1070]

UPLC-MS: R_t = 1.28 min; m/z = 487.2 (ES+, M+1).

[1071]

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.18 (m, 10H), 1.31 - 1.50 (m, 2H), 1.69 - 1.95 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 4.66 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.99 (br. s., 1H), 7.23 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 9.11 (s, 1H).

[1072]

실시예 2-116-1

[1073]

(2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드, 거울상이성질체 A

[1074]

라세미 화합물 (土) (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드 (실시예 2-116; 42 mg/1.5 mL 디클로로메탄/ N,N-디메틸포름아미드 2:1)을 SFC (시스템: Sepiatec Prep SFC100; 칼럼: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; 주입: 42 mg/1 x 0.5 mL 및 4 x 0.25 mL 디클로로메탄/ 디메틸포름아미드 2:1; 용매: CO₂/ 2-프로판올/ 디에틸아민 (0.2%) (70:30); 유속: 80 mL/min; 압력: 100 bar; 온도: 40 °C; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 14.1 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 A, 체류 시간 범위: 3.0-3.6 min; 순도 93%) 및 19.7 mg의 실시예 2-116-2에 기재된 거울상이성질체 B를 수득하였다.

[1075]

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.18 (m, 10H), 1.31 - 1.50 (m, 2H), 1.69 - 1.95 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 4.66 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.99 (br. s., 1H), 7.23 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 9.11 (s, 1H).

[1076]

실시예 2-116-2

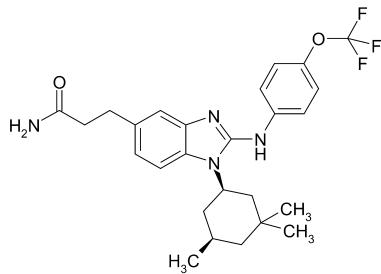
[1077]

(2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드, 거울상이성질체 B

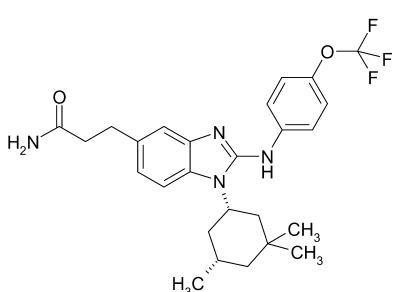
[1078] 라세미 화합물 (±) (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드 (실시예 2-116; 42 mg/1.5 mL 디클로로메탄/ 디메틸포름아미드 2:1)를 SFC (시스템: Sepiatec Prep SFC100; 칼럼: Chiralpak IA, 5 μM 250x20mm; 주입: 42 mg/1 x 0.5 mL 및 4 x 0.25 mL 디클로로메탄/ 디메틸포름아미드 2:1; 용매: CO₂/ 2-프로판올/ 디에틸아민 (0.2%) (70:30); 유속: 80 mL/min; 압력: 100 bar; 온도: 40 °C; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 19.7 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 B, 체류 시간 범위: 3.9-5.0 min; 순도 82%) 및 14.1 mg의 실시예 2-116-1에 기재된 거울상이성질체 A를 수득하였다.

[1079] 실시예 2-117

[1080] (±) 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드



및



[1081]

[1083] 200 mg (0.41 mmol) (±) (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드 (실시예 2-116)를 10 mL 에탄올에 용해시켰다. 21.9 mg (0.2 mmol) Pd/C를 첨가하고, 반응 혼합물을 H₂ 분위기하에 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 촉매를 유리 섬유 필터를 통해 여과하고, 용매를 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 172.1 mg (81%)의 목적하는 화합물을 수득하였다.

[1084]

UPLC-MS: R_t = 1.15 min; m/z = 489.2 (ES+, M+1).

[1085]

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.87 – 1.12 (m, 10H), 1.32 – 1.45 (m, 2H), 1.66 – 1.94 (m, 3H), 1.96 – 2.11 (m, 1H), 2.30 – 2.41 (m, 2H), 2.77 – 2.88 (m, 2H), 4.61 (t, 1H), 6.59 – 6.74 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.17 – 7.33 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.73 – 7.83 (m, 2H), 8.95 (s, 1H).

[1086]

실시예 2-117-1

[1087]

3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드, 거울상이성질체 A

[1088]

라세미 화합물 (±) 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드 (실시예 2-117; 140 mg)을 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; 칼럼: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; 주입: 140 mg/5 x 0.4 mL 메탄올; 용매: 헥산, 2-프로판올 (70:30) 및 0.1% 디에틸아민; 유속: 31 mL/min; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 60 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 A, 체류 시간 범위: 4.0-6.75 min) 및 60 mg의 실시예 2-117-2에 기재된 거울상이성질체 B를 수득하였다.

[1089] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.15 (m, 10H), 1.38 (d, 2H), 1.66 - 1.92 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 4.61 (br. s., 1H), 6.73 (br. s., 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.18 - 7.34 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 7.72 - 7.84 (m, 2H), 8.97 (s, 1H).

실시예 2-117-2

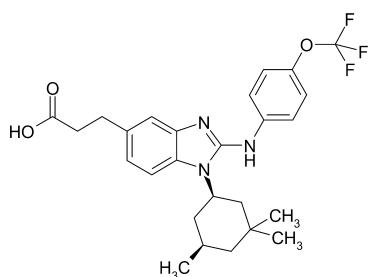
[1091] 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드, 거울상이성질체 B

[1092] 라세미 화합물 (±) 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드 (실시예 2-117; 140 mg)을 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; 칼럼: Chiraldak IA, 5 μM 250x20 mm; 주입: 140 mg/5 x 0.4 mL 메탄올; 용매: 헥산, 2-프로판올 (70:30) 및 0.1% 디에틸아민; 유속: 31 mL/min; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 60 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 B, 체류 시간 범위: 7.5-11 min) 및 60 mg의 실시예 2-117-1에 기재된 거울상이성질체 A를 수득하였다.

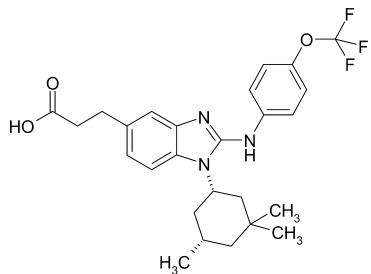
[1093] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.13 (m, 10H), 1.39 (d, 2H), 1.69 - 1.93 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 4.61 (br. s., 1H), 6.72 (br. s., 1H), 6.82 - 6.90 (m, 1H), 7.19 - 7.34 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 7.72 - 7.83 (m, 2H), 8.97 (s, 1H).

실시예 2-118

[1095] (±) 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산



및



[1096]

[1097] 120 mg (0.24 mmol) (±) 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트 (실시예 2-114)를 1 mL 디옥산에 용해시켰다. 11.4 mg (0.48 mmol) LiOH 및 0.34 mL 물을 첨가하고, 반응물을 70 °C에서 2.5 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 물에 혼탁시켰다. 혼합물을 수성 HC1 (1M)로 pH가 4로 될 때까지 산성화한 후 생성된 침전을 여과하여 물로 세척하고, 건조시켜 90.3 mg (74%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1098] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.85 - 1.15 (m, 10H), 1.32 - 1.54 (m, 2H), 1.64 - 1.88 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 2.42 - 2.61 (m, 2H, 용매 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 2.86 (t, 2H), 4.69 (br. s., 1H), 6.98 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 9.65 (br. s., 1H), 12.10 (br. s., 1H).

실시예 2-118-1

[1100] 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A

[1101] 214 mg (0.43 mmol) 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A (실시예 2-114-1)를 상기 실시예 2-118에 기재된 바와 같이 비누화하여 177.1 mg (81%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1102] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.88 - 1.12 (m, 10H), 1.33 - 1.47 (m, 2H), 1.66 - 1.92 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.43 - 2.60 (m, 2H, 용매 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 2.85 (t, 2H), 4.63 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 9.13 (br. s., 1H), 12.06 (br. s., 1H).

[1103] 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A의 또 다른 배치를 비선팽도에 의해 추가 특정화하였다: $[\alpha]_D^{20} = 18.3^\circ \pm 0.25^\circ$ ($C = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL}$, 메탄올).

실시예 2-118-2

[1105] 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B

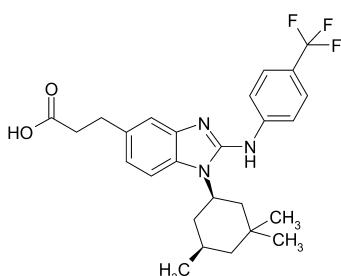
[1106] 200 mg (0.4 mmol) 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B (실시예 2-114-2)를 실시예 2-118에 기재된 바와 같이 비누화하여 168.2 mg (82%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1107] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.18 (m, 10H), 1.32 - 1.52 (m, 2H), 1.66 - 1.92 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 2.44 - 2.60 (m, 2H, 용매 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 2.86 (t, 2H), 4.66 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 9.40 (br. s., 1H), 12.06 (br. s., 1H).

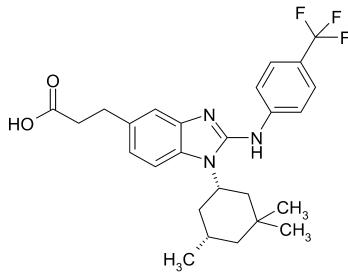
[1108] 3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B의 또 다른 배치를 비선팽도에 의해 추가 특정화하였다: $[\alpha]_D^{20} = -18.5^\circ \pm 0.09^\circ$ ($C = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL}$, 메탄올).

실시예 2-119

[1110] (±) 3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산



[1111] 및



[1112]

[1113] 105 mg (0.22 mmol) (±) 메틸 3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트 (실시예 2-115)를 0.9 mL 디옥сан에 용해시켰다. 10.3 mg (0.043 mmol) LiOH 및 0.31 mL 물을 첨가하고, 반응물을 70 °C에서 2.5 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 물로 희석하였다. 혼합물을 수성 HCl (1M)로 pH 4까지 산성화시켰다. 생성된 침전을 여과하여 물로 세척하고, 건조시켜 35 mg (33%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1114]

UPLC-MS: $R_t = 1.27 \text{ min}$; $m/z = 474.2$ (ES+, M+1).

[1115]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.88 – 1.05 (m, 10H), 1.35 – 1.47 (m, 2H), 1.70 – 1.95 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 2.40 – 2.64 (m, 2H, 용매 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 2.86 (t, 2H), 4.60 – 4.70 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 9.21 (br., 1H), 12.2 (very br., 1H).

[1116]

실시예 2-119-1

[1117]

3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A

[1118]

실시예 2-165-1과 유사: 메틸
3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A (실시예 2-115-1; 159 mg, 0.326 mmol)를 피리딘 (5 mL) 중에서 요오드화리튬 (5.0 eq., 218 mg, 1.63 mmol)과 125 °C에서 5 일동안 반응시키고 제조용 HPLC 후 표제 화합물을 수득하였다 (41 mg, 25%).

[1119]

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 474$; $R_t = 0.99 \text{ min}$ (방법 F).

[1120]

실시예 2-119-2

[1121]

3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B

[1122]

실시예 2-165-1과 유사: 메틸
3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B (실시예 2-115-2; 139 mg, 0.285 mmol)를 피리딘 (4 mL) 중에서 요오드화리튬 (5.0 eq., 191 mg, 1.43 mmol)과 125 °C에서 5 일동안 반응시키고 제조용 HPLC 후 표제 화합물을 수득하였다 (22 mg, 15%).

[1123]

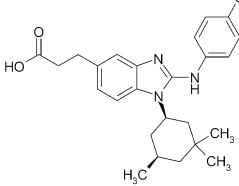
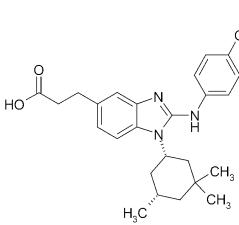
UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 474$; $R_t = 0.99 \text{ min}$ (방법 F).

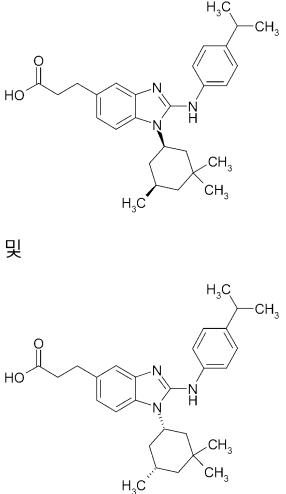
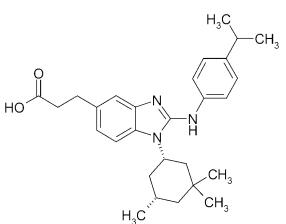
[1124]

표 4의 실시예들을 주어진 에스테르 전구체로부터 출발하여 참조예 2-26과 유사한 방식으로 제조하였다.

표 4

표 4

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-174	 <p>및</p>  <p>(±) 3-(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.11 – 1.14 (m, 1H), 1.31 (d, 6H), 1.36 – 1.39 (m, 1H), 1.60 – 1.63 (m, 1H), 1.68 – 1.77 (m, 1H), 1.88 – 1.98 (m, 2H), 2.09 (t, 1H), 2.50 – 2.55 (m, 2H), 2.87 – 2.90 (m, 2H), 4.66 (sept, 1H), 4.76 – 4.82 (m, 1H), 7.06 – 7.08 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.39 – 7.41 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 10.65 (br. s., 0.8H*), 12.14 (br. s., 1H), 12.59 (br. s., 0.9H*). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 464; R _t = 0.95 min (방법 F).	실시예 2-172
2-174-1	3-(2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 464; R _t = 0.93 min (방법 F).	실시예 2-172-1
2-174-2	3-(2-{[4-(프로판-2-	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ =	실시예 2-

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B	464; $R_t = 0.92$ min (방법 F).	172-2
2-175	 및  (±) 3-[(4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.96 (d, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.11 – 1.17 (m, 1H), 1.25 (d, 6H), 1.36 – 1.39 (m, 1H), 1.58 – 1.61 (m, 1H), 1.69 – 1.78 (m, 1H), 1.86 – 1.98 (m, 2H), 2.08 (t, 1H), 2.52 – 2.56 (m, 2H), 2.87 – 2.91 (m, 2H), 2.96 (sept, 1H), 4.80 – 4.86 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.37 – 7.44 (m, 4H), 7.73 (d, 1H), 10.76 (br. s., 0.8H*), 12.15 (br. s., 0.9H*), 12.85 (br. s., 0.8H*). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 448$; $R_t = 1.01$ min (방법 F).	실시예 2-173
2-175-1	3-[(4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산,	UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 448$; $R_t = 0.93$ min (방법 B).	2-173-1

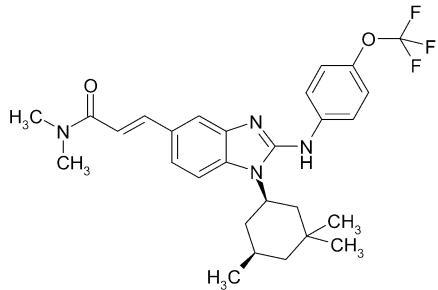
[1126]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	거울상이성질체 A		
2-175-2	3-[(4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B	UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 448$; $R_t = 0.93$ min (방법 B).	2-173-2

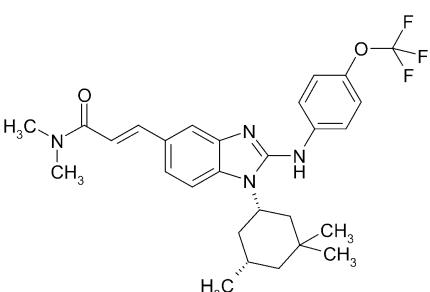
[1127]

실시예 2-120

(±)-(2E)-N,N-디메틸-3-(2-{{4-(트리플루오로메톡시)페닐}아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드



[1130]



[1131]

[1132] 200 mg (0.40 mmol) (±) 5-브로모-*N*-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-2-아민 (참조예 2-61), 80 mg (0.81 mmol) *N,N*-디메틸아크릴아미드, 20.8 mg (0.07 mmol) 트리-2-톨릴포스핀 및 9 mg (0.04 mmol) 팔라듐(II) 아세테이트를 2.8 ml 아세토니트릴에 용해시켰다. 46.5 mg (0.46 mmol) 트리에틸아민의 첨가 후, 반응 혼합물을 110 °C에서 1 시간동안 마이크로웨이브 오븐 내에서 가열하고, 반응 완료 후 물/ NH₄Cl/ 디클로로메탄의 혼합물에 봇고 격렬히 교반하였다. 유기상을 분리하여 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용매 증발 후, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 용리제: 에틸 아세테이트/ 헥산)에 의해 정제하여 65.4 mg (30%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1133]

UPLC-MS: R_t = 1.37 min; m/z = 515.3 (ES+, M+1).

[1134]

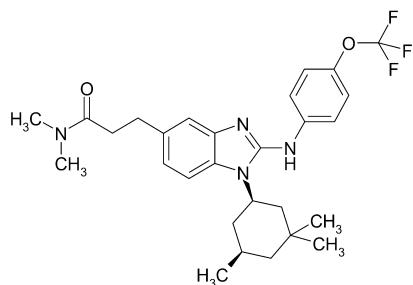
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.13 (m, 10H), 1.38 - 1.46 (m, 2H), 1.72 - 1.98 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.60 - 4.71 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 3H), 7.47 - 7.57 (m, 2H), 7.80 - 7.90 (m, 3H), 9.10 (s, 1H).

[1135]

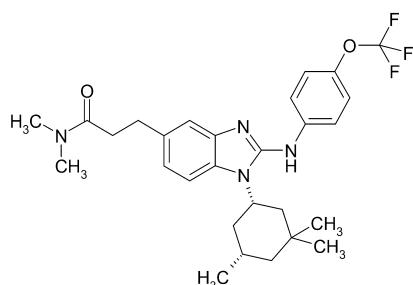
실시예 2-121

[1136]

(±) *N,N*-디메틸-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)프로판아미드



및



[1137]

[1138] 상기 실시예 2-120에서 제조한 50 mg (0.097 mmol) (±)-(2E)-N,N-디메틸-3-(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴아미드를 2.4 mL 에탄올에 용해시켰다. 5.2 mg (0.05 mmol) Pd/C (10%)의 첨가 후 반응 혼합물을 실온에서 12 시간동안 H₂ 분위기하에 교반하였다. 유리섬유 필터를 통해 촉매를 여과한 후, 용매를 증발시켜 90% 순수한 31.3 mg (56%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1139]

UPLC-MS: R_t = 1.27 min; m/z = 517.3 (ES+, M+1).

[1140]

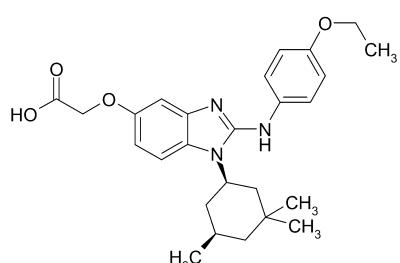
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.09 (m, 10H), 1.30 - 1.43 (m, 2H), 1.67 - 1.94 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.50 - 2.66 (m, 2H, 용매 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 2.80 - 2.90 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 4.52 - 4.70 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.21 - 7.34 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.98 (br. s., 1H).

[1141]

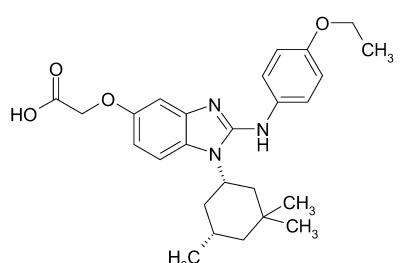
실시예 2-122

[1142]

(±) ({2-[(4-에톡시페닐)아미노]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산



및



[1143]

[1144] 단계 1: (±) *tert*-부틸 ({2-[4-에톡시페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세테이트

[1145] 250 mg (0.69 mmol) (±) *tert*-부틸 (3-아미노-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페녹시)-아세테이트 (중간체 1-3)를 2 mL 테트라하이드로푸란에 용해시켰다. 124 mg (0.69 mmol) 1-에톡시-이소티오시아네이트 벤젠 및 174 mg (1.38 mmol) *N,N'*-디이소프로필카보디이미드를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (Biotage, 용리제: 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 2회 정제하여 140 mg (39%)의 목적 생성물을 수득하였다.

[1146] UPLC-MS: $R_t = 1.61 \text{ min}$; $m/z = 509.3$ (ES+, M+1).

[1147] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.11 (m, 10H), 1.24 - 1.52 (m, 14H), 1.61 - 1.92 (m, 3H), 1.94 - 2.07 (m, 1H), 3.91 - 4.07 (m, 2H), 4.49 - 4.59 (m, 3H), 6.55 (dd, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.55 (s, 1H).

[1148] 단계 2: (±) ({2-[4-에톡시페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산

[1149] 단계 1에 기재된 100 mg (0.2 mmol) (±) *tert*-부틸 ({2-[4-에톡시페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세테이트를 46.4 mL 디옥산 중 HCl (4M)에 용해시키고, 실온에서 3 일동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 포화 탄산수소나트륨 용액(pH 9)으로 처리하였다. 실온에서 1 시간동안 교반 후 고체가 침전되었다. 디클로로메탄 (100 mL)을 첨가하였다. 45 분동안 교반한 후 유기상을 분리하고, 물, 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 여과한 후, 용매를 제거하였다. UPLC-MS는 생성물을 나타내었다. 잔사를 물에 취하고, 염산 (1N)으로 pH 4까지 산성화하였다. 생성된 혼탁액을 실온에서 밤새 교반하고, 다음날 여과하였다. 침전을 크로마토그래피에 의해 정제하여 14.1 mg (15%)의 표제 화합물을 수득하였다.

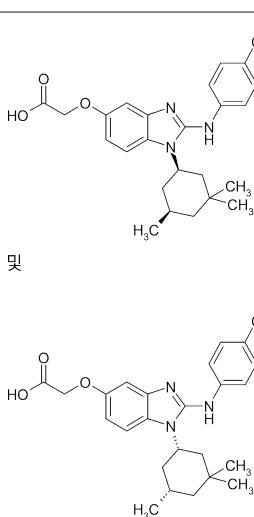
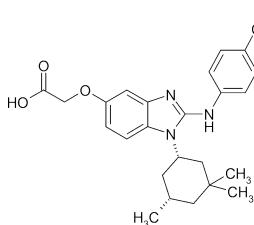
[1150] UPLC-MS: $R_t = 1.13 \text{ min}$; $m/z = 452.0$ (ES+, M+1).

[1151] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.85 - 1.12 (m, 10H), 1.23 - 1.46 (m, 5H), 1.61 - 1.86 (m, 3H), 2.00 (t, 1H), 3.98 (q, 2H), 4.48 - 4.65 (m, 3H), 6.57 (dd, 1H), 6.78 - 6.93 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.53 (br. s., 1H), 12.86 (br. s., 1H).

[1152] 표 5의 실시예들을 중간체 1-3 및 전술한 상응하는 시판 이소티오시아네이트로부터 출발하여 실시예 2-122에 기재된 2 단계와 유사하게 (후처리는 변경됨) 제조하였다. 반응 완료 후 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

표 5

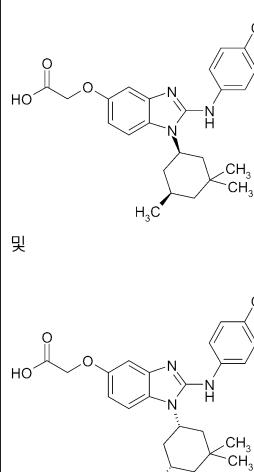
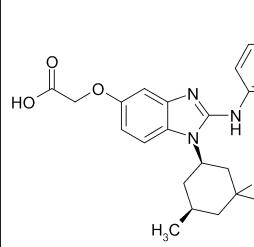
표 5

실시 예/ 이소티오시 아네이트	구조/명칭	¹ H-NMR	UPLC- MS resp. MS
2-123 1- 이소티오시 아네이토- 4- (트리플루 오로메톡시)벤젠, CAS No.: 64285-95-6	 <p> 및 </p>  <p>(±) [(2-{[4- (트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1- [(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]- 1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트산</p>	(300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.88 - 1.12 (m, 10H), 1.39 (d, 2H), 1.65 - 1.92 (m, 3H), 2.01 (t, 1H), 4.51 - 4.67 (m, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 8.96 (br. s., 1H), 12.87 (br. s., 1H).	R _f = 1.19 min; m/z = 492.2 (ES+, M+1).
2-123-1	[(2-{[4-	(400MHz, DMSO-d ₆):	R _f = 1.27

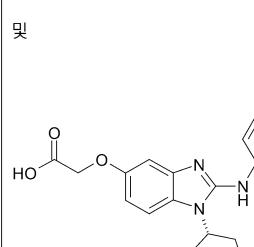
[1153]

실시예/ 이소티오시 아네이트	구조/명칭	¹ H-NMR	UPLC- MS resp. MS
(라세메이 트의 그의 거울상이성 질체로의 분리는 <i>tert</i> 부틸 에스테르 중간체에서 수행하였다)	(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1- [(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]- 1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트산, 거울상이성질체 A	δ [ppm] = 0.89 - 1.19 (m, 10H), 1.29 - 1.58 (m, 2H), 1.67 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.03 (t, 1H), 4.60 - 4.76 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.56 (br. s., 1H), 7.71 (d, 2H), 9.65 (br. s, 1H), 12.95 (br. s., 1H).	min; m/z = 492.2 (ES+, M+1).
2-123-2	[(2-{[4- (라세메이 트의 그의 거울상이성 질체로의 분리는 <i>tert</i> 부틸 에스테르 중간체에서 수행하였다)	(400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.18 (m, 10H), 1.31 - 1.58 (m, 2H), 1.67 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.03 (t, 1H), 4.60 - 4.74 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.56 (br. s., 1H), 7.71 (d, 2H), 9.55 (br. s, 1H), 12.95 (br. s., 1H).	R _f = 1.25 min; m/z = 492.2 (ES+, M+1).

[1154]

실시예/ 이소티오시 아네이트	구조/명칭	¹ H-NMR	UPLC- MS resp. MS
2-124 1- 이소티오시 아네이토- 4-(프로판- 2- 일옥시)벤 젠, CAS No.: 50785-46-1	 (±) ({2-[(4-이소프로포록시페닐)아미노]-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산	(300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.88 - 1.10 (m, 10H), 1.25 (d, 6H), 1.38 (d, 2H), 1.58 - 1.89 (m, 3H), 2.00 (t, 1H), 4.41 - 4.66 (m, 4H), 6.57 (dd, 1H), 6.77 - 6.93 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 8.53 (br. s., 1H), 12.85 (br. s., 1H).	R _f = 1.15 min; m/z = 466.3 (ES+, M+1).
2-125 4- 이소티오시 아네이토벤 조니트릴, CAS No.: 2719-32-6	 (±) ({2-[(4-아노페닐)아미노]-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산	(300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.84 - 1.18 (m, 10H), 1.39 (d, 2H), 1.68 - 1.88 (m, 3H), 2.01 (t, 1H), 4.58 - 4.70 (m, 3H), 6.69 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.47 (d, 1H),	R _f = 1.14 min; m/z = 433.2 (ES+, M+1).

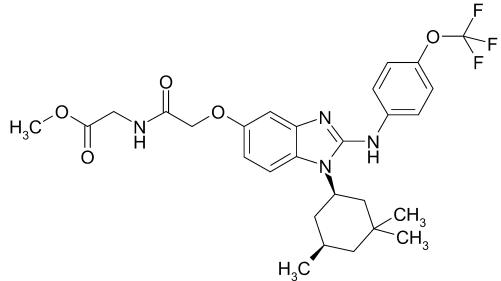
[1155]

실시예/ 이소티오시 아네이트	구조/명칭	¹ H-NMR	UPLC- MS resp. MS
	 (±) ({2-[(4-아노페닐)아미노]-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}옥시)아세트산	7.72 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 9.37 (br. s., 1H), 12.90 (br. s., 1H).	

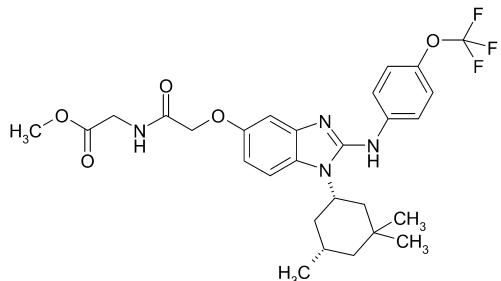
[1156]

실시예 2-127

[1157] (±) 메틸 N-{{[2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일]옥시]아세틸}글리시네이트



및



[1159]

[1160] 0.30 g (0.52 mmol) (\pm) [(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트산 (실시예 2-123)를 3.2 mL *N,N*-디메틸포름아미드에 용해시켰다. 0.08 g (0.62 mmol) 메틸 글리시네이트 하이드로클로라이드를 0.5 mL DMF에 혼탁시키고, 0.054 mL 트리에틸아민을 첨가하였다. 0.32 g (0.62 mmol) PyBOP 및 0.27 mL (1.56 mmol) 휘니히 염기 (Huenig's base)의 첨가 후 반응 혼합물을 실온에서 3 일동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 메틸-*tert*.부틸에테르로 2회 추출하였다 (각각 80 mL). 유기상을 합해 물, 염수로 세척하였다. 황산나트륨에서 건조시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 용리제: 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 0.18 g (59%)의 목적하는 화합물을 수득하였다.

[1161]

UPLC-MS: $R_t = 1.23 \text{ min}$; $m/z = 564.2$ (ES+, M+1).

[1162]

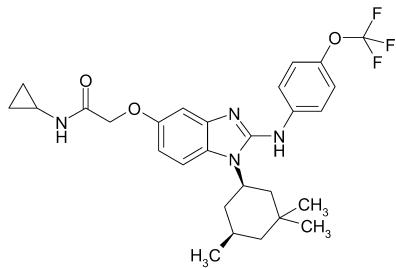
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.89 – 1.13 (m, 10H), 1.39 (d, 2H), 1.64 – 1.94 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 4.47 – 4.70 (m, 3H), 6.72 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.49 (t, 1H), 9.00 (s., 1H).

[1163]

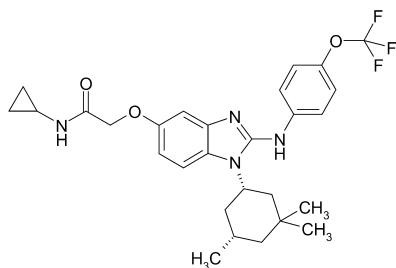
실시예 2-128

[1164]

(\pm) *N*-사이클로프로필-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드



및



[1165]

[1166] 0.30 g (0.52 mmol) (土) [(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트산 (실시예 2-123)을 3.2 mL N,N-디메틸포름아미드에 용해시켰다. 0.04 g (0.62 mmol) 사이클로프로필아민, 0.32 g (0.62 mmol) PyBOP 및 0.27 mL (1.56 mmol) 휘니히 염기를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 일동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 회석하고, 메틸-*tert*.부틸에테르로 2회 추출하였다 (각각 80 mL). 유기상을 합해 물, 염수로 세척하였다. 황산나트륨에서 건조시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 용리제: 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 0.17 g (60%)의 목적하는 표제 화합물을 라세메이트로 수득하였다.

[1167]

UPLC-MS: $R_t = 1.31 \text{ min}$; $m/z = 532.2$ (ES+, M+1).

[1168]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.45 – 0.53 (m, 2H), 0.56 – 0.68 (m, 2H), 0.89 – 1.15 (m, 10H), 1.40 (d, 2H), 1.65 – 1.98 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.61 – 2.77 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.52 – 4.70 (m, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.71 – 7.85 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

[1169]

실시예 2-128-1

[1170]

N-사이클로프로필-2-{(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시}아세트아미드, 거울상이성질체 A

[1171]

라세미 화합물 (土) *N*-사이클로프로필-2-{(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시}아세트아미드 (실시예 2-128; 131 mg)를 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: 액체 Handler 215; 칼럼: Chiraldak IA, 5 μM 250x20 mm; 주입: 131 mg/1 x 0.4 mL 및 2 x 0.8 mL 디클로로메탄; 용매: 헥산, 2-프로판올 (70:30) 및 0.1% 디에틸아민; 유속: 20 mL/min; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 52 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 A, 체류 시간 범위: 9.0–11.2 min) 및 56 mg의 실시예 2-128-2에 기재된 거울상이성질체 B를 수득하였다.

[1172]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.45 – 0.53 (m, 2H), 0.58 – 0.69 (m, 2H), 0.90 – 1.15 (m, 10H), 1.39 (d, 2H), 1.63 – 1.94 (m, 3H), 2.01 (t, 1H), 2.62 – 2.78 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.52 – 4.69 (m, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.71 – 7.85 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

[1173]

실시예 2-128-2

[1174]

N-사이클로프로필-2-{(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시}아세트아미드, 거울상이성질체 B

[1175]

라세미 화합물 (±) *N*-사이클로프로필-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸 사이클로헥실]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드 (실시예 2-128; 131 mg)를 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: 액체 Handler 215; 칼럼: Chiraldak IA, 5 μM 250x20 mm; 주입: 131 mg/1 x 0.4 mL 및 2 x 0.8 mL 디클로로메탄; 용매: 헥산, 2-프로판올 (70:30) 및 0.1% 디에틸아민; 유속: 20 mL/min; 검출: UV 254 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 56 mg의 표제 화합물 (거울상 이성질체 B, 체류 시간 범위: 13.0-15.4 min) 및 52 mg의 실시예 2-128-1에 기재된 거울상이성질체 A를 수득하였다.

[1176]

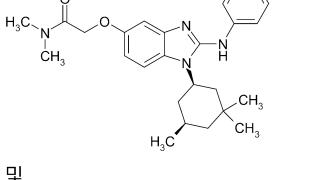
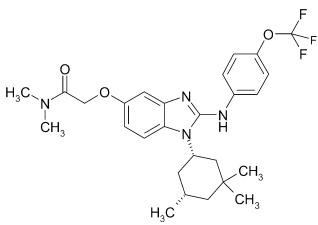
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.45 - 0.53 (m, 2H), 0.56 - 0.68 (m, 2H), 0.89 - 1.15 (m, 10H), 1.38 (d, 2H), 1.65 - 1.92 (m, 3H), 2.01 (t, 1H), 2.61 - 2.75 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.51 - 4.68 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.71 - 7.85 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

[1177]

표 6의 상응하는 아미드들을 PyBOP 및 상응하는 아민을 사용하여 실시예 2-128에 기재된 아미드의 합성과 유사하게 제조하였다.

표 6

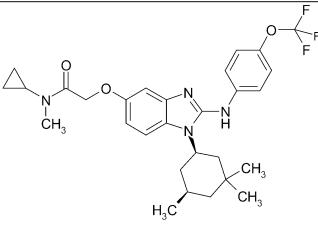
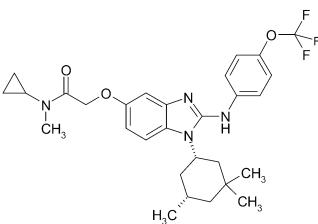
표 6

실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-256	  (±) <i>N,N</i> -디메틸-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1 <i>H</i> -벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.12 (m, 10H), 1.39 (d, 2H), 1.63 - 2.09 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.52 - 4.68 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.99 (s, 1H). UPLC-MS: R _t = 1.24 min; m/z = 520.2 (ES+, M+1).
2-256-1	<i>N,N</i> -디메틸-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1 <i>H</i> -벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,	분리는 첫 실행 후 불충분한 순도 때문에 2회 수행하였다. 분리: 시스템: Sepiatec: Prep SFC100; 칼럼: Chiraldak IA 5μM 250x20 mm; 용매: CO ₂ / 2-프로판올 70:30;

[1178]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	거울상이성질체 A	<p>압력 (출구): 150 bar; 유량: 80 mL/min; 온도: 40 °C; 용액: 149 mg / 2 mL 아세톤/ 에틸 아세테이트 1:1; 주입: 20 x 0.1 mL; 검출: UV 254 nm; $R_t = 7.1\text{-}9.2 \text{ min.}$</p> <p>분석:</p> <p>시스템: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC Modul; 컬럼: Chiraldpak IA 5μm 100x4.6 mm; 용매: CO₂ / 2-프로판올 70:30; 유량: 4.0 mL/min;</p> <p>압력: 100 bar; 온도: 37.5 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/ MeOH 1:1; 주입: 10.0 μL; 검출: DAD 254 nm; $R_t = 2.98 \text{ min.}$</p>
2-256-2	N,N -디메틸-2-[(2-[(4-트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드, 거울상이성질체 B	<p>분리: $R_t = 9.8\text{-}14.5 \text{ min.}$</p> <p>분석: $R_t = 4.22 \text{ min.}$</p>

[1179]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-257	 및  <p>(±) N-사이클로프로필-N-메틸-2-[(2-[4-트리플루오로메톡시]페닐]아미노]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.75 - 0.88 (m, 4H), 0.90 - 1.13 (m, 10H), 1.32 – 1.45 (m, 2H), 1.65 - 1.95 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.78 - 2.95 (m, 4H), 4.52 - 4.68 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.97 (s, 1H). UPLC-MS (방법 B): R _t = 1.54 min; m/z = 545.3 (ES+, M+1).
2-257-1	<p>N-사이클로프로필-N-메틸-2-[(2-[4-트리플루오로메톡시]페닐]아미노]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드,</p>	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiralpak IC 5μm 250x30 mm; 용매: 헥산/ 2-에탄올/ 디에틸아민 70:30:0.1; 유량: 50 mL/min; 온도: rt; 용액: 135 mg / 1.5 mL DCM/

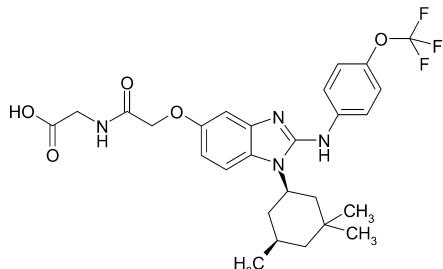
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	거울상이성질체 A	<p>MeOH 1:1; 주입: 5 x 0.3 mL; 검출: UV 254 nm; $R_t = 14.2\text{-}15.5$ min</p> <p>분석:</p> <p>시스템: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: C 또는 ona; 컬럼: Chiraldak IC 3μm 100x4.6 mm; 용매: 헥산/ 에탄올/ 디에틸아민 70:30:0.1; 유량: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/ MeOH 1:1; 주입: 5.0 μL; 검출: DAD 254 nm; $R_t = 5.78$ min.</p>
2-257-2	<p>N-사이클로프로필-N-메틸-2-[(2-{{[4- 트리플루오로메톡시]페닐]아미노}- 1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)옥시]아세트아미드,</p> <p>거울상이성질체 B</p>	<p>분리: $R_t = 16.1\text{-}17.8$ min.</p> <p>분석: $R_t = 7.15$ min.</p>

[1181]

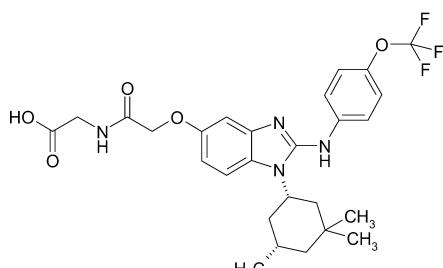
실시예 2-129

[1182]

(±) N-{{[2-{{[4-(트리플루오로메톡시]페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리신



및



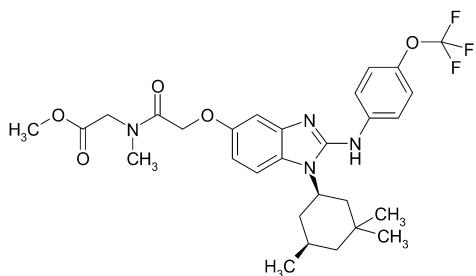
[1184]

[1185] 0.145 g (0.26 mmol) (±) 메틸 N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리시네이트 (실시예 2-127)를 1.1 mL 디옥산에 혼탁시켰다. 0.012 g (0.52 mmol) 수산화리튬 및 0.37 mL 물의 첨가 후, 반응 혼합물을 70 °C에서 5 시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 혼탁시켰다. 혼합물의 pH를 1M HCl을 첨가하여 pH 4로 조정하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전을 여과하여 물로 세척하고, 건조시켜 0.13 g의 표제 화합물을 및 (±) [(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트산 (실시예 2-123)의 혼합물을 수득하였다. 이에 따라, 혼합물을 HPLC에 의해 추가 정제하여 마지막으로 66.9 mg (44%)의 목적하는 화합물을 수득하였다.

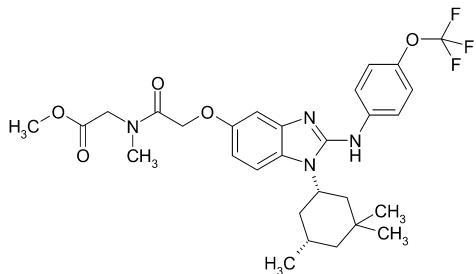
[1186] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.07 (m, 10H), 1.38 (d, 1H), 1.56 (d, 1H), 1.66 - 1.98 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 3.81 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.59 - 7.76 (m, 3H), 8.40 (t, 1H), 10.05 (very br.), 12.6 (very br.).

[1187] 실시예 2-130

[1188] (±) 메틸 N-메틸-N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리시네이트



및



[1189]

[1190] 0.30 g (0.52 mmol) (±) [(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트산 (실시예 2-123)를 3.2 mL N,N-디메틸포름아미드에 용해시켰다. 0.09 g (0.62 mmol) 메틸 N-메틸글리시네이트 하이드로클로라이드, 0.32 g (0.62 mmol) PyBOP 및 0.27 mL (1.56 mmol) 휘니히 염기를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 일동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 메틸-tert-부틸에테르로 2회 추출하였다 (각각 80 mL). 유기상을 합해 물, 염수로 세척하였다. 황산나트륨에서 건조시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 용리제: 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 0.12 g (38.8%)의 목적하는 표제 화합물을 라세메이트로 수득하였다.

[1191]

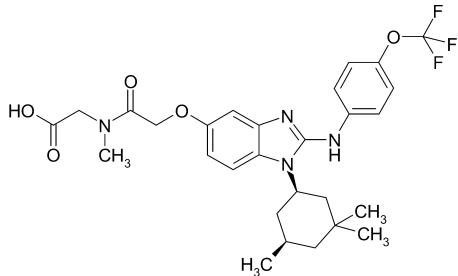
UPLC-MS: R_t = 1.31 min; m/z = 578.2 (ES+, M+1).

[1192] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.13 (m, 10H), 1.39 (d, 2H), 1.62 - 1.96 (m, 3H), 2.01 (t, 1H), 2.88 및 3.09 (s, 결합된 3H), 3.65 및 3.70 (s, 결합된 3H), 4.10 및 4.31 (s, 결합된 2H), 4.52 - 4.70 (m, 1H), 4.70 및 4.83 (s, 결합된 2H), 6.58 - 6.69 (m, 1H), 6.91 - 7.00 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.99 (s., 1H).

[1193] 실시예 2-131

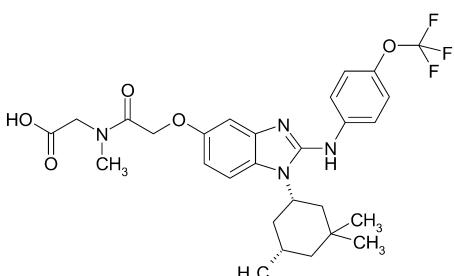
[1194] (±) N-메틸-N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이

미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리신



[1195]

및



[1196]

[1197]

90 mg (0.16 mmol) (±) 메틸 N-메틸-N-{[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세틸}글리시네이트 (실시예 2-130)를 실시예 2-129에 기재된 바와 같이 비누화하고 HPLC에 의해 정제한 후 20.9 mg (23%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1198]

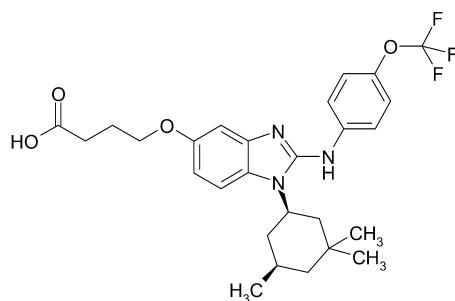
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.19 (m, 10H), 1.38 (d, 1H), 1.54 (d, 1H), 1.62 - 1.95 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 2.83 및 3.05 (s, 결합된 3H), 3.99 및 4.19 (s, 결합된 2H), 4.55 - 4.68 (m, 1H), 4.73 및 4.88 (s, 결합된 2H), 6.70 - 7.92 (m, 2H), 7.44 (br., d, 2H), 7.53 - 7.75 (m, 3H), 12.66 (br. s., 1H).

[1199]

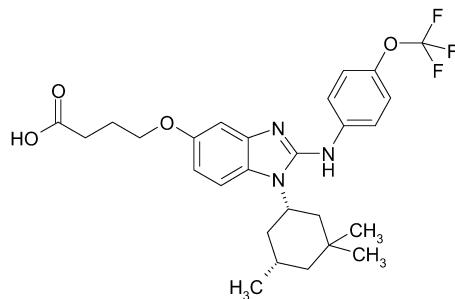
실시예 2-132

[1200]

(±) 4-[[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산



및

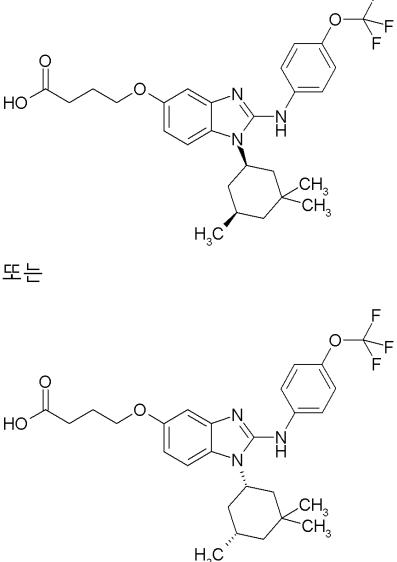


[1201]

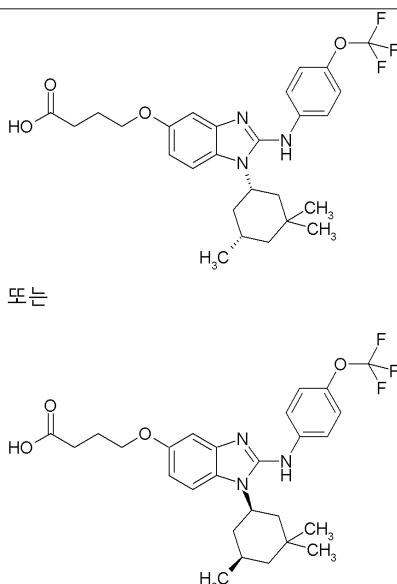
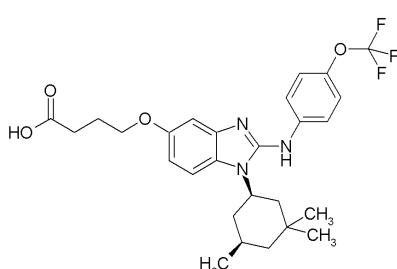
- [1202] 단계 1: (±) *tert*-부틸 4-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부타노에이트
- [1203] 295 mg (0.75 mmol) (±) *tert*-부틸 4-(3-아미노-4-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노)페녹시)부타노에이트 (중간체 1-9)를 15 mL 테트라하이드로푸란에 용해시켰다. 165.5 mg (0.75 mmol) 1-이소티오시아네이트-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 및 190.6 mg (1.51 mmol) *N,N'*-디이소프로필카보디이미드를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C에서 5 시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (Biotage, 용리제: 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 2회 정제하여 310 mg (68%)의 목적 생성물을 수득하였다.
- [1204] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.10 (m, 10H), 1.32 - 1.44 (m, 11H), 1.66 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 2.05 (m, 5H), 2.36 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.53 - 4.66 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 2H), 8.95 (s, 1H).
- [1205] 단계 2: (±) 4-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산
- [1206] 단계 1에 기재된 100 mg (0.17 mmol) (±) *tert*-부틸 4-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부타노에이트를 4.3 mL 디옥산 중 HCl (4M)에 용해시키고, 실온에서 21 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 물로 처리하였다. 생성된 혼탁액을 실온에서 밤새 교반하였다, 고체를 여과하고, 공기중에서 건조시켜 86.4 mg (86%)의 약간 오염된 표제화합물을 수득하였다.
- [1207] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.18 - 1.30 (m, 10H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 1.51 (d, 1H), 1.71 (q, 1H), 1.80 - 2.08 (m, 5H), 2.38 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.70 (br. s., 1H), 6.77 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.58 (br. s., 1H), 7.68 (d, 2H), 12.10 (br. s., 1H).
- [1208] 표 7의 실시예들을 중간체 1-9 및 상응하는 시판 이소티오시아네이트로부터 출발하여 실시예 2-132에 기재된 2 단계로 유사하게 제조하였으며, 필요에 따라 그의 거울상이성질체로 분리하였다. 라세메이트의 그의 거울상이성질체로의 분리는 *tert* 부틸에스테르 중간체에 대해 수행되었다.

표 7

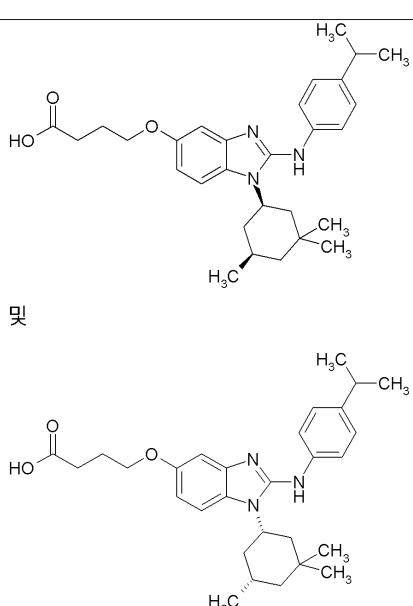
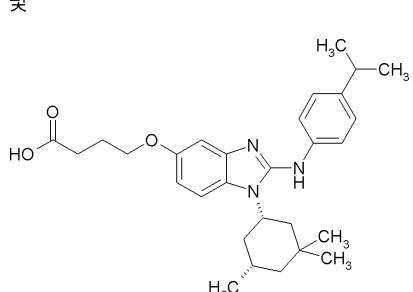
표 7

실시 예/ 이소티오 시아네이 트	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
2-132-1	<p>2-[(2-[(4- [트리플루오로메톡시)페닐]아미노]-1- [(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산, 거울상이성질체 A</p> 	<p>시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215; 컬럼: Chiralpak IA, 5μM 250x30 mm; 주입: 3 x 0.6 mL 디클로로메탄중 160 mg; 용매: 헥산, 2-프로판올 (70:30) 및 0.1% 디에틸아민; 유량: 45 mL/ min; 검출: UV 254 nm; R_t = 6.8 – 8.4 min. UPLC-MS: R_t = 1.34 min; m/z = 520.2 (ES+, M+1).</p>

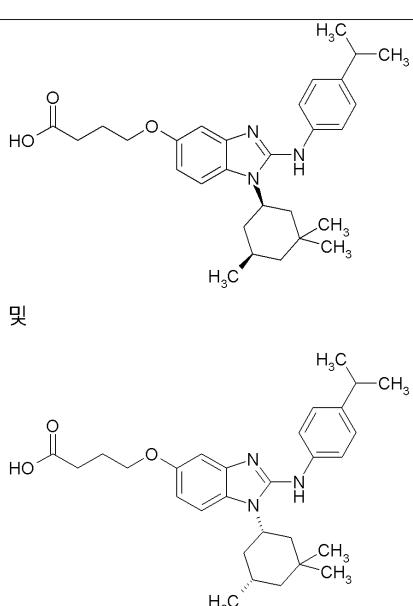
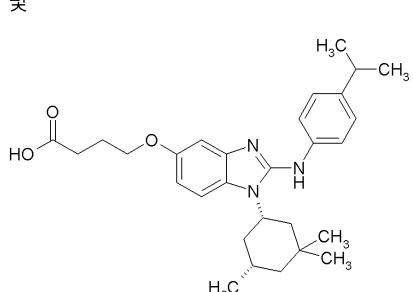
[1209]

실시예/ 이소티오 시아네이 트	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
2-132-2	<p>2-[2-[(4-[(2-[(4-[(2R,3S)-1,1,2,2-디플루오로에틸]페닐)아미노]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤제이미다졸-5-일)옥시]부탄산, 거울상이성질체 B</p>  <p>또는</p> 	<p>시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215; 컬럼: Chiraldak IA, 5μM 250x30 mm; 주입: 3 x 0.6 mL 디클로로메탄중 160 mg; 용매: 헥산, 2-프로판올 (70:30) 및 0.1% 디에틸아민; 유량: 45 mL/ min; 검출: UV 254 nm; R_t = 10.2 – 12.1 min UPLC-MS: R_t = 1.32 min; m/z = 520.2 (ES+, M+1).</p>

[1210]

실시예/ 이소티오 시아네이 트	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
2-133 1- 이소티오 시아네이 토-4- (프로판- 2- 일)벤젠, CAS No.: 89007- 45-4	 <p>및</p>  <p>(±)-4-[2-{[4-(이소프로필)페닐]아미노}-1- [(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.15 (m, 9H), 1.18 - 1.28 (m, 7H), 1.37 (d, 1H), 1.55 (d, 1H), 1.70 (q, 1H), 1.78 - 1.97 (m, 4H), 2.04 (t, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.93 (dt, 1H), 3.98 (t, 2H), 4.75 (br. s., 1H), 6.81 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.50 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 12.11 (br. s., 1H). UPLC-MS: R _t = 1.24 min; m/z = 478.3 (ES+, M+1).
2-133-1	4-[2-{[4-(0)소프로필]페닐]아미노}-1- [(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산, 거울상이성질체 A	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215;

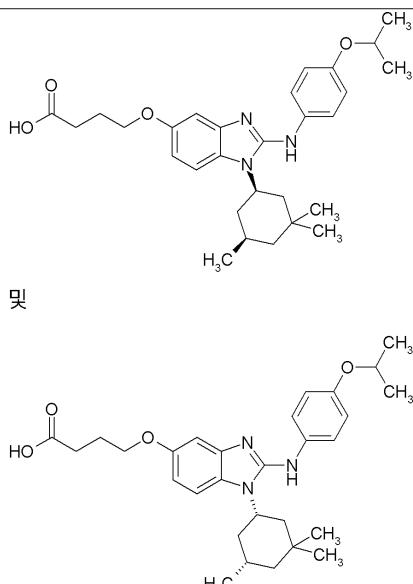
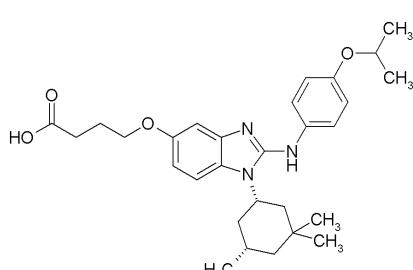
[1211]

실시예/ 이소티오 시아네이 트	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
2-133 1- 이소티오 시아네이 토-4- (프로판- 2- 일)벤젠, CAS No.: 89007- 45-4	 <p>및</p>  <p>(±)-4-[2-{[4-(이소프로필)페닐]아미노}-1- [(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.15 (m, 9H), 1.18 - 1.28 (m, 7H), 1.37 (d, 1H), 1.55 (d, 1H), 1.70 (q, 1H), 1.78 - 1.97 (m, 4H), 2.04 (t, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.93 (dt, 1H), 3.98 (t, 2H), 4.75 (br. s., 1H), 6.81 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.50 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 12.11 (br. s., 1H). UPLC-MS: R _t = 1.24 min; m/z = 478.3 (ES+, M+1).
2-133-1	4-[2-{[4-(0)소프로필)페닐]아미노}-1- [(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산, 거울상이성질체 A	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215;

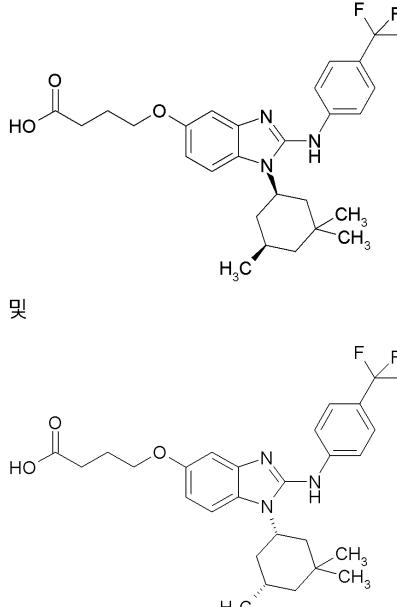
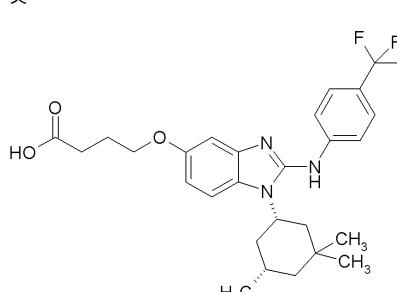
[1212]

실시예/ 이소티오 시아네이 트	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
		<p>컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x30 mm; 용매: 헥산 / 2- 프로판올 / 디에틸아민 70:30:0.1 (v/v/v); 유량: 50 mL/min; 온도: rt; 용액: 66 mg / 4.6 mL DCM/MeOH; 주입: 2 x 0.8 mL; 검출: UV 254 nm;</p> <p>분석:</p> <p>시스템: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: C 또는 ona; 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm; 용매: 헥산 / 2- 프로판올 / 디에틸아민 70:30:0.1 (v/v/v); 유량: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; 주입: 5.0 μl; 검출: DAD 254 nm: $R_t = 4.22 \text{ min.}$ UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ =$</p>

[1213]

실시예/ 이소티오 시아네이 트	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
		478; Rt = 1.01 min (방법 E).
2-133-2	4-[(2-[(4-(이소프로필)페닐]아미노)-1- [(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산, 거울상이성질체 B	R _t = 7.78 min. UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 478; R _t = 1.00 min (방법 E).
2-134 1- 이소티오 시아네이 토-4- (프로판- 2- 일옥시) 벤젠, CAS No.: 50785- 46-1	 및 	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.15 (m, 9H), 1.15 - 1.33 (m, 7H), 1.37 (d, 1H), 1.57 (d, 1H), 1.69 (q, 1H), 1.79 - 2.00 (m, 4H), 2.04 (t, 1H), 2.40 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.57 - 4.76 (m, 2H), 6.74 - 6.88 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 12.12 (br. s., 1H), 12.51 (br. s., 1H). UPLC-MS: R _t = 1.19 min; m/z = 494.3 (ES+, M+1).

[1214]

실시예/ 이소티오 시아네이 트	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
2-135 1- 이소티오 시아네이 토-4- (트리플 루오로메 틸)벤젠, CAS No.: 1645- 65-4	 <p>및</p>  <p>(±) 4-[(2-[(4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.15 (m, 9H), 1.20 - 1.32 (m, 1H), 1.38 (d, 1H), 1.52 (d, 1H), 1.71 (q, 1H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.02 (t, 1H), 2.40 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.68 - 4.82 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.52 - 7.82 (m, 5H), 10.30 (br., 1H), 12.12 (br. s., 1H). UPLC-MS: R _t = 1.29 min; m/z = 504.2 (ES+, M+1).
2-135-1	4-[(2-[(4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]부탄산, 거울상이성질체 A	Agilent Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215; 컬럼: Chiralpak IA, 5μM 250x30

[1215]

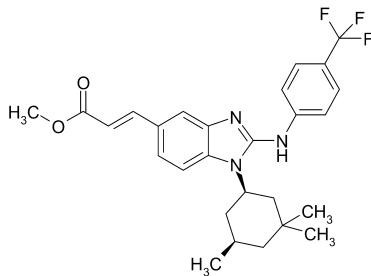
실시예/ 이소티오 시아네이 트	구조/명칭	방법/ 분석 데이터
		<p>mm; 주입: 3 x 0.6 mL</p> <p>디클로로메탄중 159 mg; 용매: 헥산, 2-프로판올 (70:30) 및 0.1% 디에틸아민; 유량: 45 mL/ min; 검출: UV 254 nm; R_t = 8.2 – 9.8 min</p> <p>UPLC-MS: R_t = 1.34 min; m/z = 504.2 (ES+, M+1)</p>
2-135-2	4-[2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}- 1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]- 1H-벤즈이미다졸-5-일]옥시]부탄산, 거울상이성질체 B	<p>Agilent Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215; 컬럼: Chiralpak IA, 5μM 250x30</p> <p>mm; 주입: 3 x 0.6 mL</p> <p>디클로로메탄중 159 mg; 용매: 헥산, 2-프로판올 (70:30) 및 0.1% 디에틸아민; 유량: 45 mL/ min; 검출: UV 254 nm; R_t = 12.8 – 15.2 min</p> <p>UPLC-MS: R_t = 1.33 min; m/z = 504.2 (ES+, M+1).</p>

[1216]

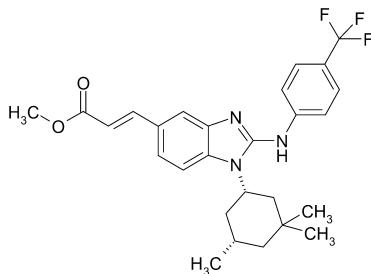
실시예 2-138

[1218]

(±) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트



및



[1219]

[1220]

500 mg (1.04 mmol) (±) 5-브로모-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-2-아민 (참조예 2-62), 179.2 mg (2.08 mmol) 메타크릴레이트, 53.9 mg (0.18 mmol) 트리-2-톨릴포스핀 및 23.4 mg (0.1 mmol) 팔라듐(II) 아세테이트를 7.3 mL 아세토니트릴에 용해시켰다. 0.17 mL (1.19 mmol) 트리에틸아민의 첨가 후 반응 혼합물을 110 °C에서 60 분동안 마이크로웨이브 오븐 내에서 가열하였다. 불완전한 반응으로 추가적인 시약을 첨가하고 (각각 1 eq.). 가열 블록에서 밤새 가열을 계속하였다 (110 °C). 반응 혼합물을 플래쉬 칼럼 상에 위치시키고, 에틸 아세테이트 (250 mL)로 세척하여 촉매 및 염을 제거하였다. 여액을 증발 건조시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 252 mg (47%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1221]

UPLC-MS: $R_t = 1.59 \text{ min}$; $m/z = 486.2$ (ES^+ , $M+1$).

[1222]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 – 1.18 (m, 10H), 1.32 – 1.50 (m, 2H), 1.70 – 1.98 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.71 (br., 1H), 6.58 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.58 – 7.88 (m, 5H), 7.93 (d, 2H), 9.38 (s, 1H).

[1223]

실시예 2-138-1

[1224]

메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트, 거울상이성질체 A

[1225]

실시예 2-138에 기재된 97 mg의 라세미 화합물 (±) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트를 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: 액체 Handler 215; 칼럼: Chiraldak AD-H, 5 μM 250x30 mm; 주입: 97 mg/3 x 1 mL 에탄올/ 메탄올; 용매: 에탄올, 메탄올, 디에틸아민 (50:50:0.1); 유속: 30 mL/min; 검출: UV 280 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 35 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 A, $R_t = 9.3 - 11.6 \text{ min}$) 및 35 mg의 실시예 2-138-2에 기재된 거울상이성질체 B를 수득하였다.

[1226]

실시예 2-138-2

[1227]

메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트, 거울상이성질체 B

[1228]

97 mg의 실시예 2-138에 기재된 라세미 화합물 (±) 메틸 (2E)-3-(2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아크릴레이트를 Chiral HPLC (시스템: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: 액체 Handler 215; 칼럼: Chiraldak AD-H, 5 μM 250x30 mm; 주입: 97 mg/3 x 1 mL 에탄올/ 메탄올; 용매: 에탄올, 메탄올, 디에틸아민 (50:50:0.1); 유속: 30 mL/min; 검

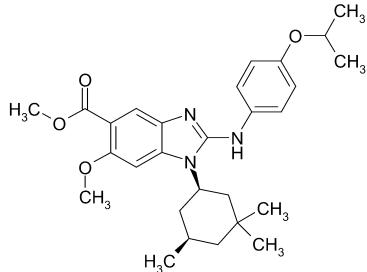
출: UV 280 nm)를 통해 그의 거울상이성질체로 분리하여 35 mg의 표제 화합물 (거울상이성질체 B $R_t = 13.6 - 17.0 \text{ min}$) 및 35 mg의 실시예 2-138-1에 기재된 거울상이성질체 A를 수득하였다.

[1229]

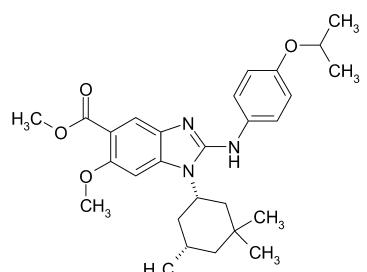
참조예 2-150

[1230]

(±) 메틸 6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트



[1231]



[1232]

[1233]

THF (10 mL) 중 (±) 메틸 5-아미노-2-메톡시-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}벤조에이트 (중간체 1-31; 500 mg, 1.56 mmol)의 용액을 1-이소티오시아네이토-4-(프로판-2-일옥시)벤젠 (1.00 eq., 302 mg, 1.56 mmol)으로 처리하고, 실온에서 3 시간동안 교반하였다. EDC (2.00 eq., 598 mg, 3.12 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C로 가열한 후, 이 온도에서 3 일동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 탄산수소나트륨 수용액(10%)에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합해 포화 염화암모늄 용액 및 염수로 세척한 뒤, 황산나트륨에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 얻은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (565 mg, 72%)을 라세미 시스 부분입체이성질체로서 수득하였다.

[1234]

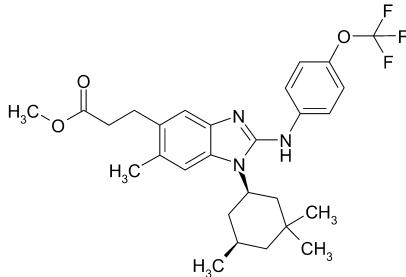
UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 480$; $R_t = 1.54 \text{ min}$ (방법 F).

[1235]

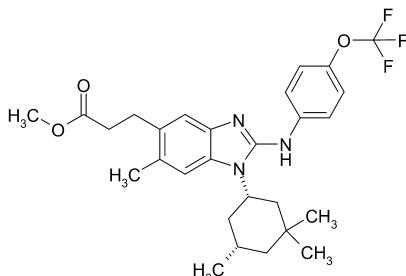
실시예 2-158

[1236]

(±) 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트



및



[1237]

[1238]

참조예 2-150과 유사: THF (8 mL) 중 (土) 메틸 3-(5-아미노-2-메틸-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트 (중간체 1-33; 335 mg, 0.705 mmol)의 용액을 1-이소티오시아네이토-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (CAS 번호 [64285-95-6]; 1.00 eq., 155 mg, 0.705 mmol)으로 처리하고, 실온에서 2 시간동안 교반하였다. EDC (2.00 eq., 270 mg, 1.41 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C로 가열한 후, 이 온도에서 24 시간동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 탄산수소나트륨 수용액(10%)에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합해 포화 염화암모늄 용액 및 염수로 세척한 뒤, 황산나트륨에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 얻은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (170 mg, 47%)을 라세미 시스 부분입체이성질체로서 수득하였다.

[1239]

UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 518$; $R_t = 1.68 \text{ min}$ (방법 F).

[1240]

(土) 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트의 또 다른 배치를 $^1\text{H-NMR}$ 에 의해 추가로 특정하였다: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.96 – 0.98 (m, 6H), 1.03 (s, 3H), 1.10 (t, 1H), 1.36 – 1.41 (m, 2H), 1.72 – 1.90 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.58 – 2.61 (m, 2H), 2.84 – 2.88 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.55 – 4.61 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.28 – 7.31 (m, 3H), 7.74 – 7.78 (m, 2H), 8.92 (br. s., 1H).

[1241]

실시예 2-158의 라세미 물질의 거울상이성질체를 키랄성 제조용 HPLC (시스템: Sepiatec: Prep SFC100; 칼럼: Chiralpak IA $5 \mu\text{M}$ 250x20 mm; 용매: CO_2 / 2-프로판올 77/23; 유속: 80 mL/min; 압력(outlet): 150 bar; 온도: 40 °C; 용액: 170 mg / 2 mL 디클로로메탄/메탄올 1:1; 주입: 5 x 0.4 mL; 검출: UV 254 nm)에 의해 분리하고, 키랄성 HPLC (시스템: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Module; 칼럼: Chiralpak IA $5 \mu\text{M}$ 100x4.6 mm; 용매: CO_2 / 2-프로판올 77/23; 유속: 4.0 mL/min; 압력(outlet): 100 bar; 온도: 37.5 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH; 주입: 10.0 μL ; 검출: DAD 254 nm)에 의해 분석적으로 특정화하였다:

[1242]

실시예 2-158-1

[1243]

메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A

[1244]

$R_t = 1.79 \text{ min}$.

[1245]

메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A의 또 다른 배치를 비선광도에 의해 추가 특정화하였다: $[\alpha]_D^{20} = 13.6^\circ \pm 0.10^\circ$ ($C = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL}$, 메탄올).

[1246] 실시예 2-158-2

[1247] 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B**[1248] $R_t = 2.82 \text{ min.}$ [1249] 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1*H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B의 또 다른 배치를 비선광도에 의해 추가 특정화하였다 $[a]_D^{20} = -14.0^\circ \pm 0.12^\circ$ ($C = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL}$, 메탄올).**[1250] 표 8의 실시예들을 (土) 메틸 3-(5-아미노-2-메틸-4-{[*(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트 (중간체 1-33) 및 상응하는 시판 티오이소시아네이트로부터 출발하여 실시예 2-158과 유사한 방식으로 제조하였다. 거울상이성질체를 분리하고, 주어진 절차에 따라 분석하였다.*

표 8

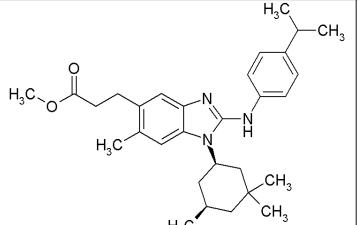
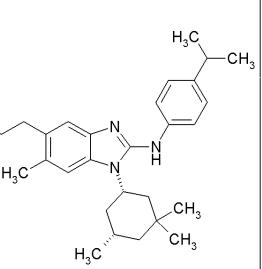
표 8

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
2-159 1- 이소티오 시아네이 토-4- (프로판-2- 일옥시)벤 젠	 (±) 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[<i>(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트 </i></i>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 – 0.98 (m, 6H), 1.04 – 1.11 (m, 4H), 1.25 (d, 6H), 1.36 – 1.40 (m, 2H), 1.69 – 1.87 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.56 – 2.60 (m, 2H), 2.83 – 2.87 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.46 – 4.59 (m, 2H), 6.85 – 6.89 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.52 – 7.56 (m, 2H), 8.46 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 492$; $R_t = 1.65 \text{ min}$ (방법 F).
2-159-1	메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[<i>(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H-</i></i>	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiraldak IF 5μm 250x20 mm;

[1251]

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
	벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A	<p>용매: 헥산 / 2-프로판올 65:35 (v/v) +0.1% 디에틸아민; 유량: 25 mL/min; 온도: rt; 용액: 260 mg / 2</p> <p>mL DCM/MeOH 1:1; 주입: 14 x 0.15 mL; 검출: UV 254 nm;</p> <p>분석:</p> <p>시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290; 컬럼: Chiralpak IF 3μm 100x4.6 mm; 용매: 헥산 / 2-프로판올 65:35 (v/v) +0.1% 디에틸아민; 유량: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; 주입: 5.0 μl; 검출: DAD 254 nm; R_t = 4.56 min.</p>
2-159-2	메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2- 일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)- 3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트,	R _t = 5.45 min.

[1252]

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
	거울상이성질체 B	
2-160 1- 이소티오 시아네이 토-4- (프로판-2- 일)벤젠 및	  <p>(±) 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.95 – 0.97 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 1.07 (t, 1H), 1.19 (d, 6H), 1.34 – 1.39 (m, 2H), 1.69 – 1.89 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.56 – 2.60 (m, 2H), 2.77 – 2.86 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.51 – 4.59 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.13 – 7.15 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.52 – 7.54 (m, 2H), 8.55 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 476; R _f = 1.72 min (방법 F).
2-160-1	메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[((시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiraldak IA 5μm 250x20 mm;

[1253]

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
	벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A	용매: 헥산 / 2-프로판올 80:20 (v/v); 유량: 15 mL/min; 온도: rt; 용액: 222 mg / 3 mL DCM/MeOH 1:1; 주입: 6 x 0.5 mL; 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290; 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm; 용매: 헥산 / 2-프로판올 80:20 (v/v); 유량: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; 주입: 5.0 μL; 검출: DAD 254 nm; $R_t = 4.93$ min.
2-160-2	메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2- 일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 8.64$ min.

[1254]

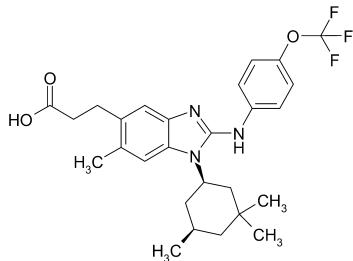
실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
2-161 1- 이소티오 시아네이 토-4- (트리플루 오로메틸) 벤젠	<p>및</p> <p>(±) 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 – 0.98 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 1.10 (t, 1H), 1.37 – 1.41 (m, 2H), 1.73 – 1.90 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.59 – 2.63 (m, 2H), 2.86 – 2.90 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.57 – 4.65 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.62 – 7.64 (m, 2H), 7.82 – 7.84 (m, 2H), 9.17 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 502; R _f = 1.65 min (방법 D).
2-161-1	메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 폴프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiraldak IA 5μm 250x20 mm; 용매: 헥산 / 2-프로판올 80:20 (v/v);

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
	일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A	유량: 15 mL/min; 온도: rt; 용액: 300 mg / 4 mL DCM/MeOH 1:1; 주입: 20 x 0.2 mL; 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290; 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm; 용매: 헥산 / 2-프로판올 75:25 (v/v); 유량: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; 주입: 5.0 μl; 검출: DAD 254 nm; $R_t = 5.38$ min.
2-161-2	메틸 3-(6-메틸-2-{{4- (트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1- [(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈아미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 8.00$ min.

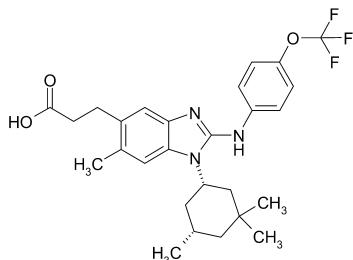
[1256]

[1257] 실시예 2-162

[1258]

(±) 3-(6-메틸-2-{{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈아미
다졸-5-일)프로판산

및



[1259]

[1260] 참조예 2-26과 유사: (土) 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트 (실시예 2-158; 47 mg, 0.091 mmol)를 THF/물 (1:1, 2 mL)의 혼합물 중에서 수산화리튬 (5.0 eq., 11 mg, 0.45 mmol)과 70 °C에서 밤새 반응시켜 표제 화합물 (45 mg, 93%)을 얻고 추가 정제하지 않았다.

[1261] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.18 (t, 1H), 1.37 - 1.40 (m, 1H), 1.57 - 1.60 (m, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 1H), 1.93 - 1.96 (m, 2H), 2.10 (t, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.50 - 2.53 (m, 2H), 2.85 - 2.89 (m, 2H), 4.78 - 4.84 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.49 - 7.51 (m, 2H), 7.62 - 7.65 (m, 3H), 10.91 (br. s., 0.7H*), 12.12 (br. s., 0.8H*), 13.03 (br. s., 0.5H*).

[1262] UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 504; R_t = 1.00 min (방법 F).

실시예 2-162-1

[1264] 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A

[1265] 참조예 2-26과 유사: 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A (실시예 2-158-1; 33 mg, 0.064 mmol)를 THF/물 (1:1, 2 mL)의 혼합물에서 70 °C에서 밤새 수산화리튬 (5.0 eq., 7.6 mg, 0.32 mmol)과 반응시켜 표제 화합물 (40 mg, 정량적)을 얻고 추가 정제하지 않았다.

[1266] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.18 (t, 1H), 1.36 - 1.40 (m, 1H), 1.57 - 1.61 (m, 1H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.94 - 1.98 (m, 2H), 2.10 (t, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.50 - 2.53 (m, 2H), 2.84 - 2.89 (m, 2H), 4.80 - 4.89 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 2H), 7.63 - 7.66 (m, 3H), 11.02 (br. s., 0.7H*), 12.17 (br. s., 0.7H*), 13.04 (br. s., 0.6H*).

[1267] UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 504; R_t = 1.02 min (방법 F).

[1268] 비선판도: $[\alpha]_D^{20} = 30.9^\circ \pm 0.48^\circ$ (C = 1.0000 g/100 mL, 메탄올).

실시예 2-162-2

[1270] 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B

[1271] 참조예 2-26과 유사: 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B (실시예 2-158-2; 30 mg, 0.058 mmol)를 THF/물 (1:1, 2 mL)의 혼합물에서 70 °C에서 밤새 수산화리튬 (5.0 eq., 6.9 mg, 0.29 mmol)과 반응시켜 표제 화합물 (38 mg, 정량적)을 얻고 추가 정제하지 않았다.

[1272] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.18 (t, 1H), 1.36 - 1.40 (m, 1H), 1.57 - 1.61 (m, 1H), 1.74 - 1.83 (m, 1H), 1.94 - 1.97 (m, 2H), 2.10 (t, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.50 - 2.53 (m, 2H), 2.85 - 2.90 (m, 2H), 4.80 - 4.88 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 2H), 7.62 - 7.65 (m, 3H), 11.02 (br. s., 0.8H*), 12.16 (br. s., 0.6H*), 13.04 (br. s., 0.6H*).

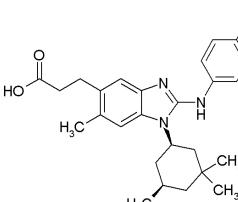
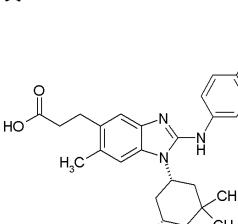
[1273] UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 504; R_t = 1.00 min (방법 F).

[1274] 비선판도: $[\alpha]_D^{20} = -28.3^\circ \pm 0.89^\circ$ (C = 1.0000 g/100 mL, 메탄올).

[1275] 표 9의 실시예들을 주어진 에스테르 전구체로부터 출발하여 실시예 2-162와 유사한 방식으로 제조하였다. 실시예 2-165는 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

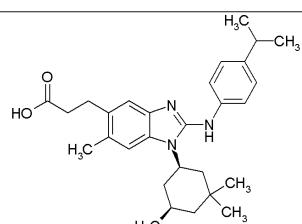
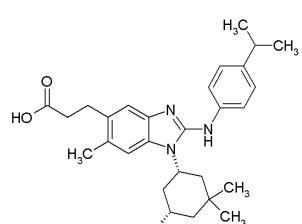
표 9

표 9

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-163	 <p>및</p>  <p>(±) 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.98 (d, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.31 (d, 6H), 1.36 – 1.40 (m, 1H), 1.58 – 1.60 (m, 1H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 1.85 – 1.95 (m, 2H), 2.12 (t, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.83 – 2.87 (m, 2H), 4.63 – 4.76 (m, 2H), 7.05 – 7.08 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.36 – 7.40 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 10.53 (br. s., 1H), 12.17 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 478$; $R_t = 0.94$ min (방법 F).	실시예 2-159
2-163-1	3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.98 (d, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.31 (d, 6H), 1.37 – 1.40 (m, 1H), 1.58 – 1.61 (m, 1H), 1.72 – 1.80 (m, 2H), 1.84 – 1.95 (m, 2H), 2.12 (t, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.83 – 2.87 (m, 2H), 4.63 – 4.76 (m, 2H),	실시예 2-159-1

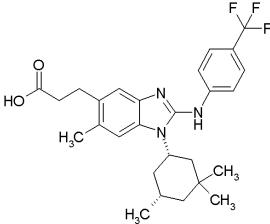
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
		<p>7.05 – 7.09 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.36 – 7.40 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 10.52 (br. s., 1H), 12.16 (br. s., 1H).</p> <p>UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 478$; $R_t = 1.00$ min (방법 B).</p> <p>비선광도: $[\alpha]_D^{20} = 48.8^\circ \pm 0.39^\circ$ ($C = 1.0000$ g/100 mL, 메탄올).</p>	
2-163-2	<p>3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.98 (d, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.31 (d, 6H), 1.37 – 1.40 (m, 1H), 1.58 – 1.61 (m, 1H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 1.84 – 1.96 (m, 2H), 2.12 (t, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.83 – 2.89 (m, 2H), 4.63 – 4.77 (m, 2H), 7.05 – 7.09 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.36 – 7.40 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 10.53 (br. s., 1H), 12.18 (br. s., 1H).</p> <p>UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 478$; $R_t = 1.00$ min (방법 B).</p> <p>비선광도: $[\alpha]_D^{20} = -51.6^\circ \pm 0.34^\circ$ ($C = 1.0000$ g/100 mL, 메탄올).</p>	실시예 2-159-2

[1277]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-164	 및  (±) 3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.15 – 1.18 (m, 1H), 1.25 (d, 6H), 1.36 – 1.39 (m, 1H), 1.56 – 1.59 (m, 1H), 1.72 – 1.81 (m, 1H), 1.92 – 1.95 (m, 2H), 2.11 (t, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.84 – 2.88 (m, 2H), 2.92 – 2.99 (m, 1H), 4.76 – 4.82 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.37 – 7.42 (m, 4H), 7.61 (br. s., 1H), 10.74 (br. s., 0.7H*), 12.17 (br. s., 1H), 12.77 (br. s., 0.8H*). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 462; R _f = 1.00 min (방법 F).	실시예 2-160
2-164-1	3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.98 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.15 – 1.19 (m, 1H), 1.25 (d, 6H), 1.37 – 1.40 (m, 1H), 1.56 – 1.59 (m, 1H), 1.72 – 1.81 (m, 1H), 1.84 – 1.95 (m, 2H), 2.11 (t, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.84 – 2.88 (m, 2H), 2.96 (sept, 1H), 4.68 – 4.76 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.39 (br. s., 4H), 7.62 (br. s., 1H),	실시예 2-160-1

[1278]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
		10.54 (br. s., 0.7H*), 12.18 (br. s., 1H), 12.76 (br. s., 0.8H*). 비선광도: $[\alpha]_D^{20} = 35.3^\circ \pm 0.15^\circ$ (C = 1.0000 g/100 mL, 메탄올).	
2-164-2	3-(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.98 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.15 – 1.18 (m, 1H), 1.24 (d, 6H), 1.37 – 1.40 (m, 1H), 1.56 – 1.58 (m, 1H), 1.72 – 1.81 (m, 1H), 1.84 – 1.95 (m, 2H), 2.11 (t, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.84 – 2.88 (m, 2H), 2.95 (sept, 1H), 4.65 – 4.72 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.39 (br. s., 4H), 7.61 (br. s., 1H), 10.45 (br. s., 0.7H*), 12.17 (br. s., 1H), 12.76 (br. s., 0.8H*). 비선광도: $[\alpha]_D^{20} = -34.4^\circ \pm 0.17^\circ$ (C = 1.0000 g/100 mL, 메탄올).	실시예 2-160-2
2-165		1H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 – 0.98 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 1.10 (t, 1H), 1.37 – 1.40 (m, 2H), 1.73 – 1.91 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.83 – 2.86 (m, 2H), 4.58 – 4.64 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.35 (s, 1H),	실시예 2-161

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
[1280]	 <p>(±) 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산</p>	<p>7.62 – 7.64 (m, 2H), 7.82 – 7.84 (m, 2H), 9.17 (br. s., 1H), 12.06 (br. s., 1H).</p> <p>UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 488$; $R_t = 0.95$ min (방법 B).</p>	

[1281] 실시예 2-165-1

3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A

페리딘 (4 mL) 중 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A (실시예 2-161-1; 100 mg, 0.199 mmol)의 용액을 요오드화리튬 (5.00 eq., 133 mg, 0.997 mmol)으로 처리하고, 3 일동안 125 °C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 침압하에 농축하였다. 잔사를 2N aq. HCl에 취하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기층을 합해 황산나트륨에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 얻은 물질을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (8 mg, 7%).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 488$; $R_t = 0.97$ min (방법 F).

[1285] 실시예 2-165-2

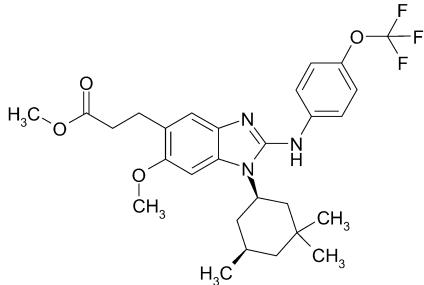
3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B

실시예 2-165-1과 유사: 메틸 3-(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B (실시예 2-161-2; 74 mg, 0.15 mmol)를 페리딘 (3 mL)에서 요오드화리튬 (5.0 eq., 99 mg, 0.74 mmol)과 125 °C에서 3 일동안 반응시키고 제조용 HPLC 후 표제 화합물을 수득하였다 (45 mg, 53%).

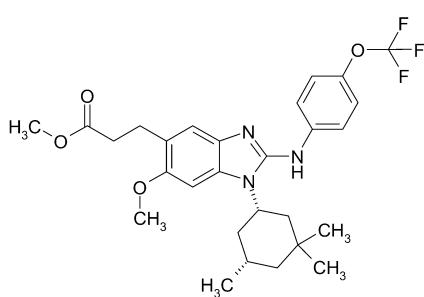
UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 488$; $R_t = 0.97$ min (방법 F).

[1289] 실시예 2-166

(±) 메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트



[1291]



[1292]

[1293]

참조예 2-150과 유사: THF (39 mL) 중 (±) 메틸 3-(5-아미노-2-메톡시-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트 (중간체 1-32; 1.40 g, 3.62 mmol)의 용액을 1-이소티오시아네이토-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (CAS 번호 [64285-95-6]; 1.00 eq., 792 mg, 3.62 mmol)으로 처리하고, 실온에서 3 시간동안 교반하였다. EDC (2.00 eq., 1.39 g, 7.23 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C로 가열한 후, 이 온도에서 24 시간동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 탄산수소나트륨 수용액(10%)에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합해 포화 염화암모늄 용액 및 염수로 세척한 뒤, 황산나트륨에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 얻은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.58 g, 80%)을 라세미 시스 부분입체이성질체로서 수득하였다.

[1294]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 - 0.98 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 1.08 (t, 1H), 1.38 - 1.41 (m, 2H), 1.72 - 1.91 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.55 - 2.59 (m, 2H), 2.83 - 2.87 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.55 - 4.63 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.27 - 7.29 (m, 2H), 7.67 - 7.71 (m, 2H), 8.87 (br. s., 1H).

[1295]

UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 534$; $R_t = 1.67$ min (방법 F).

[1296]

실시예 2-166의 라세미 물질의 거울상이성질체를 키랄성 제조용 HPLC (시스템: 2x Labomatic Pump HD-3000, Labomatic AS-3000, Knauer DAD 2600, Labomatic Labcol Vario 4000 Plus; 칼럼: Chiraldak ID 5 μM 250x30 mm Nr.:018 BF; 용매: 헥산 / 2-프로판올 / 디에틸아민 70:30:0.1 (v/v/v); 유속: 50 mL/min; 온도: rt; 용액: 1400 mg / 9.5 mL DCM/ MeOH; 주입: 7 x 1.5 mL; 검출: UV 254 nm)에 의해 분리하고, 키랄성 HPLC (시스템: Agilent 1260; 칼럼: Chiraldak ID 5 μM 150x4.6 mm; 용매: 헥산 / 2-프로판올 / 디에틸아민 70:30:0.1 (v/v/v); 유속: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 2:1; 주입: 5.0 μL; 검출: DAD 254 nm) 및 비선광도에 의해 분석적으로 특정화하였다:

[1297]

실시예 2-166-1

[1298]

메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A

[1299]

$R_t = 4.09$ min; $[\alpha]_D^{20} = 14.3^\circ \pm 0.32^\circ$ ($C = 1.0000$ g/100 mL, 메탄올).

[1300]

실시예 2-166-2

[1301]

메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이

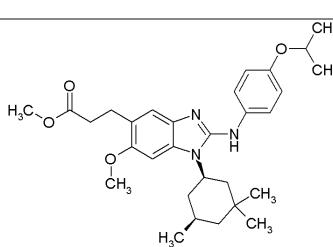
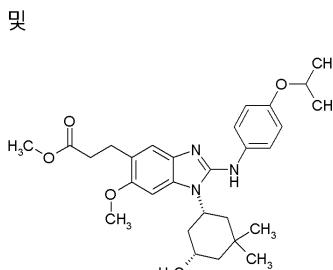
미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B

[1302] $R_t = 5.94 \text{ min}$; $[\alpha]_D^{20} = -14.0^\circ \pm 2.10^\circ$ ($C = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL}$, 메탄올).

[1303] 표 10의 실시예들을 (土) 메틸 3-(5-아미노-2-메톡시)-4-{[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]아미노}페닐)프로파노에이트 (중간체 1-32) 및 상응하는 시판 티오이소시아네이트로부터 출발하여 실시예 2-166과 유사한 방식으로 제조하였다. 거울상이성질체를 분리하고, 주어진 절차에 따라 분석하였다.

표 10

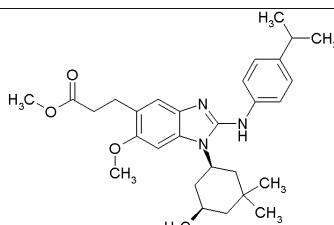
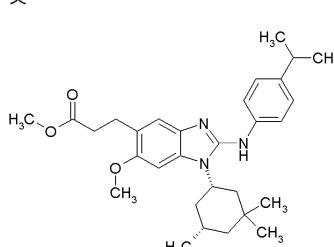
표 10

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트명	구조/명칭	분석 데이터
2-176	  (±) 메틸 3-{2-[4- 이소프로록시페닐)아미노]-6- 메톡시-1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일}프로파노에이트	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 – 0.99 (m, 6H), 1.03 – 1.10 (m, 4H), 1.25 (d, 6H), 1.37 – 1.41 (m, 2H), 1.69 – 1.90 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.54 – 2.57 (m, 2H), 2.81 – 2.85 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.46 – 4.60 (m, 2H), 6.84 – 6.88 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.49 – 7.53 (m, 2H), 8.42 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 508$; $R_t = 1.59 \text{ min}$ (방법 D).
2-176-1	메틸 3-{2-[4- 이소프로록시페닐)아미노]-6- 메톡시-1-[(시스)-3,3,5-	분리: 시스템: Labomatic HD3000, AS-3000, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600; 컬럼: Chiraldpak

[1304]

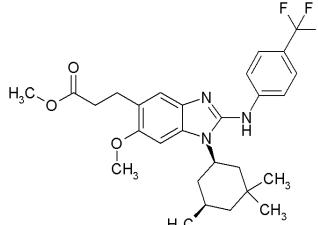
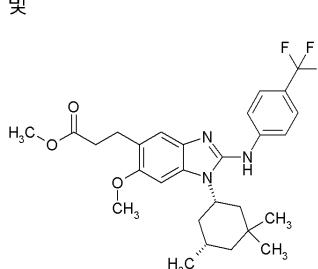
실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
	트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5- 일}프로파노에이트, 거울상이성질체 A	IA 5 μ 250x30mm; 용리제 A: 헥산 + 0.1% vol. 디에틸아민 (99%), 용리제 B: 에탄올; 등용매: 70% A + 30% B; 유량: 40.0 ml/min; 온도: rt; 용액: 220 mg / 4 mL DCM/MeOH; 주입: 4 x 1 mL; 검출: DAD 254 nm; 분석: 시스템: Agilent HPLC 1260 컬럼: Chiraldak IA 3 μ 100x4.6mm; 용리제 A: 헥산 + 0.1% vol. 디에틸아민 (99%), 용리제 B: 에탄올; 등용매: 70% A + 30% B; 유량: 1.0 ml/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; 주입: 5 μ l; 검출: DAD 280 nm; $R_t = 4.79$ min.
2-176-2	메틸 3-{2-[(4- 이소프로록시페닐)아미노]-6- 메톡시-1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5- 일}프로파노에이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 5.78$ min.

[1305]

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
2-167 1- 이소티오 시아네이 트-4- (프로판-2- 일)벤젠	 <p> 및 </p> <p>(±) (±) 메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 – 1.10 (m, 10H), 1.19 (d, 6H), 1.37 – 1.40 (m, 2H), 1.70 – 1.88 (m, 3H), 2.01 (t, 1H), 2.54 – 2.58 (m, 2H), 2.80 – 2.86 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.55 – 4.61 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.12 – 7.15 (m, 3H), 7.48 – 7.50 (m, 2H), 8.52 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 492; R _f = 1.70 min (방법 B).
2-167-1	메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiraldak IC 5μm 250x20 mm; 용매: 혼산 / 에탄올 80:20 (v/v);

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
	일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A	유량: 15 mL/min; 온도: R_t ; 용액: 188 mg / 2 mL DCM/MeOH 1:1; 주입: 7 x 0.3 mL; 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290; 컬럼: Chiralpak IC 3μm 100x4.6 mm; 용매: 헥산 / 에탄올 80:20 (v/v); 유량: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; 주입: 5.0 μl; 검출: DAD 254 nm; R_t = 3.12 min.
2-167-2	메틸 3-(6-메톡시-2-[[4-(프로판-2- 일)페닐]아미노]-1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B	R_t = 4.43 min.

[1307]

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
2-168 1- 이소티오 시아네이 토-4- (트리플루 오로메틸) 벤젠	  <p>(±)-메틸 3-(6-메톡시-2-[(4- (트리플루오로메틸)페닐]아미노]-1- [(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 – 1.11 (m, 10H), 1.38 – 1.41 (m, 2H), 1.72 – 1.86 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.56 – 2.59 (m, 2H), 2.84 – 2.88 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.57 – 4.65 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.61 – 7.63 (m, 2H), 7.74 – 7.76 (m, 2H), 9.13 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 518; R _t = 1.64 min (방법 B).
2-168-1	<p>메틸 3-(6-메톡시-2-[(4- (트리플루오로메틸)페닐]아미노]-1- [(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H-</p>	<p>분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiraldak IE 5μm 250x20 mm;</p>

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
	벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A	<p>용매: 혼산 / 2-프로판올 69:31 (v/v) + 0.1% 디에틸아민; 유량: 15 mL/min; 온도: rt; 용액: 298 mg / 3 mL DCM/MeOH 1:1; 주입: 21 x 0.15 mL; 검출: UV 254 nm;</p> <p>분석:</p> <p>시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290; 컬럼: Chiralpak IE 3μm 100x4.6 mm; 용매: 혼산 / 2-프로판올 69:31 (v/v) + 0.1% 디에틸아민; 유량: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C; 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; 주입: 5.0 μl; 검출: DAD 254 nm;</p> <p>$R_t = 3.70 \text{ min. } \text{비선광도: } [\alpha]_D^{20} = -14.7^\circ \pm 0.98^\circ (\text{C} = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL, 메탄올}).$</p>
2-168-2	메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-	$R_t = 5.14 \text{ min. } \text{비선광도: } [\alpha]_D^{20} = -16.6^\circ \pm 1.49^\circ (\text{C} = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL, 메탄올}).$

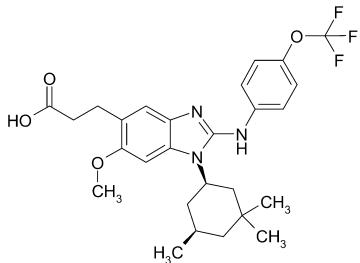
[1309]

실시예/ 사용한 이소티오 시아네이 트 명	구조/명칭	분석 데이터
	트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B	

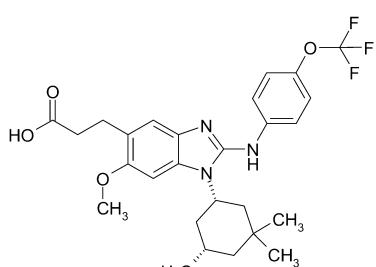
[1310]

[1311] 실시예 2-169

[1312] (±) 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산



[1313]



[1314]

[1315] 참조예 2-26과 유사: (±) 메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트 (실시예 2-166; 39 mg, 0.073 mmol)를 THF/물 (1:1, 2 mL)의 혼합물에서 수산화리튬 (5.0 eq., 8.8 mg, 0.37 mmol)과 70 °C에서 밤새 반응시켜 표제 화합물 (44 mg, 정량적)을 얻고 추가 정제하지 않았다.

[1316] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.98 (d, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.13 (t, 1H), 1.37 - 1.41 (m, 1H), 1.52 - 1.56 (m, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 1H), 1.92 - 1.95 (m, 2H), 2.06 (t, 1H), 2.46 - 2.50 (m, 2H), 2.81 - 2.85 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.74 - 4.80 (m, 1H), 7.08 (br. s., 1H), 7.19 (s, 1H), 7.40 - 7.42 (m, 2H), 7.64 - 7.66 (m, 2H), 12.09 (br. s., 1H).

[1317] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 520; R_t = 1.01 min (방법 D).

[1318] 실시예 2-169-1

[1319] 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A

[1320] 참조예 2-26과 유사: 메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A (실시예 2-166-1; 39 mg, 0.073 mmol)를 THF/물 (1:1, 2 mL)의 혼합물에서 수산화리튬 (5.0 eq., 8.8 mg, 0.37 mmol)과 70 °C에서 밤새 반응시켜 표제 화합물 (38 mg, 95%)을 얻고 추가 정제하지 않았다.

[1321] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.98 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.17 (t, 1H), 1.37 - 1.40 (m, 1H), 1.61 - 1.63 (m, 1H), 1.73 - 1.82 (m, 1H), 1.92 - 1.97 (m, 2H), 2.08 (t, 1H), 2.46 - 2.50 (m, 2H), 2.83 - 2.86 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.78 - 4.84 (m, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 7.20 (s, 1H), 7.48 - 7.50 (m, 2H), 7.61 - 7.63 (m, 2H), 10.78 (br. s., 0.6H*), 12.12 (br. s., 0.7H*), 13.11 (br. s., 0.5H*).

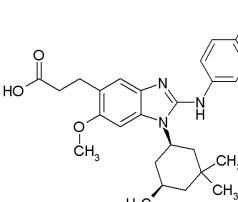
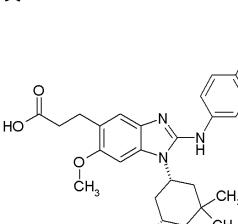
[1322] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 520; R_t = 0.98 min (방법 F).

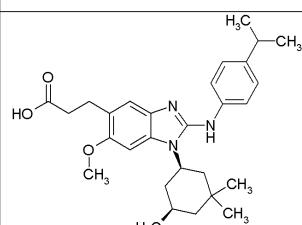
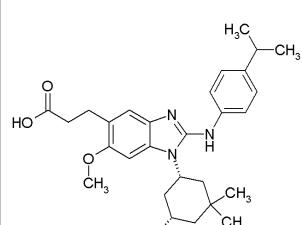
[1323] 비선광도: $[\alpha]_D^{20} = 32.7^\circ \pm 0.34^\circ$ ($C = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL}$, 메탄올).

- [1324] 실시예 2-169-2
- [1325] 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B
- [1326] 참조예 2-26과 유사: 메틸 3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B (실시예 2-166-2; 76 mg, 0.14 mmol)를 THF/물 (1:1, 3.5 mL)의 혼합물에서 수산화리튬 (5.0 eq., 17 mg, 0.71 mmol)과 70 °C에서 밤새 반응시켜 표제 화합물 (78 mg, 정량적)을 얻고 추가 정제하지 않았다.
- [1327] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.98 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.16 (t, 1H), 1.37 - 1.41 (m, 1H), 1.60 - 1.63 (m, 1H), 1.73 - 1.82 (m, 1H), 1.92 - 1.96 (m, 2H), 2.07 (t, 1H), 2.46 - 2.54 (m, 2H), 2.83 - 2.86 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.76 - 4.83 (m, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 7.20 (s, 1H), 7.48 - 7.50 (m, 2H), 7.61 - 7.63 (m, 2H), 10.69 (br. s., 0.7H*), 12.12 (br. s., 0.8H*), 13.09 (br. s., 0.5H*).
- [1328] UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 520; R_t = 0.95 min.
- [1329] 비선판도: $[\alpha]_D^{20} = -31.4^\circ \pm 0.17^\circ$ ($C = 1.0000 \text{ g}/100 \text{ mL}$, 메탄올).
- [1330] 표 11의 실시예들을 주어진 에스테르 전구체로부터 출발하여 실시예 2-169와 유사한 방식으로 제조하였다. 실시예 2-171을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 2-171을 실시예 2-178과 함께 수득하였다.

표 11

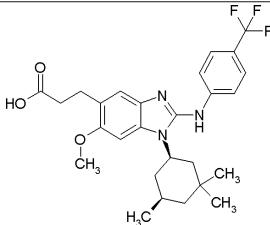
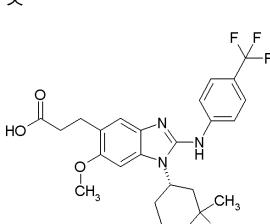
표 11

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-177	 <p>및</p>  <p>(±) 3-{2-[(4-이소프로록시페닐)아미노]-6-메톡시-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로판산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.98 (d, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.14 – 1.20 (m, 1H), 1.31 (d, 6H), 1.37 – 1.40 (m, 1H), 1.61 – 1.64 (m, 1H), 1.72 – 1.80 (m, 1H), 1.88 – 1.99 (m, 2H), 2.09 (t, 1H), 2.45 – 2.50 (m, 2H), 2.80 – 2.84 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.66 (sept, 1H), 4.73 – 4.80 (m, 1H), 7.05 – 7.07 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.37 – 7.39 (m, 2H), 10.51 (br. s., 1H), 12.50 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 494$; $R_t = 0.89$ min (방법 D).	2-176
2-177-1	3-{2-[(4-이소프로록시페닐)아미노]-6-메톡시-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로판산,	UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 494$; $R_t = 0.93$ min (방법 F).	2-176-1

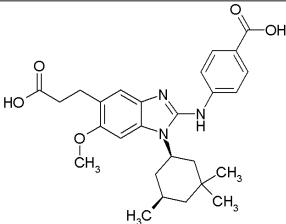
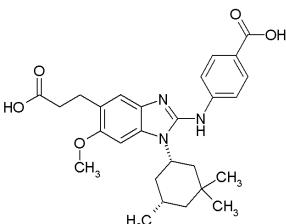
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	거울상이성질체 A		
2-177-2	3-{2-[4-(이소프로록시페닐)아미노]-6-메톡시-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로판산, 거울상이성질체 B	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 494; R _t = 0.94 min (방법 F).	2-176-2
2-170	 및  (±) 3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.99 (d, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.17 (t, 1H), 1.25 (d, 6H), 1.37 – 1.41 (m, 1H), 1.60 – 1.63 (m, 1H), 1.73 – 1.82 (m, 1H), 1.86 – 1.99 (m, 2H), 2.08 (t, 1H), 2.45 – 2.50 (m, 2H), 2.82 – 2.85 (m, 2H), 2.91 – 3.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.72 – 4.79 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.39 (br. s., 4H), 10.48 (br. s., 0.7H*), 12.10 (br. s., 0.9H*), 12.77 (br. s., 0.7H*). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 478; R _t = 1.05 min (방법 B).	실시예 2-167
2-170-1	3-(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.99 (d, 3H),	2-167-1

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A	1.03 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.16 (t, 1H), 1.24 (d, 6H), 1.37 – 1.40 (m, 1H), 1.59 – 1.62 (m, 1H), 1.73 – 1.81 (m, 1H), 1.87 – 1.99 (m, 2H), 2.08 (t, 1H), 2.45 – 2.50 (m, 2H), 2.82 – 2.85 (m, 2H), 2.95 (sept, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.74 – 4.82 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.36 – 7.40 (m, 4H), 10.57 (br. s., 0.7H*), 12.10 (br. s., 0.9H*), 12.78 (br. s., 0.7H*). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 478; R _f = 1.01 min (방법 F). 비선판도: $[\alpha]_D^{20} = 24.6^\circ \pm$ 3.89° (C = 1.0000 g/100 mL, 메탄올).	
2-170-2	3-(6-메톡시-2-{{[4-(프로판-2- 일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆): δ [ppm] = 0.99 (d, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.16 (t, 1H), 1.24 (d, 6H), 1.37 – 1.40 (m, 1H), 1.60 – 1.63 (m, 1H), 1.73 – 1.82 (m, 1H), 1.87 – 1.99 (m, 2H), 2.08 (t, 1H), 2.45 – 2.50 (m, 2H), 2.82 – 2.85 (m, 2H), 2.96 (sept, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.72 – 4.80 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.39 (br. s., 4H), 10.50 (br. s., 0.6H*),	2-167-2

[1333]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
		12.09 (br. s., 0.8H*), 12.77 (br. s., 0.7H*). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 478; R _f = 1.01 min (방법 F). 비선광도: $[\alpha]_D^{20} = -26.1^\circ \pm/- 5.69^\circ$ (C = 1.0000 g/100 mL, 메탄올).	
2-171	 <p>및</p>  <p>(±)-3-(6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 – 0.98 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 1.08 (t, 1H), 1.38 – 1.42 (m, 2H), 1.73 – 1.89 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.43 – 2.47 (m, 2H), 2.80 – 2.84 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.58 – 4.64 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.60 – 7.63 (m, 2H), 7.74 – 7.76 (m, 2H), 9.15 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 504; R _f = 1.00 min (방법 F).	실시 예 2-168

[1334]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-178	 <p>및</p>  <p>(±)-4-((5-(2-카복시에틸)-6-메톡시-1-(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-2-일)아미노)벤조산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 – 0.98 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 1.07 (t, 1H), 1.38 – 1.41 (m, 2H), 1.72 – 1.89 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.45 – 2.50 (m, 2H), 2.80 – 2.84 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.57 – 4.65 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.59 – 7.61 (m, 2H), 7.83 – 7.85 (m, 2H), 9.04 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 480; R _t = 0.66 min (방법 F).	2-168

[1335]

[1336] 실시예 2-171-1

[1337]

3-(6-메톡시)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A

[1338]

실시예 2-165-1과 유사: 메틸 3-(6-메톡시)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A (실시예 2-168-1; 114 mg, 0.220 mmol)를 피리딘 (4 mL)에서 요오드화리튬 (5.00 eq., 147 mg, 1.10 mmol)과 125 °C에서 3 일동안 반응시키고 제조용 HPLC 후 표제 화합물을 수득하였다 (34 mg, 30%).

[1339]

 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 – 0.98 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 1.08 (t, 1H), 1.39 – 1.42 (m, 2H), 1.74 – 1.81 (m, 1H), 1.84 – 1.90 (m, 2H), 2.03 (t, 1H), 2.47 – 2.50 (m, 2H), 2.81 – 2.84 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.58 – 4.64 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.61 – 7.63 (m, 2H), 7.74 – 7.76 (m, 2H), 9.12 (br. s., 1H), 12.07 (br. s., 1H).

[1340]

UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 504; R_t = 0.96 min (방법 F).

[1341] 실시예 2-171-2

[1342]

3-(6-메톡시)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B

[1343]

실시예 2-165-1과 유사: 메틸 3-(6-메톡시)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B (실시예 2-168-2; 122 mg, 0.236 mmol)를 피리딘 (4 mL)에서 요오드화리튬 (5.00 eq., 158 mg, 1.18 mmol)과 125 °C에서 3 일동안 반응시키고 제조용 HPLC 후 표제 화합물을 수득하였다 (35 mg, 29%).

[1344]

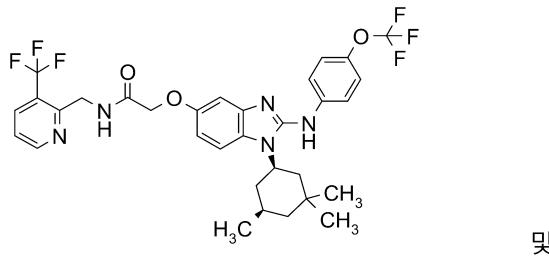
 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 – 0.98 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 1.08 (t, 1H), 1.39 – 1.41 (m,

2H), 1.74 – 1.81 (m, 1H), 1.84 – 1.90 (m, 2H), 2.03 (t, 1H), 2.46 – 2.50 (m, 2H), 2.81 – 2.84 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.58 – 4.64 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.61 – 7.63 (m, 2H), 7.74 – 7.76 (m, 2H), 9.12 (br. s., 1H), 12.09 (br. s., 1H).

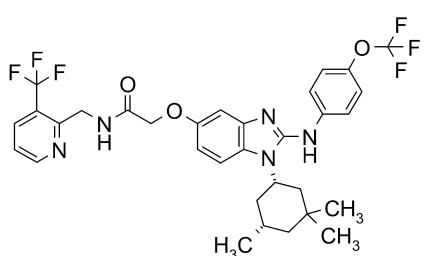
[1345] UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 504; R_t = 0.96 min (방법 F).

실시예 2-179

(\pm) 2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]-N-{[3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]메틸}아세트아미드



및



[1348]

[1349]

[1350] (\pm)
[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트산 (실시예 2-123, 80 mg, 0.16 mmol)을 DMF (1.5 mL)에 용해시키고; HATU (92 mg, 0.24 mmol), 트리에틸아민 (24 mg, 0.24 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)-2-아미노메틸파리딘 (43 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 제조용 HPLC에 적용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1351]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.92 – 1.15 (m, 10H), 1.34 – 1.45 (m, 2H), 1.65 – 1.94 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 6.74 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.50 – 7.57 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.58 (tr, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.01 (s, 1H).

[1352]

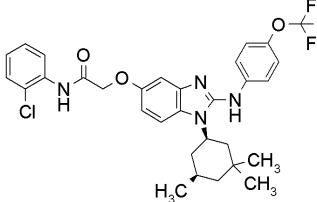
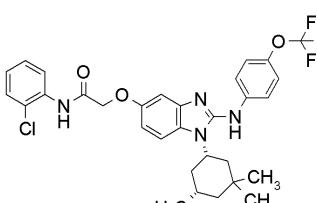
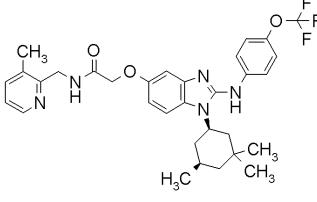
UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 650; R_t = 1.44min (방법 E).

[1353]

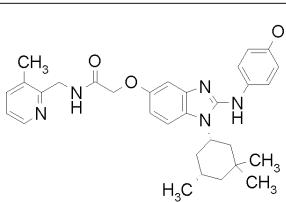
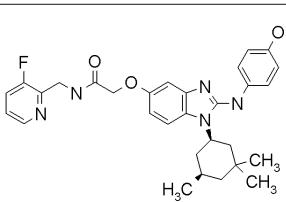
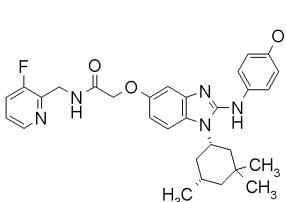
하기 표 12의 아미드를 실시예 2-123 및 상응하는 아민으로부터 출발하여 실시예 2-179와 유사하게 제조하였다.

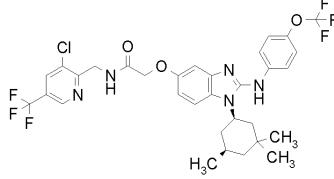
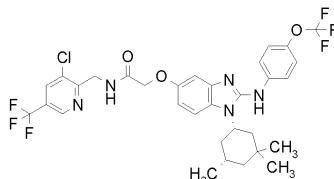
표 12

표 12

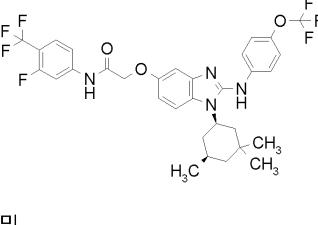
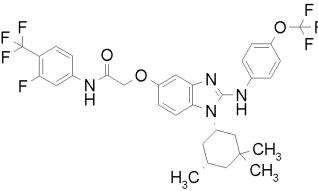
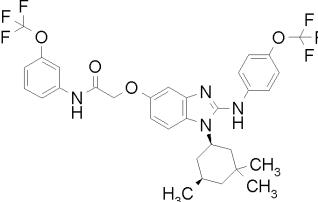
실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-180	 <p>및</p>  <p>(±) <i>N</i>-(2-클로로페닐)-2-[{2-[(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤제이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.16 (m, 10H), 1.33 - 1.48 (m, 2H), 1.65 - 1.94 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.55 - 4.69 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 6.73 - 6.81 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 3H), 7.43 - 7.57 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.89- 7.96 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.58 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 602; R _f = 1.57 min (방법 E).
2-181	 <p>및</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.94 - 1.10 (m, 10H), 1.34 - 1.46 (m, 2H), 1.68 – 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 4.53 - 4.69 (m, 3H), 6.72 - 6.79 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.44 - 8.50 (m, 1H),

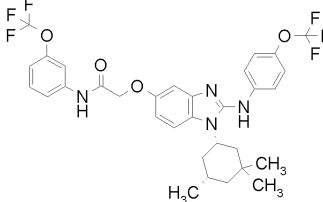
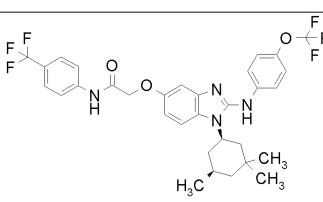
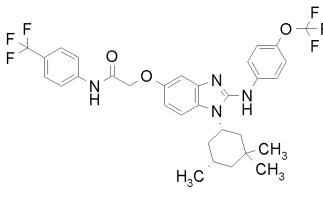
[1354]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	 <p>(±) <i>N</i>-[(3-메틸피리딘-2-일)메틸]-2-[(2-{{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드</p>	<p>8.98 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 596; R_t = 1.25 min (방법 E).</p>
2-182	 <p>및</p>  <p>(±) <i>N</i>-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(2-{{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-</p>	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.15 (m, 10H), 1.32 - 1.55 (m, 2H), 1.64 – 1.94 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 4.48 - 4.70 (m, 5H), 6.76 - 6.86 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 3H), 7.65 - 7.77 (m, 3H), 8.39 (m, 1H), 8.57 (t, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 600; R_t = 1.27min (방법 E).</p>

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)옥시]아세트아미드	
2-183	 및  <p>(±) <i>N</i>-{[3-클로로-5- (트리플루오로메틸)피리딘-2- 일]메틸}-2-[{2-[{4- (트리플루오로메톡시)페닐]아미노}- 1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)옥시]아세트아미드</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.93 - 1.16 (m, 10H), 1.34 - 1.45 (m, 2H), 1.65 – 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.53 - 4.70 (m, 5H), 6.70 -6.78 (m, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.98 (d, 2H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 684/686; R _f = 1.44 min (방법 E).

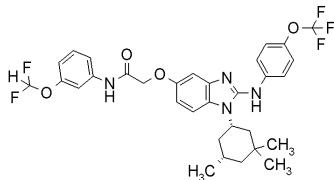
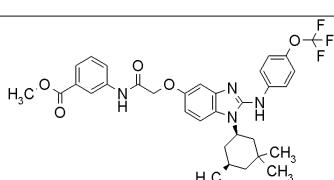
[1356]

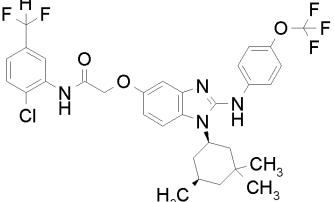
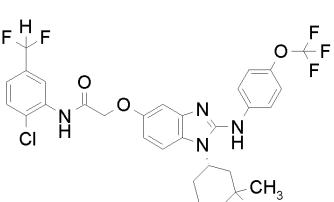
실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-184	 및 	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.16 (m, 10H), 1.33 - 1.46 (m, 2H), 1.66 – 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.53 - 4.69 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 6.71 - 6.80 (m, 1H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.59 - 7.82 (m, 4H), 8.88 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.64 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 653; R _f = 1.64 min (방법 E).
	(±) <i>N</i> -[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸}-2-[(2-[(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1 <i>H</i> -벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드	
2-185	 및	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.15 (m, 10H), 1.34 - 1.47 (m, 2H), 1.64 – 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.53 - 4.68 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.71 - 6.80 (m, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.64(d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	 <p>(±) <i>N</i>-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[{(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드</p>	UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 651$; $R_t = 1.57 \text{ min}$ (방법 E).
2-186	 <p>및</p>  <p>(±) 2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.89 - 1.15 (m, 10H), 1.33 - 1.46 (m, 2H), 1.64 - 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.54 - 4.68 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.71 - 6.81 (m, 1H), 6.99 - 7.07 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.43 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 635$; $R_t = 1.55 \text{ min}$ (방법 E).

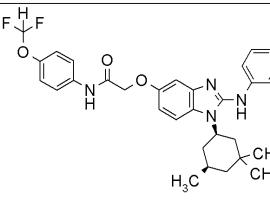
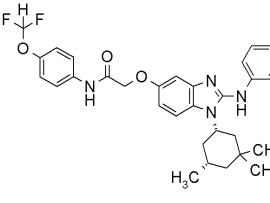
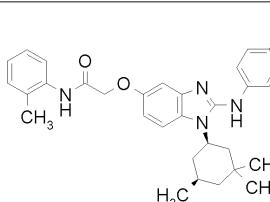
[1358]

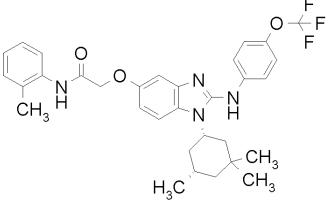
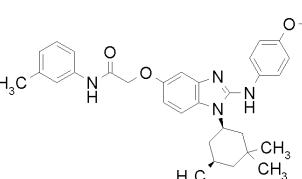
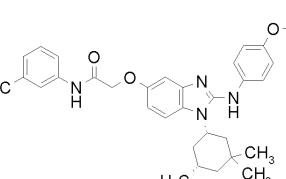
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	트리메틸사이클로헥실]-1 <i>H</i> - 벤즈이미다졸-5-일)옥시]- <i>N</i> -[4- (트리플루오로메틸)페닐]아세트아 미드	
2-187	<p>및</p> <p>(±) 2-[(2-[(4- (트리플루오로메톡시)페닐]아미노)- 1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>- 벤즈이미다졸-5-일)옥시]-<i>N</i>-[3- (트리플루오로메틸)페닐]아세트아 미드</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.14 (m, 10H), 1.33 - 1.46 (m, 2H), 1.66 - 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.52 - 4.68 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.73 - 6.81 (m, 1H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.40 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 635; R _f = 1.53 min (방법 E).
2-188		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.12 (m, 10H), 1.33 - 1.44 (m, 2H), 1.67 - 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.55 - 4.66 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.71 - 6.79 (m, 1H),

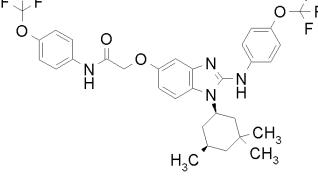
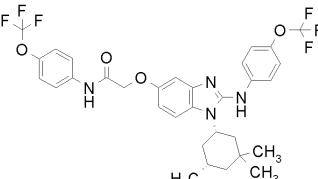
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	<p>및</p>  <p>(±) <i>N</i>-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-[{2-[{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드</p>	<p>6.86 - 6.92 (m, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.24 (s, 1H).</p> <p>UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 633; R_f = 1.45 min (방법 E).</p>
2-189	<p>및</p>  <p>(±) 메틸-3-{[{2-[{4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-</p>	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.88 - 1.14 (m, 10H), 1.33 - 1.45 (m, 2H), 1.65 - 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.53 - 4.67 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.72 - 6.80 (m, 1H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).</p> <p>UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 625; R_f = 1.42 min (방법 E).</p>

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	트리메틸사이클로헥실]-1 <i>H</i> - 벤즈이미다졸-5- 일)옥시]아세틸}아미노)벤조에이트	
2-190	 및  <p>(±) <i>N</i>-[2-클로로-5- (디플루오로메틸)페닐]-2-[(2-{[4- (트리플루오로메톡시)페닐]아미노}- 1-[(시스)-3,3- 트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>- 벤즈이미다졸-5- 일)옥시]아세트아미드</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.14 (m, 10H), 1.33 - 1.46 (m, 2H), 1.66 - 1.94 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.55 - 4.70 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.74 - 6.83 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.70 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 652; R _f = 1.55 min (방법 E).

[1361]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-191	 및 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.90 - 1.14 (m, 10H), 1.34 - 1.45 (m, 2H), 1.67 - 1.92 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.56 - 4.71 (m, 3H), 6.72 - 6.79 (m, 1H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.14 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 633; R _f = 1.45 min (방법 E).
	(\pm) <i>N</i> -[4-(4-플루오로메톡시)페닐]- 2-[(2-{{[4- (트리플루오로메톡시)페닐]아미노}- 1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1 <i>H</i> - 벤즈이미다졸-5- 일)옥시]아세트아미드	
2-192	 및	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.13 (m, 10H), 1.34 - 1.45 (m, 2H), 1.68 - 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.17 (s, 3H), 4.56 - 4.67 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.75 - 6.81 (m, 1H), 7.04 - 7.25 (m, 4H), 7.30 (d, 2H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.42 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 581;

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	 <p>(±) <i>N</i>-(2-메틸페닐)-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-{(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드</p>	$R_t = 1.36 \text{ min}$ (방법 E).
2-193	 <p>및</p>  <p>(±) <i>N</i>-(3-메틸페닐)-2-[(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-{(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.12 (m, 10H), 1.34 - 1.44 (m, 2H), 1.67 - 1.92 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.27 (s, 3H), 4.56 - 4.70 (m, 3H), 6.72 - 6.78 (m, 1H), 6.87 - 6.91 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.95 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 581$; $R_t = 1.45 \text{ min}$ (방법 E).

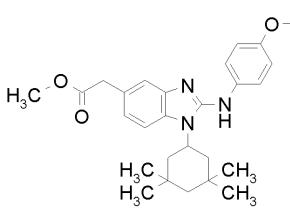
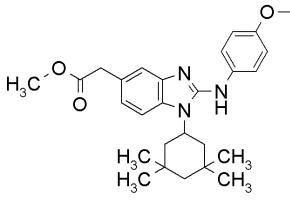
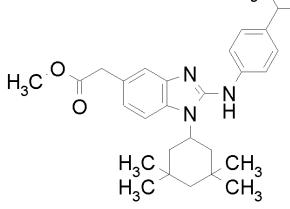
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드	
2-194	 및  (±) <i>N</i> -[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-{[2-{[(4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노]-1-[(시스)-3,3-트리메틸사이클로헥실]-1 <i>H</i> -벤즈이미다졸-5-일)옥시]아세트아미드	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.91 - 1.13 (m, 10H), 1.34 - 1.45 (m, 2H), 1.67 – 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.56 - 4.72 (m, 3H), 6.72 - 6.79 (m, 1H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.74 - 7.83 (m, 4H), 8.98 (s, 1H), 10.27 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 651; R _f = 1.57 min (방법 E).

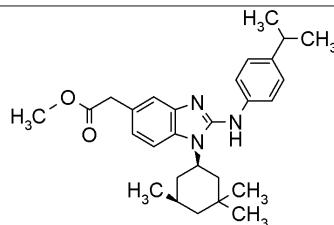
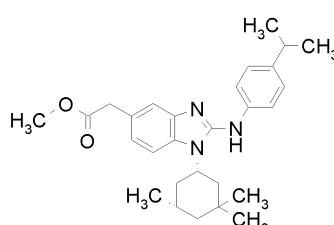
[1364]

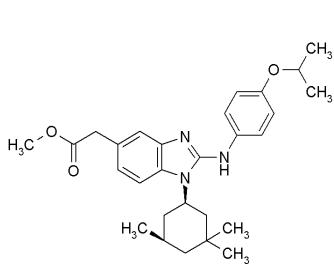
표 13의 실시예들을 중간체 1-34 – 1-44 및 상응하는 시판 티오이소시아네이트로부터 출발하여 참조예 2-1과 유사한 방식으로 제조하였다. 거울상이성질체를 분리하고, 주어진 절차에 따라 분석하였다.

표 13

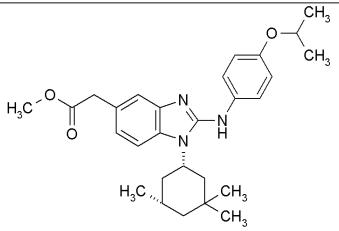
표 13

실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-195	 <p>메틸 [1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.22 - 1.36 (m, 2H), 1.50 – 1.58 (m, 2H), 2.04 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.56 - 4.67 (m, 1H), 6.72 - 6.78 (m, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.97 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 504; R _t = 1.63 min (방법 E).
2-196	 <p>메틸 [2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.22 - 1.34 (m, 8H), 1.47 – 1.55 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.47 - 4.63 (m, 2H), 6.83 - 6.91 (m, 4H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 3H), 8.53 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 478; R _t = 1.60 min (방법 D).
2-197		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.19 (d, 6H), 1.22 - 1.34 (m, 2H), 1.47 – 1.56 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 2.78 - 2.90 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.53 - 4.64 (m, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 1H), 7.17 (d, 2H),

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	메틸 [2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트	7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.65 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 462$; $R_t = 1.68$ min (방법 D).
2-198	 및  (±) 메틸 (2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.92 - 1.13 (m, 10H), 1.20 (d, 6H), 1.34 - 1.44 (m, 2H), 1.68 - 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.79 - 2.90 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.56 - 4.68 (m, 1H), 6.84 - 6.90 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.69 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 448$; $R_t = 1.64$ min (방법 D).
2-198-1	메틸 (2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,	분리: 시스템: Sepiatec: Prep SFC100; 컬럼: Chiralpak IA $5\mu\text{m}$ $250 \times 20\text{mm}$; 용리제 A: CO_2 , 용리제 B: 2-프로판올; 등용매: 30% B;

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	거울상이성질체 A	Flow 80.0 mL/min; 온도: 40 °C; BPR: 150 bar; MWD: 254 nm; 분석: 시스템: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; 컬럼: Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm; 용리 제 A: CO ₂ , 용리 제 B: 2- 프로판올; 등용매: 30% B; Flow 4,0 ml/min; 온도: 37.5 °C; 주입: 5 µL; BPR: 100bar; MWD: 254 nm; $R_t = 2.21 \text{ min.}$
2-198-2	메틸 (2-{[4-(프로판-2- 일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 4.02 \text{ min.}$
2-199	 및	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.12 (m, 10H), 1.26 (d, 6H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.66 - 1.95 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.47 - 4.66 (m, 2H), 6.82 - 6.92 (m, 3H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.58 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 464; $R_t = 1.57 \text{ min}$ (방법 D).

[1368]

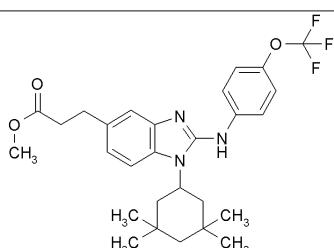
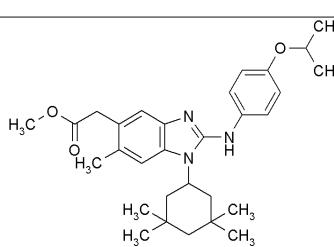
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	 <p>(±)-메틸 (2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-{(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트</p>	
2-199-1	<p>메틸 (2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-{(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,</p> <p>거울상이성질체 A</p>	<p>분리:</p> <p>시스템: Sepiatec: Prep SFC100, 컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x20 mm 용매: CO2 / 2-프로판올 72/28 유량: 80 mL/min 압력(출구): 150 bar 온도: 40°C 용액: 260 mg / 2 mL 디클로로메탄/메탄올 1:1 주입: 7 x 0.3 mL 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul: 컬럼: Chiralpak IA 5μm 100x4.6 mm 용매: CO2 / 2-프로판올 72/28</p>

[1369]

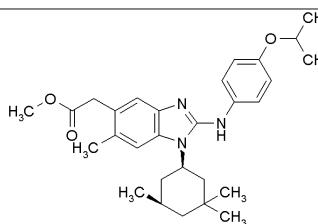
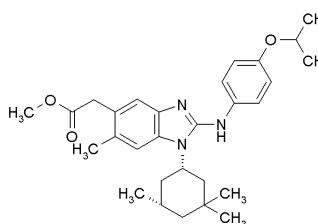
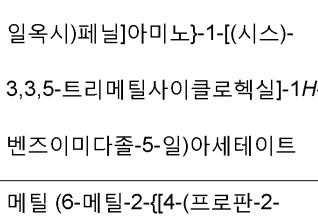
실시예	구조/명칭	분석 데이터
		유량: 4.0 mL/min 압력(출구): 100 bar 온도: 37.5 °C 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 주입: 10.0 μL 검출: DAD 254 nm: $R_t = 2.31 \text{ min.}$
2-199-2	메틸 (2-[(4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 3.75 \text{ min.}$
2-200	 및 (±) 메틸 (2-[(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.14 (m, 10H), 1.36 - 1.45 (m, 2H), 1.69 - 1.95 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 6.89 - 6.94 (m, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 9.03 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 490; $R_t = 1.60 \text{ min}$ (방법 D).

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)아세테이트	
2-200-1	메틸 (2-[(4- (트리플루오로메톡시)페닐]아미노}- 1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 A	<p>분리:</p> <p>시스템: Sepiatec: Prep SFC100, 컬럼: Chiralpak IA 5µm 250x20 mm</p> <p>용매: CO2 / 2-프로판올 78/22</p> <p>유량: 80 mL/min</p> <p>압력(출구): 150 bar</p> <p>온도: 40°C</p> <p>용액: 215 mg / 2 mL</p> <p>디클로로메탄/메탄올 1:1</p> <p>주입: 7 x 0.3 mL</p> <p>검출: UV 254 nm;</p> <p>분석:</p> <p>시스템: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul: 컬럼: Chiralpak IA 5µm 100x4.6 mm</p> <p>용매: CO2 / 2-프로판올 78/22</p> <p>유량: 4.0 mL/min</p> <p>압력(출구): 100 bar</p> <p>온도: 37.5 °C</p> <p>용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH</p> <p>주입: 10.0 µL</p> <p>검출: DAD 254 nm:</p> <p>R_t = 2.16 min.</p>

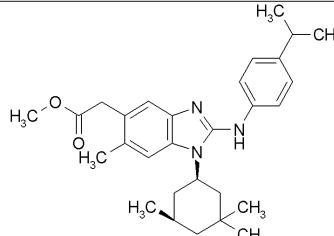
[1371]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-200-2	메틸 (2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 3.91 \text{ min.}$
2-201	 메틸 3-[1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로파노에이트	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.19 - 1.35 (m, 3H), 1.48 - 1.59 (m, 2H), 2.03 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.54 - 4.66 (m, 1H), 6.87 - 6.94 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.93 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 518; $R_t = 1.68 \text{ min}$ (방법 F).
2-202	 메틸 [6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.25 (d, 6H), 1.45 - 1.55 (m, 2H), 2.03 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.45 - 4.61 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 8.43 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 492;

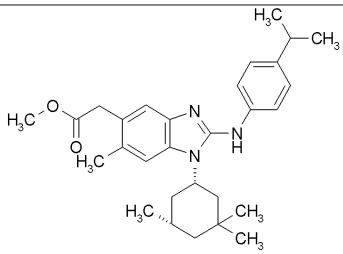
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트	$R_t = 1.67 \text{ min}$ (방법 F).
2-203	<p>메틸 [6-메틸-2-[(4-(프로판-2-일)페닐]아미노]-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 1.19 (d, 6H), 1.21 - 1.36 (m, 2H), 1.45 - 1.55 (m, 2H), 2.03 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.76 - 2.90 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.48 - 4.60 (m, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 8.55 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 476$; $R_t = 1.75 \text{ min}$ (방법 F).
2-204	<p>메틸 [6-메틸-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-[(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.08 (s, 6H), 1.22 - 1.37 (m, 2H), 1.47 - 1.58 (m, 2H), 2.05 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.51 - 4.63 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.88 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 518$; $R_t = 1.69 \text{ min}$ (방법 F).

실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-205	  및  (±) 메틸 (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.14 (m, 10H), 1.25 (d, 6H), 1.34 – 1.42 (m, 2H), 1.69 - 1.93 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.45 - 4.63 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.50 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 478; R _f = 1.63 min (방법 F).
2-205-1	메틸 (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 A	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC, 컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x20 mm 용매: 헥산 / 에탄올 81:19 +0.1% DEA 유량: 15 mL/min 온도: rt 용액: 164.5 mg / 2 mL DCM/MeOH 1:1

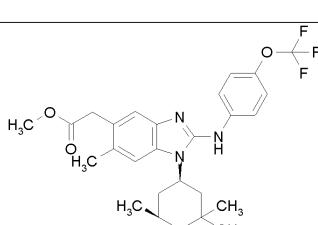
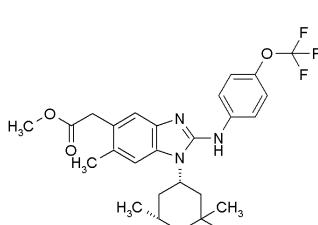
[1374]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
		<p>주입: 21 x 0.1 mL 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm 용매: 헥산 / 에탄올 79:21 +0.1% DEA 유량: 1.0 mL/min 온도: 25 °C 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1 주입: 5.0 μL 검출: DAD 254 nm: $R_t = 3.24 \text{ min.}$</p>
2-205-2	메틸 (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 4.14 \text{ min.}$
2-206	 및	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.92 - 1.13 (m, 10H), 1.19 (d, 6H), 1.32 – 1.45 (m, 2H), 1.68 - 1.94 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.77 - 2.91 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.52 - 4.65 (m, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 8.62 (s, 1H). $\text{UPLC-MS (ESI+): } [\text{M} + \text{H}]^+ = 462;$

[1375]

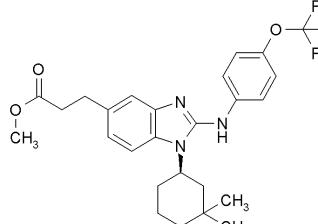
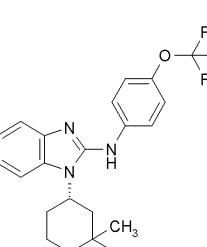
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	 <p>(±)-메틸 (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-{(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트</p>	$R_t = 1.70 \text{ min}$ (방법 F).
2-206-1	<p>메틸 (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-{(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,</p> <p>거울상이성질체 A</p>	<p>분리:</p> <p>시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 평프, DLA, MWD, Prep FC, 컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x20 mm 용매: 헥산 / 에탄올 80:20 유량: 15 mL/min 온도: rt 용액: 163 mg / 2 mL DCM/MeOH 1:1 주입: 21 x 0.1 mL 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm 용매: 헥산 / 에탄올 78:22</p>

[1376]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
		유량: 1.0 mL/min 온도: 25 °C 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1 주입: 5.0 μL 검출: DAD 254 nm: $R_t = 3.26 \text{ min.}$
2-206-2	메틸 (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 4.73 \text{ min.}$
2-207	 및  (±) 메틸 (6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.16 (m, 10H), 1.32 - 1.44 (m, 2H), 1.71 - 1.96 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.55 - 4.67 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 8.95 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 504$; $R_t = 1.66 \text{ min}$ (방법 F).

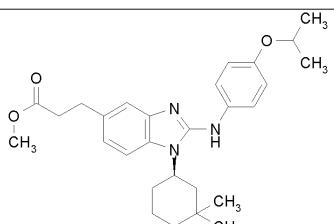
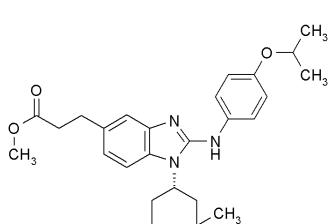
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	트리메틸사이클로헥실]-1 <i>H</i> - 벤즈이미다졸-5-일)아세테이트	
2-207-1	메틸 (6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1 <i>H</i> -벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 A	<p>분리:</p> <p>시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 평프, DLA, MWD, Prep FC, 컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x20 mm 용매: 헥산 / 에탄올 83:17 +0.1% DEA 유량: 15 mL/min 온도: rt 용액: 180,6 mg / 2 mL DCM/MeOH 1:1 주입: 21 x 0,1 mL 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm 용매: 헥산 / 에탄올 81:19 +0.1% DEA 유량: 1.0 mL/min 온도: 25 °C 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1 주입: 5.0 μL 검출: DAD 254 nm: $R_t = 3.09 \text{ min.}$</p>
2-207-2	메틸 (6-메틸-2-{[4-	$R_t = 4.36 \text{ min.}$

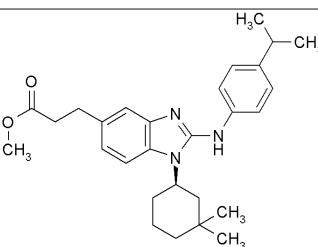
[1378]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	
2-208	  <p>(±) 메틸 3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.33 -1.44 (m, 3H), 1.58 – 1.91 (m, 3H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.52 - 4.64 (m, 1H), 6.85 - 6.91 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.98 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 490; R _f = 1.61 min (방법 F).
2-208-1	메틸 3-(1-[3,3-	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep

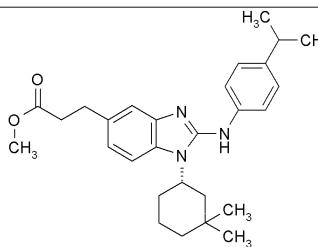
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A	펌프, DLA, MWD, Prep FC, 컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x20 mm 용매: 헥산 / 2-프로판올 77:23 (v/v) 유량: 15 mL/min 온도: rt 용액: 155.6 mg / 2 mL DCM/MeOH 1:1 주입: 6 x 0.3 mL 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm 용매: 헥산 / 2-프로판올 74:26 (v/v) 유량: 1.0 mL/min 온도: 25 °C 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1 주입: 5.0 μL 검출: DAD 254 nm: $R_t = 4.88 \text{ min.}$
2-208-2	메틸 3-(1-[3,3- 디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}- 1H-벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 8.82 \text{ min.}$

[1380]

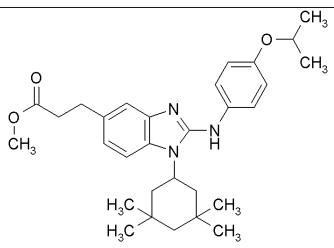
실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-209	 및  (±) 메틸 3-(1-[3,3- 디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판- 2-일옥시)페닐]아미노}-1H- 벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.25 (d, 6H), 1.33 - 1.43 (m, 3H), 1.60 – 1.88 (m, 3H), 1.98 - 2.13 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.47 - 4.63 (m, 2H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.54 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 464; R _t = 1.56 min (방법 F).
2-209-1	메틸 3-(1-[3,3- 디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판- 2-일옥시)페닐]아미노}-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC 컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x30 mm Nr. 010 용매: 헥산 / 2-프로판올 / 디에틸아민 50:50:0.1 (v/v/v) 유량: 50 mL/min 온도: rt 용액: 2648mg / 2.5 mL DCM/MeOH 1:1

실시예	구조/명칭	분석 데이터
		<p>주입: 3 x 0.9 mL 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260 컬럼: Chiralpak IA 5μm 150x4.6 mm 용매: 헥산 / 2-프로판올 / 디에틸아민 50:50:0.1 (v/v/v) 유량: 1.0 mL/min 온도: 25 °C 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 2:1 주입: 5.0 μL 검출: DAD 254 nm: $R_t = 3.47 \text{ min.}$</p>
2-209-2	메틸 3-(1-[3,3- 디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판- 2-일옥시)페닐]아미노}-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 5.58 \text{ min.}$
2-210	 및	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.20 (d, 6H), 1.33 - 1.43 (m, 3H), 1.60 – 1.89 (m, 3H), 2.01 - 2.13 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.80 - 2.91 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.50 - 4.63 (m, 1H), 6.80 - 6.87 (m, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (d,

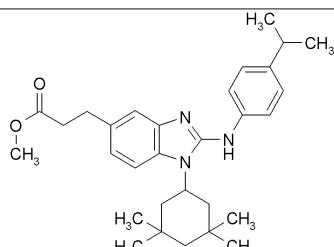
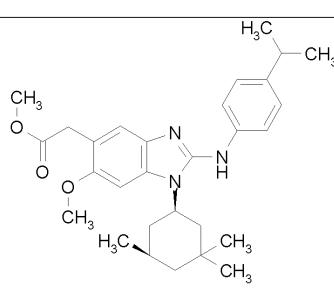
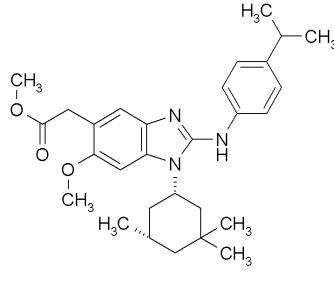
[1382]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	 <p>(±)-메틸 3-(1-[3,3- 디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판- 2-일)페닐]아미노}-1H- 벤즈이미다졸-5-일)프로파노에이트</p>	<p>2H), 8.65 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 448$; $R_t = 1.65 \text{ min}$ (방법 F).</p>
2-210-1	<p>메틸 3-(1-[3,3- 디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판- 2-일)페닐]아미노}-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 A</p>	<p>분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC 컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x30 mm Nr. 010 용매: 헥산 / 2-프로판올 / 디에틸아민 50:50:0.1 (v/v/v) 유량: 50 mL/min 온도: rt 용액: 260 mg / 4.5 mL DCM/MeOH 1:1 주입: 4 x 1.2 mL 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260 컬럼: Chiralpak IA 5μm 150x4.6 mm 용매: 헥산 / 2-프로판올 /</p>

[1383]

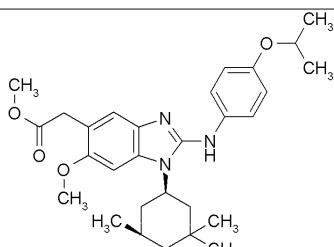
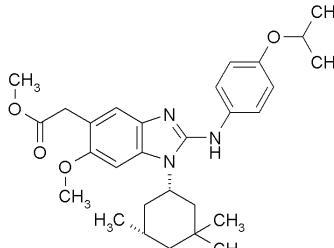
실시예	구조/명칭	분석 데이터
		디에틸아민 50:50:0.1 (v/v/v) 유량: 1.0 mL/min 온도: 25 °C 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 2:1 주입: 5.0 μL 검출: DAD 254 nm: $R_t = 3.78$ min.
2-210-2	메틸 3-(1-[3,3- 디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판- 2-일)페닐]아미노}-1H- 벤즈이미다졸-5- 일)프로파노에이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 6.87$ min.
2-211	 메틸 3-[2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로파노에이트	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.25 (d, 6H), 1.46 - 1.54 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.46 - 4.62 (m, 2H), 6.80 - 6.84 (m, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 8.48 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 492; $R_t = 1.66$ min (방법 F).

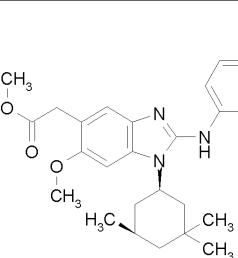
[1384]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-212	 <p>메틸 3-[2-[(4-(프로판-2-일)페닐]아미노]-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로파노에이트</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.95 (s, 6H), 1.06 (s, 6H), 1.19 (d, 6H), 1.22 - 1.33 (m, 3H), 1.45 - 1.56 (m, 2H), 2.01 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.79 - 2.92 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.51 - 4.63 (m, 1H), 6.81 - 6.89 (m, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 3H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 8.61 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 476; R _t = 1.74 min (방법 F).
2-213	 <p>및</p>  <p>(±) 메틸 (6-메톡시-2-[(4-(프로판-2-일)페닐]아미노]-1-[(시스)-3,3,5-</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.93 - 1.13 (m, 10H), 1.20 (d, 6H), 1.34 - 1.43 (m, 2H), 1.68 - 1.93 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.76 - 2.89 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.52 - 4.64 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.54 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 478; R _t = 1.66 min (방법 F).

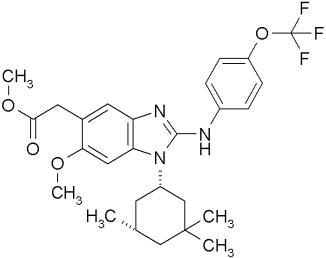
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)아세테이트	
2-213-1	메틸 (6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 A	<p>분리:</p> <p>Instrument: Sepiatec: Prep SFC100; 컬럼: Chiraldak IC 5μm 250x30 mm; 용매: CO2/2-프로판올 65/35 ; 완충제: 0.2% DEA; 유량: 100 mL/min; 압력(출구): 150 bar; 온도: 40°C; DAD 254 nm;</p> <p>분석:</p> <p>Instrument: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; 컬럼: Chiraldak IC 5μm 100x4.6 mm; 용매: CO2/2-프로판올 65/35; 완충제: 0.2% DEA; Flow 4.0mL/min; 압력(출구): 100 bar; 온도: 37.5 °C; 주입: 10 μL; 용액: 1.0 mg/mL 메탄올; 검출: DAD 254 nm;</p> <p>$R_t = 3.08 \text{ min.}$</p>
2-213-2	메틸 (6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 4.42 \text{ min.}$

[1386]

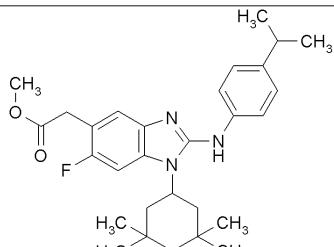
실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-214	 <p>및</p>  <p>(±) 메틸 (6-메톡시-2-[(4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.93 - 1.15 (m, 10H), 1.25 (d, 6H), 1.36 - 1.45 (m, 2H), 1.67 - 1.93 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.45 - 4.67 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.43 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 494; R _f = 1.59 min (방법 F).
2-214-1	<p>메틸 (6-메톡시-2-[(4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노]-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,</p> <p>거울상이성질체 A</p>	<p>분리:</p> <p>시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC</p> <p>컬럼: Chiralpak ID 5μm 250x30 mm</p> <p>용매: 헥산 / 에탄올 / 디에틸아민 70:30:0.1 (v/v/v)</p> <p>유량: 35 mL/min</p> <p>온도: rt</p> <p>용액: 78 mg / 3.6 mL MeOH</p>

실시예	구조/명칭	분석 데이터
		<p>주입: 3 x 1.2 mL 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1290 컬럼: Chiralpak ID 3μm 100x4.6 mm 용매: 헥산 +0.1% 디에틸아민 / 에탄올 70:30 (v/v) 유량: 1.0 mL/min 온도: 25 °C 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 2:1 주입: 5.0 μL 검출: DAD 254 nm: $R_t = 3.63 \text{ min.}$</p>
2-214-2	메틸 (6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트 거울상이성질체 B	$R_t = 4.40 \text{ min.}$
2-215	 및	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.16 (m, 10H), 1.36 - 1.45 (m, 2H), 1.71 - 1.94 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.54 - 4.66 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.88 (s, 1H). $\text{UPLC-MS (ESI+): } [\text{M} + \text{H}]^+ = 520;$

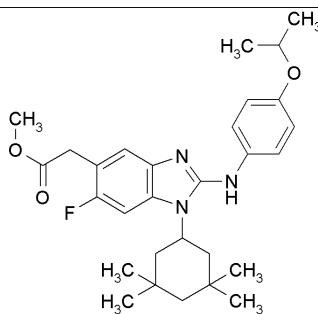
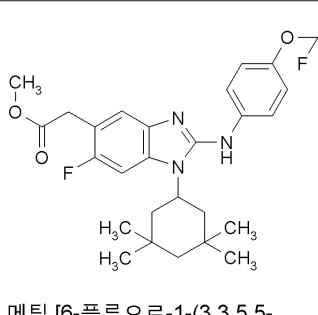
[1388]

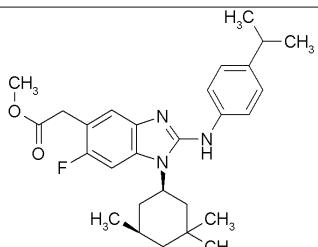
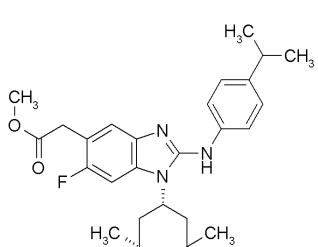
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	 <p>(±)-메틸 (6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트</p>	$R_t = 1.62 \text{ min}$ (방법 F).
2-215-1	<p>메틸 (6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트,</p> <p>거울상이성질체 A</p>	<p>분리:</p> <p>시스템: Labomatic HD3000, AS-3000, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600;</p> <p>컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x30mm;</p> <p>용리 제 A: 헥산 + 0.1% Vol. 디에틸아민 (99%), 용리 제 B: 에탄올;</p> <p>등용매: 70%A + 30%B; Flow 40.0 ml/min; 온도: rt;</p> <p>DAD @ 254 nm;</p> <p>분석:</p> <p>시스템: Agilent HPLC 1260; 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4,6mm;</p> <p>용리 제 A: 헥산 + 0.1% Vol.</p>

[1389]

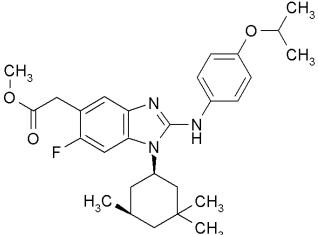
실시예	구조/명칭	분석 데이터
		디에틸아민 (99%), 용리제 B: 에탄올; 등용매: 70%A + 30%B; Flow 1.0 ml/min; 온도: 25 °C; 주입: 5 μL; DAD @ 254 nm: $R_t = 3.27 \text{ min.}$
2-215-2	메틸 (6-메톡시-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 4.32 \text{ min.}$
2-216	 메틸 [6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 1.19 (d, 6H), 1.33 - 1.41 (m, 1H), 1.44 - 1.54 (m, 2H), 2.00 (t, 2H), 2.78 - 2.89 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.50 - 4.62 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.67 (s, 1H). $\text{UPLC-MS (ESI+): } [\text{M} + \text{H}]^+ = 480;$ $R_t = 1.69 \text{ min}$ (방법 F).

[1390]

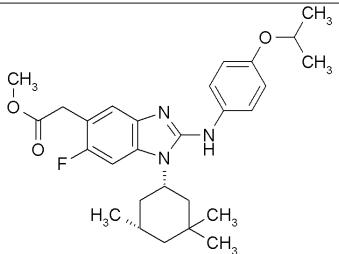
실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-217	 <p>메틸 [6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.25 (d, 6H), 1.33 - 1.41 (m, 1H), 1.44 - 1.54 (m, 2H), 2.00 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.46 - 4.61 (m, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 3H), 8.55 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 496; R _t = 1.61 min (방법 D).
2-218	 <p>메틸 [6-플루오로-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.08 (s, 6H), 1.17 - 1.43 (m, 2H), 1.47 - 1.56 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.53 - 4.64 (m, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.98 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 522; R _t = 1.63 min (방법 D).

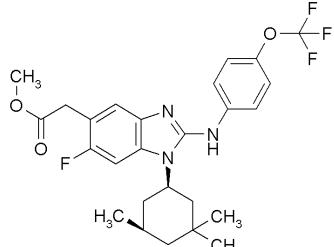
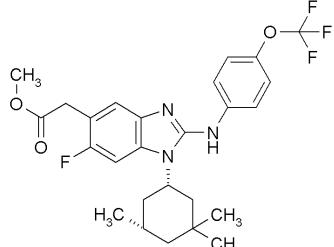
실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-219	 및  (±) 메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.06 (m, 9H), 1.20 (d, 6H), 1.30 - 1.42 (m, 2H), 1.67 - 1.92 (m, 3H), 2.01 (t, 1H), 2.78 - 2.90 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.54 - 4.66 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.72 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 466; R _t = 1.64 min (방법 D).]
2-219-1	메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트 거울상이성질체 A	분리: 시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiralpak IC 5μm 250x20 mm 용매: 헥산 / 2-프로판올 69:31 유량: 15 mL/min 온도: rt 용액: 66 mg / 1.5 mL DCM/MeOH 1:1

[1392]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
		<p>주입: 9 x 0.2 mL 검출: UV 254 nm; 분석: 시스템: Agilent 1260/ Agilent 1290 컬럼: Chiralpak IC 3μm 100x4.6 mm 용매: 헥산 / 2-프로판올 69:31 유량: 1.0 mL/min 온도: 25 °C 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1 주입: 5.0 μL 검출: DAD 254 nm: $R_t = 4.23 \text{ min.}$</p>
2-219-2	메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 5.96 \text{ min.}$
2-220	 및	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.06 (m, 9H), 1.10 - 1.19 (m, 1H), 1.25 (d, 6H), 1.31 - 1.41 (m, 2H), 1.65 - 1.92 (m, 3H), 2.01 (t, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.46 - 4.64 (m, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.61 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 482$; $R_t = 1.57 \text{ min}$ (방법 D).

[1393]

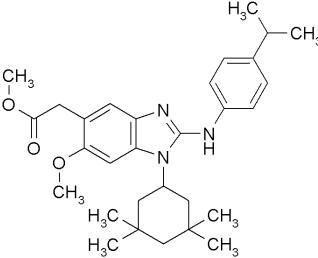
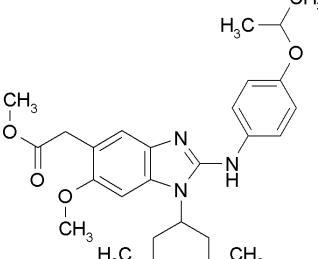
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	 <p>(±)-메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리 메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트</p>	
2-220-1	<p>메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리 메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 A</p>	<p>분리:</p> <p>시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 펌프, DLA, MWD, Prep FC; 컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x30 mm Nr. 029 용액: 헥산 / 에탄올 / 디에틸아민 80:20:0.1 (v/v/v) 유량: 40 mL/min 온도: rt 용액: 62 mg / 3.6 mL DCM/MeOH 주입: 2 x 1.8 mL 검출: UV 254 nm;</p> <p>분석:</p> <p>시스템: Agilent 1290 컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm 용액: 헥산 / 에탄올 / 디에틸아민 80:20:0.1 (v/v/v)</p>

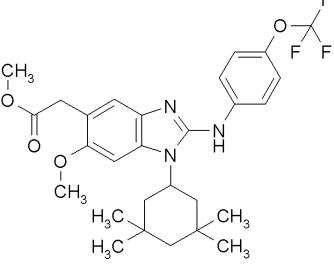
실시예	구조/명칭	분석 데이터
		유량: 1.0 mL/min 온도: 25 °C 용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 2:1 주입: 5.0 µL 검출: DAD 254 nm: $R_t = 2.89$ min.
2-220-2	메틸 (6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 3.96$ min.
2-221	 및  (±) 메틸 (6-플루오로-2-{[4-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.08 (m, 9H), 1.1 - 1.21 (m, 1H), 1.31 - 1.43 (m, 2H), 1.68 - 1.93 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.56 - 4.69 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 9.05 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 508$; $R_t = 1.60$ min (방법 D).

[1395]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
	(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트	
2-221-1	메틸 (6-플루오로-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 A	<p>분리:</p> <p>시스템: Agilent: Prep 1200, 2xPrep 평프, DLA, MWD, Prep FC;</p> <p>컬럼: Chiralpak IA 5μm 250x30 mm</p> <p>용매: 헥산 / 에탄올 / 디에틸아민 80:20:0.1 (v/v/v)</p> <p>유량: 40 mL/min</p> <p>온도: rt</p> <p>용액: 299 mg / 5.4 mL DCM/MeOH</p> <p>주입: 6 x 0.9 mL</p> <p>검출: UV 254 nm;</p> <p>분석:</p> <p>시스템: Agilent 1290</p> <p>컬럼: Chiralpak IA 3μm 100x4.6 mm</p> <p>용매: 헥산 / 에탄올 / 디에틸아민 80:20:0.1 (v/v/v)</p> <p>유량: 1.0 mL/min</p> <p>온도: 25 °C</p> <p>용액: 1.0 mg/mL EtOH/MeOH 2:1</p> <p>주입: 5.0 μL</p> <p>검출: DAD 254 nm:</p> <p>R_f = 2.62 min.</p>

[1396]

실시예	구조/명칭	분석 데이터
2-221-2	메틸 (6-플루오로-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세테이트, 거울상이성질체 B	$R_t = 3.94 \text{ min.}$
2-222	 메틸 [6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.96 (s, 6H), 1.02 (s, 6H), 1.18 (d, 6H), 1.21 - 1.34 (m, 2H), 1.48 - 1.56 (m, 2H), 2.01 (t, 2H), 2.77 - 2.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.50 - 4.60 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 8.47 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 492$; $R_t = 1.66 \text{ min}$ (방법 D).
2-223	 메틸 [6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(2-метيل프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.98 (s, 6H), 1.06 (s, 6H), 1.24 (d, 6H), 1.47 - 1.56 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.44 - 4.60 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 8.35 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 508$; $R_t = 1.57 \text{ min}$ (방법 D).

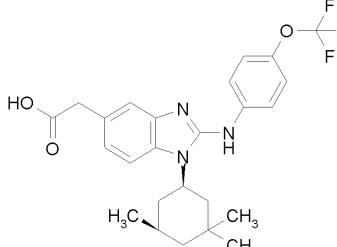
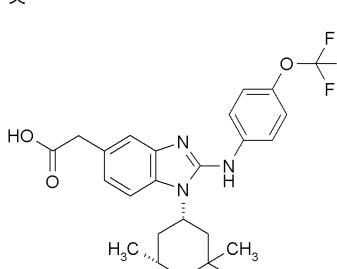
실시예	구조/명칭	분석 데이터
	일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5- 테트라메틸사이클로헥실)-1H- 벤즈이미다졸-5-일]아세테이트	
2-224	 메틸 [6-메톡시]-1-(3,3,5,5- 테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4- (트리플루오로메톡시)페닐]아미노}- 1H-벤즈이미다졸-5-일]아세테이트	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.06 (s, 6H), 1.22 - 1.37 (m, 2H), 1.49 - 1.58 (m, 2H), 2.04 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.53 - 4.61 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 8.81 (s, 1H). $\text{UPLC-MS (ESI+): } [\text{M} + \text{H}]^+ = 534;$ $R_t = 1.60 \text{ min (방법 D).}$

[1398]

표 14의 실시예들을 주어진 에스테르 전구체로부터 출발하여 실시예 2-169와 유사한 방식으로 제조하였다.

표 14

표 14

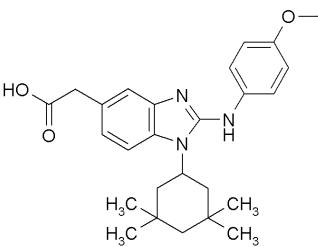
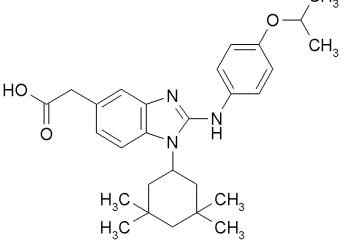
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-225	 <p>및</p>  <p>(±) (2-{[4-((트리플루오로메톡시)페닐]아미노}- 1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)아세트산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.15 (m, 10H), 1.36 - 1.51 (m, 2H), 1.70 - 1.95 (m, 3H), 2.06 (t, 1H), 3.59 (s, 2H), 4.61 - 4.73 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 12.22 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 476; R _t = 0.95 min (방법 B).	2-200
2-225-1	(2-{[4-((트리플루오로메톡시)페닐]아미노}- 1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)아세트산,	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.93 - 1.13 (m, 10H), 1.36 - 1.47 (m, 2H), 1.71 - 1.95 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.59 - 4.72 (m,	2-200-1

[1400]

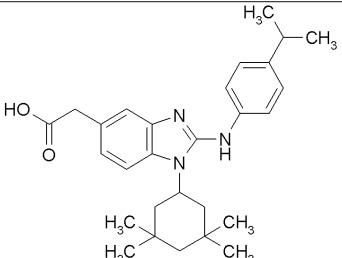
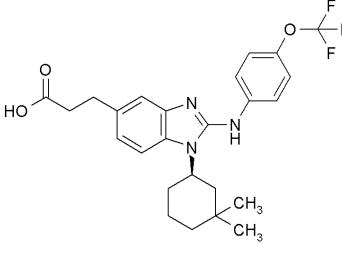
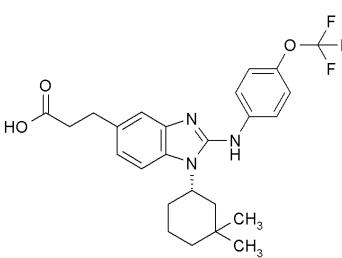
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	거울상이성질체 A	1H), 6.94 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 9.13 (sbr, 1H), 12.21 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 476; R _f = 1.28 min (방법 E).	
2-225-2	(2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}- 1-[(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.93 - 1.13 (m, 10H), 1.36 – 1.47 (m, 2H), 1.71 - 1.95 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.59 - 4.72 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 9.13 (sbr, 1H), 12.21 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 476; R _f = 1.28 min (방법 E).	2-200-2
2-226		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.10 (m, 10H), 1.29 (d, 6H), 1.36 - 1.42 (m, 1H), 1.51 - 1.59 (m, 1H), 1.67 - 1.97 (m, 3H), 2.08 (t,	2-199

[1401]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	<p>및</p> <p>(±) (2-{{4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산</p>	<p>1H), 3.63 (s, 2H), 4.57 - 4.67 (m, 1H), 4.69 - 4.81 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 12.30 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 450; R_t = 0.90 min (방법 F).</p>	
2-226-1	<p>(2-{{4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,</p> <p>거울상이성질체 A</p>	<p>UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 450; R_t = 1.25 min (방법 E).</p>	2-199-1
2-226-2	<p>(2-{{4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산,</p> <p>거울상이성질체 B</p>	<p>UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 450; R_t = 1.25 min (방법 E).</p>	2-199-2

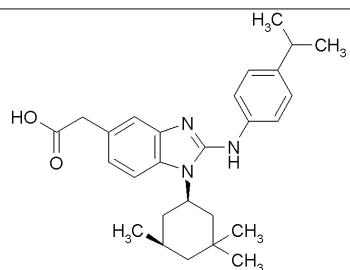
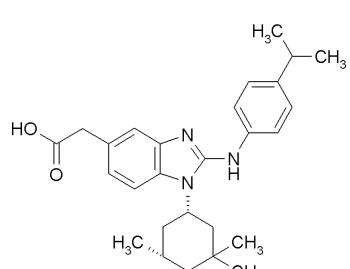
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-227	 <p>[1-(3,3,5,5- 테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4- (트리플루오로메톡시)페닐]아미노}- 1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.99 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.22 - 1.42 (m, 2H), 1.59 - 1.70 (m, 2H), 2.07 (t, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.65 - 4.78 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 12.31 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 490; R _t = 0.96 min (방법 F).	2-195
2-228	 <p>[2-{[4-(프로판-2- 일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5- 테트라메틸사이클로헥실)-1H- 벤즈이미다졸-5-일]아세트산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.00 (s, 6H), 1.16 (s, 6H), 1.30 (d, 6H), 1.62 - 1.70 (m, 2H), 2.08 (t, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.59 - 4.76 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 12.30 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 464; R _t = 0.92 min (방법 F).	2-196

[1403]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-229	 <p>[2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.20 (d, 6H), 1.24 - 1.38 (m, 2H), 1.50 - 1.61 (m, 2H), 2.04 (t, 2H), 2.81 - 2.94 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 4.54 - 4.70 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 12.24 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 448; R _f = 0.99 min (방법 F).	2-197
2-230	 <p>및</p>  <p>(±) 3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.33 - 1.43 (m, 3H), 1.63 - 2.12 (m, 5H), 2.53 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 4.51 - 4.64 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.96 (s, 1H), 12.05 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 476; R _f = 1.09 min (방법 E).	2-201

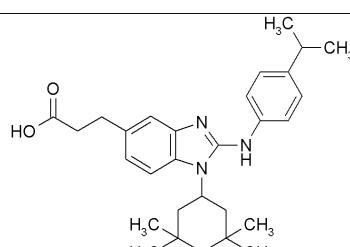
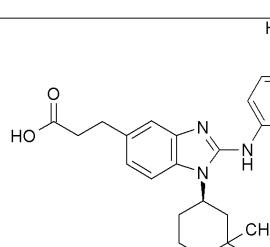
[1404]

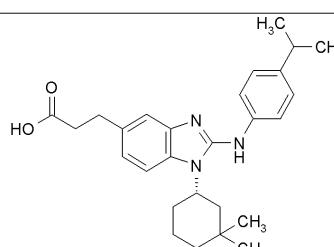
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산		
2-230-1	3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.33 - 1.43 (m, 3H), 1.63 - 2.12 (m, 5H), 2.53 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 4.51 - 4.64 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.96 (s, 1H), 12.05 (s, 1H). $\text{UPLC-MS (ESI+): } [\text{M} + \text{H}]^+ = 476; R_t = 0.93 \text{ min (방법 F).}$	2-201-1
2-230-2	3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.33 - 1.43 (m, 3H), 1.63 - 2.12 (m, 5H), 2.53 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 4.51 - 4.64 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.96 (s, 1H), 12.05 (s, 1H). $\text{UPLC-MS (ESI+): } [\text{M} + \text{H}]^+ = 476; R_t = 0.93 \text{ min (방법 F).}$	2-201-2

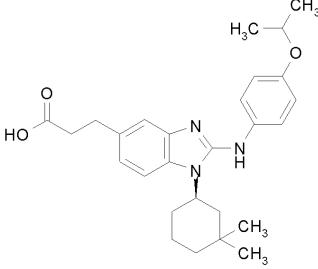
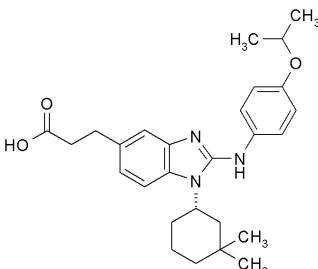
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
		+ H] ⁺ =476; R _t = 0.93 min (방법 F).	
2-231	 <p>및</p>  <p>(±) (2-[4-(프로판-2-일)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.10 (m, 10H), 1.24 (d, 6H), 1.34 - 1.42 (m, 1H), 1.53 - 1.63 (m, 1H), 1.67 - 2.00 (m, 3H), 2.09 (t, 1H), 2.88 - 3.01 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 4.74 - 4.89 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 12.36 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ =434; R _t = 0.97 min (방법 F).	
2-231-1	(2-[4-(프로판-2-일)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 A	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.10 (m, 10H), 1.24 (d, 6H), 1.34 - 1.42 (m, 1H), 1.53 - 1.63 (m, 1H), 1.67 - 2.00 (m, 3H), 2.09 (t, 1H), 2.88 - 3.01 (m,	2-198-1

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
		1H), 3.66 (s, 2H), 4.74 - 4.89 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 12.36 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ =434; R _f = 1.22 min (방법 E).	
2-231-2	(2-[{4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1- [(시스)-3,3,5- 트리메틸사이클로헥실]-1H- 벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.10 (m, 10H), 1.24 (d, 6H), 1.34 - 1.42 (m, 1H), 1.53 - 1.63 (m, 1H), 1.67 - 2.00 (m, 3H), 2.09 (t, 1H), 2.88 - 3.01 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 4.74 - 4.89 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 12.36 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ =434; R _f = 1.22 min (방법 E).	2-198-2

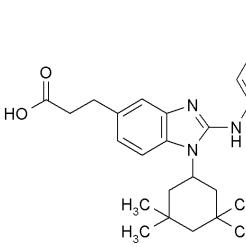
[1407]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-232	 <p>3-[2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로판산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.00 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.25 (d, 6H), 1.36 - 1.45 (m, 1H), 1.62 - 1.72 (m, 2H), 2.08 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.91 - 3.02 (m, 1H), 4.67 - 4.80 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 4H), 7.76 (d, 1H), 10.53 (sbr, 1H), 12.80 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 462; R _t = 1.30 min (방법 E).	2-212
2-233	 <p>및</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.00 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.32 - 1.49 (m, 2H), 1.55 - 1.63 (m, 1H), 1.66 - 1.76 (m, 2H), 1.91 - 2.19 (m, 3H), 2.54 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.91 - 3.01 (m, 1H), 4.70 - 4.84 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.37 (d,	2-210

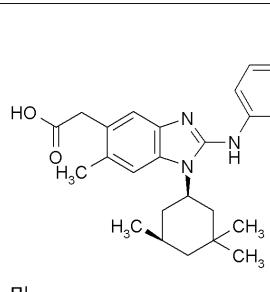
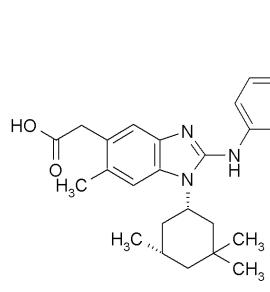
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	 <p>(±)-3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산</p>	$^{1}\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2H), 7.44 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 12.84 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 434$; $R_t = 0.92$ min (방법 F).	
2-233-1	3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A	$^{1}\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.00 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.33 - 1.46 (m, 2H), 1.48 - 1.59 (m, 1H), 1.64 - 1.78 (m, 2H), 1.89 - 2.17 (m, 3H), 2.54 (t, 2H), 2.84 - 2.97 (m, 3H), 4.64 - 4.77 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 12.10 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 434$; $R_t = 0.88$ min (방법 D).	2-210-1
2-233-2	3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-	$^{1}\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] =	2-210-2

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B	1.00 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.33 - 1.46 (m, 2H), 1.48 - 1.59 (m, 1H), 1.64 - 1.78 (m, 2H), 1.89 - 2.17 (m, 3H), 2.54 (t, 2H), 2.84 - 2.97 (m, 3H), 4.64 - 4.77 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 12.10 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 434; R _t = 0.88 min (방법 D).	
2-234	 및 	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 450; R _t = 0.86 min (방법 F).	2-209

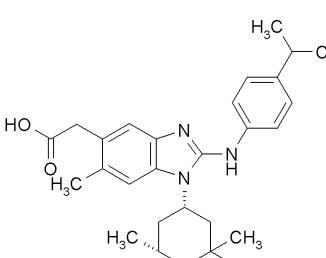
[1410]

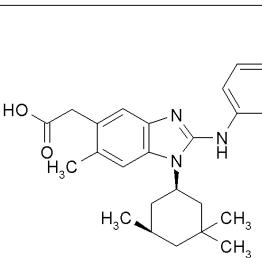
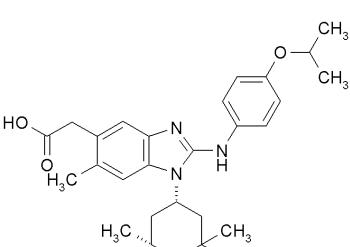
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	(±) 3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산		
2-234-1	3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 A	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 450; R _t = 1.21 min (방법 E).	2-209-1
2-234-2	3-(1-[3,3-디메틸사이클로헥실]-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판산, 거울상이성질체 B	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 450; R _t = 1.21 min (방법 E).	2-209-2
2-235	 3-[1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로판산	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.19 - 1.36 (m, 3H), 1.49 - 1.58 (m, 2H), 2.03 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 4.54 - 4.67 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 8.93 (sbr, 1H), 12.06 (s, 1H).	2-201

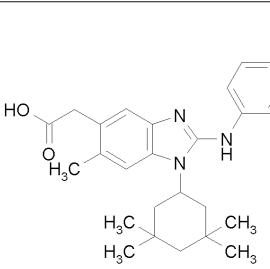
[1411]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
		UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 504; R _t = 1.20 min (방법 A).	
2-236	 및  (±)-6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.93 - 1.05 (m, 9H), 1.36 - 1.45 (m, 2H), 1.71 - 1.93 (m, 3H), 2.06 (t, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.55 - 4.68 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 12.21 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 490; R _t = 1.18 min (방법 E).	2-207
2-236-1	(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.93 - 1.08 (m, 9H), 1.35 - 1.62 (m, 2H), 1.72 - 1.97 (m, 3H),	2-207-1

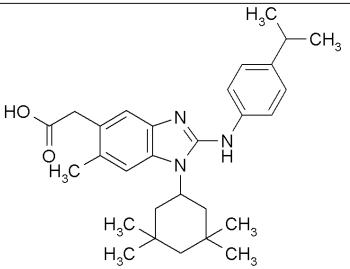
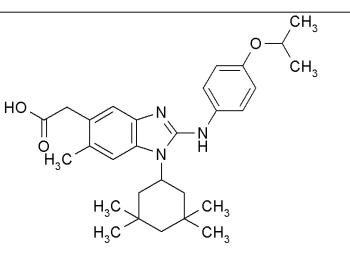
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 A	2.11 (t, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.68 - 4.82 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 12.36 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 490; R _t = 0.94 min (방법 F).	
2-236-2	(6-메틸-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.93 - 1.08 (m, 9H), 1.35 - 1.62 (m, 2H), 1.72 - 1.97 (m, 3H), 2.11 (t, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.68 - 4.82 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 12.36 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 490; R _t = 0.94 min (방법 F).	2-207-2
2-237		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.06 (m, 9H), 1.20 (d, 6H), 1.32 - 1.44 (m, 2H), 1.70 - 1.93 (m, 3H), 2.06 (t, 1H), 2.32 (s, 3H),	2-206

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	및  (±)-6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산	2.80 - 2.91 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.54 - 4.66 (m, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 12.20 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 448; R _t = 1.18 min (방법 E).	
2-237-1	(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 A	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.08 (m, 10H), 1.23 (d, 6H), 1.34 - 1.57 (m, 2H), 1.71 - 1.95 (m, 3H), 2.09 (t, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.84 - 2.97 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.58 - 4.73 (m, 1H), 7.16 - 7.56 (m, 6H), 12.29 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 448; R _t = 0.91 min (방법 B).	2-206-1
2-237-2	(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] =	2-206-2

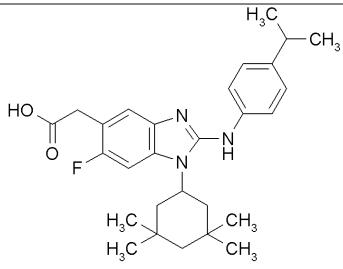
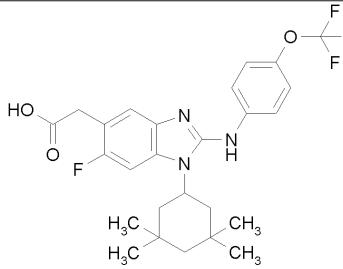
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B	0.92 - 1.08 (m, 10H), 1.23 (d, 6H), 1.34 – 1.57 (m, 2H), 1.71 – 1.95 (m, 3H), 2.09 (t, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.84 - 2.97 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.58 - 4.73 (m, 1H), 7.16 – 7.56 (m, 6H), 12.29 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 448; R _f = 0.91 min (방법 B).	
2-238	 및  (±) (6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 - 1.07 (m, 9H), 1.26 (d, 6H), 1.34 – 1.47 (m, 2H), 1.68 - 1.92 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.44 - 4.67 (m, 2H), 6.83 - 7.57 (m, 6H), 12.21 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 464; R _f = 1.31 min (방법 E).	2-205

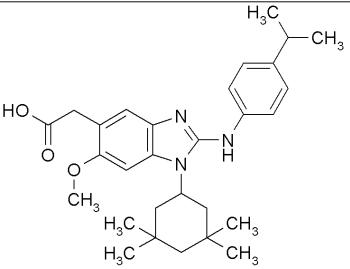
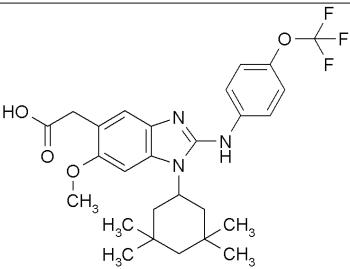
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
	벤즈이미다졸-5-일)아세트산		
2-238-1	(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 A	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 448; R _t = 0.86 min (방법 B).	2-205-1
2-238-2	(6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 448; R _t = 0.86 min (방법 B).	2-205-2
2-239	 <p>[6-메틸-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.08 (s, 6H), 1.21 – 1.38 (m, 2H), 1.46 - 1.54 (m, 2H), 2.05 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.51 - 4.63 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 12.22 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 504; R _t = 1.22 min (방법 C).	2-204

[1416]

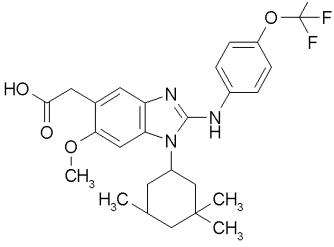
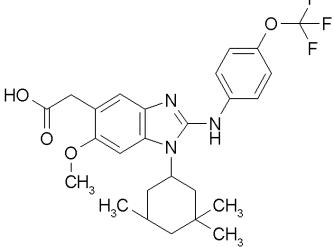
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-240	 <p>[6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.99 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.22 (d, 6H), 1.35 - 1.42 (m, 1H), 1.54 - 1.63 (m, 2H), 2.07 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.85 - 2.96 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.56 - 4.69 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 12.30 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 462; R _f = 1.22min (방법 E).	2-203
2-241	 <p>[6-메틸-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산</p>	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 478; R _f = 1.43 min (방법 E).	2-202

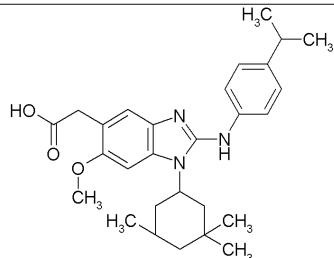
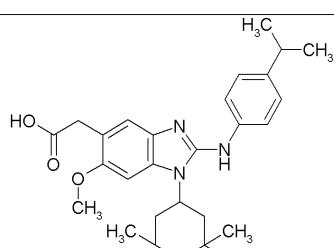
[1417]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-242	 <p>[6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.06 (s, 6H), 1.20 (d, 6H), 1.33 - 1.43 (m, 1H), 1.47 - 1.58 (m, 2H), 2.01 (t, 2H), 2.80 - 2.91 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.52 - 4.63 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 12.33 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 466; R _f = 0.99 min (방법 F).	2-216
2-243	 <p>[6-플루오로-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 (s, 6H), 1.08 (s, 6H), 1.19 - 1.26 (m, 1H), 1.35 - 1.43 (m, 1H), 1.47 - 1.57 (m, 2H), 2.03 (t, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.54 - 4.66 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 3H), 7.49 - 7.63 (m, 3H), 12.34 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 508; R _f = 0.97 min (방법 F).	2-218

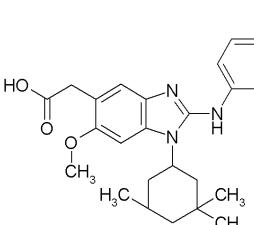
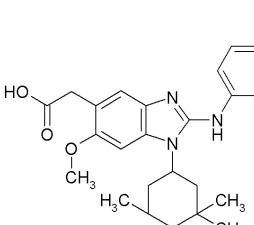
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-244	 <p>[6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.99 (s, 6H), 1.08 (s, 6H), 1.21 (d, 6H), 1.31 - 1.40 (m, 1H), 1.56 - 1.66 (m, 2H), 2.05 (t, 2H), 2.84 - 2.95 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.56 - 4.69 (m, 1H), 6.91 - 7.45 (m, 6H), 12.11 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 478; R _f = 1.33 min (방법 E).	2-222
2-245	 <p>[6-메톡시-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트산</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.00 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.22 - 1.40 (m, 2H), 1.57 - 1.69 (m, 2H), 2.07 (t, 2H), 3.58 (s, 1.5H*), 3.64 (s, 0.5H*), 3.76 (s, 0.6H*), 3.85 (s, 2.4H*), 4.58 - 4.71 (m, 1H), 6.94 - 7.64 (m, 6H), 12.13 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 520; R _f = 1.28 min (방법 E).	2-224

[1419]

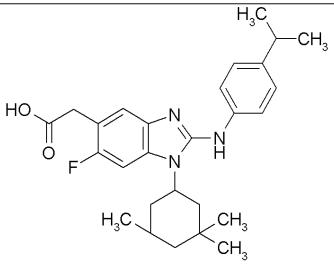
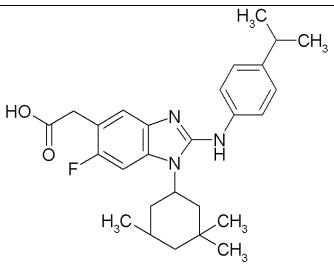
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-246-1	 <p>(6-메톡시-2-[(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 A</p>	UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 506$; $R_t = 0.93$ min (방법 F).	2-215-1
2-246-2	 <p>(6-메톡시-2-[(4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.95 – 1.07 (m, 9H), 1.08 - 1.17 (m, 1H), 1.35 - 1.43 (m, 1H), 1.48 - 1.57 (m, 1H), 1.71 – 1.97 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.62 - 4.74 (m, 1H), 7.05 - 7.68 (m, 6H), 12.13 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 506$; $R_t = 0.93$ min (방법 F).	2-215-2

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-247-1	 <p>(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 A</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 – 1.09 (m, 10H), 1.25 (d, 6H), 1.35 – 1.44 (m, 1H), 1.54 – 1.65 (m, 1H), 1.71 – 1.99 (m, 3H), 2.10 (t, 1H), 2.88 – 3.01 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.68 – 4.81 (m, 1H), 7.10 – 7.47 (m, 6H), 12.20 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 464; R _t = 0.90 min (방법 D).	2-213-1
2-247-2	 <p>(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B</p>	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 464; R _t = 0.90 min (방법 D).	2-213-2

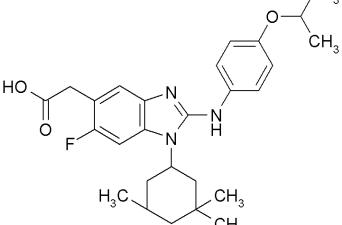
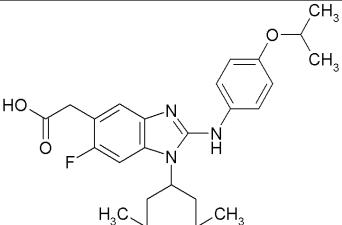
[1421]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-248-1	 <p>(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 A</p>	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 480; R _t = 0.93 min (방법 F).	2-214-1
2-248-2	 <p>(6-메톡시-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B</p>	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 480; R _t = 0.93 min (방법 F).	2-214-2

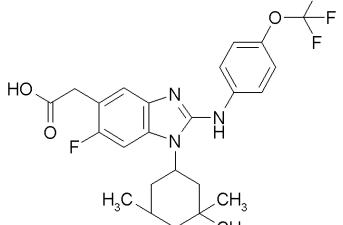
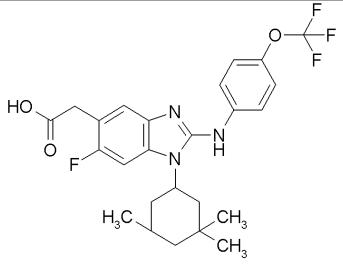
[1422]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-249-1	 <p>(6-플루오로-2-[4-(프로판-2-일)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 A</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.94 – 1.07 (m, 9H), 1.23 (d, 6H), 1.30 – 1.39 (m, 1H), 1.45 – 1.54 (m, 1H), 1.67 – 1.95 (m, 3H), 2.06 (t, 1H), 2.84 – 2.96 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.62 - 4.77 (m, 1H), 7.24 -7.74 (m, 6H), 12.45 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 452; R _t = 0.97 min (방법 F).	2-219-1
2-249-2	 <p>(6-플루오로-2-[4-(프로판-2-일)페닐]아미노)-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B</p>	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 452; R _t = 0.97 min (방법 F).	2-219-2

[1423]

실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-250-1	 <p>(6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 A</p>	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 468; R _t = 0.92 min (방법 F).	2-220-1
2-250-2	 <p>(6-플루오로-2-{[4-(프로판-2-일옥시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1<i>H</i>-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B</p>	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 468; R _t = 0.92 min (방법 F).	2-220-2

[1424]

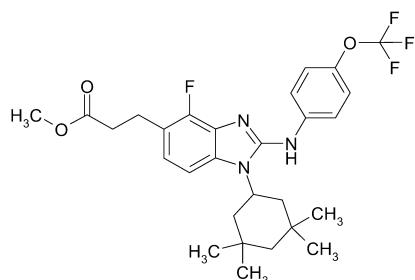
실시예	구조/명칭	분석 데이터	에스테르 전구체
2-251-1	 <p>(6-플루오로-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 A</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.92 – 1.08 (m, 9H), 1.13 – 1.26 (m, 1H), 1.28 – 1.39 (m, 1H), 1.41 – 1.52 (m, 1H), 1.66 – 1.95 (m, 3H), 2.06 (t, 1H), 3.66 (s, 2H), 4.61 – 4.76 (m, 1H), 7.24 – 7.82 (m, 6H), 12.42 (br. s., 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 494; R _t = 0.95 min (방법 F).	2-221-1
2-251-2	 <p>(6-플루오로-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-[(시스)-3,3,5-트리메틸사이클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일)아세트산, 거울상이성질체 B</p>	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 494; R _t = 0.95 min (방법 F).	2-221-2

[1425]

[1426] 실시예 2-252

[1427]

메틸 3-[4-플루오로-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로파노에이트



[1428]

[1429]

참조예 2-150과 유사: THF (10 mL) 중 메틸 3-{3-아미노-2-플루오로-4-[(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아미-

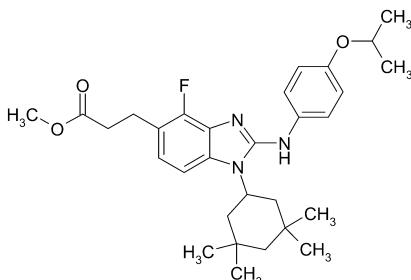
노]페닐}프로파노에이트 (중간체 1-45; 451 mg, 1.28 mmol)의 용액을 1-이소티오시아네이토-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (CAS 번호 [64285-95-6]; 1.00 eq., 282 mg, 1.28 mmol)으로 처리하고, 실온에서 1 시간동안 교반하였다. EDC (1.16 eq., 283 mg, 1.48 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 75 °C로 가열한 후, 이 온도에서 18 시간동안 교반을 계속하였다. 추가 EDC (1.16 eq., 283 mg, 1.48 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1 시간 더 가열하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 층을 분리한 후, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 유기층을 합해 고체 황산나트륨에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헵탄/에틸 아세테이트)에 의해 2회 정제하여 표제 화합물 (325 mg, 47%)을 핑크색 고체로 수득하였다.

[1430] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.88 (s, 6H), 0.95 (s, 6H), 0.88 – 1.30 (m, 4H), 1.90 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.37 (t, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.09 – 7.25 (m, 5H).

[1431] LC-MS (ES+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 536$; $R_t = 2.66$ min (방법 A).

실시예 2-253

[1433] 메틸 3-{4-플루오로-2-[$(4\text{-이소프로포시페닐})\text{아미노}$]-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}프로파노에이트



[1434]

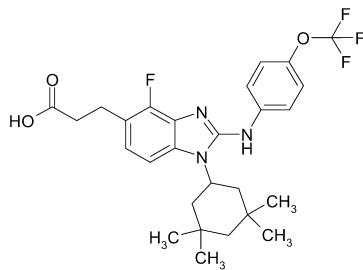
[1435] 참조예 2-150과 유사: THF (10 mL) 중 메틸 3-{3-아미노-2-플루오로-4-[$(3,3,5,5\text{-테트라메틸사이클로헥실})\text{아미노}$]페닐}프로파노에이트 (중간체 1-45; 245 mg, 0.70 mmol)의 용액을 1-이소티오시아네이토-4-(프로판-2-일옥시)벤젠 (CAS 번호 [50785-46-1]; 1.00 eq., 135 mg, 0.70 mmol)으로 처리하고, 실온에서 1 시간동안 교반하였다. EDC (1.14 eq., 154 mg, 0.80 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 75 °C로 가열한 후, 이 온도에서 18 시간동안 교반을 계속하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 층을 분리한 후, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 유기층을 합해 고체 황산나트륨에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헵탄/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (77 mg, 21%)을 갈색 고체로 수득하였다.

[1436] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.83 (s, 6H), 0.93 (s, 6H), 1.23 – 1.56 (m, 4H), 1.33 (d, 6H), 1.89 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.20 – 5.55 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 6.80 – 6.90 (m, 4H), 7.00 – 7.25 (m, 2H).

[1437] LC-MS (ES+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 510$; $R_t = 2.02$ min (방법 A).

실시예 2-254

[1439] 3-[4-플루오로-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]프로판산



[1440]

[1441] THF (33 mL) 및 물 (8 mL) 중 메틸 3-[4-플루오로-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-2-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-5-일]프로파노에이트 (실시예 2-252; 224 mg, 0.418 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (4.00 eq., 70.2 mg, 1.67 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 (pH 5가 될 때까지) 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 유기층을 합해 고체 황산나트륨에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헵탄/에틸아세테이트, 이어 메탄올/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (173 mg, 79%)을 백색 고체로 수득하였다.

[1442]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.67 (s, 6H), 0.90 (s, 6H), 1.11 – 1.30 (m, 2H), 1.52 (d, 2H), 1.84 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 4.27 (t, 1H), 6.90 – 7.02 (m, 3H), 7.05 – 7.20 (m, 3H).

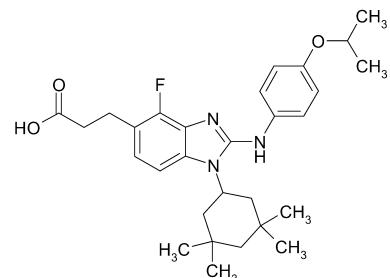
[1443]

UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 522; R_t = 2.29 min (방법 G).

실시예 2-255

[1445]

3-{4-플루오로-2-[(4-이소프로록시페닐)아미노]-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로판산



[1446]

[1447] THF (8 mL) 및 물 (2 mL) 중 메틸 3-{4-플루오로-2-[(4-이소프로록시페닐)아미노]-1-(3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일}프로파노에이트 (실시예 2-253; 77 mg, 0.15 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (4.0 eq., 25 mg, 0.60 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 (pH 5가 될 때까지) 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 유기층을 합해 고체 황산나트륨에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 -헵탄/에틸 아세테이트, 이어 10% 메탄올/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 40%)을 담황색 고체로 수득하였다.

[1448]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.66 (s, 6H), 0.88 (s, 6H), 1.00 – 1.25 (m, 2H), 1.27 (d, 6H), 1.50 (d, 2H), 1.80 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 4.30 (t, 1H), 4.42 – 4.46 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.90 – 6.97 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.05 (d, 1H).

[1449]

UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 496; R_t = 2.29 min (방법 H).

[1450]

또한, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 당업자들에게 공지된 임의 방법에 의해 본원에 기술된 바와 같은 임의 염으로 전환될 수 있다. 마찬가지로, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 임의 염은 당업자들에게 공지된 임의 방법에 의해 자유 화합물로 전환될 수 있다.

[1451] **본 발명의 화합물의 약학 조성물**

본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물을 사용하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 목적하는 액리 효과를 달성할 수 있다. 본 발명의 목적상 환자는 특정 상태 또는 질환에 대한 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물이다. 따라서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 및 약학적으로 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 염으로 이루어진 약학 조성물을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체는 바람직하게는 담체로 인한 어떠한 부작용도 활성 성분의 이로운 효과를 해치지 않도록 활성 성분의 유효 활성과 합치되는 농도에서 환자에게 비교적 비독성이고 해가 없는 담체이다. 약학적으로 유효량의 화합물은 바람직하게는 치료할 특정 상태에 대해 결과를 제공하거나 영향을 미치는 양이다. 본 발명의 화합물은 당업계에 널리 공지된 약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 속방형, 서방형 및 지속형 제제를 비롯한 임의의 통상적인 유효 투여량 단위 형태를 이용하여, 경구, 비경구, 국소, 비강, 안측(ophthalmically), 눈(optically), 설하, 직장, 질 등으로 투여될 수 있다.

[1453] 경구 투여의 경우, 본 화합물은 고체 또는 액체 제제, 예컨대 캡슐, 환제, 정제, 트로키, 로젠지, 용융제, 산제, 액제, 혼탁액제 또는 에멀젼으로 제제화될 수 있고, 약학 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 고체 단위 투여 형태는, 예를 들어 계면활성제, 윤활제 및 불활성 충전제(예컨대, 락토스, 수크로스, 인산칼슘 및 옥수수 전분)를 함유하는 보통의 경질- 또는 연질-외피 젤라틴 형태일 수 있는 캡슐 제일 수 있다.

[1454] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 결합제(예컨대, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴), 투여 후 정제의 과괴 및 용해를 보조하는 붕해제(예컨대, 감자 전분, 알긴산, 옥수수 전분 및 구아 검, 트래거캔스 검, 아카시아), 정제 과립화의 흐름을 개선시키고, 정제 다이 및 편치의 표면에 정제 물질의 부착을 막는 윤활제(예를 들어, 활석, 스테아르산, 또는 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트), 정제의 미적 품질을 향상시키고, 환자에게 보다 수용가능하게 하는 염료, 착색제 및 향미제(예컨대, 페퍼민트, 윈터그린유 또는 체리 향료)와 함께 통상적인 정제 베이스(예컨대, 락토스, 수크로스 및 옥수수 전분)을 사용하여 정제화될 수 있다. 경구 액체 투여 형태에 사용하기에 적합한 부형제로는 약학적으로 허용가능한 계면활성제, 혼탁제 또는 유화제가 첨가되거나 첨가되지 않은, 이인산칼슘 및 희석제, 예컨대 물 및 알콜(예를 들어, 에탄올, 벤질 알콜 및 폴리에틸렌 알콜)을 들 수 있다. 코팅제로서, 또는 투여량 단위의 물리적 형태를 달리 변형시키기 위해서 다양한 다른 물질들이 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐은 셀락, 당 또는 이들 모두로 코팅될 수 있다.

[1455] 분산성 산제 및 입제는 수성 혼탁액의 제조에 적합하다. 이들은 분산제 또는 습윤제, 혼탁제 및 하나 이상의 보존제와의 혼합물로 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제는 상술한 것들로 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 상기 기재된 감미제, 향미제 및 착색제도 또한 존재할 수 있다.

[1456] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 수중유 에멀젼의 형태로 존재할 수 있다. 오일상은 식물유(예컨대, 액체 파라핀) 또는 식물유의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 (1) 천연 검, 예컨대 아카시아 검 및 트래거캔스 검, (2) 천연 포스파티드, 예컨대 대두 및 레시틴, (3) 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레이트, (4) 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀젼은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[1457] 유성 혼탁액제는 활성 성분을 식물성유(예컨대, 아라키스유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유) 또는 광유(예컨대, 액체 파라핀)에 혼탁하여 제제화될 수 있다. 유성 혼탁액제는 중점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 혼탁액제는 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향미제; 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[1458] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있다. 상기 제제는 또한 점활제, 보존제(예컨대, 메틸 및 프로필 파라벤), 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다.

[1459] 본 발명의 화합물은 또한 바람직하게는 멀균 액체 또는 액체의 혼합물(예컨대, 물, 식염수, 수성 텍스트로스 및 관련 당 용액), 알콜(예컨대, 에탄올, 이소프로판올 또는 헥사데실 알콜), 글리콜(예컨대, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜), 글리세롤 케탈(예컨대, 2,2-디메틸-1,1-디옥솔란-4-메탄올), 에테르(예컨대, 폴리(에틸렌 글리콜) 400), 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 지방산 글리세리드 또는 아세틸화 지방산 글리세리드일 수 있는 약학 담체와 함께 생리학적으로 허용가능한 희석제 중에서 본 화합물의 주사가능한 투여량으로,

약학적으로 허용가능한 계면활성제 (예컨대, 비누 또는 세제), 혼탁제 (예컨대, 페틴, 카르보머, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 또는 카복시메틸셀룰로스), 또는 유화제 및 기타 약학 어쥬번트를 첨가하거나 첨가하지 않고 비경구, 즉, 피하, 정맥내, 안내, 윤활막내, 근육내 또는 복막내 투여될 수 있다.

[1460] 본 발명의 비경구 제제에 사용될 수 있는 오일의 예로는 석유, 동물유, 식물유 또는 합성유, 예를 들어 땅콩유, 대두유, 참깨유, 면실유, 옥수수유, 올리브유, 바셀린 및 광유가 있다. 적합한 지방산으로는 올레산, 스테아르산, 이소스테아르산 및 미리스트산을 들 수 있다. 적합한 지방산 에스테르로는, 예를 들어 에틸 올레아이트 및 이소프로필 미리스테이트가 있다. 적합한 비누로는 지방산 알칼리 금속, 암모늄 및 트리에탄올아민 염을 들 수 있고, 적합한 세제로는 양이온성 세제, 예를 들어 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드, 알킬 피리디늄 할라이드 및 알킬아민 아세테이트; 음이온성 세제, 예를 들어 알킬, 아릴 및 올레핀 설포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르 및 모노글리세리드 설페이트, 및 설포숙시네이트; 비-이온성 세제, 예를 들어 지방 아민 옥시드, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리(옥시에틸렌-옥시프로필렌) 또는 에틸렌 옥시드 또는 프로필렌 옥시드 공중합체; 및 양쪽성 세제, 예를 들어 알킬-베타-아미노프로파오네이트 및 2-알킬이미다졸린 4급 암모늄 염; 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[1461] 본 발명의 비경구 조성물은 전형적으로 용액 중에 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 활성 성분을 함유할 것이다. 보존제 및 완충액이 또한 유리하게 사용될 수 있다. 주사 부위의 자극을 최소화하거나 없애기 위해서, 이러한 조성물은 바람직하게는 약 12 내지 약 17의 친수-친유성 평형 (HLB)을 갖는 비-이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 이러한 제제 중 계면활성제의 양은 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 범위이다. 계면활성제는 상기 HLB를 갖는 단일 성분일 수 있거나 또는 목적하는 HLB를 갖는 2 이상 성분의 혼합물일 수 있다.

[1462] 비경구 제제에 사용되는 계면활성제의 예로는 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르의 부류 (예를 들어, 소르비탄 모노올레아이트), 에틸렌 옥시드와 소수성 염기와의 고분자량 부가생성물, 프로필렌 옥시드와 프로필렌 글리콜의 축합에 의해 형성된 것들이 있다.

[1463] 약학 조성물은 주사가능한 멸균 수성 혼탁액제의 형태일 수 있다. 이러한 혼탁액제는 공지된 방법에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제, 예컨대 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐파롤리돈, 트래거캔스 검 및 아카시아 검; 천연 발생 포스파티드일 수 있는 분산제 또는 습윤제, 예컨대 레시틴, 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물 (예를 들어, 햅타데카-에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 유래의 부분 에스테르의 축합 생성물 (예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레아이트), 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물 유래의 부분 에스테르의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트)를 사용하여 제제화될 수 있다.

[1464] 주사가능한 멸균 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 주사가능한 멸균 액제 또는 혼탁액제일 수 있다. 사용될 수 있는 희석제 및 용매로는, 예를 들어 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액 및 등장성 글루코스 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상 용매 또는 혼탁 매질로 사용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극성 고정유를 사용할 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사가능한 제제에 사용될 수 있다.

[1465] 본 발명의 조성물은 또한 약물의 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이를 조성물은 상온에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체인 적합한 비-민감성 부형제와 약물을 혼합하여 제조될 수 있고, 따라서 이들은 직장 내에서 용해되어 약물을 방출할 것이다. 이러한 물질로는, 예를 들어 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

[1466] 본 발명의 방법에서 사용되는 또 다른 제제는 경피 전달 장치 ("패치")를 이용한다. 상기 경피 패치를 사용하여 제어된 양의 본 발명의 화합물을 연속 또는 불연속 주입할 수 있다. 약학 제제의 전달을 위한 경피 패치의 제작 및 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 본원에 참조로 포함되는, 1991년 6월 11일에 하여된 미국 특허 제5,023,252호 참조). 상기 패치는 약학 제제의 연속적, 맥동적 또는 주문형(on demand) 전달을 위해 제작될 수 있다.

[1467] 비경구 투여용 제어 방출 제제로는 당업계에 공지된 리포좀성 고분자 미세구 및 고분자 겔 제제를 들 수 있다.

[1468] 기계적 전달 장치를 통해 약학 조성물을 환자에게 투입하는 것이 바람직하거나 필요할 수 있다. 약학 제제를 전달하기 위한 기계적 전달 장치의 제작 및 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 약물을 뇌에 직접 투여하기 위한 직접 기술은 통상적으로 약물 전달 카테터를 환자의 혈관계에 배치하여 혈뇌장벽을 우회하는 것

을 포함한다. 약학 제제를 인체의 특정 해부학적 영역으로 수송하는 데 사용되는 이러한 한 이식가능한 전달 시스템이 1991년 4월 30일에 허여된 미국 특허 제5,011,472호에 기재되어 있다.

[1469] 본 발명의 조성물은 또한 다른 통상의 약학적으로 허용가능한 혼합 성분 (일반적으로, 담체 또는 희석제로 지정됨)을 필요하거나 원하는 경우에 함유할 수 있다. 적합한 투여 형태의 이러한 조성물을 제조하기 위한 통상의 절차를 이용할 수 있다. 이러한 성분 및 절차는 하기 참조문헌 (이들 각각은 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있는 것을 포함한다: 문헌 [Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311]; [Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349]; 및 [Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171].

[1470] 필요에 따라, 조성물을 그의 의도된 투여 경로에 대해 제제화하는 데 사용될 수 있는 통용되는 약학 성분으로는 하기의 것들을 들 수 있다:

[1471] 산성화제 (예로는 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 염산, 질산을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1472] 알칼리화제 (예로는 암모니아 용액, 탄산암모늄, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 수산화칼륨, 봉산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트롤아민을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1473] 흡수제 (예로는 분말 셀룰로스 및 활성 목탄을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1474] 에어졸 추진제 (예로는 이산화탄소, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ 및 CClF_3 을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1475] 공기 치환제 (예로는 질소 및 아르곤을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1476] 항진균 보존제 (예로는 벤조산, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 나트륨 벤조에이트를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1477] 항미생물 보존제 (예로는 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄, 벤질 알콜, 염화세틸피리디늄, 클로로부탄올, 폐놀, 폐닐에틸 알콜, 질산페닐수은 및 티메로살을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1478] 항산화제 (예로는 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 하이포아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 포름알데하이드 설풀실산나트륨, 메타중아황산나트륨을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1479] 결합 물질 (예로는 블록 중합체, 천연 및 합성 고무, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 실리콘, 폴리실록산 및 스티렌-부타디엔 공중합체를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1480] 완충제 (예로는 메타인산칼륨, 이인산칼륨, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨 무수물 및 시트르산나트륨 이수화물을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1481] 운반제 (예로는 아카시아 시럽, 방향족 시럽, 방향족 엘릭시르, 체리 시럽, 코코아 시럽, 오렌지 시럽, 시럽, 옥수수유, 광유, 땅콩유, 참깨유, 정균성 염화나트륨 주사액 및 주사용 정균수를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1482] 퀼레이트제 (예로는 에데트산이나트륨 및 에데트산을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1483] 착색제 (예로는 FD&C 레드 3번, FD&C 레드 20번, FD&C 엘로우 6번, FD&C 블루 2번, D&C 그린 5번, D&C 오렌지 5번, D&C 레드 8번, 카라멜 및 산화제2철 레드를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1484] 정화제 (예로는 벤토나이트를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1485] 유화제 (예로는 아카시아, 세토마크로골, 세틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 50 모노스테아레이트를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1486] 캡슐화제 (예로는 젤라틴 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

[1487] 향미제 (예로는 아니스 오일, 시나몬 오일, 코코아, 멘톨, 오렌지 오일, 페퍼민트 오일 및 바닐린을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

- [1488] 보습제 (예로는 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 소르비톨을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1489] 연화제(levigating agent) (예로는 광유 및 글리세린을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1490] 오일 (예로는 아라키스유, 광유, 올리브유, 땅콩유, 참깨유 및 식물유를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1491] 연고 베이스 (예로는 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜 연고, 바셀린, 친수성 바셀린, 백색 연고, 황색 연고 및 장미수 연고를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1492] 침투 증진제 (경피 전달) (예로는 모노하이드록시 또는 폴리하이드록시 알콜, 1가 또는 다가 알콜, 포화 또는 불포화 지방 알콜, 포화 또는 불포화 지방 에스테르, 포화 또는 불포화 디카복실산, 정유, 포스파티딜 유도체, 세팔린, 테르펜, 아미드, 에테르, 케톤 및 우레아를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1493] 가소제 (예로는 디에틸 프탈레이트 및 글리세롤을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1494] 용매 (예로는 에탄올, 옥수수유, 면실유, 글리세롤, 이소프로판올, 광유, 올레산, 땅콩유, 정제수, 주사용수, 주사용 멸균수 및 세척용 멸균수를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1495] 강화제 (예로는 세틸 알콜, 세틸 에스테르 왁스, 미세결정질 왁스, 파라핀, 스테아릴 알콜, 백색 왁스 및 황색 왁스를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1496] 좌제 베이스 (예로는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜 (혼합물)을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1497] 계면활성제 (예로는 염화벤잘코늄, 논옥시놀 10, 옥스옥시놀 9, 폴리소르베이트 80, 나트륨 라우릴 설레이트 및 소르비탄 모노-팔미테이트를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1498] 혼탁제 (예로는 아가, 벤토나이트, 카르보머, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록 시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카올린, 메틸셀룰로스, 트래거캔스 및 비검을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1499] 감미제 (예로는 아스파르탐, 텍스트로스, 글리세롤, 만니톨, 프로필렌 글리콜, 사카린 나트륨, 소르비톨 및 수크로스를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1500] 정제 항-접착제 (예로는 스테아르산마그네슘 및 활석을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1501] 정제 결합제 (예로는 아카시아, 알긴산, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 압축성 당, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 액체 글루코스, 메틸셀룰로스, 비-가교된 폴리비닐 피롤리돈 및 전호화 전분을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1502] 정제 및 캡슐 희석제 (예로는 이염기성 인산칼슘, 카올린, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 침전된 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨, 소르비톨 및 전분을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1503] 정제 코팅제 (예로는 액체 글루코스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀락을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1504] 정제 직접 압축 부형제 (예로는 이염기성 인산칼슘을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1505] 정제 붕해제 (예로는 알긴산, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴라크릴린 칼륨, 가교된 폴리비 닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1506] 정제 유동화제 (예로는 콜로이드성 실리카, 옥수수 전분 및 활석을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1507] 정제 윤활제 (예로는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 광유, 스테아르산 및 스테아르산아연을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1508] 정제/캡슐 오파퀀트(opaquant) (예로는 이산화티탄을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1509] 정제 연마제 (예로는 카르누바 왁스 및 백색 왁스를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1510] 증점제 (예로는 밀랍, 세틸 알콜 및 파라핀을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);
- [1511] 등장화제 (예로는 텍스트로스 및 염화나트륨을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음);

- [1512] 점증제 (예로는 알긴산, 벤토나이트, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 알긴산나트륨 및 트래거캔스를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음); 및
- [1513] 습윤제 (예로는 햅타데카에틸렌 옥시세탄올, 레시틴, 소르비톨 모노올레아이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레아이트 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않음).
- [1514] 본 발명에 따른 약학 조성물은 다음과 같이 예시될 수 있다:
- [1515] 멸균 IV 액체: 주사용 멸균수를 사용하여 본 발명의 목적 화합물의 용액 5 mg/mL를 제조할 수 있으며, 필요에 따라 pH를 조정한다. 투여를 위해 상기 용액을 멸균 5% 텍스트로스를 사용하여 1-2 mg/mL로 희석하고, 약 60분에 걸쳐 IV 주입으로 투여한다.
- [1516] IV 투여를 위해 동결건조된 산제: 멸균 제제를 (i) 동결건조된 분말로서 본 발명의 목적 화합물 100-1000 mg, (ii) 시트르산나트륨 32-327 mg/mL, 및 (iii) 텍스트란 40 300-3000 mg을 사용하여 제조할 수 있다. 상기 제제를 주사용 멸균 염수 또는 텍스트로스 5%를 사용하여 10 내지 20 mg/mL의 농도로 재구성하고, 추가로 염수 또는 텍스트로스 5%를 사용하여 0.2-0.4 mg/mL로 희석하고, 15-60분에 걸쳐 IV 볼루스 또는 IV 주입으로 투여한다.
- [1517] 근육내 혼탁액제: 근육내 주사를 위해 하기 액체 또는 혼탁액제를 제조할 수 있다.
- [1518] 본 발명의 수-불용성 목적 화합물 50 mg/mL
- [1519] 소듐 카복시메틸셀룰로스 5 mg/mL
- [1520] 트윈 80 4 mg/mL
- [1521] 염화나트륨 9 mg/mL
- [1522] 벤질 알콜 9 mg/mL
- [1523] 경질 켈 캡슐: 표준 2-피스 경질 젤라틴 캡슐 각각을 분말 활성 성분 100 mg, 락토스 150 mg, 셀룰로스 50 mg 및 스테아르산마그네슘 6 mg으로 충전하여 다수의 단위 캡슐을 제조한다.
- [1524] 연질 젤라틴 캡슐: 분해성 오일 (예컨대, 대두유, 면실유 또는 올리브유) 중 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 이를 양성 치환 펌프를 사용하여 용융 젤라틴으로 주입함으로써 활성 성분 100 mg을 함유한 연질 젤라틴 캡슐을 형성한다. 상기 캡슐을 세척하고, 건조한다. 활성 성분을 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린 및 소르비톨의 혼합물에 용해하여 수-흔화성 의약 믹스를 제조한다.
- [1525] 정제: 투여량 단위가 활성 성분 100 mg, 콜로이드성 이산화규소 0.2 mg, 스테아르산마그네슘 5 mg, 미세결정질 셀룰로스 275 mg, 전분 11 mg 및 락토스 98.8 mg이 되도록 다수의 정제를 통상의 절차에 따라 제조한다. 감칠맛 (palatability)을 증가시키고, 우미와 안정성을 개선시키거나 흡착을 자연시키기 위해서 적합한 수성 및 비-수성 코팅제를 도포할 수 있다.
- [1526] 속방형 정제/캡슐: 이들은 통상적이거나 신규한 방법으로 제조된 고체 경구 투여 형태이다. 이들 단위는 의약의 급속 용해 및 전달을 위해 물 없이 경구 투여된다. 당, 젤라틴, 펙틴 및 감미제와 같은 성분을 함유한 액체에서 활성 성분을 혼합한다. 이들 액체를 동결 건조 및 고상 추출 기술에 의해 고체 정제 또는 캐플릿으로 고체화한다. 약물 화합물을 점탄성 및 열탄성 당 및 중합체 또는 비등성 성분과 함께 압축하여 물이 필요하지 않은 속방형 다공성 매트릭스를 제조할 수 있다.
- [1527] **조합 요법**
- [1528] 본 발명에서 용어 "조합물"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되며, 고정 조합물, 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트로서 제공될 수 있다.
- [1529] 본 발명에서 "고정 조합물"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되며, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 1종의 단위 투여량으로 또는 단일 개체로 함께 존재하는 조합물로서 정의된다. "고정 조합물"의 한 예는 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 예컨대 제제에서 동시 투여를 위한 혼합물로서 존재하는 제약 조성물이다. "고정 조합물"의 또 다른 예는 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 혼합되지 않고 1종의 단위로 존재하는 제약 조합물이다.
- [1530] 본 발명에서 비-고정 조합물 또는 "부분들의 키트"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사

용되며, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 1종 초과의 단위로 존재하는 조합물로서 정의된다. 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트의 한 예는 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 개별적으로 존재하는 조합물이다. 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트의 성분은 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 공동으로 또는 시차를 두는 방식으로 투여될 수 있다.

[1531]

본 발명의 화합물은 단독 제약 작용제로, 또는 조합이 허용되지 않는 부작용을 유발하지 않는 경우에 1종 이상의 다른 제약 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 조합물에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 공지된 화학요법제 또는 항암제, 예를 들어 항파다증식제 또는 다른 적응증 작용제 등, 뿐만 아니라 이들의 혼합물 및 조합물과 조합될 수 있다. 다른 적응증 작용제는 항혈관신생제, 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물, DNA-삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소 억제제, 토포이소마라제 억제제, 생물학적 반응 조절제 또는 항호르몬을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1532]

용어 "(화학요법) 항암제"는 131I-chTNT, 아바렐릭스, 아비라테론, 아클라루비신, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미노글루테티미드, 암루비신, 암사크린, 아나스트로졸, 아르글라빈, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, 바실럭시맙, BAY 1000394, 벨로테칸, 벤다무스틴, 베바시주맙, 백사로텐, 비칼루타미드, 비산트렌, 블레오마이신, 보르테조맙, 부세렐린, 부술판, 카바지탁셀, 폴린산칼슘, 레보폴린산칼슘, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르모푸르, 카르무스틴, 카투막소맙, 셀레콕시브, 셀모류킨, 세툭시맙, 클로람부실, 클로르마디논, 클로르메틴, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드론산, 클로파라빈, 크리сан타스파제, 사이클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다르베포에틴 알파, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데가렐릭스, 데니류킨 디프티톡스, 데노수맙, 테슬로렐린, 디브로스피дум 클로라이드, 도세탁셀, 독시풀루리딘, 독소루비신, 독소루비신 + 에스트론, 에콜리주맙, 에드레콜로맙, 엘립티늄 아세테이트, 엘트롬보팍, 엔도스타틴, 에노시타빈, 에피루비신, 에피티오스타놀, 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 엡타플라틴, 에리불린, 예를로티닙, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 파드로졸, 필그라스팀, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루타미드, 포르메스탄, 포테무스틴, 풀베스트란트, 질산갈륨, 가니렐릭스, 게피티닙, 켐시타빈, 켐투주맙, 글루토심, 고세렐린, 히스타민 디히드로클로라이드, 히스트렐린, 히드록시카르바미드, I-125 종자, 이반드론산, 이브리투모맙 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 이미퀴모드, 임프로솔판, 인터페론 알파, 인터페론 베타, 인터페론 감마, 이필리무맙, 이리노테칸, 익사베필론, 란레오티드, 라파티닙, 레날리도미드, 레노그라스팀, 렌티난, 레트로졸, 류프로렐린, 레마미솔, 리수리드, 로바플라틴, 로무스틴, 로니다민, 마소프로콜, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 메피티오스탄, 메르캅토퓨린, 메토트렉세이트, 메톡살렌, 메틸 아미노레불리네이트, 메틸테스토스테론, 미파무르티드, 밀테포신, 미리플라틴, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토락톨, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 네다플라틴, 넬라라빈, 널로티닙, 널루타미드, 니모투주맙, 니무스틴, 니트라크린, 오파투무맙, 오프렐베킨, 옥살리플라틴, p53 유전자 요법, 파클리탁셀, 팔리페르민, 팔라듐-103 종자, 파미드론산, 파니투무맙, 파조파닙, 페가스파르가제, PEG-에포에틴 베타 (메톡시PEG-에포에틴 베타), 페그필그라스팀, 페그인터페론 알파-2b, 페메트렉세드, 펜타조신, 펜토스타틴, 페풀로마이신, 퍼포스파미드, 퍼시바닐, 퍼라루비신, 플레릭사포르, 플리카마이신, 폴리글루탐, 폴리에스트라디올 포스페이트, 폴리사카라이드-K, 포르피머 소듐, 프랄ات트렉세이트, 프레드니무스틴, 프로카르바진, 퀴나골리드, 라듐-223 클로라이드, 랄록시펜, 랄티트렉세드, 라니무스틴, 라족산, 레파메티닙, 레고라페닙, 리세드론산, 리툭시맙, 로미펩신, 로미프롤스팀, 사르그라모스팀, 시푸류셀-T, 시조페란, 소부족산, 소듐 글리시디아졸, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 탈라포르핀, 타미바로텐, 타목시펜, 타소네르민, 테세류킨, 테가푸르, 테가푸르 + 기메라실 + 오테라실, 테모포르핀, 테모졸로미드, 템시룰리무스, 테니포시드, 테스토스테론, 테트로포스민, 탈리도미드, 티오텐파, 티말파신, 티오구아닌, 토실리주맙, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라베테딘, 트라스투주맙, 트레오솔판, 트레티노인, 트릴로스탄, 트립토렐린, 트로포스파미드, 트립토판, 우베니멕스, 발루비신, 반데타닙, 바프레오티드, 베무라페닙, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈, 보리노스타트, 보로졸, 이트륨-90 유리 마이크로구체, 지노스타틴, 지노스타틴 스티말라머, 콜레드론산, 조루비신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1533]

본 발명의 화합물은 또한 단백질 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 암 또는 다른 혈관형성 장애를 치료하고 본 발명의 조성물과 조합하여 사용하기에 적합한 이같은 단백질 치료제로는 인터페론 (예를 들면, 인터페론 .알파., .베타., 또는 .감마.) 초작용성 모노클로날 항체, 투에빙겐, TRP-1 단백질 백신, 콜로스트리닌, 항-FAP 항체, YH-16, 켐투주마브, 인플릭시마브, 세툭시마브, 트라스투주마브, 데니류킨 디프티톡스, 리툭시마브, 티모신 알파 1, 베바시주마브, 메카세르민, 메카세르민 린파베이트, 오프렐베킨, 나탈리주마브, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, ErbB2-특이적 면역독소, SGN-35, MT-103, 린파베이트, AS-1402, B43-게니스테인, L-19 기반 방사면역치료제, AC-9301, NY-ESO-1 백신, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, 아비스큐민, MDX-

1307, Her-2 백신, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, 엔도스타틴, 볼로식시마브, 프로-1762, 렉사투무마브, SGN-40, 페르투주마브, EMD-273063, L19-IL-2 융합 단백질, PRX-321, CNT0-328, MDX-214, 티가포티드, CAT-3888, 라베투주마브, 알파-입자-방출 방사성 동위원소-연결된 린투주마브, EM-1421, 초급성 백신, 투코투주마브 셀모류킨, 갈럭시마브, HPV-16-E7, 자벨린 - 전립선 암, 자벨린 - 흑색종, NY-ESO-1 백신, EGF 백신, CYT-004-Me1QbG10, WT1 웹티드, 오레고보마브, 오파투무마브, 잘루투무마브, 신티레데킨 베수도톡스, WX-G250, 알부페론, 아플리베르셉트, 테노수마브, 백신, CTP-37, 에풍구마브, 또는 131I-chTNT-1/B를 예로 들 수 있으나 이들에만 한정되지는 않는다. 단백질 치료제로 유용한 모노클로날 항체로는 무로모맙-CD3, 암식시마브, 에드레콜로마브, 데클리주마브, 젠투주마브, 알렙투주마브, 이브리투모마브, 세툭시마브, 베비시주마브, 에팔리주마브, 아달리무마브, 오말리주마브, 무로모맙-CD3, 리툭시마브, 다클리주마브, 트라스투주마브, 팔리비주마브, 바실릭시마브 및 인플릭시마브를 예로 들 수 있으나 이들에만 한정되지는 않는다.

[1534] 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물은 임의로 하나 이상의 하기 성분들과 조합하여 투여될 수 있다: ARRY-162, ARRY-300, ARRY-704, AS-703026, AZD-5363, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, BYL-719, CAL-101, CC-223, CH-5132799, 데포롤리무스, E-6201, 엔자스타우린, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2126458, GSK-2141795, MK-2206, 노볼리무스, OSI-027, 페리포신, PF-04691502, PF-05212384, PX-866, 라파마이신, RG-7167, RO-4987655, RO-5126766, 셀루메티니브, TAK-733, 트라메티니브, 트리시리빈, UCN-01, WX-554, XL-147, XL-765, 조타롤리무스, ZSTK-474.

[1535] 일반적으로, 세포독성제 및/또는 세포증식억제제를 본 발명의 화합물 또는 조성물과 조합하여 사용하는 것은

[1536] (1) 어느 한 작용제를 단독으로 투여하는 것과 비교하여 종양의 성장을 감소시키거나 심지어 종양을 제거하는데 우수한 효능을 산출하고,

[1537] (2) 투여되는 화학치료제의 보다 적은 양의 투여를 제공하고,

[1538] (3) 단일 작용제 화학요법 및 특정의 다른 조합 요법에 의해 관찰되는 것보다 더 적은 유해 약리학적 합병증을 갖는, 환자에서 우수한 내약성을 보이는 화학요법 치료를 제공하고,

[1539] (4) 포유동물, 특히 인간에서 보다 광범위한 스펙트럼의 다양한 암 유형의 치료를 제공하고,

[1540] (5) 치료된 환자에게 보다 높은 반응률을 제공하고,

[1541] (6) 표준 화학요법 치료과 비교하여 치료된 환자에게 보다 연장된 생존 기간을 제공하고,

[1542] (7) 보다 긴 종양 진행 시간을 제공하고/거나;

[1543] (8) 다른 항암제 조합물이 길항작용 효과를 생성하는 공지된 경우와 비교하여, 적어도 단독으로 사용된 작용제 만큼 우수한 효능 및 내약성 결과를 산출할 것이다.

세포의 방사선 감작화 방법

[1545] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 세포를 방사선에 감작시키는데 사용될 수 있다. 즉, 세포를 방사선 처리전에 본 발명의 화합물로 처리하게 되면 세포가 본 발명의 화합물로 어떠한 처리를 받지 않은 경우보다 더 세포를 DNA 손상 및 세포사에 더욱 감수성으로 되게 할 수 있다. 일 측면으로, 세포는 적어도 하나의 본 발명의 화합물로 처리된다.

[1546] 따라서, 본 발명은 또한 세포를 통상적인 방사선 치료제와 조합하여 하나 이상의 본 발명의 화합물에 투여하여 세포를 사멸하는 방법을 제공한다.

[1547] 본 발명은 또한 세포 처리전에 상기 세포를 하나 이상의 본 발명의 화합물로 처리하여 세포사를 야기하거나 유도하여, 세포를 세포사에 더욱 감수성이 되도록 하는 방법을 제공한다. 일 측면으로, 세포를 하나 이상의 본 발명의 화합물로 처리한 후, 정상 세포의 기능을 억제하거나, 세포를 사멸하기 위해, 세포를 적어도 하나의 화합물, 또는 적어도 한 방법, 또는 이들의 조합으로 처리하여 DNA 손상을 야기시킨다.

[1548] 일 구체예에 있어서, 세포를 적어도 하나의 DNA 손상제로 처리하여 세포를 사멸시킨다. 즉, 세포를 하나 이상의 본 발명의 화합물로 처리하여 세포를 세포사에 민감화시킨 후, 세포를 적어도 하나의 DNA 손상제로 처리하여 세포를 사멸시킨다. 본 발명에 유용한 DNA 손상제는 화학요법제 (예를 들면, 시스플라티늄), 이온화 방사선 (X-선, 자외선), 발암제 및 돌연변이 유발제를 예로 들 수 있으나 이들에만 한정되지는 않는다.

[1549] 다른 구체예에서, 세포를 DNA 손상을 야기하거나 유도하기 위한 적어도 한 방법으로 처리하여 세포를 사멸시킨

다. 이러한 방법으로는 경로가 활성화되는 경우 DNA 손상이 이어지는 세포 신호전달 경로의 활성화, 경로가 억제되는 경우 DNA 손상이 이어지는 세포 신호전달 경로의 억제, 및 변화로 DNA 손상이 이어지는 세포에서 생화학적 변화 유도를 예로 들 수 있으나 이들에만 한정되지는 않는다. 비한정적인 예로서, 세포내 DNA 복구 경로를 억제하여 DNA 손상 복구를 방지함으로써 세포내에 DNA 손상의 이상 축적을 가져올 수 있다.

[1550] 본 발명의 일 측면으로, 본 발명의 화합물은 방사선 또는 다른 세포내 DNA 손상 유도전에 세포에 투여된다. 본 발명의 다른 측면으로, 본 발명의 화합물은 방사선 또는 다른 세포내 DNA 손상 유도와 함께 세포에 투여된다. 본 발명의 또 다른 측면으로, 본 발명의 화합물은 방사선 또는 다른 세포내 DNA 손상 유도 개시후 즉시 세포에 투여된다.

[1551] 다른 측면으로, 세포는 시험관내이다. 다른 구체예로, 세포는 생체내이다.

[1552] 상기에서 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 놀랍게도, 방추체형성요주의점(spindle assembly checkpoint)을 효과적으로 억제할 수 있으며, 따라서 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포 염증 반응, 또는 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포 염증 반응을 수반하는 질환, 특히 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포 염증 반응이 방추체형성요주의점의 억제에 영향을 받는 질환, 예를 들면, 혈액학적 종양, 고형 종양, 및/또는 그의 전이, 예를 들면 백혈병 및 골수형성이상 증후군, 악성 림프종, 뇌종양과 뇌전이를 포함한 두경부 종양, 비소세포 및 소세포 폐종양을 포함한 가슴 종양, 위장 종양, 내분비 종양, 유방 및 기타 부인과 종양, 신장, 방광 및 전립선 종양을 포함한 비뇨기과 종양, 피부 종양, 및 육종, 및/또는 그의 전이 등을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[1553] 따라서, 다른 측면에 따라, 본 발명은 상기에 언급한 바와 같은 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기술되고 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 특히 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[1554] 따라서, 본 발명의 또 다른 특정한 측면은 질환의 예방 또는 치료를 위한, 상기 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 또는 염, 특히 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 혼합물의 용도이다.

[1555] 따라서, 본 발명의 또 다른 특정한 측면은 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물을 제조하기 위한, 상기 기재된 화학식 (I)의 화합물의 용도이다.

[1556] 상기 두 단락에서 가리키는 질환은 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포 염증 반응, 또는 제어되지 않는 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포 염증 반응을 수반하는 질환, 예를 들면 혈액학적 종양, 고형 종양, 및/또는 그의 전이, 예를 들면 백혈병 및 골수형성이상 증후군, 악성 림프종, 뇌종양과 뇌전이를 포함하는 두경부 종양, 비소세포 및 소세포 폐종양을 포함하는 가슴 종양, 위장 종양, 내분비 종양, 유방 및 기타 부인과 종양, 신장, 방광 및 전립선 종양을 포함하는 비뇨기과 종양, 피부 종양, 및 육종, 및/또는 그의 전이 등의 질환이다.

[1557] 본 발명의 문맥, 특히 "부적절한 세포 면역 반응, 또는 부적절한 세포 염증 반응"에서 용어 "부적절한"은 바람직하게는 정상보다 덜하거나 더 크고, 상기 질환의 병적 측면을 수반하거나, 이에 관여하거나, 또는 이로 이어지는 반응의 의미로 이해하면 된다.

[1558] 바람직하게는, 용도는 질환의 치료 또는 예방에서의 용도이고, 여기에서 질환은 혈액학적 종양, 고형 종양 및/또는 그의 전이이다.

과증식성 장애의 치료 방법

[1560] 본 발명은 본 발명의 화합물 및 그의 조성물을 사용하여 포유동물의 과증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 화합물을 사용하여 세포 증식 및/또는 세포 분열을 억제, 차단, 축소, 감소 등을 시킬 수 있고/있거나 아폽토시스를 일으킬 수 있다. 상기 방법은 장애를 치료하기에 효과적인 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 다형체, 대사산물, 수화물, 용매화물 또는 에스테르 등을 인간을 비롯한 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함한다. 과증식성 장애로는, 이들로 한정되지는 않지만, 예를 들어 건선, 켈로이드, 피부에 영향을 미치는 기타 증식증, 양성 전립선비대증 (BPH), 고형 종양, 예컨대 유방암, 기도암, 뇌암, 생식기관암, 소화관암, 요로암, 안암, 간암, 피부암, 두경부암, 갑상선암, 부갑상선암 및 이들의 원위 전이를 들 수 있다. 이들 장애는 또한 림프종, 육종 및 백혈병을 포함한다.

- [1561] 유방암의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 침윤성 유관 암종, 침윤성 소엽 암종, 유관 상피내 암종 및 소엽 상피내 암종을 들 수 있다.
- [1562] 기도암의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 소세포 폐 암종 및 비-소세포 폐 암종 뿐만 아니라, 기관지 선종 및 흉막폐장 모세포종을 들 수 있다.
- [1563] 뇌암의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 뇌간 및 시상하부 신경아교종, 소뇌 및 대뇌 성상세포종, 수모세포 종, 뇌실막세포종, 역행성 성상세포종, 미만성 성상세포종, 교모세포종, 회소돌기아교세포종, 이차 다형성 교모 세포종 뿐만 아니라, 신경외배엽 및 송파체 종양을 들 수 있다.
- [1564] 남성 생식기관의 종양으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 전립선암 및 고환암을 들 수 있다. 여성 생식기관의 종양으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 질암 및 외음부암 뿐만 아니라, 자궁의 육종을 들 수 있다.
- [1565] 소화관의 종양으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 항문암, 결장암, 직장결장암, 식도암, 담낭암, 위암, 췌장암, 직장암, 소장암 및 타액선암을 들 수 있다.
- [1566] 요로의 종양으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 방광암, 음경암, 신장암, 신우암, 요관암, 요도암 및 인간 신유 두암을 들 수 있다.
- [1567] 안암으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안내 흑색종 및 망막모세포종을 들 수 있다.
- [1568] 간암의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 간세포 암종 (섬유충판성 변형이 있거나 없는 간세포 암종), 담관암 종 (간내 담관암종) 및 혼합 간세포 담관암종을 들 수 있다.
- [1569] 피부암으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 편평세포 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈 세포 피부암 및 비-흑색종 피부암을 들 수 있다.
- [1570] 두경부암으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 후두, 하인두, 비인두, 구인두 암, 구순 및 구강 암, 및 편평세포 암종을 들 수 있다.
- [1571] 림프종으로는, 이들로 한정되지는 않지만, AIDS-관련 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 베킷 림프종, 호지킨병 및 중추신경계의 림프종을 들 수 있다.
- [1572] 육종으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 연조직의 육종, 골육종, 악성 섬유 조직구종, 림프육종 및 횡문근육종을 들 수 있다.
- [1573] 백혈병으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 모발상세포 백혈병을 들 수 있다.
- [1574] 이들 장애는 인간에서 잘 특성화되어 왔을 뿐만 아니라, 다른 포유동물에서도 유사한 병인을 가지고 존재하며, 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [1575] 본원 전반에 걸쳐 언급된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는, 통상적으로 사용되며, 예를 들어 질환 또는 장애, 예컨대 암종 등의 상태와 싸우고, 이를 완화, 감소, 경감, 개선시키려는 목적을 위한 대상의 관리 또는 보호이다.
- [1576] **혈관형성 장애의 치료 방법**
- [1577] 또한, 본 발명은 과다 및/또는 비정상적 혈관형성과 관련된 장애 및 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [1578] 혈관형성의 부적합 및 이소성 발현은 유기체에 해로울 수 있다. 다수의 병리 상태는 불필요한 혈관의 성장과 관련된다. 이들의 예로는 당뇨망막병증, 허혈성 망막-정맥 폐쇄 및 미숙아망막증 (문헌 [Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480], [Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638]), 노인성 황반변성 (AMD; 문헌 [Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855] 참조), 신생혈관 녹내장, 건선, 수정체후섬유증식증, 혈관섬유종, 염증, 류마티스관절염 (RA), 재협착, 스텐트내 재협착, 혈관 이식편 재협착 등을 들 수 있다. 또한, 암성 및 신생물성 조직과 관련된 증가된 혈액 공급이 종양 성장을 촉진하여 급속한 종양 확장 및 전이를 유발한다. 게다가, 종양내 신규 혈관 및 림프관의 성장은 변절(renegade) 세포에 대한 탈출 경로를 제공하여 암의 전이를 촉진하고, 결과적으로 암을 확산시킨다. 따라서, 본 발명의 화합물을 사용하여, 예를 들어 혈관형성을 억제 및/또는 감소시키고; 내피세포 증식 또는 혈관형성과 관련된 기타 유형들을 억제, 차단, 축소, 감소 등을 시키고; 또한 이러한 세포 유형의 세포 사멸 또는 아폽토시스를 유발함으로써 상술한 혈관형성 장애 중 임의

의 것을 치료 및/또는 예방할 수 있다.

용량 및 투여

[1579] 과증식성 장애 및 혈관형성 장애의 치료에 유용한 화합물을 평가하는 것으로 공지된 표준 실험실 기술에 기초하여, 포유동물에서 상기 확인된 상태의 치료 측정에 대한 표준 독성 시험 및 표준 약리학적 분석에 의해, 그리고 이를 결과와 이러한 상태를 치료하는데 사용되는 공지된 약물의 결과와의 비교에 의해, 각각의 목적하는 징후를 치료하는데 유효한 본 발명의 화합물의 용량을 용이하게 결정할 수 있다. 이들 상태 중 하나의 치료에서 투여될 활성 성분의 양은 특정 화합물 및 사용된 투여 단위, 투여 방식, 치료 기간, 치료할 환자의 연령 및 성별, 및 치료할 상태의 특성 및 정도와 같은 고려 사항에 따라 광범위하게 변할 수 있다.

[1580] 투여되는 활성 성분의 총량은 일반적으로 체중 1 kg당 1일 약 0.001 mg 내지 약 200 mg, 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg일 것이다. 임상적으로 유용한 투여 계획은 1일 1 내지 3회 투여에서 4주마다 1회 투여까지의 범위일 것이다. 또한, 환자에게 특정 기간 동안 약물을 투여하지 않는 "휴약기(drug holiday)"는 약리 효과와 내성 사이의 전체적인 균형에 이로울 수 있다. 단위 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 1500 mg의 활성 성분을 함유할 수 있고, 1일 1회 이상 또는 1일 1회 미만 투여될 수 있다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구 주사를 비롯한 주사, 및 주입 기술을 이용한 투여에 대한 평균 1일 투여량은 바람직하게는 총 체중 1 kg당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 평균 1일 직장 투여 요법은 바람직하게는 총 체중 1 kg당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 평균 1일 질 투여 요법은 바람직하게는 총 체중 1 kg당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 평균 1일 국소 투여 요법은 바람직하게는 1일 1회 내지 4회 투여되는 0.1 내지 200 mg일 것이다. 경피 농도는 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg의 1일 투여량을 유지하는데 요구되는 정도일 것이다. 평균 1일 흡입 투여 요법은 바람직하게는 총 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg일 것이다.

[1581] 각 환자에 대한 특정한 초기 및 계속 투여 요법은 물론 주치의인 진단자에 의해 결정된 상태의 특성 및 중증도, 사용된 특정 화합물의 활성, 환자의 연령 및 일반적인 상태, 투여 시간, 투여 경로, 약물 배출 속도, 약물 조합 등에 따라 다양할 것이다. 본 발명의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르 또는 조성물의 목적하는 치료 방식 및 투여 횟수는 통상적인 치료 시험을 이용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다.

[1582] 바람직하게는, 상기 방법의 질환은 혈액학적 종양, 고형 종양 및/또는 그의 전이이다.

[1583] 본 발명의 화합물은 특히 종양 성장의 사전 처리를 하거나 하지 않고, 특히 모든 증상 및 단계의 고형 종양에서의 종양 성장 및 전이를 치료 및 방지, 즉 예방하는 데에 사용될 수 있다.

[1584] 특정 약리 또는 약제학적 성질의 시험 방법은 당업자들에게 잘 알려져 있다.

[1585] 본원에 기술된 실시예 검정 실험은 본 발명을 설명하기 위해 제공된 것이며, 본 발명은 주어진 실시예로만 한정되지 않는다.

생물학적 분석

[1586] 실시예들을 선택한 생물학적 분석으로 1회 이상 시험하였다. 복수회 시험하는 경우, 데이터는 평균값 또는 중간값이며, 여기에서

- 산술 평균값으로도 칭해지는 평균값은 얻은 값의 합을 시험횟수로 나눈 것을 나타내고,

- 중간값은 오름차순 또는 내림차순으로 정렬하였을 때 값의 그룹의 중앙 수치이다. 데이터 세트에서 값의 수치가 홀수이면 중간이 중앙값이다. 데이터 세트에서 값의 수치가 짝수이면 중간은 두 중앙값의 산술평균이다.

[1587] 실시예들은 1회 이상 합성되었다. 복수회 합성된 경우, 생물학적 분석으로부터의 데이터는 하나 이상의 합성 배치 시험으로부터 얻은 평균값 또는 중간값을 나타낸다.

돌연변이 IDH1 R132H의 생화학 분석

[1588] mIDH1은 알파-케토글루타레이트 (α -KG)의 (2R)-2-하이드록시글루타레이트 (2-HG)로의 NADPH-의존성 환원을 촉매한다. 발광 판독으로 NADPH 소비를 측정하였다.

[1589] 생화학 반응은 384-웰 플레이트에서 41 μ L의 반응 부피 및 다음 분석 완충액 조건으로 32 °C에서 수행하였다: 50 mM 트리스 pH 7.5, 100 mM NaCl, 20 mM MgCl₂, 0.05% BSA, 0.01% Br i j, 1 μ M NADPH, 및 250 μ M α -KG. IDH1 R132H 효소를 1.5 nM의 최종 농도로 사용하였다. 시험 화합물은 0.002 내지 10 μ M의 농도 범위에서 사용하였다. 최종 DMSO 농도는 2.4%이었다.

[1595] 반응을 30 분간 인큐베이션하고, 검출 믹스 ($0.75 \mu\text{g}/\text{mL}$ 루시페라제, $0.02 \text{ U}/\text{mL}$ 옥시도리덕타아제, $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ FMN, $2 \mu\text{L}/\text{mL}$ 테칸알/에탄올, 50 mM 트리스 pH 7.5, 0.5% 글리세린, 0.01% Tween-20, 0.05% BSA) $40 \mu\text{L}$ 를 첨가하였다. 발광 판독기로 발광을 측정하였다 (10 초 측정 시간, 1 초 통합 기간, 30% 감도). 발광 감소는 mIDH1 활성에 비례한다. 상대 발광 대 억제제 농도의 플롯으로부터 보간법에 의해 IC₅₀ 값을 결정하였다.

표 15

표 15:

돌연변이 IDH1 R132H 생화학 분석에서 선정 실시예들의 IC₅₀ 값

실시예	돌연변이 IDH1 R132H IC ₅₀ [μM]
2-8	0.41
2-9	0.02
2-110	0.46
2-111	0.04
2-111-1	0.08
2-111-2	0.38
2-112	> 10
2-113	0.08
2-114	0.30
2-114-1	1.73
2-114-2	0.29
2-115	0.28
2-115-1	2.40
2-115-2	0.47
2-116	0.18
2-116-1	0.29
2-116-2	0.08
2-117	0.07
2-117-1	0.18
2-117-2	0.02
2-118	0.02
2-118-1	0.14
2-118-2	0.02

[1596]

실시예	돌연변이 IDH1 R132H IC ₅₀ [μM]
2-119	0.04
2-119-1	0.13
2-119-2	0.01
2-120	0.15
2-121	0.14
2-122	0.08
2-123	0.01
2-123-1	0.01
2-123-2	0.15
2-124	0.02
2-125	0.13
2-127	0.21
2-128	0.37
2-128-1	0.80
2-128-2	0.30
2-129	0.10
2-130	0.42
2-131	0.20
2-132	0.07
2-132-1	0.30
2-132-2	0.05
2-133	0.02
2-133-1	0.14
2-133-2	0.01
2-134	0.25
2-135	0.11
2-135-1	0.60

[1597]

실시예	돌연변이 IDH1 R132H IC ₅₀ [μM]
2-135-2	0.04
2-138	> 10
2-138-1	> 10
2-138-2	3.7
2-158	0.05
2-158-1	0.44
2-158-2	0.08
2-159	0.15
2-159-1	0.70
2-159-2	0.18
2-160	0.05
2-160-1	0.20
2-160-2	0.03
2-161	0.08
2-161-1	0.75
2-161-2	0.08
2-162	0.005
2-162-1	0.01
2-162-2	0.009
2-163	0.02
2-163-1	0.06
2-163-2	0.02
2-164	0.02
2-164-1	0.01
2-164-2	0.01
2-165	0.03
2-165-1	0.08

[1598]

실시예	돌연변이 IDH1 R132H IC ₅₀ [μM]
2-165-2	0.07
2-166	0.06
2-166-1	0.26
2-166-2	0.05
2-167	0.04
2-167-1	0.17
2-167-2	0.03
2-168	0.10
2-168-1	0.95
2-168-2	0.06
2-169	0.01
2-169-1	0.02
2-169-2	0.01
2-170	0.008
2-170-1	0.02
2-170-2	0.009
2-171	0.02
2-171-1	0.04
2-171-2	0.009
2-172	0.50
2-172-1	1.6
2-172-2	0.50
2-173	0.17
2-173-1	1.1
2-173-2	0.10
2-174	0.06
2-174-1	0.14

[1599]

실시예	돌연변이 IDH1 R132H IC ₅₀ [μM]
2-174-2	0.06
2-175	0.02
2-175-1	0.07
2-175-2	0.009
2-176	0.17
2-176-1	0.60
2-176-2	0.09
2-177	0.03
2-177-1	0.10
2-177-2	0.02
2-178	0.50
2-179	> 10
2-180	> 10
2-181	3.0
2-182	2.0
2-183	0.70
2-184	4.1
2-185	1.6
2-186	10
2-187	4.1
2-188	4.0
2-189	7.1
2-190	10
2-191	2.5
2-192	5.8
2-193	10
2-194	> 10

[1600]

실시예	돌연변이 IDH1 R132H IC ₅₀ [μM]
2-195	0.10
2-196	0.09
2-197	0.03
2-198	0.07
2-198-1	0.48
2-198-2	0.03
2-199	0.23
2-199-1	0.62
2-199-2	0.17
2-200	0.20
2-200-1	0.42
2-200-2	0.08
2-201	0.18
2-202	0.06
2-203	0.02
2-204	0.05
2-205	0.07
2-205-1	0.38
2-205-2	0.05
2-206	0.03
2-206-1	0.13
2-206-2	0.05
2-207	0.04
2-208	1.7
2-208-1	3.5
2-208-2	0.70
2-209	1.9

[1601]

실시예	돌연변이 IDH1 R132H IC ₅₀ [μM]
2-209-1	7.0
2-209-2	1.5
2-210	0.90
2-210-1	10
2-210-2	0.49
2-211	0.43
2-212	0.09
2-213	0.03
2-213-1	0.06
2-213-2	0.01
2-214	0.12
2-214-1	0.40
2-214-2	0.03
2-215	0.04
2-215-1	0.18
2-215-2	0.02
2-216	0.25
2-217	0.50
2-218	0.60
2-219	0.24
2-219-1	1.4
2-219-2	0.22
2-220	1.7
2-220-1	2.6
2-220-2	0.70
2-221	0.85
2-221-1	1.9

[1602]

실시예	돌연변이 IDH1 R132H IC ₅₀ [μM]
2-221-2	0.73
2-222	0.02
2-223	0.04
2-224	0.03
2-225	0.03
2-225-1	0.60
2-225-2	0.05
2-226	0.13
2-226-1	1.2
2-226-2	0.22
2-227	0.04
2-228	0.08
2-229	0.03
2-230	0.06
2-230-1	0.58
2-230-2	0.03
2-231	0.02
2-231-1	0.19
2-231-2	0.02
2-232	0.02
2-233	0.05
2-233-1	0.63
2-233-2	0.02
2-234	0.30
2-234-1	3.3
2-234-2	0.35
2-235	0.03

[1603]

실시예	돌연변이 IDH1 R132H IC ₅₀ [μM]
2-236	0.03
2-236-1	0.10
2-236-2	0.01
2-237	0.03
2-237-1	0.04
2-237-2	0.009
2-238	0.12
2-238-1	0.25
2-238-2	0.06
2-239	0.02
2-240	0.02
2-241	0.04
2-242	0.08
2-243	0.20
2-244	0.02
2-245	0.03
2-246-1	0.19
2-246-2	0.01
2-247-1	0.06
2-247-2	0.008
2-248-1	0.35
2-248-2	0.07
2-249-1	0.15
2-249-2	0.02
2-250-1	1.2
2-250-2	0.28
2-251-1	0.60

[1604]

실시예	돌연변이 IDH1 R132H IC ₅₀ [μM]
2-251-2	0.05
2-254	0.02
2-255	0.02
2-256	0.31
2-256-1	0.80
2-256-2	0.50
2-257	0.60
2-257-1	2.0
2-257-2	0.40

[1605]

돌연변이 IDH1 세포 분석

[1606]

(2R)-2-하이드록시글루타레이트 (2HG)의 수준을 돌연변이 이소시트레이트 탈수소효소 (mIDH) 단백질을 과발현하는 세포주의 매질에서 측정하였다. mIDH 는 알파-케토글루타레이트의 2-HG로의 NADPH-의존성 환원을 촉매화한다. 세포 (LN229 R132H, Mohrenz et al., Apoptosis (2013) 18:1416-1425)를 10% FCS를 함유하는 DMEM에서 증식시켰다. 이들을 트립신에 의해 수거하고 96-웰 플레이트에 시팅하였다. 세포를 5% CO₂ 하에 37 °C에서 밤새 배양하였다. 다음날 시험 화합물을 각 세포 웰에 첨가하였다. DMSO의 최종 농도는 0.1%이고, DMSO 대조군이 포함되었다. 이어 플레이트를 24 시간동안 인큐베이터에 두었다.

[1607]

2-HG를 발스 (Balss) 등에 의한 문헌(Acta Neuropathol (2012) 124: 883-891)에 따라 측정하였다. 간단히 요약하면, HC1O₄를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 원심분리하였다. 분취량을 제거하고, 하이드록시글루타레이트 탈수소효소 (HGDH), 디아포라제, NAD⁺, 및 레사주린과 함께 배양하였다. 레사주린의 레소루핀으로의 전환이 Ex 540 nm Em 600 nm에서 형광 분광법으로 검출되었다. 형광 증가는 2-HG 생산량에 비례한다. 상대 발광 대 억제제 농도의 플롯으로부터 보간법에 의해 IC₅₀ 값을 결정하였다.

표 16

표 16:

돌연변이 IDH1 세포 분석에서 선정 실시예들의 IC₅₀ 값

실시예	돌연변이 IDH1 IC ₅₀ [μM]
2-9	0.32
2-111	0.06
2-111-1	0.15
2-111-2	0.50
2-113	0.22
2-114	0.30
2-114-2	0.21
2-115	0.20
2-116	0.62
2-117	0.35
2-118	0.17
2-118-1	0.80
2-118-2	0.08
2-119	0.07
2-120	3.5
2-121	1.0
2-122	3.0
2-123	0.6
2-123-1	0.3
2-124	3.0
2-125	> 10
2-132-2	0.22
2-133	0.12
2-135-2	0.17
2-138-2	6.0

[1609]

실시예	돌연변이 IDH1 IC ₅₀ [μM]
2-158	0.04
2-158-1	0.21
2-158-2	0.12
2-159	0.10
2-159-2	0.20
2-160	0.10
2-160-1	0.43
2-160-2	0.06
2-161	0.16
2-161-2	0.06
2-162-1	0.26
2-162-2	0.03
2-163	0.10
2-163-1	2.0
2-163-2	0.18
2-164	0.01
2-164-1	0.26
2-164-2	0.02
2-165	0.03
2-166	0.04
2-166-1	0.20
2-166-2	0.05
2-167	0.08
2-167-1	0.70
2-167-2	0.04
2-168	0.10
2-168-2	0.05

[1610]

실시예	돌연변이 IDH1 IC ₅₀ [μM]
2-169	0.02
2-169-1	0.12
2-169-2	0.03
2-170	0.01
2-170-1	0.19
2-170-2	0.01
2-171	0.05
2-171-1	0.70
2-171-2	0.08
2-173	0.09
2-173-2	0.04
2-174	0.40
2-175	0.08
2-175-1	0.43
2-175-2	0.06
2-176	0.48
2-176-2	0.12
2-177	0.10
2-177-1	1.7
2-177-2	0.19
2-195	2.0
2-196	0.65
2-197	0.70
2-198	1.3
2-198-1	4.8
2-198-2	0.6
2-199	2.8

[1611]

실시예	돌연변이 IDH1 IC ₅₀ [μM]
2-199-2	2.5
2-200	2.1
2-200-2	3.8
2-201	0.08
2-202	0.70
2-203	0.40
2-204	1.3
2-205	0.70
2-206	1.0
2-206-1	1.9
2-206-2	0.13
2-207	0.80
2-207-1	0.95
2-207-2	0.12
2-212	0.05
2-213	0.06
2-214	0.43
2-215	0.12
2-215-1	0.68
2-215-2	0.15
2-216	1.3
2-219	1.8
2-222	0.18
2-223	1.2
2-224	0.65
2-225	0.18
2-225-2	0.30

[1612]

실시예	돌연변이 IDH1 IC ₅₀ [μM]
2-226	0.48
2-226-2	0.95
2-227	0.48
2-228	0.18
2-229	0.19
2-230	0.85
2-230-2	0.32
2-231	0.18
2-231-1	0.42
2-231-2	0.05
2-232	0.03
2-233	0.40
2-233-2	0.11
2-234	0.85
2-235	0.30
2-236	0.50
2-236-1	1.7
2-237	0.18
2-237-1	0.38
2-237-2	0.05
2-238	1.5
2-238-1	2.1
2-238-2	0.23
2-239	0.16
2-240	0.09
2-241	0.32
2-242	1.8

[1613]

실시예	돌연변이 IDH1 IC ₅₀ [μM]
2-243	2.2
2-244	0.12
2-245	0.38
2-254	0.28
2-255	0.06

[1614]