



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년07월31일  
(11) 등록번호 10-1170184  
(24) 등록일자 2012년07월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 235/08 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2006-7005825  
(22) 출원일자(국제) 2004년09월24일  
심사청구일자 2009년09월24일  
(85) 번역문제출일자 2006년03월24일  
(65) 공개번호 10-2007-0001052  
(43) 공개일자 2007년01월03일  
(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/004124  
(87) 국제공개번호 WO 2005/030732  
국제공개일자 2005년04월07일  
(30) 우선권주장  
0302573-1 2003년09월26일 스웨덴(SE)  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020020063629 A\*  
W02002085866 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제  
(72) 발명자  
리우, 지평  
캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡 세인트 라우렌트  
프레드릭-벤팅7171 아스트라제네카 알 앤드 디 몬  
트리올  
페이지, 다니엘  
캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡 세인트 라우렌트  
프레드릭-벤팅7171 아스트라제네카 알 앤드 디 몬  
트리올  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 9 항

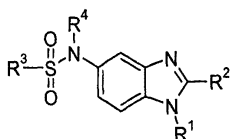
심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 벤즈이미다졸 유도체, 그를 포함하는 조성물, 및 그의 제조방법 및 그의 용도

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 상기 화합물을 포함하는 염 및 제약 조성물이 제조된다. 이들은 치료, 특히 통증 관리에 유용하다.

<화학식 I>



상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 본원에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

**발폴, 크리스토퍼**

캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡 세인트 라우렌트  
프레드릭-벤팅7171 아스트라제네카 알 앤드 디 몬  
트리올

**양, 후아**

캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡 세인트 라우렌트  
프레드릭-벤팅7171 아스트라제네카 알 앤드 디 몬  
트리올

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

$R^1$ 은 시클로헥실메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로부틸메틸, 시클로프로필메틸, 4,4-디플루오로시클로헥산메틸, 시클로헥실에틸, 시클로펜틸에틸, 테트라히드로피라닐메틸, 테트라히드로푸라닐메틸, 1-피페리디닐에틸 및 N-메틸-2-피페리디닐-메틸로부터 선택되고,

$R^2$ 는 t-부틸, n-부틸, 2-메틸-2-부틸, 이소펜틸, 2-메톡시-2-프로필, 2-히드록시-프로필, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-시클로프로필-에틸, 1-메틸-프로필, 1,1-디메틸-프로필, 1,1-디메틸-3-부텐-1-일, 에틸 및 2-프로필로부터 선택되고,

$R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로젠, 아미노 및  $C_{1-6}$ 알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되는 -H,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,

$C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬,  $R^8-N(R^9)-Z$ ,  $R^8-N(R^9)-OR^9$  및  $R^8-O-Z$ 로부터 선택되고,

각각의  $R^8$  및  $R^9$ 는 -H,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 및  $R^8$  및  $R^9$ 로부터 선택되는 또다른 2가의 기와 함께 고리의 일부분을 형성하는 2가의  $C_{1-6}$ 기로부터 독립적으로 선택되며, 상기  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-6}$ 알킬 또는 2가의  $C_{1-6}$ 기는 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^5R^6$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되며,

여기서  $R^5$  및  $R^6$ 은 -H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐, 및 또다른 2가의  $R^5$  또는  $R^6$ 과 함께 고리의 일부분을 형성하는 2가의  $C_{1-6}$ 기로부터 독립적으로 선택되고,

$R^4$ 는 -H,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬 및  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되며,

단, 상기 화합물은 N-(1,2-디페닐-1H-벤즈이미다졸-5-일)프로판술폰아미드가 아니다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

$R^3$ 이  $C_{1-6}$ 알킬 및 할로젠으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되는 -H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{3-6}$ 시클로

알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬,  $R^8-N(R^9)-Z$  및  $R^8-O-Z$ 로부터 선택되고,

각각의  $R^8$  및  $R^9$ 가 -H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴 및  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되며,

상기  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴 및  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬은 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^5R^6$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

$R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 -H 및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

$R^3$ 이 1개 이상의  $C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환되는  $C_{2-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬 및  $R^8-N(R^9)-R^3$ 로부터 선택되며,

여기서 상기  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 질소 고리 원자를 함유하고  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬의 라디칼은 1개 이상의 질소 고리 원자 상에 위치하고, 각각의  $R^8$  및  $R^9$ 는 -H,  $C_{1-6}$ 알킬, 모르폴리닐- $C_{1-3}$ 알킬, 피롤리디닐- $C_{1-3}$ 알킬 및 피페리디닐- $C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 상기  $C_{1-6}$ 알킬, 모르폴리닐- $C_{1-3}$ 알킬, 피롤리디닐- $C_{1-3}$ 알킬 및 피페리디닐- $C_{1-3}$ 알킬은 할로젠, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^5R^6$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,

$R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 -H 및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

$R^3$ 이  $C_{2-5}$ 알킬 또는  $R^8R^9N$ -이며, 여기서  $R^8$  및  $R^9$ 는 -H 및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 5

N-[2-tert-부틸-1-(시클로헥실메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N,N',N'-트리메틸술폰아미드,

N-[2-tert-부틸-1-(시클로헥실메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N,N'-디에틸-N-메틸술폰아미드,

N'-[1-(시클로헥실메틸)-2-(1,1-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N,N-디메틸-술폰아미드,

N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸부탄-1-술폰아미드,

N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸-2-피롤리딘-1-일에탄술폰아미드,

N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸-2-모르폴린-4-일에탄술폰아미드,

N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸-2-피페리딘-1-일에탄술폰아미드,

N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-2-메톡시-N-메틸에탄술폰아미드,

N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-2-[(2-히드록시에틸)아미노]-N-메틸에탄술폰아미드,

2-(2-아미노에톡시)-N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸에탄술폰아미드,

N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸에틸렌술폰아미드,  
N-{2-tert-부틸-1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]-1H-벤즈이미다졸-5-일}-N-메틸부탄-1-술폰아미드 및  
N-{2-tert-부틸-1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]-1H-벤즈이미다졸-5-일}-N-메틸-2-피페리딘-1-일에탄술폰  
아미드  
로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 통증 치료용 제약 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 불안 장애 치료용 제약 조성물.

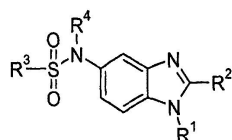
#### 청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 암, 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 알  
츠하이머병, 위장 장애 또는 심혈관 장애 치료용 제약 조성물.

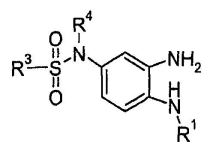
#### 청구항 10

화학식 II의 화합물을 염기 및 임의로는 커플링 시약의 존재하에  $R^2C(=O)X$ 의 화합물과 반응시킨 후에 산에 의해  
처리하는 단계를 포함하는, 화학식 I 화합물의 제조 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식에서,

X는 Cl, Br, F 및 OH로부터 선택되고,

$R^1$ 은 시클로헥실메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로부틸메틸, 시클로프로필메틸, 4,4-디플루오로시클로헥산메틸, 시클  
로헥실에틸, 시클로펜틸에틸, 테트라히드로피라닐메틸, 테트라히드로푸라닐메틸, 1-피페리디닐에틸 및 N-메틸-  
2-피페리디닐-메틸로부터 선택되고,

$R^2$ 는 t-부틸, n-부틸, 2-메틸-2-부틸, 이소펜틸, 2-메톡시-2-프로필, 2-히드록시-프로필, 트리플루오로메틸,  
1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-시클로프로필-에틸, 1-메틸-프로필, 1,1-디메틸-프로필, 1,1-  
디메틸-3-부텐-1-일, 에틸 및 2-프로필로부터 선택되고,

$R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로젠, 아미노 및  $C_{1-6}$ 알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되는 -H,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$   
알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,

C<sub>3-6</sub>헤테로시클로알킬,  $\begin{array}{c} R^9 \\ | \\ R^8-N \\ | \\ Z \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^8-N \\ | \\ OR^9 \end{array}$  및  $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^8-O \\ | \\ Z \end{array}$ 로부터 선택되고,

각각의 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 -H, C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>3-10</sub>시클로알킬, C<sub>3-10</sub>시클로알킬-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>헤테로시클릴, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>3-6</sub>헤테로시클릴-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>6-10</sub>아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 및 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>로부터 선택되는 또다른 2가의 기와 함께 고리의 일부분을 형성하는 2가의 C<sub>1-6</sub>기로부터 독립적으로 선택되며, 상기 C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>3-10</sub>시클로알킬, C<sub>3-10</sub>시클로알킬-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>헤테로시클릴, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>3-6</sub>헤테로시클릴-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>6-10</sub>아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 또는 2가의 C<sub>1-6</sub>기는 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되며,

여기서 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 -H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, 및 또다른 2가의 R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup>과 함께 고리의 일부분을 형성하는 2가의 C<sub>1-6</sub>기로부터 독립적으로 선택되고,

R<sup>4</sup>는 -H, C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>3-10</sub>시클로알킬, C<sub>3-10</sub>시클로알킬-C<sub>1-6</sub>알킬 및 C<sub>4-8</sub>시클로알케닐-C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택된다.

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 치료용 화합물, 이들 화합물을 함유하는 제약 조성물, 그의 제조 방법 및 그의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 통증, 압, 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 알츠하이머병, 불안 장애, 위장 장애 및 (또는) 심혈관 장애를 치료하는데 효과적일 수 있는 화합물에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 통증 관리는 다년간 중요한 연구 분야였다. 효능제, 길항제 및 역 효능제를 포함하는 카나비노이드 수용체 (예를 들면, CB<sub>1</sub> 수용체, CB<sub>2</sub> 수용체) 리간드가 CB<sub>1</sub> 및(또는) CB<sub>2</sub> 수용체와의 상호작용에 의해 다양한 동물 모델의 통증을 완화시킨다는 것은 잘 알려져 있다. 일반적으로, CB<sub>1</sub> 수용체는 우선적으로 중추신경계에 위치하는 반면에, CB<sub>2</sub> 수용체는 주로 말초에 위치하고 주로 면역계로부터 유도된 세포 및 조직으로 한정된다.

[0003] CB<sub>1</sub> 수용체 효능제, 예컨대  $\Delta^9$ -테트라하드로카나비놀 ( $\Delta^9$ -THC) 및 아나다미드는 동물의 항통각 모델에 유용하지만, 이들은 바람직하지 못한 CNS 부작용, 예를 들면 정신작용 부작용, 약물 남용 가능성, 약물 의존성 및 내성 등을 유발하는 경향이 있다. 이들 바람직하지 못한 부작용은 CNS에 위치하는 CB<sub>1</sub> 수용체에 의해 매개되는 것으로 알려져 있다. 그러나 말초부위에서 작용하는 CB<sub>1</sub> 효능제 또는 제한된 CNS 노출로 인간 또는 동물의 통증을 생체내 프로파일을 전반적으로 크게 개선시키면서 관리할 수 있다는 것을 시사하는 일련의 증거가 존재한다.

[0004] 그러므로, 바람직하지 못할 수 있는 CNS 부작용을 줄이거나 최소화시키면서 통증을 관리하거나 또는 기타 관련 증상 또는 질병을 치료하는데 유용할 수 있는 효능제와 같은 새로운 CB<sub>1</sub> 수용체 리간드가 요구되고 있다.

## 발명의 상세한 설명

- [0005] 본 발명은 통증 및(또는) 기타 관련 증상 또는 질병을 치료하는데 유용할 수 있는 CB<sub>1</sub> 수용체 리간드를 제공한다.
- [0006] 본원에서 달리 특정되지 않는다면, 본원에서 사용되는 명명법은 본원에 예시된 화학적 구조 명칭 및 화학적 구조 명명 법칙에 대한 참고문헌으로 인용되는, 문헌 [Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F and H, Pergamon Press, Oxford, 1979]에 언급되어 있는 예 및 법칙에 따른다.
- [0007] "CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> 수용체"는 CB<sub>1</sub> 및(또는) CB<sub>2</sub> 수용체를 의미한다.
- [0008] 단독으로 또는 접두사로 사용되는 용어 "C<sub>m-n</sub>" 또는 "C<sub>m-n</sub>기"는 m 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 임의의 기를 지칭한다.
- [0009] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "탄화수소"는 탄소 원자 14개까지 탄소 및 수소 원자만 포함하는 임의의 구조를 지칭한다. 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "탄화수소 라디칼" 또는 "히드로카르빌"은 탄화수소로부터 1개 이상의 수소를 제거하여 형성된 임의의 구조를 지칭한다.
- [0010] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 1가의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 달리 특정되지 않는다면, "알킬"은 일반적으로 포화 알킬 및 불포화 알킬 모두를 포함한다.
- [0011] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "알킬렌"은 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 2가의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이것은 두 구조를 함께 연결하는 역할을 한다.
- [0012] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 1가의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0013] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 3중 결합을 갖고 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 1가의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0014] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "시클로알킬"은 3 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 1가의 고리-함유 탄화수소 라디칼을 지칭한다. "시클로알킬"은 모노시클릭 및 다중시클릭 탄화수소 구조 둘 모두를 포함한다. 다중시클릭 탄화수소 구조는 융합되지 않은, 융합된 및 가교된 고리를 포함한다.
- [0015] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "시클로알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 3 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 1가의 고리-함유 탄화수소 라디칼을 지칭한다. "시클로알케닐"은 모노시클릭 및 다중시클릭 탄화수소 구조 둘 모두를 포함한다. 다중시클릭 탄화수소 구조는 융합되지 않은, 융합된 및 가교된 고리를 포함한다.
- [0016] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "시클로알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 3중 결합을 갖고 약 7 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 1가의 고리-함유 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0017] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "아릴"은 방향족 특성 (예를 들면, 4n+2 비편재화된 전자)을 갖는 1개 이상의 다불포화 탄소 고리를 갖고 5 내지 약 14개의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소 라디칼을 지칭하는데, 여기서 라디칼은 방향족 고리의 탄소에 위치한다.
- [0018] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "비-방향족기" 또는 "비-방향족"은 방향족 특성 (예를 들면, 4n+2 비편재화된 전자)을 갖는 고리를 함유하지 않는 화학적 기 또는 라디칼을 지칭한다.
- [0019] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "아릴렌"은 방향족 특성 (예를 들면, 4n+2 비편재화된 전자)를 갖는 1개 이상의 다불포화 탄소 고리를 갖고 5 내지 약 14개의 탄소 원자를 포함하는 2가의 탄화수소 라디칼을 지칭하는데, 이것은 두 구조를 함께 연결하는 작용을 한다.
- [0020] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로사이클"은 고리 구조의 일부분으로서 N, O, P 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 다가 헤테로원자를 갖고 고리내에 3 내지 약 20개의 원자를 포함하는 고리-함유 구조 또는 분자를 지칭한다. 헤테로사이클은 포화되거나 또는 불포화될 수 있고 1개 이상의 이중 결합을 함유하며, 헤테로사이클은 1개 이상의 고리를 함유할 수 있다. 헤테로사이클이 1개 이상의 고리를 함유할 때, 이 고리들은 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 융합된 고리들은 일반적으로 그들 사이에 2개의 원자를

공유하는 2개 이상의 고리를 지칭한다. 헤테로사이클은 방향족 특성을 가질 수 있거나 방향족 특성을 가지지 않을 수 있다.

[0021] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 N, O, P 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자로 알킬의 탄소 원자를 1개 이상 치환하여 형성된 라디칼을 지칭한다.

[0022] 단독으로 또는 접두사 또는 접미사로 사용되는 용어 "헤테로방향족"은 고리 구조의 일부분으로서 N, O, P 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 다가 헤테로원자를 갖고 고리내에 3 내지 20개의 원자를 포함하는 고리-함유 구조 또는 분자를 지칭하는데, 여기서 고리-함유 구조 또는 분자는 방향족 특성 (예를 들면,  $4n+2$  비편재화된 전자)을 갖는다.

[0023] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로시클릭기", "헤테로시클릭 잔기", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로"는 헤테로사이클로부터 1개 이상의 수소를 제거함으로써 헤테로사이클로부터 유도된 라디칼을 지칭한다.

[0024] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로시클릴"은 헤테로사이클 고리의 탄소로부터 1개 이상의 수소를 제거함으로써 헤테로사이클로부터 유도된 라디칼을 지칭한다.

[0025] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로시클릴렌"은 헤테로사이클로부터 2개의 수소를 제거함으로써 헤테로사이클로부터 유도된 2개의 라디칼을 지칭하는데, 이것을 두 구조를 함께 연결하는 작용을 한다.

[0026] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 방향족 특성을 갖는 헤테로시클릴을 지칭하는데, 여기서 헤테로시클릴의 라디칼은 헤테로시클릴의 방향족 고리의 탄소 상에 위치한다. 헤테로아릴은 방향족 및 비-방향족 고리 둘 모두를 함유할 수 있다. 이들 고리는 융합되거나 다르게는 함께 연결될 수 있다.

[0027] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬"은 방향족 특성을 갖지 않는 헤테로시클릴을 지칭한다.

[0028] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로아릴렌"은 방향족 특성을 갖는 헤테로시클릴렌을 지칭한다.

[0029] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬렌"은 방향족 특성을 갖지 않는 헤테로시클릴렌을 지칭한다.

[0030] 접두사로 사용되는 용어 "6-원"은 6개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 기를 지칭한다.

[0031] 접두사로 사용되는 용어 "5-원"은 5개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 기를 지칭한다.

[0032] 5-원 고리 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 5개의 고리 원자를 갖는 고리를 포함하는 헤테로아릴이다.

[0033] 5-원 고리 헤테로아릴의 예는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴이다.

[0034] 6-원 고리 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 6개의 고리 원자를 갖는 고리를 포함하는 헤테로아릴이다.

[0035] 6-원 고리 헤테로아릴의 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 티아지닐 및 피리다지닐이다.

[0036] 접두사로 사용되는 용어 "치환된"은 1개 이상의 수소가 1개 이상의  $C_{1-12}$ 탄화수소기, 또는 N, O, S, F, Cl, Br, I 및 P로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 1개 이상의 화학적 기로 치환된 구조, 분자 또는 기를 지칭한다. 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 화학적 기의 예로는 헤테로시클릴,  $-NO_2$ ,  $-OR$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-F$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHR$ ,  $-NR_2$ ,  $-SR$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2R$ ,  $-S(=O)R$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(=O)OR$ ,  $-C(=O)NR_2$ ,  $-NRC(=O)R$ , 옥소(=O), 이미노(=NR), 티오(=S), 및 옥시이미노(=N-OR)이 있는데, 여기서 각각의 "R"은  $C_{1-12}$ 히드로카르빌이다. 예를 들어, 치환된 페닐은 니트로페닐, 피리딜페닐, 메톡시페닐, 클로로페닐, 아미노페닐 등을 지칭할 수 있는데, 여기서 니트로, 피리딜, 메톡시, 클로로 및 아미노기는 페닐 고리의 임의의 적합

한 수소를 치환시킬 수 있다.

- [0037] 하나 이상의 화학적 기 명칭 뒤에 제1 구조, 분자 또는 기의 접미사로 사용되는 용어 "치환된"은 제1 구조, 분자 또는 기의 1개 이상의 수소가 1개 이상의 명명된 화학적 기로 치환되어 형성된 제2 구조, 분자 또는 기를 지칭한다. 예를 들어, "니트로로 치환된 페닐"은 니트로페닐을 지칭한다.
- [0038] 용어 "임의로 치환되는"은 치환된 기, 구조 또는 분자, 및 치환되지 않은 기, 구조 또는 분자 둘 모두를 지칭한다.
- [0039] 헤테로사이클은, 예를 들면 모노시클릭 헤테로사이클, 예컨대 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피라졸린, 디옥솔란, 술포란 2,3-디히드로푸란, 2,5-디히드로푸란 테트라히드로푸란, 티오판, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라히드로-피리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 피란, 티오피란, 2,3-디히드로피란, 테트라히드로피란, 1,4-디히드로피리딘, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 디옥산, 호모피페리딘, 2,3,4,7-테트라히드로-1H-아제핀 호모피페라진, 1,3-디옥세판, 4,7-디히드로-1,3-디옥세핀 및 헥사메틸렌 옥시드를 포함한다.
- [0040] 또한, 헤테로사이클은 방향족 헤테로사이클, 예를 들면 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 티오펜, 푸란, 푸라잔, 피롤, 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피라졸, 이소티아졸, 이속사졸, 1,2,3-트리아졸, 테트라졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-트리아졸, 1,3,4-티아디아졸 및 1,3,4-옥사디아졸을 포함한다.
- [0041] 추가로, 헤테로사이클은 폴리시클릭 헤테로사이클, 예를 들면 인돌, 인돌린, 이소인돌린, 퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 1,4-벤조디옥산, 쿠마린, 디히드로쿠마린, 벤조푸란, 2,3-디히드로벤조푸란, 이소벤조푸란, 크로멘, 크로만, 이소크로만, 크산텐, 페녹사티인, 티안트렌, 인돌리진, 이소인돌, 인다졸, 퓨린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 페난트리딘, 페리미딘, 페난트롤린, 페나진, 페노티아진, 페녹사진, 1,2-벤즈이속사졸, 벤조티오펜, 벤족사졸, 벤즈티아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈트리아졸, 티오크산틴, 카르바졸, 카르볼린, 아크리딘, 피롤리지딘 및 퀴놀리지딘을 포함한다.
- [0042] 상기 기재된 폴리시클릭 헤테로사이클 이외에도, 헤테로사이클은 2개 이상의 고리 사이의 고리 융합이 두 고리에 공통적인 하나 초과와 결합 및 두 고리에 공통적인 2개 초과와 원자를 포함하는 폴리시클릭 헤테로사이클을 포함한다. 상기 가교된 헤테로사이클의 예는 퀴누클리딘, 디아자비시클로[2.2.1]헵탄 및 7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄을 포함한다.
- [0043] 헤테로시클릴은, 예를 들면 모노시클릭 헤테로시클릴, 예컨대 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 디옥솔라닐, 술포라닐, 2,3-디히드로푸라닐, 2,5-디히드로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 티오판닐, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로-피리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피라닐, 티오피라닐, 2,3-디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 1,4-디히드로피리디닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥사닐, 디옥사닐, 호모피페리디닐, 2,3,4,7-테트라히드로-1H-아제피닐, 호모피페라지닐, 1,3-디옥세파닐, 4,7-디히드로-1,3-디옥세피닐 및 헥사메틸렌 옥시딜을 포함한다. 또한, 헤테로시클릴은 방향족 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴, 예를 들면 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티에닐, 푸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함한다.
- [0044] 추가로, 헤테로시클릴은 폴리시클릭 헤테로시클릴 (방향족 및 비-방향족 둘 모두를 포함), 예를 들면 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마리닐, 디히드로쿠마리닐, 벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 크산테닐, 페녹사티이닐, 티안트레닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 페난트리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 1,2-벤즈이속사졸릴, 벤조티오펜, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 티오크산티닐, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 아크리디닐, 피롤리지디닐 및 퀴놀리지디닐을 포함한다.
- [0045] 상기 기재된 폴리시클릭 헤테로시클릴 이외에도, 헤테로시클릴은 두개 이상의 고리들 사이의 고리 융합이 두 고리에 공통적인 1개 초과와 결합 및 두 고리에 공통적인 2개 초과와 원자를 포함하는 폴리시클릭 헤테로시클릴을

포함한다. 상기 가교된 헤테로사이클의 예는 퀴누클리디닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵틸 및 7-옥사비시클로[2.2.1]헵틸을 포함한다.

[0046] 단독 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "알콕시"는 -R이 탄화수소 라디칼로부터 선택되는 화학식 -O-R의 라디칼을 지칭한다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 이소부톡시, 시클로프로필메톡시, 알릴옥시 및 프로파르길옥시를 포함한다.

[0047] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "아릴옥시"는 -Ar이 아릴인 화학식 -O-Ar의 라디칼을 지칭한다.

[0048] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로아릴옥시"는 -Ar'이 헤테로아릴인 화학식 -O-Ar'의 라디칼을 지칭한다.

[0049] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 용어 "아민" 또는 "아미노"는 R 및 R'가 수소 또는 탄화수소 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 화학식 -NRR'의 라디칼을 지칭한다.

[0050] 단독으로 또는 접두사 또는 접미사로 사용되는 "아실"은 -R이 임의로 치환되는 히드로카르빌, 수소, 아미노 또는 알콕시인 -C(=O)-R을 의미한다. 아실기는, 예를 들면 아세틸, 프로피오닐, 벤조일, 페닐, 아세틸, 카르보에톡시 및 디메틸카르바모일을 포함한다.

[0051] 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

[0052] 기의 접두사로 사용되는 "할로겐화"는 기 상의 1개 이상의 수소가 1개 이상의 할로젠으로 치환된 것을 의미한다.

[0053] "RT" 또는 "rt"는 실온을 의미한다.

[0054] 제2 고리기와 "융합된" 제1 고리기는 제1 고리 및 제2 고리가 그들 사이에서 2개 이상의 원자를 공유하고 있다는 것을 의미한다.

[0055] 달리 특정되지 않는다면, "연결", "연결된" 또는 "연결되어 있는"은 공유 연결 또는 결합을 의미한다.

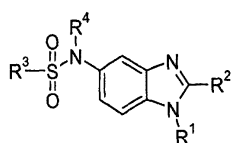
[0056] 제1 기, 구조 또는 원자가 제2 기, 구조 또는 원자에 "직접 연결"되는 경우, 제1 기, 구조 또는 원자의 1개 이상의 원자가 제2 기, 구조 또는 원자의 1개 이상의 원자와 화학적 결합을 형성한다.

[0057] "포화된 탄소"는 이 탄소 원자에 연결된 모든 결합이 단일 결합인 구조, 분자 또는 기 중의 탄소 원자를 의미한다. 즉, 이 탄소 원자에 연결된 이중 또는 삼중 결합이 없으며, 이 탄소 원자는 일반적으로  $sp^3$  원자 궤도 혼성화를 채택한다.

[0058] "불포화된 탄소"는 이 탄소 원자에 연결된 1개 이상의 결합이 단일 결합이 아닌 구조, 분자 또는 기 중의 탄소 원자를 의미한다. 즉, 이 탄소 원자에 연결된 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합이 존재하며, 이 탄소 원자는 일반적으로  $sp$  또는  $sp^2$  원자 궤도 혼성화를 채택한다.

[0059] 한 측면에서, 본 발명의 실시양태는 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물을 제공한다.

## 화학식 I



[0060]

[0061] 상기 식에서,

[0062]  $R^1$ 은  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $R^5R^6N-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5O-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5R^6NS(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C(=O)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴-

$C(=O)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-10}$ 히드로카르빌아미노,  $R^5R^6N-$ ,  $R^5O-$ ,  $R^5C(=O)N(-R^6)-$ ,  $R^5R^6NS(=O)_2-$ ,  $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$ ,  $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$ ,  $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$ ,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{6-10}$ 아릴- $C(=O)-$ ,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴 및  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C(=O)-$ 로부터 선택되며, 여기서  $R^1$ 을 정의하는데 사용되는 상기  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C(=O)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C(=O)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-10}$ 히드로카르빌아미노,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{6-10}$ 아릴- $C(=O)-$ ,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴 또는  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C(=O)-$ 는 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^5R^6$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,

[0063]  $R^2$ 는  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐,  $R^5R^6N-$ ,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴,  $C_{6-10}$ 아릴 및  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, 여기서  $R^2$ 를 정의하는데 사용되는 상기  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-8}$ 시클로알킬,  $C_{3-8}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴,  $C_{6-10}$ 아릴 또는  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬은 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^5R^6$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,

[0064] 여기서  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은  $-H$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐, 및 또다른 2가의  $R^5$ ,  $R^6$  또는  $R^7$ 과 함께 고리의 일부분을 형성하는 2가의  $C_{1-6}$ 기로부터 독립적으로 선택되고,

[0065]  $R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로젠, 아미노 및  $C_{1-6}$ 알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되는  $-H$ ,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,

$C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬,  $R^8-N(R^9)-$ ,  $R^8-N(R^9)-OR^9$  및  $R^8-O-$ 로부터 선택되고,

[0066] 각각의  $R^8$  및  $R^9$ 은  $-H$ ,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 및  $R^8$  및  $R^9$ 로부터 선택되는 또다른 2가의 기와 함께 고리의 일부분을 형성하는 2가의  $C_{1-6}$ 기로부터 선택되며, 상기  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-6}$ 알킬 또는 2가의  $C_{1-6}$ 기는 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^5R^6$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되며,

[0067]  $R^4$ 는  $-H$ ,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬 및  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된다.

[0068] 본 발명의 또다른 실시양태는

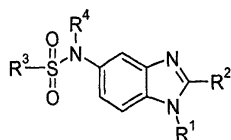
[0069]  $R^1$ 이  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐, 페닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{4-6}$ 시클로알케닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴 및  $C_{4-6}$ 시클로알케닐로부터 선택되며, 여기서  $R^1$ 을 정의하는데 사용되는 상기  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐, 페닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{4-6}$ 시클로알케닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴 및  $C_{4-6}$ 시클로알케닐은 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^5R^6$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,

- [0070]  $R^2$ 가  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{4-6}$ 시클로알케닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{4-6}$ 시클로알케닐,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴,  $R^5R^6N-$  및 페닐로부터 선택되며, 여기서  $R^2$ 를 정의하는데 사용되는 상기  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{4-6}$ 시클로알케닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{4-6}$ 시클로알케닐,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴,  $R^5R^6N-$  및 페닐은 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^{5,6}$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,
- [0071]  $R^3$ 이  $C_{1-6}$ 알킬 및 할로젠으로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되는  $-H$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬,  $R^8$  및  $R^9$ 로부터 선택되고,
- [0072] 각각의  $R^8$  및  $R^9$ 가  $-H$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬, 및  $R^8$  및  $R^9$ 로부터 선택되는 또다른 2가의 기와 함께 고리의 일부분을 형성하는 2가의  $C_{1-6}$ 기로부터 독립적으로 선택되며, 상기  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬 또는 2가의  $C_{1-6}$ 기는 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^{5,6}$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되며;
- [0073]  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이  $-H$  및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0074] 본 발명의 추가의 실시양태는
- [0075]  $R^1$ 이  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐, 페닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{4-6}$ 시클로알케닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-10}$ 시클로알킬 및  $C_{4-6}$ 시클로알케닐로부터 선택되며, 여기서  $R^1$ 을 정의하는데 사용되는 상기  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐, 페닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{4-6}$ 시클로알케닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-10}$ 시클로알킬 및  $C_{4-6}$ 시클로알케닐은 할로젠, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^{5,6}$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,
- [0076]  $R^2$ 가  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬 및  $C_{3-6}$ 시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며, 여기서  $R^2$ 를 정의하는데 사용되는 상기  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬 및  $C_{3-6}$ 시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬은 할로젠, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^{5,6}$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,
- [0077]  $R^3$ 이 1개 이상의  $C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환되는  $C_{2-5}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬,  $R^8$  및  $R^9$ 로부터 선택되며,
- [0078] 여기서 상기  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 질소 고리 원자를 함유하고  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬의 라디칼은 1개 이상의 질소 고리 원자 상에 위치하며, 각각의  $R^8$  및  $R^9$ 는  $-H$ ,  $C_{1-6}$ 알킬, 모르폴리닐- $C_{1-3}$ 알킬, 피롤리디닐- $C_{1-3}$ 알킬 및 피페리디닐- $C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 상기  $C_{1-6}$ 알킬, 모르폴리닐- $C_{1-3}$ 알킬, 피롤리디닐- $C_{1-3}$ 알킬 및 피페리디닐- $C_{1-3}$ 알킬은 할로젠, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^{5,6}$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되며,
- [0079]  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이  $-H$  및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0080] 본 발명의 추가의 실시양태는

- [0081]  $R^1$ 이 시클로헥실메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로부틸메틸, 시클로프로필메틸, 시클로헥실에틸, 시클로펜틸에틸, 4,4-디플루오로시클로헥실메틸, 테트라히드로피라닐메틸, 테트라히드로피라닐에틸, 테트라히드로푸라닐메틸, 1-피페리디닐에틸, N-메틸-2-피페리디닐메틸로부터 선택되고,
- [0082]  $R^2$ 가 t-부틸, n-부틸, 2-메틸-2-부틸, 이소펜틸, 2-메톡시-2-프로필, 2-히드록시-프로필, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-메틸-프로필, 1,1-디메틸-프로필, 1,1-디메틸-3-부텐-1-일, 에틸 및 2-프로필로부터 선택되고,
- [0083]  $R^3$ 이  $C_{3-5}$ 알킬 및  $R^6-N^3$ 이며, 여기서  $R^4$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 -H 및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0084] 본 발명의 화합물이 1개 이상의 키랄 중심을 함유하는 경우, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체 이성질체 형태로서 또는 라세미체 혼합물로 존재하고 분리될 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 임의의 가능한 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명 화합물의 광학적으로 활성인 형태는 예를 들면 라세미체의 키랄 크로마토그래피 분리에 의해, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 또는 하기 기재되는 방법에 기초한 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다.
- [0085] 본 발명의 특정 화합물이 기하이성질체, 예를 들면 알켄의 E 및 Z 이성질체로서 존재할 수 있다는 것도 이해될 것이다. 본 발명은 화학식 I 화합물의 임의의 기하이성질체를 포함한다. 또한, 본 발명이 화학식 I 화합물의 호변이성질체를 포함할 것이라는 것도 이해될 것이다.
- [0086] 본 발명의 특정 화합물은 용매화물 (예를 들면, 수화물) 그리고 비용매화물 형태로 존재할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I 화합물의 상기 용매화물 형태 모두를 포함한다는 것도 이해될 것이다.
- [0087] 화학식 I 화합물의 염도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 일반적으로, 본 발명 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업계에 공지되어 있는 표준 방법을 이용하여, 예를 들면 충분히 염기성인 화합물 (예를 들면, 알킬 아민)을 적합한 산 (예를 들면, HCl 또는 아세트산)과 반응시켜 약리학적으로 허용되는 음이온을 형성함으로써 수득할 수 있다. 적합하게 산성인 양성자를 갖는 본 발명의 화합물 (예컨대, 카르복실산 또는 페놀)을 1 당량의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물 또는 알콕사이드 (예컨대, 에톡사이드 또는 메톡사이드)로 처리하거나, 또는 수성 매질 중에서 적합하게 염기성인 유기 아민 (예컨대, 콜린 또는 메글루민)으로 처리한 후에 통상적인 정제 기술을 수행함으로써 상응하는 알칼리 금속 (예컨대, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예컨대, 칼슘) 염을 제조할 수도 있다.
- [0088] 한 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로, 특히 히드로콜로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트와 같은 산 부가염으로 전환될 수 있다.
- [0089] 본 발명자들은 본 발명에 이르러 본 발명의 화합물이 의약, 특히  $CB_1$  수용체의 조절제 또는 리간드, 예컨대 효능제, 부분 효능제, 역 효능제 또는 길항제로서의 활성을 갖는다는 것을 발견하였다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은  $CB_1$  수용체의 효능제로서의 활성을 나타내며 다양한 통증 증상, 예컨대 만성 통증, 신경통, 급성 통증, 암 통증, 류마티스성 관절염에 의해 야기된 통증, 편두통, 내장 통증 등을 치료하는데, 특히 완화시키는데 유용하다. 이러한 예시가 제한적인 것으로 이해되어서는 안 된다. 추가로, 본 발명의 화합물은  $CB_1$  수용체의 기능이상이 존재하거나 이와 관련된 기타 질환 상태에도 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 알츠하이머병, 불안 장애, 위장 장애 및 심혈관 장애의 치료에도 사용될 수 있다.
- [0090] 본 발명의 화합물은 특히 자가면역 질환, 예컨대 관절염, 피부 이식편, 장기 이식물 및 유사한 수술 요구사항, 콜라겐 질환, 다양한 알레르기에 대한 면역조절제로서 유용하며, 항종양제 및 항바이러스제로 사용하기에도 유용하다.
- [0091] 본 발명의 화합물은 카나비노이드 수용체의 퇴행 또는 기능이상이 존재하거나 이러한 패러다임과 관련된 질병 상태에도 유용하다. 이것은 본 발명의 화합물의 동위원소 표지 형태를 진단 기술 및 영상화 분야, 예컨대 양전자 방출 단층촬영(PET)에 사용하는 것을 포함할 수 있다.

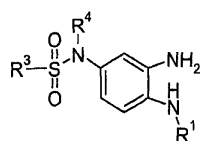
- [0092] 본 발명의 화합물은 설사, 우울증, 불안증 및 스트레스 관련 질병 (예컨대, 외상후 스트레스 장애, 공황 장애, 범불안 장애, 사회공포증 및 강박성 장애), 요실금, 조루, 다양한 정신 질환, 기침, 폐부종, 다양한 위장 장애, 예를 들면 변비, 기능성 위장 장애 (예컨대, 과민성 장 증후군 및 기능성 소화불량), 파킨슨병 및 기타 운동 장애, 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 심근경색을 수반하는 심장보호, 척수손상 및 약물 중독 (예컨대, 알콜, 니코틴, 아편유사제 및 기타 약물 중독) 및 교감신경계 장애, 예를 들면 고혈압의 치료에 유용하다.
- [0093] 본 발명의 화합물은 전신 마취 및 감시 마취 관리 중에 사용하기 위한 마취제로서 유용하다. 다른 성질을 갖는 제제의 배합물이 종종 마취 상태를 유지하기 위해 필요한 효과들의 균형을 달성하기 위해 사용된다 (예를 들면, 기억상실, 마취, 근육 이완 및 진정). 이러한 배합물에는 흡입 마취제, 수면제, 불안완화제, 신경근육 차단제 및 아편유사제가 포함된다.
- [0094] 상기 논의된 증상 치료용 의약 제조에 있어서 상기 화학식 I에 따른 임의의 화합물의 용도도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0095] 본 발명의 또다른 측면은 상기 논의된 임의의 증상에 대한 치료가 필요한 환자에게 유효량의 상기 화학식 I에 따른 화합물을 투여함으로써 상기 논의된 임의의 증상을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이다.
- [0096] 그러므로, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0097] 추가의 측면에서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 의약 제조에 있어서 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0098] 본원의 문맥상, 용어 "치료"는 또한 그에 상반되는 특별한 언급이 없다면 "예방"도 포함한다. 용어 "치료적" 및 "치료적으로"도 동일하게 이해되어야 한다. 본원 문맥상의 용어 "치료"는 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하여 기존의 질환 상태, 급성 또는 만성 또는 재발 증상을 완화시키는 것을 추가로 포함한다. 이러한 정의는 또한 재발 증상의 예방 및 만성 질병에 대한 지속적인 치료를 위한 예방적 치료를 포함한다.
- [0099] 본 발명의 화합물은 치료, 특히 급성 통증, 만성 통증, 신경통, 요통, 암 통증 및 내장 통증 등을 비롯한 다양한 통증 증상 치료에 유용하다.
- [0100] 인간과 같은 온혈 동물의 치료에 사용하는 경우, 본 발명의 화합물은 경구, 근육내, 피하, 국소, 비강내, 복강내, 흉부내, 정맥내, 경막외, 경막내, 뇌실질내 및 관절 주사를 비롯한 임의의 경로에 의해 통상적인 제약 조성물 형태로 투여될 수 있다.
- [0101] 본 발명의 한 실시태양에서, 투여 경로는 경구, 정맥내 또는 근육내일 수 있다.
- [0102] 특정 환자에 대한 개별적인 처방 및 투여량 수준을 가장 적절하도록 결정할 때, 투여량은 투여 경로, 질환의 중증도, 환자의 연령 및 체중, 및 담당 의사에 의해 통상적으로 고려되는 다른 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0103] 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하는데 있어서, 비활성의 제약상 허용되는 담체는 고체 및 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말제, 정제, 분산성 과립제, 캡슐제, 카세이 및 좌약을 포함한다.
- [0104] 고체 담체는 희석제, 향미제, 용해제, 윤활제, 현탁제, 결합제 또는 정제 붕해제로서 작용할 수도 있는 1종 이상의 물질일 수 있는데, 이것은 또한 캡슐화 물질일 수 있다.
- [0105] 분말제의 경우, 담체는 미분된 고체인데, 이것은 본 발명의 미분된 화합물 또는 활성 성분과의 혼합물이다. 정제의 경우, 활성 성분을 필요한 결합 성질들을 갖는 담체와 적절한 비율로 혼합하고 원하는 크기 및 형태로 압축한다.
- [0106] 좌약 조성물의 제조에 있어서, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 및 코코아 버터를 먼저 용융시키고 그 중에 활성 성분을, 예를 들면 교반에 의해 분산시켰다. 용융된 균질한 혼합물을 통상적인 크기의 성형틀에 붓고 냉각 및 고형화시켰다.
- [0107] 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 락토스, 당, 펙틴, 텍스트린, 전분, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다.
- [0108] 용어 "조성물"은 활성 성분 (기타 담체를 포함하거나 포함하지 않음)이 담체로 둘러싸여 이에 결합하는 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 성분의 제제도 포함한다. 이와 마찬가지로, 카세이도 포함된다.

- [0109] 정제, 분말제, 카세이 및 캡슐제를 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로 사용할 수 있다.
- [0110] 액체 형태 조성물은 용액제, 현탁액제 및 유탁액제를 포함한다. 예를 들면, 활성 화합물의 멸균수 또는 프로필렌 글리콜 수용액은 비경구 투여에 적합한 액체 제제일 수 있다. 액체 조성물은 또한 폴리에틸렌 글리콜 수용액 중의 용액제로 제제화될 수도 있다.
- [0111] 활성 성분을 물에 용해시키고 필요하다면 적절한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가하여 경구 투여용 수용액을 제조할 수 있다. 미분된 활성 성분들을 점성 물질, 예컨대 천연 합성 고무, 수지, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 및 제약 제제 업계에 공지되어 있는 기타 현탁제와 함께 물 중에 분산시켜 경구용 수성 현탁액을 제조할 수 있다.
- [0112] 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 본 발명의 화합물을 바람직하게는 0.05 내지 99 중량%, 보다 바람직하게는 0.10 내지 50 중량% 포함할 것이며, 모든 중량 백분율은 전체 조성물을 기준으로 한다.
- [0113] 본 발명을 시행하는데 있어서 치료적 유효량은, 당업자에 의해 개인 환자의 연령, 체중 및 반응을 비롯한 공지된 기준을 이용하여 결정될 것이며, 문맥에서 치료 또는 예방되는 질환 상태에 관련하여 해석될 수 있다.
- [0114] 의약 제조에 있어서 상기 정의된 화학식 I의 임의의 화합물의 용도도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0115] 통증 치료용 의약 제조에 있어서 화학식 I의 임의의 화합물의 용도도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0116] 급성 통증, 만성 통증, 신경통, 요통, 암 통증 및 내장 통증 등을 비롯한 다양한 통증 증상 치료용 의약 제조에 있어서 화학식 I에 따른 임의의 화합물의 용도도 추가로 제공된다.
- [0117] 본 발명의 추가의 측면은 유효량의 상기 화학식 I에 따른 화합물을 상기 논의된 증상의 치료가 필요한 환자에게 투여함으로써 상기 논의된 증상을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이다.
- [0118] 부가적으로, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0119] 특히, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 치료, 보다 구체적으로는 통증 치료를 위한 제약 조성물이 제공된다.
- [0120] 상기 논의된 임의의 증상에 사용되는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 그의 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물도 추가로 제공된다.
- [0121] 본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법이다.
- [0122] 한 실시태양에서, 본 발명의 방법은 화학식 II의 화합물을 염기 (예컨대, 알킬아민) 및 임의로는 커플링 시약 (예컨대, HATU, EDC)의 존재하에  $R^2COX$ 의 화합물과 반응시킨 후에 산 (예컨대, AcOH)으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 I 화합물의 제조 방법이다.
- [0123] <화학식 I>



[0124]

## 화학식 II



[0125]

[0126]

[0127]

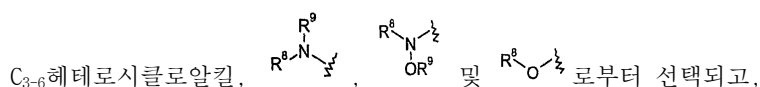
- 상기 식에서,
- X는 Cl, Br, F 및 OH로부터 선택되고,

[0128]  $R^1$ 은  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $R^5R^6N-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5O-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5R^6NS(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ 알킬,  $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C(=O)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C(=O)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-10}$ 히드로카르빌아미노,  $R^5R^6N-$ ,  $R^5O-$ ,  $R^5C(=O)N(-R^6)-$ ,  $R^5R^6NS(=O)_2-$ ,  $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$ ,  $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$ ,  $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$ ,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{6-10}$ 아릴- $C(=O)-$ ,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴 및  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C(=O)-$ 로부터 선택되며, 여기서  $R^1$ 을 정의하는데 사용되는 상기  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C(=O)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C(=O)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-10}$ 히드로카르빌아미노,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{6-10}$ 아릴- $C(=O)-$ ,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴 또는  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C(=O)-$ 는 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^5R^6$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,

[0129]  $R^2$ 는  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐,  $R^5R^6N-$ ,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴,  $C_{6-10}$ 아릴 및  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, 여기서  $R^2$ 를 정의하는데 사용되는 상기  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-8}$ 시클로알킬,  $C_{3-8}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴,  $C_{6-10}$ 아릴 또는  $C_{3-6}$ 헤테로시클로알킬은 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^5R^6$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,

[0130] 여기서  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은  $-H$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐 및 또다른 2가의  $R^5$ ,  $R^6$  또는  $R^7$ 과 함께 고리의 일부분을 형성하는 2가의  $C_{1-6}$ 기로부터 독립적으로 선택되고,

[0131]  $R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로젠, 아미노 및  $C_{1-6}$ 알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되는  $-H$ ,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬,



[0132] 각각의  $R^8$  및  $R^9$ 는  $-H$ ,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 및  $R^8$  및  $R^9$ 로부터 독립적으로 선택되는 또다른 2가의 기와 함께 고리의 일부분을 형성하는 2가의  $C_{1-6}$ 기로부터 선택되며, 여기서 상기  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-6}$ 헤테로시클릴- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-6}$ 알킬 또는 2가의  $C_{1-6}$ 기는 할로젠, 시아노, 니트로, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및  $-NR^5R^6$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되며,

[0133]  $R^4$ 는  $-H$ ,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 시클로알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬 및  $C_{4-8}$ 시클로알케닐- $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된다.

[0134] 특히, 본 발명의 방법은

[0135]  $X$ 가  $Cl$ ,  $Br$ ,  $F$  및  $OH$ 로부터 선택되고,

[0136]  $R^1$ 이  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐, 페닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 시클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{4-6}$ 시클로알케닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{3-6}$ 헤테

로시클릴-C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-10</sub>시클로알킬 및 C<sub>4-6</sub>시클로알케닐로부터 선택되며, 여기서 R<sup>1</sup>을 정의하는데 사용되는 상기 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, 페닐-C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-10</sub>시클로알킬-C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>4-6</sub>시클로알케닐-C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>3-6</sub>헤테로시클릴-C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-10</sub>시클로알킬 및 C<sub>4-6</sub>시클로알케닐은 할로젠, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,

[0137] R<sup>2</sup>가 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>3-6</sub>시클로알킬 및 C<sub>3-6</sub>시클로알킬-C<sub>1-4</sub>알킬로부터 선택되며, 여기서 R<sup>2</sup>를 정의하는데 사용되는 상기 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>3-6</sub>시클로알킬 및 C<sub>3-6</sub>시클로알킬-C<sub>1-4</sub>알킬은 할로젠, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,

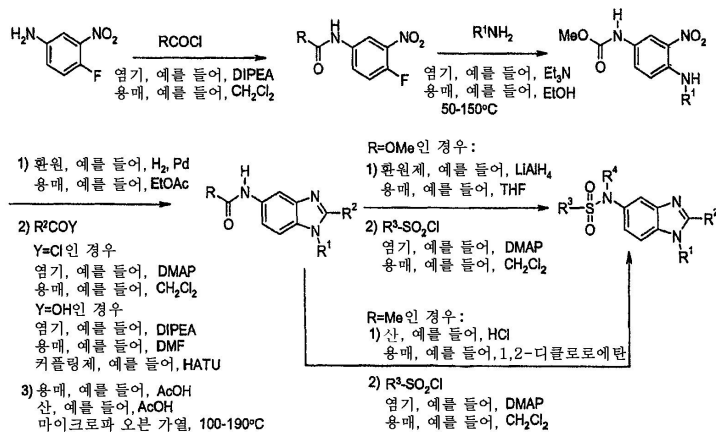
[0138] R<sup>3</sup>이 1개 이상의 C<sub>1-6</sub>알킬로 임의로 치환되는 -H, C<sub>2-5</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>헤테로시클로알킬,  $\begin{matrix} R^8 \\ | \\ R^9-N \end{matrix}$  및  $R^8-O-\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 로부터 선택되며,

[0139] 여기서 상기 C<sub>3-6</sub>헤테로시클로알킬은 1개 이상의 질소 고리 원자를 함유하고 C<sub>3-6</sub>헤테로시클로알킬의 라디칼은 1개 이상의 질소 고리 원자 상에 위치하며, 각각의 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 -H, C<sub>1-6</sub>알킬, 모르폴리닐-C<sub>1-3</sub>알킬, 피롤리디닐-C<sub>1-3</sub>알킬 및 피페리디닐-C<sub>1-3</sub>알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 상기 C<sub>1-6</sub>알킬, 모르폴리닐-C<sub>1-3</sub>알킬, 피롤리디닐-C<sub>1-3</sub>알킬 및 피페리디닐-C<sub>1-3</sub>알킬은 할로젠, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 히드록시 및 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되며,

[0140] R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>이 -H 및 C<sub>1-3</sub>알킬로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물의 화합물의 제조 방법이다.

[0141] 본 발명의 화합물은 반응식 1에 도시된 합성 경로에 따라서 제조될 수도 있다.

### 반응식 1



[0142] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 본원에 정의된 바와 같음

[0143] 생물학적 평가

[0144] hCB<sub>1</sub> 및 hCB<sub>2</sub> 수용체 결합

[0145] 리셉터 바이올로지(Receptor Biology)로부터의 인간 CB<sub>1</sub> 수용체 (hCB<sub>1</sub>) 또는 바이오시그널(BioSignal)로부터의 인간 CB<sub>2</sub> 수용체(hCB<sub>2</sub>) 막을 37°C에서 해동하고, 25-게이지 둔단 바늘을 통해 3회 통과시키고, 카나비노이드 결합 완충액(50 mM 트리스(Tris), 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub> 및 0.5 mg/mL BSA (무지방산, pH 7.4)) 중에서 희석하고 적절한 양의 단백질을 함유하는 분취액을 96-웰 플레이트에 분배하였다. hCB<sub>1</sub> 및 hCB<sub>2</sub>에서의 본 발명의 화

합물의 IC<sub>50</sub>은 최종 부피 300 $\mu$ l로 웰 당 20000 내지 25000 dpm (0.17 내지 0.21 nM)에서 <sup>3</sup>H-CP55,940을 사용하여 수행된 10-지점 투여량-반응 곡선으로부터 평가하였다. 전체 및 비특이적인 결합은 각각 0.2  $\mu$ M HU210의 존재 및 부재하에 측정하였다. 플레이트를 볼텍싱하고 실온에서 60 분 동안 인큐베이션하고, 톰테크(Tomtec) 또는 패커드(Packard) 수확기가 장착된 유니필터(Unifilter) GF/B (0.1% 폴리에틸렌이민 중에 미리 침지시킴)를 통해 세척 완충액 (50 mM 트리스, 5 mM MgCl<sub>2</sub> 및 0.5 mg BSA, pH 7.0) 3mL를 사용하여 여과하였다. 필터를 55°C에서 1 시간 동안 건조시켰다. 방사능 (cpm)을 탑카운트(TopCount) (패커드) 중에서 65  $\mu$ l/웰의 MS-20 신틸레이션 액체를 첨가한 후에 계수하였다.

[0146] hCB<sub>1</sub> 및 hCB<sub>2</sub> GTP  $\gamma$  S 결합

[0147] 리셉터 바이올로지로부터의 인간 CB<sub>1</sub> 수용체 (hCB<sub>1</sub>) 또는 인간 CB<sub>2</sub> 수용체 막 (바이오시그날)를 37°C에서 해동하고, 25-게이지 튜브 바늘을 통해 3회 통과시키고, GTP  $\gamma$  S 결합 완충액 (50 mM 헤페스 (Hepes), 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4, 0.1% BSA) 중에 희석하였다. 본 발명의 화합물의 EC<sub>50</sub> 및 E<sub>max</sub>를 웰 당 적절한 양의 막 단백질 및 100000-130000 dpm의 GTP<sup>35</sup> S (0.11-0.14nM) 300  $\mu$ l를 사용하여 수행된 10-지점 투여량-반응 곡선으로부터 평가하였다. 각각 1  $\mu$ M (hCB<sub>2</sub>) 또는 10  $\mu$ M (hCB<sub>1</sub>) 윈 (Win) 55,212-2의 부재 및 존재하에 기준 및 최대 자극 결합을 측정하였다. 플레이트에 분배하기 전에 막을 5 분 동안 56.25  $\mu$ M (hCB<sub>2</sub>) 또는 112.5  $\mu$ M (hCB<sub>1</sub>) GDP와 함께 미리 인큐베이션했다 (15  $\mu$ M (hCB<sub>2</sub>) 또는 30  $\mu$ M (hCB<sub>1</sub>) GDP 최종). 플레이트를 볼텍싱하고 실온에서 60 분 동안 인큐베이션하고, 톰테크 또는 패커드 수확기가 장착된 유니필터 GF/B (물 중에 미리 침지시킴)를 통해 세척 완충액 (50 mM 트리스, 5 mM MgCl<sub>2</sub> 및 50 mM의 NaCl, pH 7.4) 3 ml를 사용하여 여과하였다. 필터를 55°C에서 1 시간 동안 건조시켰다. 방사능 (cpm)을 탑카운트 (패커드) 중에서 65  $\mu$ l/웰의 MS-20 신틸레이션 액체를 첨가한 후에 계수하였다. (a) 효능제-투여량 반응 곡선이 일정한 농도의 길항제 존재하에 수행되거나, (b) 길항제-투여량 반응 곡선이 일정한 농도의 효능제 존재하에 수행된다는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 길항제 역전 연구가 수행되었다.

[0148] 상기 분석에 기초하여, 본 발명의 특정 화합물의 특정 수용체에 대한 분리 상수 (K<sub>i</sub>)를 하기 수학적식을 이용하여 측정하였다:

[0149]  $K_i = IC_{50} / (1 + [rad] / K_d)$ ,

[0150] 상기 식에서, IC<sub>50</sub>은 50% 치환이 관찰되는 본 발명의 화합물의 농도이며,

[0151] [rad]는 그 순간의 표준 또는 대조용 방사능 리간드 농도이고,

[0152] K<sub>d</sub>는 특정 수용체에 대한 방사능 리간드의 분리 상수이다.

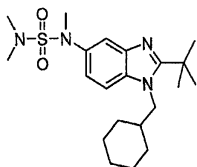
[0153] 상기 언급된 분석을 이용할 때, 본 발명의 대부분의 화합물의 인간 CB<sub>1</sub> 수용체에 대한 K<sub>i</sub>는 5 내지 25 nM의 범위인 것으로 측정되었다. 본 발명의 대부분의 화합물에 대한 인간 CB<sub>2</sub> 수용체에 대한 K<sub>i</sub>는 약 10.7 내지 3.5 nM의 범위인 것으로 측정되었다. 본 발명의 대부분의 화합물의 인간 CB<sub>1</sub> 수용체에 대한 EC<sub>50</sub>은 약 24 내지 84 nM의 범위인 것으로 측정되었다. 본 발명의 대부분의 화합물의 인간 CB<sub>1</sub> 수용체에 대한 E<sub>max</sub>는 약 105 내지 116 %의 범위인 것으로 측정되었다.

## 실시예

[0154] 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하고, 정제하고, 분석하고 생물학적으로 시험할 수 있는 방법을 기술하는 하기 실시예에 의해 보다 상세하게 기술될 것인데, 이것이 본 발명을 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

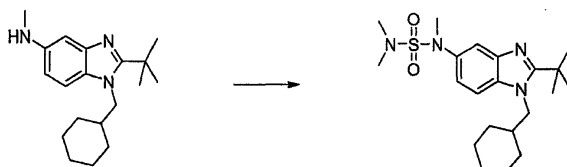
[0155] **실시예 1**

[0156] N-[2-tert-부틸-1-(시클로헥실메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N,N',N'-트리메틸술팜아미드



[0157]

[0158] 단계 A. N-[2-tert-부틸-1-(시클로헥실메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N,N',N'-트리메틸술팜아미드



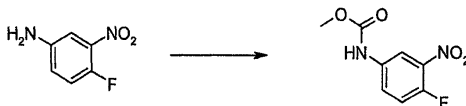
[0159]

[0160] 2-tert-부틸-1-(시클로헥실메틸)-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (40 mg, 0.133 mmol) (제조시, 하기 단계 B, C, D, E 및 F 참조) 및 디메틸술팜아미드 클로라이드 (0.020 mL, 0.173 mmol)를 촉매량의 DMAP를 함유하는 디클로로메탄 3 mL 중에서 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 생성물을 20 내지 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제한 후에 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 36 mg (52%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올 -D<sub>4</sub>) δ 1.22 (m, 5H), 1.62 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.67 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.29 (s, 3H), 4.44 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 9.08, 2.05 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.98 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 407.3; C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S + 1.3 TFA + 0.3 H<sub>2</sub>O 에 대한 분석 계산치: C, 50.60; H, 6.46; N, 10.00. 실측치: C, 50.64; H, 6.47; N, 10.15.

[0161]

[0162] 단계 B. 메틸(4-플루오로-3-니트로페닐)카르바메이트



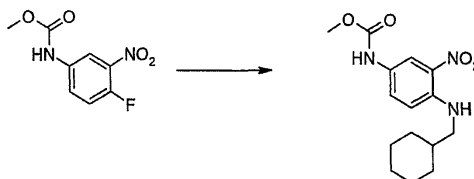
[0163]

[0164] 메틸 클로로포르메이트 (13.2 mL, 170.2 mmol)를 4-플루오로-3-니트로 아닐린 (24.15 g, 154.7 mmol) 및 DIPEA (35 mL, 201 mmol)의 냉각된 (0℃) 디클로로메탄 (200 mL) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 용액을 디클로로메탄 200 mL로 희석하고, 2M HCl, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 농축하고, 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다. 수율: 35.5 g (99%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ 3.81 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 6.35, 2.64 Hz, 1H).

[0165]

[0166] 단계 C. 메틸{4-[(시클로헥실메틸)아미노]-3-니트로페닐}카르바메이트



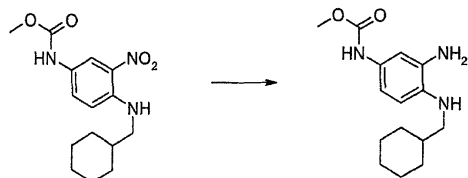
[0167]

[0168] 메틸(4-플루오로-3-니트로페닐)카르바메이트 (1.00 g, 4.67 mmol) 및 시클로헥실메틸 아민 (0.730 mL, 5.60 mmol)을 TEA (1.0 mL, 7.00 mmol)를 함유하는 EtOH (20 mL) 중에서 24 시간 동안 75℃에서 교반하였다. 용매

를 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 5% KHSO<sub>4</sub> 용액, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 4:1/hex:EtOAc를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 1.05 g (73%).

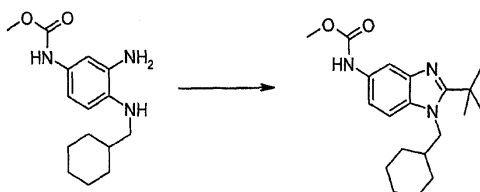
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ 1.04 (ddd, J = 24.02, 12.11, 2.93 Hz, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 6.44, 5.66 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.46 (m, 1H), 6.84 (d, J = 9.37 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H).

#### 단계 D. 메틸(3-아미노-4-[(시클로헥실메틸)아미노]페닐)카르바메이트



메틸(4-[(시클로헥실메틸)아미노]-3-니트로페닐)카르바메이트 (1.05 g, 3.42 mmol)를 촉매량의 10% Pd/C를 함유하는 EtOAc 30 mL에 용해시켰다. 용액을 H<sub>2</sub> 대기 (40 psi)하에 파르 (Parr) 수소화 장치 중에서 밤새 실온에서 진탕하였다. 용액을 셀라이트 (Celite)를 통해 여과하고, 용매를 증발시켰다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다. 수율: 950 mg (99%). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 277.9.

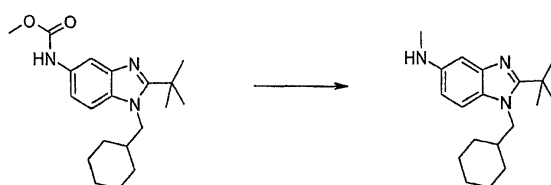
#### 단계 E. 메틸[2-tert-부틸-1-(시클로헥실메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카르바메이트



메틸(3-아미노-4-[(시클로헥실메틸)아미노]페닐)카르바메이트 (950 mg, 3.43 mmol) 및 DMAP (100 mg, 0.858 mmol)를 디클로로메탄 25 mL에 용해시켰다. 트리메틸아세틸 클로라이드 (0.460 mL, 3.77 mmol)를 적가하고, 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하였다. 잔류물을 두 부분으로 분배하여 이들 각각을 밀봉된 튜브 중 빙초산 3 mL에 용해시켰다. 용액을 퍼스널 케미스트리 스미스 신테사이저 (Personal Chemistry Smith Synthesizer) 마이크로파 기기를 이용하여 150℃에서 30분씩 3회 (3×30 분) 가열하였다. 두 개의 튜브의 내용물을 합하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 3:1/디클로로메탄:디에틸 에테르를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 656 mg (56%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ 1.08 (m, 2H), 1.18 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 5.96, 3.22 Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10 (d, J = 7.42 Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.59 (d, J = 1.76 Hz, 1H).

#### 단계 F. 2-tert-부틸-1-(시클로헥실메틸)-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-아민



메틸[2-tert-부틸-1-(시클로헥실메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카르바메이트 (650 mg, 1.89 mmol)를 질소하에 0℃

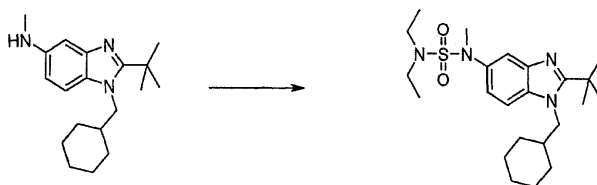
에서 THF 20 mL에 용해시켰다. 1M HCl/에테르 (2.65 mL, 2.65 mmol)를 적가하고, 용액을 0℃에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, LiAlH<sub>4</sub> (360 mg, 9.45 mmol)를 서서히 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 0℃에서 MeOH (5 mL)를 첨가한 후에 물 (10 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 키펀팅하였다. 용액을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 생성물을 추가로 정제하지 않고 단계 A에 직접 사용하였다. 수율: 544 mg (96%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D)

δ 1.08 (s, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.64 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 4.06 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 8.69, 2.25 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.59 Hz, 1H).

## 실시예 2

N-[2-tert-부틸-1-(시클로헥실메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N',N'-디에틸-N-메틸술팜아미드



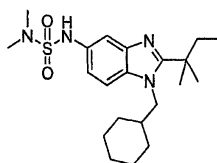
디클로로메탄 1 mL 중 디에틸아민 (0.103 mL, 1.00 mmol)의 용액 및 TEA (0.140 mL, 1.00 mmol)를 질소 대기하에 디클로로메탄 (1 mL) 중 SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.160 mL, 2.00 mmol)의 냉각된 (0℃) 용액에 순차적으로 첨가하였다. 이어서, 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용액을 5% KHSO<sub>4</sub> 용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 농축하였다. 이어서, 잔류물을 디클로로메탄 1 mL에 용해시키고, 디클로로메탄 1 mL 중 2-tert-부틸-1-(시클로헥실메틸)-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (25 mg, 0.0835 mmol) 및 DMAP (촉매량)의 용액을 적가하였다. 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 생성물을 30 내지 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 15 mg (33%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

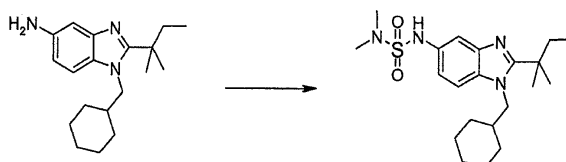
메탄올-D<sub>4</sub>) δ 1.13 (t, J = 7.13Hz, 6H), 1.24 (m, 5H), 1.63 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 4.46 (d, J = 7.62Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.98, 2.15Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.98Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 435.2; C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S + 1.2 TFA + 0.8 H<sub>2</sub>O 에 대한 분석 계산치: C, 52.07; H, 7.02; N, 9.56. 실측치: C, 52.00; H, 7.01; N, 9.55.

## 실시예 3

N'-[1-(시클로헥실메틸)-2-(1,1-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N,N-디메틸-술팜아미드



단계 A. N'-[1-(시클로헥실메틸)-2-(1,1-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N,N-디메틸-술팜아미드

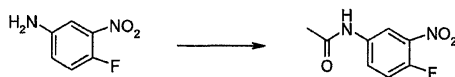


[0191] DMAP (80.1 mg, 0.65 mmol)를 0℃에서 아세트니트릴 (10 mL) 중 1-(시클로헥실메틸)-2-(1,1-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (69.5 mg, 0.18 mmol) (제조시, 하기 단계 B, C, D, E 및 F 참조)의 용액에 첨가한 후에, 디메틸술폰과모일 클로라이드 (22  $\mu$ L, 28.7 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 온도에서 20 시간 동안 가열한 후에 MeOH (2 mL)로 켄칭하였다. 용매를 증발시킨 후에, 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, NaCl 수용액 (10 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후에, 잔류물을 MPLC (실리카 겔 상에서 용출액으로 헥산/EtOAc 1:1을 사용함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (56.2 mg, 76%)로서 수득하였으며, 이를 TFA 염으로서의 백색 고체로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.84 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.24 (m, 5 H), 1.64 (m, 2 H), 1.66 (s, 6 H), 1.71 (m, 1 H), 1.78 (m, 2 H), 2.01 (q, J=7.55 Hz, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.82 (s, 6 H), 4.44 (d, J=7.81 Hz, 2 H), 7.37 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 407.3; C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S + 1.0 TFA + 0.2 H<sub>2</sub>O 에 대한 분석 계산치: C, 52.70; H, 6.81; N, 10.69. 실측치: C, 52.70; H, 6.66; N, 10.45.

[0192]

[0193] 단계 B. N-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세트아미드



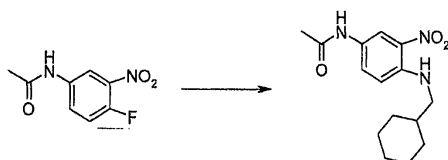
[0194]

[0195] 4-플루오로-3-니트로-아닐린 (45.0 g, 288.2 mmol)을 부분으로 나누어 실온에서 아세트산 무수물 (150 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 백색 고체를 수집하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물 (42.0 g, 70%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.23 (s, 3 H), 7.26 (m, 1 H), 7.50 (s 넓은 피크, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 8.23 (dd, J=6.44, 2.73 Hz, 1 H).

[0196]

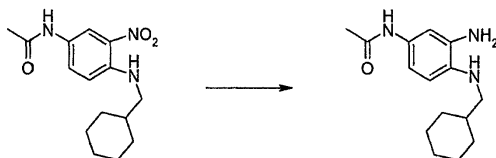
[0197] 단계 C. N-{4-[(시클로헥실메틸)아미노]-3-니트로페닐}아세트아미드



[0198]

[0199] 시클로헥실메틸아민 (2.86 mL, 2.49 g, 22.0 mmol)을 실온에서 EtOH (50 mL) 중 N-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세트아미드 (3.96 g, 20.0 mmol) 및 탄산나트륨 (4.66 g, 44 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 48 시간 동안 가열하고, H<sub>2</sub>O (800 mL)로 희석하였다. 오렌지색 고체를 석출하고 수집하여 원하는 생성물 (6.60 g, 100%)을 수득하였다. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 292.32.

[0200] 단계 D. N-{3-아미노-4-[(시클로헥실메틸)아미노]페닐}아세트아미드

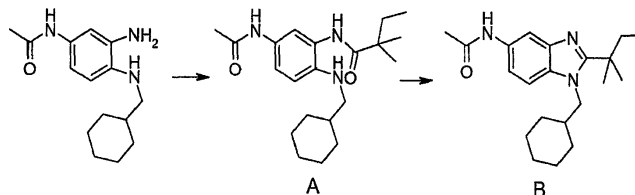


[0201]

[0202] 상기 조 생성물 N-{4-[(시클로헥실메틸)아미노]-3-니트로페닐}아세트아미드 (6.60 g)를 20 내지 30 psi H<sub>2</sub>의 파르 진탕기 중 10% Pd/C (0.5 g)에 의해 촉매화된 에틸 아세테이트 (300 mL) 중에서 4.5 시간 동안 실온에서 수소화시켰다. 셀라이트를 통해 여과하고 농축한 후에, 보라색 고체 5.08 g (97%)을 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.00 (m, 2 H), 1.24 (m, 3 H), 1.59 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.91 (d,  $J=6.64$  Hz, 2 H), 3.37 (s 넓은 피크, 3 H), 6.56 (d,  $J=8.40$  Hz, 1 H), 6.69 (dd,  $J=8.30$ , 2.25 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.12 (d,  $J=2.34$  Hz, 1 H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 262.31.

단계 E. N-[1-(시클로헥실메틸)-2-(1,1-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트아미드

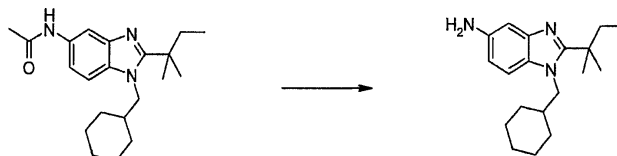


DMAP (0.65 g, 5.3 mmol)를  $-10^\circ\text{C}$ 에서 디클로로메탄 (40 mL) 중 N-{3-아미노-4-[(시클로헥실메틸)아미노]페닐}아세트아미드 (2.09 g, 8.0 mmol)의 현탁액에 첨가한 후에, 2,2-디메틸부틸릴 클로라이드 (1.51 g, 11.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에 갈색 고체 4.14 g을 수득하였으며, 이 고체가 원하는 커플링 생성물 A와 일치하였다. MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 360.07.

상기 조 생성물 A 308.1 mg을 테플론-마개 시험 튜브 중에서 1,2-디클로로에탄 (5 mL)에 용해시켰다. 용기에 마이크로파를  $170^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 동안 조사하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 2N NaOH 수용액 (10 mL), 포화 NaCl 수용액 (10 mL)으로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후에, 잔류물을 MPLC (실리카 겔 상에서 용출액으로 hexan/EtOAc 1:1을 사용함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (111.0 mg, 55%)로서 수득하였으며, 이를 TFA 염으로서의 백색 고체로 전환시켰다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.84 (t,  $J=7.52$  Hz, 3 H), 1.25 (m, 5 H), 1.63 (m, 2 H), 1.66 (s, 6 H), 1.70 (m, 1 H), 1.77 (m, 2 H), 2.01 (q,  $J=7.42$  Hz, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 4.44 (d,  $J=7.81$  Hz, 2 H), 7.50 (dd,  $J=8.98$ , 1.95 Hz, 1 H), 7.84 (d,  $J=9.18$  Hz, 1 H), 8.44 (d,  $J=1.76$  Hz, 1 H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 342.05.

단계 F. 1-(시클로헥실메틸)-2-(1,1-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-아민

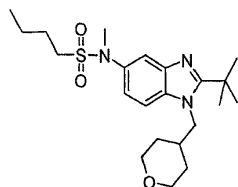


N-[1-(시클로헥실메틸)-2-(1,1-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아세트아미드 (110.0 mg, 0.32 mmol)를 테플론-마개 시험 튜브 중에서 EtOH (3 mL) 및 2N HCl (2 mL)에 용해시켰다. 용기에 마이크로파를  $120^\circ\text{C}$ 에서 45 분 동안 조사하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (117.8 mg, 100%)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.87 (t,  $J=7.52$  Hz, 3 H), 1.27 (m, 5 H), 1.66 (m, 3 H), 1.71 (s, 6 H), 1.78 (m, 2 H), 2.05 (q,  $J=7.42$  Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 4.53 (d,  $J=7.62$  Hz, 2 H), 7.66 (dd,  $J=8.79$ , 1.56 Hz, 1 H), 7.97 (d,  $J=1.76$  Hz, 1 H), 8.17 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 300.05.

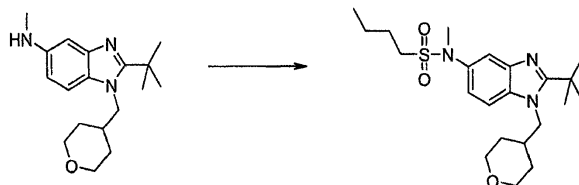
실시예 4

[0214] N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸부탄-1-술폰아미드



[0215]

[0216] 단계 A: N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸부탄-1-술폰아미드



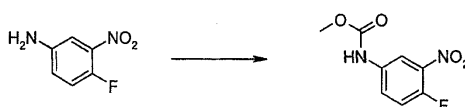
[0217]

[0218] 2-tert-부틸-N-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (제조시, 하기 단계 B, C, D, E 및 F 참조) (38 mg, 0.126 mmol) 및 1-부탄술폰닐 클로라이드 (0.025 mL, 0.189 mmol)를 촉매량의 DMAP를 함유하는 DCM 3 mL 중에서 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 10 내지 60% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 39 mg (58%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올 -d<sub>4</sub>): δ 0.88 - 0.94 (m, J=7.42, 7.42 Hz, 3 H), 1.43 (dq, J=15.06, 7.41 Hz, 2 H), 1.53 - 1.59 (m, 2 H), 1.59 - 1.66 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 1.71 - 1.77 (m, 2 H), 2.35 - 2.42 (m, 1 H), 3.10 - 3.16 (m, 2 H), 3.35 (dt, J=11.52, 2.73 Hz, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.93 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.96 (d, J=3.71 Hz, 1 H), 4.54 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.69 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 422.2; C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + 1.3 TFA + 1.2 H<sub>2</sub>O 에 대한 분석 계산치: C, 49.96; H, 6.60; N, 7.10. 실측치: C, 49.98; H, 6.67; N, 6.83.

[0219]

[0220] 단계 B: 메틸(4-플루오로-3-니트로페닐)카르바메이트



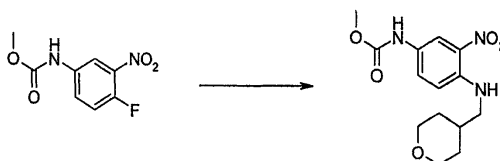
[0221]

[0222] 메틸 클로로포르메이트 (13.2 mL, 170.2 mmol)를 4-플루오로-3-니트로 아닐린 (24.15 g, 154.7 mmol) 및 DIPEA (35 mL, 201 mmol)의 냉각된 (0℃) 디클로로메탄 용액 (200 mL)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 용액을 디클로로메탄 200 mL로 희석하고, 2M HCl, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 농축하고, 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다. 수율: 35.5 g (99%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D): δ 3.81 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.59Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 6.35, 2.64Hz, 1H).

[0223]

[0224] 단계 C: 메틸(3-니트로-4-[(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]페닐)카르바메이트



[0225]

[0226]

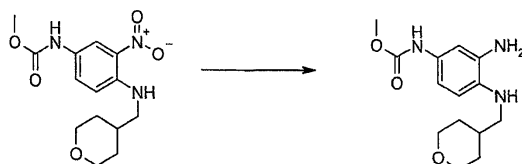
메틸(4-플루오로-3-니트로페닐)카르바메이트 (2.0 g, 9.32 mmol) 및 4-아미노메틸 테트라히드로피란 (1.28 g, 11.2 mmol)을 TEA (2.0 mL, 14.0 mmol)를 함유하는 EtOH 50 mL 중에서 48 시간 동안 75°C에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 수성 5% KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 용출액으로 1:1/헥산:EtOAc를 사용하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 2.53 g (88%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D): δ 1.42 (ddd, *J*=25.24, 12.06, 4.49 Hz, 2 H), 1.73 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 1.76 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H), 1.88 - 2.01 (m, 1 H), 3.22 (dd, *J*=6.74, 5.57 Hz, 2 H), 3.42 (td, *J*=11.86, 2.05 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.01 (d, *J*=4.30 Hz, 1 H), 4.04 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H), 6.48 (br.s, 1 H), 6.85 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H), 7.65 (br.s, 1 H), 8.03 - 8.09 (m, 2 H).

[0227]

[0228]

단계 D: 메틸(3-아미노-4-[(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]페닐)카르바메이트



[0229]

[0230]

메틸(3-니트로-4-[(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]페닐)카르바메이트 (2.53 g, 8.18 mmol)를 촉매량의 10% Pd/C를 함유하는 EtOAc 50 mL에 용해시켰다. 용액을 H<sub>2</sub> 대기 (40 psi)하에 파르 수소화 장치를 이용하여 실온에서 밤새 진탕하였다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 2.29 g (99%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D): δ 1.40 (ddd, *J*=25.09, 12.01, 4.49 Hz, 2 H), 1.70 - 1.74 (m, 1 H), 1.74 - 1.77 (m, 1 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 2.99 (d, *J*=6.64 Hz, 2 H), 3.34 (br.s, 2 H), 3.41 (dt, *J*=11.81, 2.15 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.99 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H), 4.02 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H), 6.38 (br.s, 1 H), 6.55 - 6.60 (m, 1 H), 6.62 - 6.68 (m, 1 H), 6.95 (br.s, 1 H).

[0231]

[0232]

단계 E: 메틸[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카르바메이트



[0233]

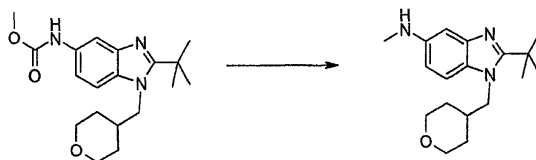
[0234]

메틸(3-아미노-4-[(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]페닐)카르바메이트 (2.29 g, 8.20 mmol) 및 DMAP (0.20 g, 1.64 mmol)를 DCM 75 mL에 용해시켰다. 트리메틸아세틸 클로라이드 (1.10 mL, 9.02 mmol)를 적가하고, 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 잔류물을 AcOH 25 mL에 용해시키고, 퍼스널 케미스트리 마이크로파 장치를 이용하여 125°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 용출액으로 4:3/헥산:아세톤을 사용하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 1.81 g (64%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D): δ 1.48 - 1.54 (m, 4 H) 1.56 (s, 9 H) 2.23 - 2.35 (m, 1 H) 3.27 - 3.35 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.96 (t, *J*=2.93 Hz, 1 H) 3.99 (t, *J*=3.03 Hz, 1 H) 4.18 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H) 6.63 (br.s, 1 H) 7.24 - 7.28 (m, 1 H) 7.41 (br.s, 1 H) 7.61 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H).

[0235]

[0236] 단계 F: 2-tert-부틸-N-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-아민



[0237]

[0238] 메틸[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카르바메이트 (1.80 g, 5.21 mmol)를 0℃에서 THF 75 mL에 용해시켰다. 1M HCl/에테르 (7.3 mL, 7.29 mmol)를 적가하고, 용액을 0℃에서 15 분 동안 교반하였다. LiAlH<sub>4</sub> (988 mg, 26.1 mmol)를 서서히 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 0℃에서 MeOH (5 mL)를 첨가한 후에 물 (10 mL)을 첨가하여 반응을 킨칭하고, 용액을 실온에서 30 분 동안 계속 교반하였다. 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 g)를 첨가하고, 용액을 실온에서 30 분 더 교반하였다. 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켰다. 수율: 1.54 g (98%).

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, 클로로포름-D): δ 1.49 - 1.53 (m, 4 H), 1.53 - 1.57 (m, 9 H), 2.22 - 2.32

(m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.26 - 3.35 (m, 2 H), 3.95 (t, J=3.03 Hz, 1 H), 3.97 - 4.00 (m,

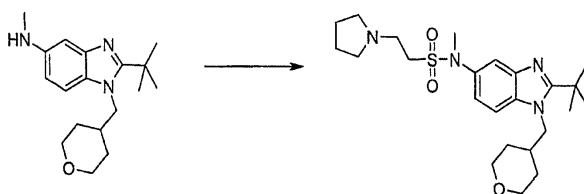
1 H), 4.13 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 6.61 (dd, J=8.59, 2.15 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=1.95 Hz, 1

H), 7.11 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

[0239]

[0240] 실시예 5

[0241] N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸-2-피롤리딘-1-일에탄술포나이드



[0242]

[0243] 2-tert-부틸-N-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (30 mg, 0.0996 mmol)을 피롤리딘 (0.012 mL, 0.149 mmol)을 함유하는 DCE 2 mL에 용해시켰다. 2-클로로-1-에탄술포닐 클로라이드 (0.012 mL, 0.129 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 피롤리딘 (0.080 mL, 0.996 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 생성물을 10 내지 50% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 44 mg (77%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-D<sub>4</sub>): δ 1.50 - 1.56 (m, 2 H), 1.56 - 1.64

(m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 2.09 - 2.20 (m, 2 H), 2.32 - 2.43 (m, 1

H), 3.06 - 3.21 (m, 2 H), 3.35 (td, J=11.67, 2.25 Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.63 - 3.77

(m, 6 H), 3.93 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.96 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 4.53 (d, J=7.62 Hz, 2 H),

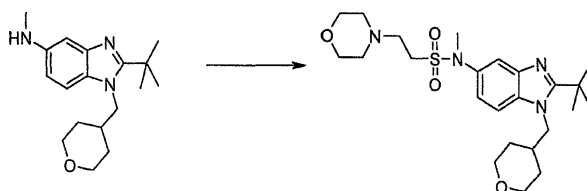
7.66 (dd, J=8.98, 1.95 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.98 Hz, 1 H);

MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 463.1.

[0244]

[0245] 실시예 6

[0246] N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸-2-모르폴린-4-일에탄술포나이드



[0247]

[0248]

DCE 3 mL 중 2-tert-부틸-N-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (36 mg, 0.119 mmol), 2-클로로-1-에탄술포닐 클로라이드 (0.015 mL, 0.143 mmol), 피리딘 (0.015 mL, 0.179 mmol) 및 모르폴린 (0.050 mL, 0.595 mmol)을 사용하여 실시예 5에서와 동일한 절차를 수행하였다. 생성물을 10 내지 50% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 42 mg (50%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-D<sub>4</sub>): δ 1.51 - 1.57 (m, 2 H), 1.58 - 1.66 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 3.31 - 3.40 (m, 4 H), 3.45 (s, 3 H), 3.57 - 3.63 (m, 2 H), 3.68 - 3.75 (m, 2 H), 3.89 (br.s, 2 H), 3.93 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 3.96 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 4.55 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.70 (dd, J=8.98, 1.95 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 479.0; C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S + 2.5 TFA + 1.0 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C, 44.56; H, 5.48; N, 7.17. 실측치: C, 44.53; H, 5.38; N, 7.26.

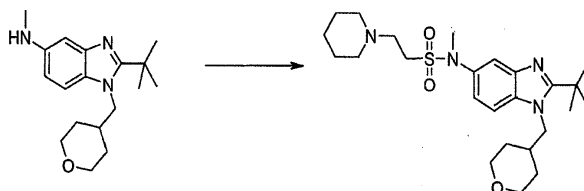
[0249]

[0250]

실시예 7

[0251]

N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸-2-피페리딘-1-일에탄술포나미드



[0252]

[0253]

DCE 5 mL 중 2-tert-부틸-N-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (130 mg, 0.431 mmol), 2-클로로-1-에탄술포닐 클로라이드 (0.054 mL, 0.517 mmol), 피리딘 (0.052 mL, 0.647 mmol) 및 피페리딘 (0.213 mL, 2.16 mmol)을 사용하여 실시예 5에서와 동일한 절차를 수행하였다. 생성물을 10 내지 50% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 52 mg (20%).

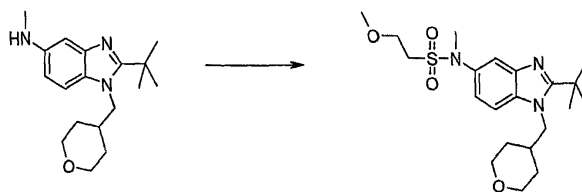
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-D<sub>4</sub>): δ 1.52 - 1.58 (m, 2 H), 1.59 - 1.68 (m, 2 H), 1.70 (s, 9 H), 1.73 - 1.84 (m, 3 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 2.34 - 2.42 (m, 1 H), 2.98 (t, J=11.72 Hz, 2 H), 3.35 (td, J=11.57, 2.44 Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.50 - 3.53 (m, 2 H), 3.54 - 3.59 (m, 2 H), 3.68 - 3.74 (m, 2 H), 3.93 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.96 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 4.56 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.71 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 477.0; C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S + 3.4 TFA + 0.9 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C, 43.38; H, 5.17; N, 6.36. 실측치: C, 43.41; H, 5.14; N, 6.36.

[0254]

[0255]

실시예 8

[0256] N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-2-메톡시-N-메틸에탄술폰아미드



[0257]

[0258] DCE 3 mL 중 2-tert-부틸-N-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (60 mg, 0.199 mmol), 2-클로로-1-에탄술폰일 클로라이드 (0.024 mL, 0.299 mmol), 피리딘 (0.024 mL, 0.299 mmol) 및 2M NaOMe/MeOH (0.5 mL)를 사용하여 실시예 5에서와 동일한 절차를 수행하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 생성물을 10 내지 50% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 20 mg (20%).

#### <sup>1</sup>H NMR

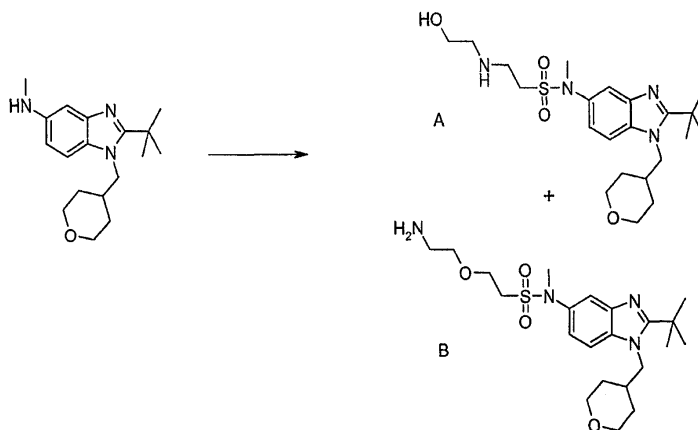
(400 MHz, 메탄올-D<sub>4</sub>): δ 1.52 - 1.57 (m, 2 H), 1.57 - 1.63 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H), 2.35 - 2.41 (m, 1 H), 3.32 - 3.35 (m, 4 H), 3.36 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.75 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.93 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 3.95 (d, J=3.71 Hz, 1 H), 4.52 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=9.18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 424.0; C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S + 1.2 TFA + 0.9 H<sub>2</sub>O 에 대한 분석 계산치: C, 48.74; H, 6.29; N, 7.29. 실측치: C, 48.69; H, 6.19; N, 7.50.

[0259]

[0260] 실시예 9

[0261] 생성물 A: N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-2-[(2-히드록시에틸)아미노]-N-메틸에탄술폰아미드

[0262] 생성물 B: 2-(2-아미노에톡시)-N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸에탄술폰아미드



[0263]

[0264] DCE 3 mL 중 2-tert-부틸-N-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (33 mg, 0.109 mmol), 2-클로로-1-에탄술폰일 클로라이드 (0.014 mL, 0.131 mmol), 피리딘 (0.013 mL, 0.164 mmol) 및 에탄올아민 (0.066 mL, 1.09 mmol)을 사용하여 실시예 5에서와 동일한 절차를 수행하였다. 생성물을 10 내지 50% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 생성물 A: 37 mg (60%), 생성물 B: 14 mg (23%).

생성물 A:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-

$\text{D}_4$ ):  $\delta$  1.51 - 1.57 (m, 2 H), 1.56 - 1.63 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 3.16 - 3.21 (m, 2 H), 3.35 (td,  $J=11.57, 2.44$  Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.49 - 3.55 (m, 2 H), 3.59 - 3.64 (m, 2 H), 3.75 - 3.80 (m, 2 H), 3.93 (d,  $J=3.12$  Hz, 1 H), 3.96 (d,  $J=2.73$  Hz, 1 H), 4.54 (d,  $J=7.62$  Hz, 2 H), 7.68 (dd,  $J=8.98, 1.95$  Hz, 1 H), 7.85 (d,  $J=1.56$  Hz, 1 H), 7.97 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  453.0;  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + 2.6$  TFA + 1.5  $\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 42.10; H, 5.40; N, 7.22. 실측치: C, 42.02; H, 5.25; N, 7.41. 생성물 B:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1.50 - 1.56 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 2 H), 1.66 (s, 9 H), 2.33 - 2.41 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.18 (t,  $J=5.66$  Hz, 2 H), 3.31 - 3.40 (m, 4 H), 3.62 (t,  $J=5.57$  Hz, 2 H), 3.90 - 3.97 (m, 4 H), 4.47 (d,  $J=7.62$  Hz, 2 H), 6.90 (d,  $J=2.34$  Hz, 1 H), 7.16 (dd,  $J=9.37, 2.34$  Hz, 1 H), 7.75 (d,  $J=9.37$  Hz, 1 H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  453.0;  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + 1.5$  TFA에 대한 분석 계산치: C, 48.15; H, 6.06; N, 8.97. 실측치: C, 48.34; H, 6.22; N, 8.57.

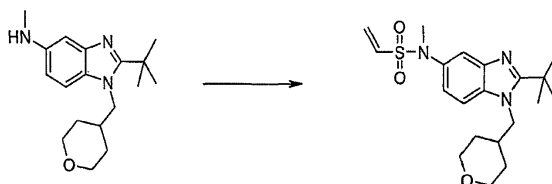
[0265]

[0266]

실시예 10

[0267]

N-[2-tert-부틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-메틸에틸렌술폰아미드



[0268]

[0269]

DCE 3 mL 중 2-tert-부틸-N-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (49 mg, 0.163 mmol), 2-클로로-1-에탄술포닐 클로라이드 (0.022 mL, 0.212 mmol), 피리딘 (0.020 mL, 0.245 mmol) 및 2M 암모니아/EtOH (0.5 mL)를 사용하여 실시예 5에서와 동일한 절차를 수행하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액, 염수로 세척하고, 무수  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 생성물을 10 내지 60%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 34 mg (41%).

$^1\text{H}$  NMR (400

MHz, 메탄올- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1.52 - 1.58 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 3.93 (d,  $J=3.12$  Hz, 1 H), 3.95 (d,  $J=3.52$  Hz, 1 H), 4.55 (d,  $J=7.42$  Hz, 2 H), 6.10 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 6.13 (d,  $J=2.15$  Hz, 1 H), 6.70 (dd,  $J=16.50, 10.06$  Hz, 1 H), 7.61 (dd,  $J=8.98, 2.15$  Hz, 1 H), 7.76 (d,  $J=1.56$  Hz, 1 H), 7.96 (d,  $J=8.98$  Hz, 1 H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  392.0;  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + 1.3$  TFA + 0.3  $\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 49.79; H, 5.71; N, 7.71. 실측치: C, 49.81; H, 5.77; N, 7.74.

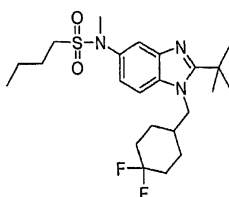
[0270]

[0271]

실시예 11

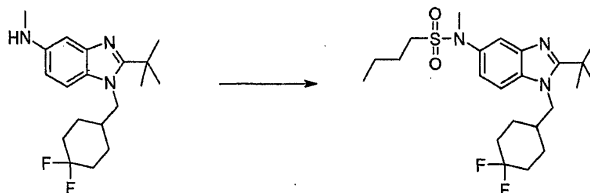
[0272]

N-{2-tert-부틸-1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]-1H-벤즈이미다졸-5-일}-N-메틸부탄-1-술폰아미드



[0273]

[0274] 단계 A: N-{2-tert-부틸-1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]-1H-벤즈이미다졸-5-일}-N-메틸부탄-1-술폰아미드



[0275]

[0276] 2-tert-부틸-1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (제조시, 하기 단계 B, C, D, E, F 및 G 참조) (46 mg, 0.137 mmol) 및 1-부탄술폰닐 클로라이드 (0.063 mL, 0.411 mmol)를 촉매량의 DMAP를 함유하는 DCM 3mL 중에서 6 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 10 내지 75% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 48 mg (62%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-D<sub>4</sub>): δ 0.92 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 1.43 (td, J=14.94, 7.42 Hz, 2 H), 1.52 - 1.63 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 1.70 - 1.76 (m, 4 H), 1.76 - 1.84 (m, 2 H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 4.56 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.69 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=9.18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 456.

[0277]

[0278] 단계 B: tert-부틸[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]카르바메이트



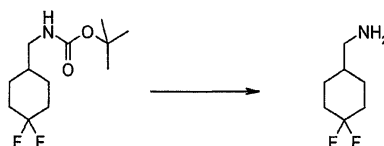
[0279]

[0280] 4-N-Boc-아미노메틸 시클로헥산은 (1.00 g, 4.4 mmol)을 0°C에서 DCM 30 mL에 용해시켰다. DAST (1.45 mL, 11.0 mmol)를 적가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 5% KHSO<sub>4</sub> 수용액, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 용출액으로 3:1/헥산:EtOAc를 사용하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 508 mg (46%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D): δ 1.19 - 1.36 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.51 - 1.56 (m, 1 H), 1.59 - 1.75 (m, 2 H), 1.75 - 1.84 (m, 2 H), 2.01 - 2.16 (m, 2 H), 3.03 (t, J=6.54 Hz, 2 H), 4.62 (br.s, 1 H).

[0281]

[0282] 단계 C: [(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]아민 히드록로라이드



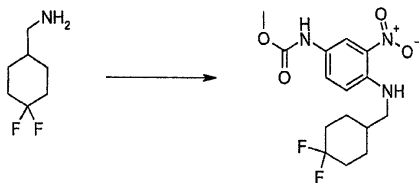
[0283]

[0284] tert-부틸[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]카르바메이트 (505 mg, 2.03 mmol)를 1M HCl/AcOH 5 mL 중에서 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에테르로 세척하고, 여과하고 건조시켰다. 수율: 330 mg (88%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-D<sub>4</sub>): δ 1.28 - 1.40 (m, 2 H), 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 1.84 (d, J=3.12 Hz, 2 H), 1.86 - 1.89 (m, 1 H), 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 2.85 (d, J=7.03 Hz, 2 H).

[0285]

[0286] 단계 D: 메틸(4-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]아미노)-3-니트로페닐)카르바메이트



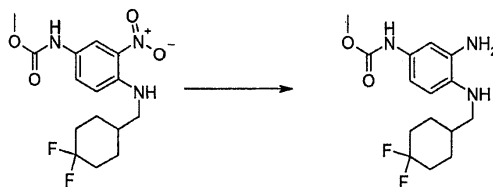
[0287]

[0288] EtOH 10 mL 중 [(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]아민 히드로클로라이드 (210 mg, 1.12 mmol), 메틸(4-플루오로-3-니트로페닐)카르바메이트 (200 mg, 0.934 mmol) 및 TEA (0.390 mL, 2.80 mmol)를 사용하여 실시예 4의 단계 C에서와 동일한 절차를 수행하였다. 조 생성물을 용출액으로 5% 에테르/DCM을 사용하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 200 mg (62%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D): δ 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.65 - 1.75 (m, 2 H), 1.78 - 1.85 (m, 1 H), 1.90 - 1.93 (m, 1 H), 1.94 - 1.97 (m, 1 H), 2.10 - 2.21 (m, 2 H), 3.23 (dd, *J*=6.64, 5.66 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 6.48 (br.s, 1 H), 6.83 (d, *J*=9.18 Hz, 1 H), 7.66 (br.s, 1 H), 8.05 (br.s, 1 H), 8.07 (d, *J*=2.54 Hz, 1 H).

[0289]

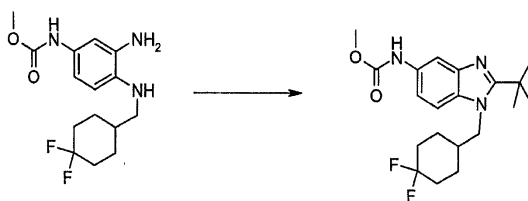
[0290] 단계 E: 메틸(3-아미노-4-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]아미노)페닐)카르바메이트



[0291]

[0292] EtOAc 20 mL 중 메틸(4-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]아미노)-3-니트로페닐)카르바메이트 (200 mg, 0.583 mmol) 및 촉매량의 10% Pd/C를 사용하여 실시예 4의 단계 D에서와 동일한 절차를 수행하였다. 수율: 185 mg (99%). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 314.29.

[0293] 단계 F: 메틸(2-tert-부틸-1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]-1H-벤즈이미다졸-5-일)카르바메이트



[0294]

[0295] 메틸(3-아미노-4-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]아미노)페닐)카르바메이트 (185 mg, 0.590 mmol) 및 DMAP (15 mg, 0.118 mmol)를 DCM 10 mL에 용해시켰다. 트리메틸아세틸 클로라이드 (0.080 mL, 0.649 mmol)를 적가하고, 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 농축하였다. 잔류물을 DCE 4 mL에 용해시키고, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (촉매량)를 첨가하고, 용액을 퍼스널 케미스트리 마이크로와 장치를 이용하여 125℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 50 내지 75% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 122 mg (54%).

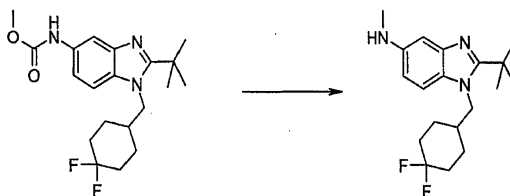
<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, 클로로포름-D): δ 1.43 - 1.52 (m, 2 H), 1.55 (s, 9 H), 1.57 - 1.66 (m, 2 H), 1.67 - 1.74 (m, 2 H), 2.08 - 2.18 (m, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.19 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 6.63 (br.s, 1 H), 7.23 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H), 7.62 (d, J=1.76 Hz, 1 H).

[0296]

[0297]

단계 G: 2-tert-부틸-1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-아민



[0298]

[0299]

메틸{2-tert-부틸-1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]-1H-벤즈이미다졸-5-일}카르바메이트 (115 mg, 0.303 mmol)를 0℃에서 THF 10 mL에 용해시켰다. 1M HCl/에테르 (0.425 mL, 0.424 mmol)를 첨가하고, 용액을 0℃에서 15 분 동안 교반하였다. LiAlH<sub>4</sub> (57 mg, 1.52 mmol)를 서서히 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 0℃에서 MeOH (1 mL) 및 물 (2 mL)를 첨가하여 반응을 켜쳤다. 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5.0 g)를 첨가하고, 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 수율: 95 mg (93%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

클로로포름-D): δ 1.41 - 1.51 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.57 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 1.76 (m, 3 H), 2.07 - 2.17 (m, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 4.15 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 6.61 (dd, J=8.59, 2.34 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

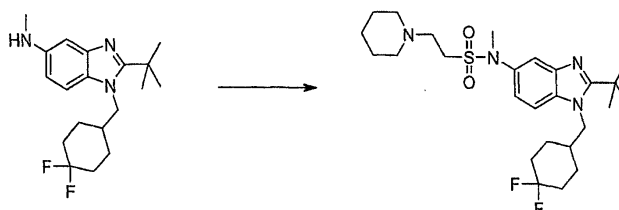
[0300]

[0301]

실시예 12

[0302]

N-{2-tert-부틸-1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]-1H-벤즈이미다졸-5-일}-N-메틸-2-피페리딘-1-일에탄술폰아미드



[0303]

[0304]

2-tert-부틸-1-[(4,4-디플루오로시클로헥실)메틸]-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (45 mg, 0.134 mmol) 및 피리딘 (0.022 mL, 0.268 mmol)을 DCE 3 mL에 용해시켰다. 2-클로로-1-에탄술폰닐 클로라이드 (0.021 mL, 0.201 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 피페리딘 (0.066 mL, 0.670 mmol)을 첨가하고, 용액을 75℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 생성물을 10 내지 50% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 상응하는 TFA 염으로 수득하였다. 수율: 40 mg (48%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-D<sub>4</sub>): δ 1.53 - 1.63 (m, 3 H), 1.68 (s, 9 H), 1.71 - 1.77 (m, 4 H), 1.77 - 1.85 (m, 3 H), 1.90 - 1.97 (m, 2 H), 2.03 - 2.12 (m, 2 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 2.94 - 3.04 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.51 - 3.59 (m, 4 H), 3.67 - 3.73 (m, 2 H), 4.55 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 511.0; C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>2</sub> + 2.7 TFA + 1.0 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C, 45.08; H, 5.39; N, 6.70. 실측치: C, 45.01; H, 5.32; N, 7.00.

[0305]