

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2023-0027213
(43) 공개일자 2023년02월27일

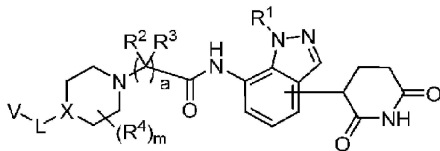
- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) <i>A61K 31/496</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 <i>C07D 401/14</i> (2013.01) <i>A61K 31/4545</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7002102</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년06월23일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년01월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/038625</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/262812 국제공개일자 2021년12월30일</p> <p>(30) 우선권주장 63/043,612 2020년06월24일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인 셀진 코포레이션 미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴 86</p> <p>(72) 발명자 알렉산더, 매튜, 디. 미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드라이브 10300 스위트 100 코레아, 매튜, 디. 미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드라이브 10300 스위트 100 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 양영준, 이귀동</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **세레블론 결합 화합물, 이의 조성물, 및 이에 의한 치료 방법****(57) 요약**

하기 구조를 갖는 피페리딘 디온 화합물, 피페리딘 디온 화합물의 유효량을 포함하는 조성물, 및 안드로젠 수용체 매개 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법이 본 명세서에 제공된다:

[화학식 I]



(상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, L, V, X, a 및 m은 본 명세서에 정의된 바와 같음).

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

달비, 디팍

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드
라이브 10300 스위트 100

그랜트, 버지니아, 헤더 샤론

미국 92104 캘리포니아 샌디에고 34번 스트리트
4051

한센, 조슈아

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드
라이브 10300 스위트 100

해리스, 3세, 로이, 엘.

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드
라이브 10300 스위트 100

호른, 에반, 제이.

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드
라이브 10300 스위트 100

후앙, 테후아

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드
라이브 10300 스위트 100

메인, 크리스토퍼

미국 80301 콜로라도 볼더 록아웃 로드 6657 아파
트먼트 305

노리스, 스티븐

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드
라이브 10300 스위트 100

플란테빈-크레니트스키, 베로니크

미국 94131 캘리포니아 샌프란시스코 크리스토퍼
드라이브 301

사피엔자, 존, 제이.

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드
라이브 10300 스위트 100

데흐라니, 리다

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드
라이브 10300 스위트 100

화이트필드, 브랜든, 더블유.

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 캠퍼스 포인트 드
라이브 10300 스위트 100

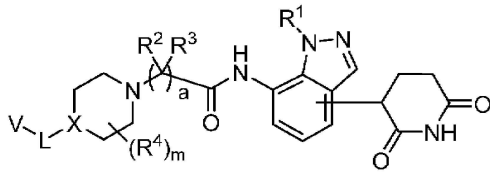
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그(isotopolog), 또는 입체이성질체:

[화학식 I]



(상기 식에서,

R¹은 C₁₋₃ 알킬이고;

a는 1 또는 2이고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되거나, R² 및 R³과 그들이 부착되어 있는 탄소는 치환 또는 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬을 형성하고;

m은 0 내지 8이고;

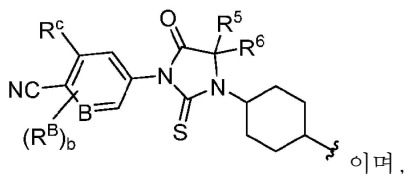
각각의 R⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환 C₁₋₃ 알킬이거나, 2개의 R⁴ 기는 그들이 부착되어 있는 동일한 탄소 원자 또는 인접한 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬을 형성하거나, 2개의 R⁴ 기는 그들이 부착되어 있는 비인접 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 4원 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고;

X는 N 또는 CR^x이고;

R^x는 수소, 할로젠, -(C₁₋₆ 알킬)- 또는 -(C₁₋₉ 알킬)이고;

L은 치환 또는 비치환 -(C₁₋₆ 알킬)-, -(C₁₋₆ 알킬)O-, -(C₁₋₆ 알킬)O-, 또는 -(C₁₋₉ 알킬)-이고;

V는



이며,

여기서

B는 N, CH, 또는 CR^B이고;

각각의 R^B는 독립적으로 할로젠, 및 치환 또는 비치환 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

R^C는 할로젠, CF₃ 또는 SF₅이고;

R⁵ 및 R⁶은 C₁₋₃ 알킬이거나, R⁵와 R⁶은 그들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 C₃₋₆ 사이클로

알킬 또는 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

b는 0 내지 2임).

청구항 2

제1항에 있어서, R¹은 메틸인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, a는 1이고, R² 및 R³은 모두 H인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁴는 독립적으로 메틸 및 CF₃로부터 선택되는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, X는 N 또는 CR^X이고; R^X는 수소, 할로겐, -(C₁₋₆ 알킬) 또는 -(C₁₋₉ 알킬)인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, L은 치환 또는 비치환 -O(CH₂)_p-, -O(CH₂)_pO- 또는 -(CH₂)_p-이고, p는 1 내지 4인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, B는 CH 또는 N인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^C는 CF₃, Cl 또는 SF₅인, 화합물.

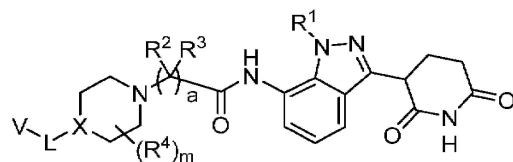
청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵ 및 R⁶은 메틸인, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 II를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체:

[화학식 II]



청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로

그, 또는 입체이성질체의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 13

안드로겐 수용체 매개 질병의 치료 방법으로서,

이를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제12항의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 안드로겐 매개 질병은 전립선암인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 전립선암은 거세저항성 전립선암(CRPC)인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2020년 6월 24일에 출원된 미국 가출원 제63/043,612호의 이익을 주장하며, 이의 개시내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 화합물, 그러한 화합물의 유효량을 포함하는 조성물, 및 안드로겐 수용체 매개 질병을 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 그러한 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 안드로겐 수용체 매개 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법이 본 명세서에 제공된다. 이들 방법에 사용하기 위한 화합물 및 조성물이 본 명세서에 또한 제공된다.

배경 기술

[0005] 안드로겐 수용체 신호전달은 전립선암의 발병기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 기타 다른 안드로겐 수용체 양성 암의 발생에 관여한다(Chen Y *et al.*, *Lancet Oncol*, 2009, 10:981-91; Mills I G, *Nat Rev Cancer*, 2014, 14:187-98; Taplin M E, *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4:236-44; Wirth M P *et al.*, *Eur Urol*, 2007, 51(2):306-13). 안드로겐 수용체를 길항하는 항안드로겐으로 안드로겐 수용체 신호전달을 억제하는 것이 전립선암의 치료에 사용되거나 제안되어 왔다.

[0006] 안드로겐 수용체는 통상적으로 사페론, 예컨대 HSP90에 결합된 세포질에 존재한다(Brinkmann A O *et al.*, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999, 69:307-13). 디하이드로테스토스테론(DHT)과 결합할 때, 안드로겐 수용체는 그의 입체구조를 변화시키고 핵으로 전좌되며, 여기서 표준 표적(canonical target), 예컨대 KLK3(전립선 특이적 항원, PSA로도 알려짐)의 전사를 유도하는 안드로겐 반응성 요소(androgen responsive element, ARE)에 결합한다(Tran C *et al.*, *Science*, 2009, 324:787-90; Murtha P *et al.*, *Biochemistry (Mosc.)*, 1993, 32:6459-64).

[0007] 전립선암(PCa)은 미국의 남성 중에서 가장 빈번하게 진단되는 비피부암 중 하나이고, 미국에서 매년 200,000건 초과와 30,000건 초과와 사망이 있는 두 번째로 가장 흔한 암 사망 원인이다.

[0008] 안드로겐-박탈 요법(ADT)은 진행성 PCa에 대한 표준 치료이다. 진행성 PCa를 갖는 환자는 항체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH) 효능제(agonist), LHRH 길항제(antagonist)에 의해, 또는 양측성 정소절제술에 의해 ADT를 받는다. ADT에 대한 초기 반응에도 불구하고, 질병 진행이 불가피하며, 암이 거세저항성 전립선암(CRPC)으로서 출현한다. 방사선 또는 수술에 의해 1차 치료를 받은 전립선암을 갖는 환자의 최대 30%는 1차 치료를 받은지 10년 이내에 전이성 질병이 발생할 것이다. 매년 대략 50,000명의 환자에게서 전이성 질병이 발생할 것이며, 이는 전이성 CRPC(mCRPC)로 지칭된다.

[0009] AR 매개 질병, 특히 표준 치료, 예컨대 수술, 방사선 요법, 화학요법 및 호르몬 요법에 불응성인 AR 매개 질병

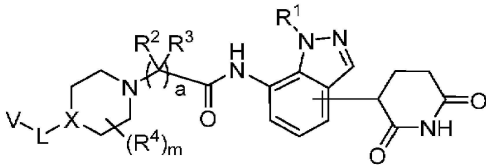
을, 통상적인 요법과 관련된 독성 및/또는 부작용을 감소시키거나 피하면서 치료, 예방 및 관리할 안전하고 효과적인 방법에 대한 필요성이 상당히 남아 있다.

[0010] 본 출원의 이 섹션에서 임의의 참고문헌을 인용 또는 확인하는 것은 이러한 참고문헌이 본 출원에 대한 종래 기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

발명의 내용

[0011] 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그(isotopolog), 또는 입체이성질체가 본 명세서에 제공된다:

[0012] [화학식 I]



[0013] (상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, L, V, X, a 및 m은 본 명세서에 정의된 바와 같음).

[0015] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체는 대상체에서 안드로겐 수용체 매개 질병을 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

[0016] 일 양태에서, 예를 들어 표 1에서 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물이 본 명세서에 제공된다.

[0017] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 제공된다. 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 점막, 경피 또는 국소 투여에 적합하다.

[0018] 일 양태에서, 대상체에서 안드로겐 수용체 매개 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 비히클을 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 대상체에서 안드로겐 수용체 매개 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 비히클을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 안드로겐 수용체 매개 질병의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공된다. 또 다른 양태에서, 안드로겐 수용체 매개 질병의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공된다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하기 위한 방법이 본 명세서에 제공된다. 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하기 위한 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0020] 본 구현예는 상세한 설명 및 실시예를 참조함으로써 더 충분히 이해될 수 있으며, 이들은 비제한적인 구현예를 예시하는 것을 의도한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 정의

[0022] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는"과 "구비하는"은 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 용어 "포함하는"과 "구비하는"은, 지칭하는 것으로 언급된 특징부 또는 구성요소의 존재를 명시하는 것으로 해석되어야 하지만, 하나 이상의 특징부 또는 구성요소, 또는 이들의 군의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다. 추가적으로, 용어 "포함하는"과 "구비하는"은 용어 "~로 구성되는"에 의해 포함된 예를 포함하는 것을 의도한다. 결과적으로, 용어 "~로 구성되는"은 본 발명의 더 구체적인 구현예를 제공하기 위해 용어 "포함하는" 및 "구비하는" 대신에 사용될 수 있다.

[0023] 용어 "~로 구성되는"은 대상(subject-matter)이, 그를 구성하는 언급된 특징부 또는 구성요소를 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 갖는다는 것을 의미한다. 또 다른 구현예에서, 용어 "~로 구성되는"은, 달성하려는 기

술적 효과에 대해 본질적이지 않은 것들을 제외한 임의의 다른 특징부 또는 구성요소를 임의의 후속 열거의 범주로부터 배제한다.

[0024] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "또는"은 임의의 하나 또는 임의의 조합을 의미하는 포괄적인 "또는"으로 해석되어야 한다. 따라서, "A, B 또는 C"는 "A; B; C; A 및 B; A 및 C; B 및 C; A, B 및 C" 중 임의의 것을 의미한다. 요소, 기능, 단계 또는 동작의 조합이 어떠한 방법으로도 고유적으로 상호 배타적인 경우에만 이러한 정의에 대한 예외가 발생할 것이다.

[0025] "알킬" 기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 통상적으로는 1 내지 8개의 탄소, 또는 일부 구현예에서는, 1 내지 6개, 1 내지 4개, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화, 부분 포화, 또는 불포화 직쇄 또는 분지형 비-사이클릭 탄화수소이다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 포화 알킬 기이다. 대표적인 포화 알킬 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하며; 한편, 포화 분지형 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, -네오펜틸, tert-펜틸, -2-메틸펜틸, -3-메틸펜틸, -4-메틸펜틸, -2,3-디메틸부틸 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 불포화 알킬 기이며, 이는 알케닐 또는 알키닐 기로도 지칭된다. "알케닐" 기는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 알킬 기이다. "알키닐" 기는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 알킬 기이다. 불포화 알킬 기의 예에는 특히 비닐, 알릴, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 및 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 본 명세서에 기재된 알킬 기가 "치환된" 것으로 되어 있을 때, 이들은 본 명세서에 개시된 예시적인 화합물 및 구현예에서 찾아지는 것들과 같은 임의의 치환체 또는 치환체들뿐만 아니라, 할로젠; 하이드록시; 알콕시; 사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 사이클로알킬알킬옥시, 아르알킬옥시, 헤테로사이클릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로사이클로알킬알킬옥시; 옥소(=O); 아미노, 알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로사이클릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 아르알킬아미노, 헤테로사이클릴알킬아미노, 헤테로아르알킬아미노, 헤테로사이클로알킬알킬아미노; 이미노; 이미도; 아미디노; 구아니디노; 엔아미노; 아실아미노; 설퍼닐아미노; 우레아, 니트로우레아; 옥심; 하이드록실아미노; 알콕시아미노; 아르알콕시아미노; 하이드라지노; 하이드라지도; 하이드라조노; 아지도; 니트로; 티오(-SH), 알킬티오; =S; 설피닐; 설퍼닐; 아미노설퍼닐; 포스포네이트; 포스피닐; 아실; 포르밀; 카르복시; 에스테르; 카르바메이트; 아미도; 시아노; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 또는 $-B(OH)_2$ 로 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 알킬 기가 "치환된" 것으로 되어 있을 때, 이들은 본 명세서에 개시된 예시적인 화합물 및 구현예에서 찾아지는 것들과 같은 임의의 치환체 또는 치환체들뿐만 아니라, 할로젠(클로로, 요오드, 브로모, 또는 플루오로); 알킬; 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카르복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카르보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카르보닐; 설피닐; 설퍼; 설퍼아미드; 케톤; 알데하이드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라지드; 하이드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; $B(OH)_2$, 또는 O(알킬)아미노카르보닐로 치환될 수 있다.

[0026] "사이클로알킬" 기는, 선택적으로 치환될 수 있는 단일 사이클릭 고리 또는 다수의 축합된 또는 가교된 고리를 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 포화 또는 부분 포화 사이클릭 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 구성원을 갖는 한편, 다른 구현예에서 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 5개, 3 내지 6개, 또는 3 내지 7개의 범위이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 포화 사이클로알킬 기이다. 그러한 포화 사이클로알킬 기는, 예로서 단일 고리 구조, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로펜틸, 2-메틸사이클로옥틸 등, 또는 다수의 또는 가교된 고리 구조, 예컨대 1-바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[2.1.1]헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸 등을 포함한다. 다른 구현예에서, 사이클로알킬 기는 불포화 사이클로알킬 기이다. 불포화 사이클로알킬 기의 예에는 특히 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐이 포함된다. 사이클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 그러한 치환된 사이클로알킬 기는, 예로서 사이클로헥산을 등을 포함한다.

[0027] "아릴" 기는 단일 고리(예를 들어, 페닐) 또는 다수의 축합된 고리(예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자의 방향족 카르보사이클릭 기이다. 일부 구현예에서, 아릴 기는 거의 고리 부분 내에 6 내지 14개의 탄소, 및 다른 구현예에서는 6 내지 12개 또는 심지어는 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 특

정 아릴은 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함한다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 어구 “아릴 기” 는 또한 융합된 고리, 예컨대 융합된 방향족-지방족 고리 시스템(예를 들어, 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등)을 함유하는 기를 포함한다.

[0028]

“헤테로아릴” 기는, 헤테로방향족 고리 시스템 내의 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며, 나머지 원자는 탄소 원자인 방향족 고리 시스템이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 기는 거의 고리 부분 내에 3 내지 6개의 고리 원자, 및 다른 구현예에서는 6 내지 9개 또는 심지어는 6 내지 10개의 원자를 함유한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴 고리 시스템은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 비제한적인 예에는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴(예를 들어, 벤조[d]이소옥사졸릴), 티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 피리미딜, 피라지닐, 티오펜일, 벤조티오펜일, 푸라닐, 벤조푸라닐, 인돌릴(예를 들어, 인돌릴-2-오닐 또는 이소인돌린-1-오닐), 아자인돌릴(피롤로피리딜 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딜), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리딜(예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딜), 피라졸로피리딜, 트리아졸로피리딜, 벤조트리아졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸릴), 벤족사졸릴(예를 들어, 벤조[d]옥사졸릴), 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이소옥사졸로피리딜, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 잔티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐(예를 들어, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐), 테트라하이드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 및 퀴나졸리닐 기와 같은 기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0029]

“헤테로사이클릴” 은 고리 탄소 원자 중 1 내지 4개가 독립적으로, O, S 및 N으로 구성되는 군으로부터의 헤테로원자로 대체된 방향족(헤테로아릴로도 지칭됨) 또는 비방향족 사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴 기는 3 내지 10개의 고리 구성원을 포함하는 한편, 다른 그러한 기는 3 내지 5개, 3 내지 6개, 또는 3 내지 8개의 고리 구성원을 갖는다. 헤테로사이클릴은 또한 임의의 고리 원자에서(즉, 헤테로사이클릭 고리의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자에서) 다른 기에 결합될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 불포화, 부분 포화 및 포화 고리 시스템, 예컨대 이미다졸릴, 이미다졸리닐 및 이미다졸리디닐(예를 들어, 이미다졸리딘-4-온 또는 이미다졸리딘-2,4-디오닐) 기를 포함한다. 어구 헤테로사이클릴은 융합된 방향족 및 비방향족 기를 포함하는 것들을 포함한 융합된 고리종, 예컨대 1- 및 2-아미노테트라린, 벤조트리아졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸릴), 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐, 및 벤조[1,3]디옥솔릴을 포함한다. 이 어구는 또한 헤테로원자를 함유하는 가교된 폴리아사이클릭 고리 시스템, 예컨대 비제한적으로, 퀴누클리딜을 포함한다. 헤테로사이클릴 기의 대표적인 예에는 아지리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 옥세타닐, 피롤리딜, 이미다졸리디닐(예를 들어, 이미다졸리딘-4-오닐 또는 이미다졸리딘-2,4-디오닐), 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로푸라닐, 디옥솔릴, 푸라닐, 티오펜일, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴(예를 들어, 벤조[d]이소옥사졸릴), 티아졸릴, 티아졸리닐, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 피페리딜, 피페라지닐(예를 들어, 피페라진-2-오닐), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐(예를 들어, 테트라하이드로-2H-피라닐), 테트라하이드로티오피라닐, 옥사티아닐, 디옥실, 디티아닐, 피라닐, 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 디하이드로피리딜, 디하이드로디티이닐, 디하이드로디티오닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 호모피페라지닐, 퀴누클리딜, 인돌릴(예를 들어, 인돌릴-2-오닐 또는 이소인돌린-1-오닐), 인돌리닐, 이소인돌릴, 이소인돌리닐, 아자인돌릴(피롤로피리딜 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딜), 인다졸릴, 인돌리지닐, 벤조트리아졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸릴), 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴 또는 1H-벤조[d]이미다조1-2(3H)-오닐), 벤조푸라닐, 벤조티오펜일, 벤조티아졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤족사지닐, 벤조디티이닐, 벤족사티이닐, 벤조티아지닐, 벤족사졸릴(즉, 벤조[d]옥사졸릴), 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[1,3]디옥솔릴, 피라졸로피리딜(예를 들어, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딜, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딜), 이미다조피리딜(예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딜), 트리아졸로피리딜, 이소옥사졸로피리딜, 푸리닐, 잔티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐(예를 들어, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐), 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 티아나프탈레닐, 디하이드로벤조티아지닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로인돌릴, 디하이드로벤조디옥시닐, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로인다졸릴, 테트라하이드로벤즈이미다졸릴, 테트라하이드로벤조트리아졸릴, 테트라하이드로피롤로피리딜, 테트라하이드로피라졸로피리딜, 테트라하이드로이미다조피리딜, 테트라하이드로트리아졸로피리딜, 테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 및 테트라하이드로퀴놀리닐 기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 대표적인 비방향족 헤테로사이클릴 기는 융합된 방향족 기를 포함하는 융합된 고리종을 포함하지 않는다. 비방향족 헤테

로사이클릴 기의 예에는 아지리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 피롤리딜, 이미다졸리디닐(예를 들어, 이미다졸리딘-4-오닐 또는 이미다졸리딘-2,4-디오닐), 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로티오펜닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리딜, 피페라지닐(예를 들어, 피페라진-2-오닐), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐(예를 들어, 테트라하이드로-2H-피라닐), 테트라하이드로티오피라닐, 옥사티아닐, 디티아닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 호모피페라지닐, 퀴누클리딜, 또는 테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온이 포함된다. 대표적인 치환된 헤테로사이클릴 기는 일치환되거나 1회 초과하여 치환될 수 있으며, 이에, 예컨대 비제한적으로, 하기에 열거된 것들과 같은 다양한 치환체로 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 6-치환된, 또는 이치환된 피리딜 또는 모르폴리닐 기가 있다.

[0030] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, “사이클로알킬알킬” 기는 화학식 -알킬-사이클로알킬의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 사이클로알킬은 상기에 정의되어 있다. 치환된 사이클로알킬알킬 기는 이 기의 알킬 부분, 사이클로알킬 부분, 또는 알킬 부분 및 사이클로알킬 부분 둘 모두에서 치환될 수 있다. 대표적인 사이클로알킬알킬 기는 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로부틸에틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실에틸, 사이클로펜틸프로필, 사이클로헥실프로필 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0031] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, “아르알킬” 기는 화학식 -알킬-아릴의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 아릴은 상기에 정의되어 있다. 치환된 아르알킬 기는 이 기의 알킬 부분, 아릴 부분, 또는 알킬 부분 및 아릴 부분 둘 모두에서 치환될 수 있다. 대표적인 아르알킬 기는 벤질 및 페넬 기, 및 아릴 기가 사이클로알킬 기에 융합된 아르알킬 기, 예컨대 인단-4-일 에틸을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0032] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, “헤테로사이클릴알킬” 기는 화학식 -알킬-헤테로사이클릴의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클릴은 상기에 정의되어 있다. “헤테로아릴알킬” 기는 화학식 -알킬-헤테로아릴의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴은 상기에 정의되어 있다. “헤테로사이클로알킬알킬” 기는 화학식 -알킬-헤테로사이클로알킬의 라디칼이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 상기에 정의되어 있다. 치환된 헤테로사이클릴알킬 기는 이 기의 알킬 부분, 헤테로사이클릴 부분, 또는 알킬 부분 및 헤테로사이클릴 부분 둘 모두에서 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클릴알킬 기는 모르폴린-4-일 에틸, 모르폴린-4-일 프로필, 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, 테트라하이드로푸란-2-일 에틸, 및 인돌-2-일 프로필을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0033] “할로겐”은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

[0034] “하이드록시알킬” 기는 상기에 기재된 바와 같은 알킬 기가 하나 이상의 하이드록시 기로 치환된 것이다.

[0035] “알콕시” 기는 -O-(알킬)이며, 여기서 알킬은 상기에 정의되어 있다.

[0036] “알콕시알킬” 기는 -(알킬)-O-(알킬)이며, 여기서 알킬은 상기에 정의되어 있다.

[0037] “아미노” 기는 화학식 -NH₂, -NH(R[#]), 또는 -N(R[#])₂의 라디칼이며, 여기서 각각의 R[#]은 독립적으로 상기에 정의된 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴(예를 들어, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬), 또는 헤테로사이클릴알킬(예를 들어, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬) 기이며, 이들 각각은 독립적으로 치환 또는 비치환된 것이다.

[0038] 일 구현예에서, “아미노” 기는 화학식 -NH-알킬 또는 -N(알킬)₂의 라디칼인 “알킬아미노” 기이며, 여기서 각각의 알킬은 독립적으로 상기에 정의되어 있다. 용어 “사이클로알킬아미노”, “아릴아미노”, “헤테로사이클릴아미노”, “헤테로아릴아미노”, “헤테로사이클로알킬아미노” 등은 “알킬아미노”에 대한 상기 설명을 반영하며, 여기서는 용어 “알킬”이 “사이클로알킬”, “아릴”, “헤테로사이클릴”, “헤테로아릴”, “헤테로사이클로알킬” 등으로 각각 대체된다.

[0039] “카르복시” 기는 화학식 -C(O)OH의 라디칼이다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, “아실” 기는 화학식 -C(O)(R[#]) 또는 -C(O)H의 라디칼이며, 여기서 R[#]은 상기에 정의되어 있다. “포르밀” 기는 화학식 -C(O)H의 라디칼이다.

[0041] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, “아미도” 기는 화학식 -C(O)-NH₂, -C(O)-

$\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})\text{H}$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ 의 라디칼이며, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기에 정의되어 있다.

[0042] 일 구현예에서, “아미도” 기는 화학식 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 의 라디칼인 “아미노카르보닐” 기이며, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기에 정의되어 있다.

[0043] 일 구현예에서, “아미도” 기는 화학식 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})\text{H}$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ 의 라디칼인 “아실아미도” 기이며, 여기서 각각의 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기에 정의되어 있다.

[0044] “설포닐아미노” 기는 화학식 $-\text{NHSO}_2(\text{R}^\#)$ 또는 $-\text{N}(\text{알킬})\text{SO}_2(\text{R}^\#)$ 의 라디칼이며, 여기서 각각의 알킬 및 $\text{R}^\#$ 은 상기에 정의되어 있다.

[0045] “우레아” 기는 화학식 $-\text{N}(\text{알킬})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{알킬})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{알킬})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$, 또는 $-\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$ 의 라디칼이며, 여기서 각각의 알킬 및 $\text{R}^\#$ 은 독립적으로 상기에 정의된 바와 같다.

[0046] 알킬 기를 제외한, 본 명세서에 기재된 기가 “치환된” 것으로 되어 있을 때, 이들은 임의의 적절한 치환체 또는 치환체들로 치환될 수 있다. 치환체의 예시적인 예는 본 명세서에 개시된 예시적인 화합물 및 구현예에서 찾아지는 것들일 뿐만 아니라, 할로겐(클로로, 요오도, 브로모, 또는 플루오로); 알킬; 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카르복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카르보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카르보닐; 설페닐; 설편; 설편아미드; 케톤; 알데하이드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라지드; 하이드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O); $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{O}(\text{알킬})$ 아미노카르보닐; 사이클로알킬(이는 모노사이클릭 또는 융합된 또는 비융합된 폴리사이클릭일 수 있음(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실)), 또는 헤테로사이클릭(이는 모노사이클릭 또는 융합된 또는 비융합된 폴리사이클릭일 수 있음(예를 들어, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 티아지닐)); 모노사이클릭 또는 융합된 또는 비융합된 폴리사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴(예를 들어, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오편, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오편, 또는 벤조푸라닐) 아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로사이클릭옥시; 및 헤테로사이클릭 알콕시이기도 하다.

[0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 “약제학적으로 허용가능한 염(들)”은 무기산 및 무기 염기, 및 유기산 및 유기 염기를 포함한 약제학적으로 허용가능한 비독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조되는 금속 염, 또는 라이신, N,N' -디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸-글루카민) 및 프로카인으로부터 제조되는 유기 염을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 비독성 산은 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠설포산, 벤조산, 캄페실폰산, 시트르산, 에탄설포산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설포산, 뮤신산, 질산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설페닐산, 황산, 타르타르산, 및 p-톨루엔설포산과 같은 무기산 및 유기산을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 구체적인 비독성 산은 염산, 브롬화수소산, 말레산, 인산, 황산, 및 메탄설포산을 포함한다. 따라서, 구체적인 염의 예에는 하이드로클로라이드 염, 포름산 염, 및 메실레이트 염이 포함된다. 기타 다른 것들이 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)] 또는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)]을 참조한다.

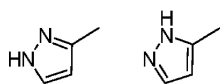
[0048] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않는 한, 용어 “입체이성질체” 또는 “입체이성질체적으로 순수한”은 본 명세서에 제공된 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 그 화합물의 하나의 입체

이성질체를 의미한다. 예를 들어, 하나의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물에는 그 화합물의 반대 거울상 이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물에는 그 화합물의 다른 부분입체 이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 통상적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 약 80 중량% 초과와 그 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 20 중량% 미만의 그 화합물의 다른 입체이성질체, 약 90 중량% 초과와 그 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 10 중량% 미만의 그 화합물의 다른 입체이성질체, 약 95 중량% 초과와 그 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 5 중량% 미만의 그 화합물의 다른 입체이성질체, 또는 약 97 중량% 초과와 그 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 3 중량% 미만의 그 화합물의 다른 입체이성질체를 포함한다. 화합물은 키랄 중심을 가질 수 있으며 라세미체, 개별 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 및 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 그러한 모든 이성질체 형태가, 이들의 혼합물을 포함하여, 본 명세서에 개시된 구현예 내에 포함된다.

[0049] 그러한 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 형태들의 사용뿐만 아니라, 그러한 형태들의 혼합물의 사용이 본 명세서에 개시된 구현예에 의해 포함된다. 예를 들어, 특정 화합물의 거울상 이성질체들을 동일하거나 동일하지 않은 양으로 포함하는 혼합물이 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 이들 이성질체는 키랄 컬럼 또는 키랄 분할제와 같은 표준 기법을 사용하여 비대칭적으로 합성되거나 분할될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981)]; 문헌[Wilens, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977)]; 문헌[Elieil, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 문헌[Wilens, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Elieil, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)]; 문헌[Todd, M., *Separation Of Enantiomers : Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014)]; 문헌[Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007)]; 문헌[Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008)]; 문헌[Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011)]을 참조한다.

[0050] 또한, 화합물은 E 및 Z 이성질체, 또는 이들의 혼합물, 및 시스 및 트랜스 이성질체 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있음에 유의해야 한다. 특정 구현예에서, 화합물은 E 이성질체 또는 Z 이성질체 중 어느 하나로서 단리된다. 다른 구현예에서, 화합물은 E 및 Z 이성질체의 혼합물이다.

[0051] "호변이성질체"는 서로 평형 상태에 있는 화합물의 이성질체 형태들을 지칭한다. 이성질체 형태들의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 좌우될 것이며, 예를 들어 화합물이 고체인지 또는 유기 용액 또는 수용액 중에 있는지의 여부에 따라 상이할 수 있다. 예를 들어, 수용액 중에서, 피라졸은 하기 이성질체 형태들을 나타낼 수 있으며, 이들은 서로 호변이성질체로 지칭된다:



[0052]

[0053] 당업자에 의해 용이하게 이해되는 바와 같이, 매우 다양한 작용기들 및 다른 구조들이 호변이성을 나타낼 수 있으며, 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성질체는 본 발명의 범주 내에 있다.

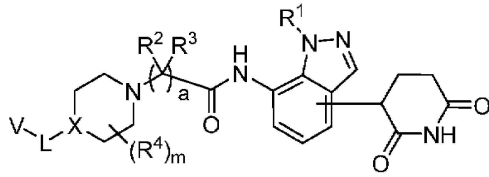
[0054] 또한, 본 명세서에 제공된 화합물은 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있음에 유의해야 한다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 삼중수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I), 황-35(³⁵S), 또는 탄소-14(¹⁴C)로 방사성 표지될 수 있거나, 예컨대 중수소(²H), 탄소-13(¹³C), 또는 질소-15(¹⁵N)로 동위원소 농축될(isotopically enriched) 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "이소토폴로그"는 동위원소 농축된 화합물이다. 용어 "동위원소 농축된"은 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 그러한 원자를 지칭한다. "동위원소 농축된"은 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 그러한 적어도 하나의 원자를 함유하는 화합물을 지칭할 수도 있다. 용어 "동위원소 조성"은 주어진 원자에 대해 존재하는 각각의 동위원소의 양을 지칭한다. 방사성 표지되고 동위원소 농축된 화합물은 치료제, 예를 들어 암 치료제, 연구 시약, 예를 들어 결합 검정 시약, 및 진단제, 예를 들어 생체내 조영제(*in vivo* imaging agent)로서 유용하다. 방사성 여부에 관계없이, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 모든 동위원소 변형체는 본 명세서에 제공되는 구현예의 범주 내에 포함되는 것을 의도한다. 일부 구현예에서, 화합물의 이소토폴로그가 제공되며, 예를 들어 이소토폴로그는 중수소, 탄소-13, 및/또는 질소-15 농축된 화합물이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "중수소화된"은 적어도 하나의 수소(H)가 중수소(D 또는 ²H로 나타냄)로 대체된 화합물을 의미하며, 즉, 이 화합물은

적어도 하나의 위치에서 중수소로 농축되어 있다.

- [0055] 입체이성질체 조성 또는 동위원소 조성과 관계없이, 본 명세서에 언급된 각각의 화합물은 본 명세서에 논의된 임의의 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 제공될 수 있음이 이해된다. 마찬가지로, 동위원소 조성은 본 명세서에 언급된 각각의 화합물의 입체이성질체 조성과는 독립적으로 변동될 수 있음이 이해된다. 또한, 동위원소 조성은, 각각의 화합물 또는 이의 염에 존재하는 원소로 제한되지만, 그 외에 각각의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염의 선택과 독립적으로 변동될 수 있다.
- [0056] 도시된 구조와 그 구조에 대한 명칭 사이에 불일치가 있으면, 도시된 구조에 더 큰 비중을 두어야 한다는 점에 유의해야 한다.
- [0057] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료하는"은, 전체적으로 또는 부분적으로, 장애, 질병 또는 질환, 또는 장애, 질병, 또는 질환과 관련된 증상들 중 하나 이상을 경감시키는 것, 또는 그러한 증상의 추가의 진행 또는 악화를 둔화 또는 정지시키는 것, 또는 장애, 질병, 또는 질환 그 자체의 원인(들)을 경감 또는 근절시키는 것을 의미한다. 일 구현예에서, 장애는 본 명세서에 기재된 바와 같은 안드로겐 수용체 매개 질병, 또는 이의 증상이다.
- [0058] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "예방하는"은, 전체적으로 또는 부분적으로, 장애, 질병 또는 질환의 개시, 재발 또는 확산을 지연시키고/시키거나 불가능하게 하거나; 대상체가 장애, 질병, 또는 질환을 획득하는 것을 방지하거나; 대상체가 장애, 질병, 또는 질환을 획득할 위험을 감소시키는 방법을 의미한다. 일 구현예에서, 장애는 본 명세서에 기재된 바와 같은 안드로겐 수용체 매개 질병, 또는 이의 증상이다.
- [0059] 화합물과 관련하여 용어 "유효량"은 본 명세서에 개시된 장애, 질병 또는 질환, 또는 이의 증상을 치료 또는 예방할 수 있는 양을 의미한다.
- [0060] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 동물, 예컨대 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 타조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼 또는 기니 피그를 포함하지만 이로 한정되지 않는 동물을 포함하며, 일 구현예에서는 포유동물, 또 다른 구현예에서는 인간을 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 안드로겐 수용체 매개 질병 또는 이의 증상을 갖고 있거나 가질 위험이 있는 인간이다.
- [0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "안드로겐 수용체" 또는 "AR" 또는 "NR3C4"는 테스토스테론 또는 디하이드로테스토스테론을 포함한 안드로겐 호르몬의 결합에 의해 활성화되는 핵 호르몬 수용체를 지칭한다. 용어 "안드로겐 수용체"는 인간 안드로겐 수용체(예를 들어, Entrez 367, Uniprot P10275, RefSeq NM_000044, 또는 RefSeq NP_000035)의 뉴클레오티드 서열 또는 단백질 서열을 지칭할 수 있다.
- [0062] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "AR-전장(full length)"(AR-FL)은 N-말단 전사활성화 도메인(NTD, 엑손 1), DNA-결합 도메인(DBD, 엑손 2 및 엑손 3), 힌지 도메인(엑손 4), 및 C-말단 리간드 결합 도메인(LBD, 엑손 4 내지 엑손 8)을 포함한 4개의 모든 기능성 도메인을 함유하는 AR 단백질을 지칭한다.
- [0063] 용어 "거세저항성 전립선암"(CRPC)은 환자가 테스토스테론을 감소시키기 위해 안드로겐 박탈 요법 또는 기타 다른 요법을 지속하고 있는 동안에 악화되고 있거나 진행되고 있는 진행성 전립선암, 또는 호르몬 불응성, 호르몬 미실시(hormone naive), 안드로겐 비의존성 또는 화학적 또는 수술적 거세저항성인 것으로 여겨지는 전립선암을 지칭한다. 거세저항성 전립선암(CRPC)은 ADT 및/또는 수술적 거세가 진행 중임에도 불구하고 발생하는 진행성 전립선암이다. 거세저항성 전립선암은 이전의 수술적 거세, 성선자극호르몬 방출 호르몬 효능제(예를 들어, 류프롤리드) 또는 길항제(예를 들어, 데가렐릭스 또는 아바렐릭스), 항안드로겐(예를 들어, 비칼루타미드, 플루타미드, 엔잘루타미드, 케토코나졸, 아미노글루테타미드), 화학요법제(예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀, 카바지탁셀, 아드리아마이신, 미토잔트론, 에스트라무스틴, 사이클로포스파미드), 키나제 억제제(이마티닙(Gleevec[®]) 또는 케피티닙(Iressa[®]), 카보잔티닙(Cometriq[®], XL184로도 알려짐)) 또는 기타 다른 전립선암 요법(예를 들어, 백신(시폴류셀-T(Provenge[®]), GVAX 등), 약초(PC-SPES) 및 리아제 억제제(아비라테론))에 의한 계속된 치료에도 불구하고, 전립선 특이적 항원(PSA)의 증가 또는 더 높은 혈청 수준, 전이, 골 전이, 통증, 림프절 침범, 종양 성장에 대한 크기 및 혈청 마커의 증가, 예후의 진단 마커의 악화, 또는 환자 상태에 의해 입증된 바와 같이, 계속 진행되거나 악화되고 있거나 환자의 건강에 악영향을 주는 전립선암으로 정의된다.
- [0064] 화합물
- [0065] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또

는 입체이성질체가 본 명세서에 제공된다:

[0066] [화학식 I]



[0067] (상기 식에서,

[0068] R¹은 C₁₋₃ 알킬이고;

[0069] a는 1 또는 2이고;

[0070] R² 및 R³은 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되거나, R² 및 R³과 그들이 부착되어 있는 탄소는 치환 또는 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬을 형성하고;

[0071] m은 0 내지 8이고;

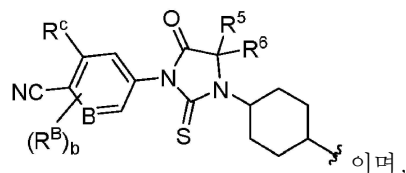
[0072] 각각의 R⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환 C₁₋₃ 알킬이거나, 2개의 R⁴ 기는 그들이 부착되어 있는 동일한 탄소 원자 또는 인접한 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬을 형성하거나, 2개의 R⁴ 기는 그들이 부착되어 있는 비인접 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 4원 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0073] X는 N 또는 CR^X이고;

[0074] R^X는 수소, 할로젠, -(C₁₋₆ 알킬) 또는 -(C₁₋₉ 알킬)이고;

[0075] L은 치환 또는 비치환 -(C₁₋₆ 알킬)-, -(C₁₋₆ 알킬)O-, -(C₁₋₆ 알킬)O-, 또는 -(C₁₋₉ 알킬)-이고;

[0076] V는



[0077] 여기서

[0078] B는 N, CH, 또는 CR^B이고;

[0079] 각각의 R^B는 독립적으로 할로젠, 및 치환 또는 비치환 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

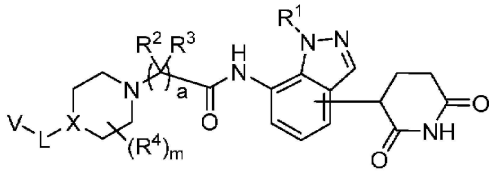
[0080] R^C는 할로젠, CF₃ 또는 SF₅이고;

[0081] R⁵ 및 R⁶은 C₁₋₃ 알킬이거나, R⁵와 R⁶은 그들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬 또는 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0082] b는 0 내지 2임).

[0083] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체가 본 명세서에 제공된다:

[0086] [화학식 I]



[0087]

[0088] (상기 식에서,

[0089] R^1 은 C_{1-3} 알킬이고;

[0090] a는 1 또는 2이고;

[0091] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되거나, R^2 및 R^3 과 그들이 부착되어 있는 탄소는 치환 또는 비치환 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[0092] m은 0 내지 8이고;

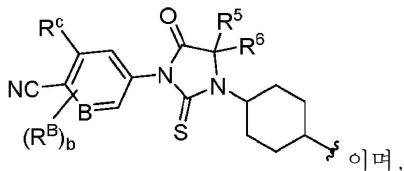
[0093] 각각의 R^4 는 독립적으로 치환 또는 비치환 C_{1-3} 알킬이거나, 2개의 R^4 기는 그들이 부착되어 있는 동일한 탄소 원자 또는 인접한 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하거나, 2개의 R^4 기는 그들이 부착되어 있는 비인접 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 4원 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0094] X는 N 또는 CR^X 이고;

[0095] R^X 는 수소, 할로젠, $-O(C_{1-6}$ 알킬) 또는 $-(C_{1-9}$ 알킬)이고;

[0096] L은 치환 또는 비치환 $-O(C_{1-6}$ 알킬)-, $-(C_{1-6}$ 알킬)O- 또는 $-(C_{1-9}$ 알킬)-이고;

[0097] V는



[0098]

[0099] 여기서

[0100] B는 N, CH, 또는 CR^B 이고;

[0101] 각각의 R^B 는 독립적으로 할로젠, 및 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0102] R^c 는 할로젠, CF_3 또는 SF_5 이고;

[0103] R^5 및 R^6 은 C_{1-3} 알킬이거나, R^5 와 R^6 은 그들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0104] b는 0 내지 2임).

[0105] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 메틸이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, a는 1이고, R^2 및 R^3 은 모두 H이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^4 는 치환 또는 비치환 메틸이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 메틸 및 CF_3 로부터 선택된다.

[0106] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, m은

1 또는 2이다.

[0107] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, X는 N이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, X는 CR^X이고; R^X는 수소, 할로젠, -O(C₁₋₆ 알킬) 또는 -(C₁₋₉ 알킬)이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, X는 CH이다.

[0108] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, L은 치환 또는 비치환 -O(CH₂)_p-, -O(CH₂)_pO- 또는 -(CH₂)_p-이고, p는 1 내지 4이다.

[0109] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, L은 치환 또는 비치환 -O(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_p-이고, p는 1 내지 4이다.

[0110] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, L은 치환 또는 비치환 -O(CH₂)_p-이고, p는 2 또는 3이다.

[0111] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, L은 치환 또는 비치환 -O(CH₂)_pO-이고, p는 2 또는 3이다.

[0112] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, L은 치환 또는 비치환 -(CH₂)_p-이고, p는 1, 2, 3 또는 4이다.

[0113] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, L은 치환 또는 비치환 -(CH₂)_p-이고, p는 3 또는 4이다.

[0114] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, L은 -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)O-, -(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, 또는 -(CH₂)(CH₂)(CH₂)(CH₂)-이다.

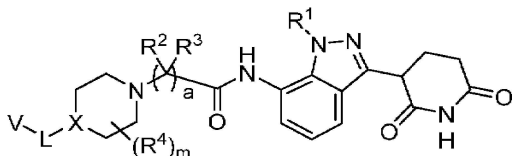
[0115] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, L은 -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, 또는 -(CH₂)(CH₂)(CH₂)(CH₂)-이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, L은 -O(CH₂)(CH₂)- 또는 -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-이다.

[0116] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, B는 CH이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, B는 N이다.

[0117] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, b는 0이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, R^C는 CF₃, Cl 또는 SF₅이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, R^C는 CF₃이다. 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, R⁵ 및 R⁶은 메틸이다.

[0118] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체이다:

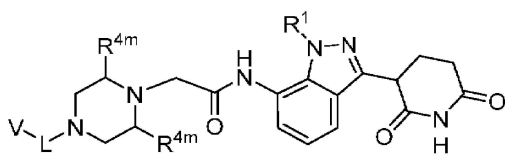
[0119] [화학식 II]



[0120]

[0121] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체이다:

[0122] [화학식 III]



[0123]

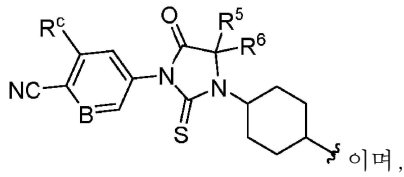
[0124] (상기 식에서,

[0125] 각각의 R^{4m}은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 메틸이며, 여기서, 존재할 때 치환체는 1 내지 5개의 할로로부터 선택되고;

[0126] L은 치환 또는 비치환 -O(C₁₋₃ 알킬)-, -O(C₁₋₃ 알킬)O- 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-이고;

[0127] R¹은 메틸이고;

[0128] V는



[0129] B는 N 또는 CH이고,

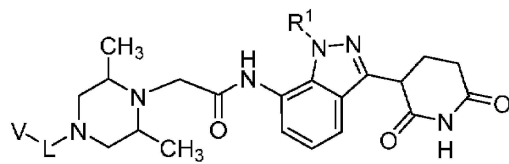
[0130] B는 N 또는 CH이고;

[0131] R^c는 할로젠, CF₃ 또는 SF₅이고;

[0132] R⁵ 및 R⁶은 C₁₋₃ 알킬임).

[0133] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체이다:

[0134] [화학식 IV]



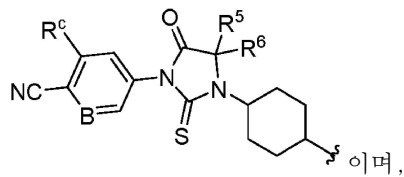
[0135]

[0136] (상기 식에서,

[0137] L은 치환 또는 비치환 -O(C₁₋₃ 알킬)-, -O(C₁₋₃ 알킬)O-, 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-이고;

[0138] R¹은 메틸이고;

[0139] V는



[0140] B는 N 또는 CH이고,

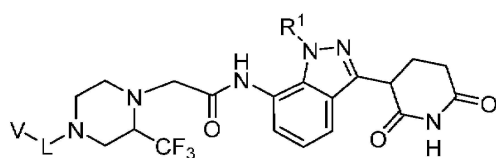
[0141] B는 N 또는 CH이고;

[0142] R^c는 할로젠, CF₃ 또는 SF₅이고;

[0143] R⁵ 및 R⁶은 C₁₋₃ 알킬임).

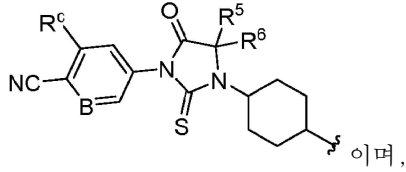
[0144] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체이다:

[0145] [화학식 V]



[0146]

- [0147] (상기 식에서,
 [0148] L은 치환 또는 비치환 -O(C₁₋₃ 알킬)-, -O(C₁₋₃ 알킬)O-, 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-이고;
 [0149] R¹은 메틸이고;
 [0150] V는



[0151]이며,

- [0152] B는 N 또는 CH이고;
 [0153] R^c는 할로젠, CF₃ 또는 SF₅이고;
 [0154] R⁵ 및 R⁶은 C₁₋₃ 알킬임).

[0155] 화학식 I, II, III, IV 및 V의 화합물의 일부 구현예에서, R¹은 메틸이고; n은 0이고; X는 N 또는 CR^x이며, R^x는 수소, 할로젠, -O(C₁₋₆ 알킬) 또는 -(C₁₋₉ 알킬)이고; L은 치환 또는 비치환 -O(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_p-이며, p는 1 내지 4이고; B는 CH 또는 N이고; b는 0이고; R^c는 CF₃, Cl 또는 SF₅이고; R^c는 CF₃이고; R⁵ 및 R⁶은 메틸이다.

[0156] 화학식 I, II, III, IV 및 V의 화합물의 일부 구현예에서, L은 -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)O-, -(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, 또는 -(CH₂)(CH₂)(CH₂)(CH₂)-이다.

[0157] 화학식 I, II, III, IV 및 V의 화합물의 일부 구현예에서, L은 -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)O-, -(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, 또는 -(CH₂)(CH₂)(CH₂)(CH₂)-이다.

[0158] 화학식 I, II, III, IV 및 V의 화합물의 일부 구현예에서, L은 -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, 또는 -(CH₂)(CH₂)(CH₂)(CH₂)-이다.

[0159] 본 명세서에 제공된 추가의 구현예는 상기에 제시된 특정 구현예 중 하나 이상의 임의의 조합을 포함한다.

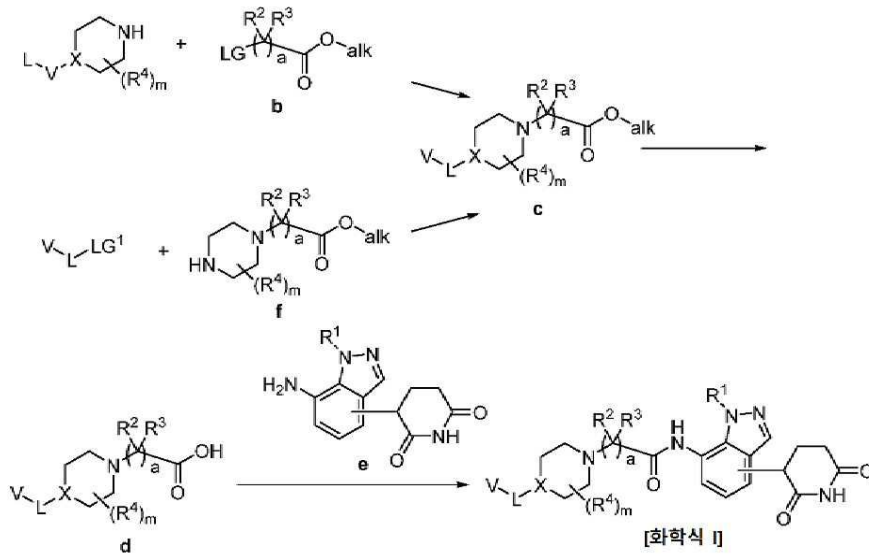
[0160] 화학식 I의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 표 1의 화합물이다.

[0161] 표 1에 제시된 화합물은 본 명세서에 기재된 AR 매개 검정에서 시험되어, 활성을 갖는 것으로 확인되었다. 일 구현예에서, 1 μM 농도의 본 명세서에 기재된 화합물은 적어도 약 50% 또는 그 이상이 AR 단백질의 분해로 이어진다.

[0162] 피페리딘 디온 화합물의 제조 방법

[0163] 본 명세서에 기재된 화합물은 통상적인 유기 합성 및 구매 가능한 출발 물질, 또는 본 명세서에 제공된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예로서 그리고 비제한적으로, 화학식 I의 화합물(여기서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^B, R^C, L, V, X, m, a 및 b는 본 명세서에 정의된 바와 같음)은 하기에 나타낸 반응도식에서, 이뿐만 아니라 본 명세서에 제시된 실시예에서 개략적으로 설명된 바와 같이 제조될 수 있다. 당업자는 원하는 생성물에 도달하기 위해 예시적인 반응도식 및 실시예에 제시된 절차를 어떻게 변형할지 알고 있을 것임에 유의해야 한다.

[0164] [반응도식 1]

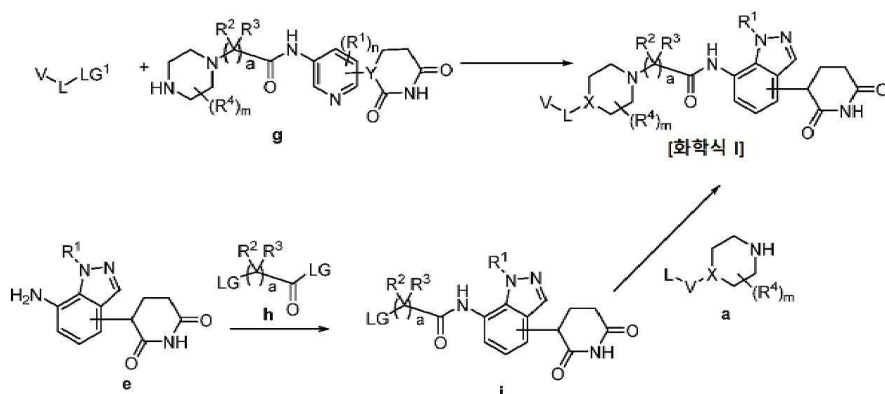


[0165]

[0166]

반응도식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 I의 화합물(여기서, X는 N 또는 CR^x이고, L은 -O(C₁₋₃ 알킬)-, -(C₁₋₃ 알킬)O-, 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-임)은 피페리딘 유도체 **a**를 승온(예를 들어, 약 40°C 내지 약 100°C)에서 용매 중 염기(예를 들어, DMF 중 *N,N*-디이소프로필에틸아민, 또는 아세트니트릴 중 K₂CO₃)의 존재 하에서, 에스테르 중간체 **b**(여기서, LG는 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트이고, alk는 알킬 기, 예컨대 Me, Et, Bn, 또는 *tert*-Bu임)와 반응시키는 것으로부터 출발하여 중간체 **c**를 제공함으로써 제조될 수 있다. 일부 경우에, 이러한 전환을 촉진시키는 데 요오다이드 염(예컨대, 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨)이 사용된다. (예를 들어, alk = Me, Et 또는 기타 다른 알킬일 때에는, 용매 중 수산화물 염기, 예를 들어 THF 및 물 중 LiOH에 의한 처리에 의해, 또는 alk = *tert*-부틸일 때에는, 용매 중 산, 예컨대 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산 또는 1,4-디옥산 중 염산에 의한 처리에 의해) 중간체 **c**로부터 에스테르 보호기를 제거하여 중간체 **d**를 수득한다. 0°C 내지 약 70°C의 온도에서 용매(예를 들어 DCM, DMF, NMP 또는 이들의 혼합물) 중에서 커플링제(예를 들어, HATU, HBTU, 또는 EDC 또는 TCFH(선택적으로 HOBt와 조합됨)), 및 염기(예를 들어, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 또는 *N*-메틸이미다졸)의 존재 하에서 중간체 **d**를 피페리딘 디온 중간체 **e**와 커플링하여 화학식 I의 화합물(여기서, X는 N 또는 CR^x이고, L은 -O(C₁₋₃ 알킬)-, -(C₁₋₃ 알킬)O-, 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-임)을 수득한다. 대안적으로, 중간체 **c**(여기서, X는 N이고, L은 -O(C₁₋₃ 알킬)- 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-임)에 대해서는, 유도체 V-L-LG(LG는 적절한 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트임)를 승온(예를 들어, 약 40°C 내지 약 80°C)에서 용매 중 염기(예를 들어, DMF 중 *N,N*-디이소프로필에틸아민, 또는 아세트니트릴 중 K₂CO₃)의 존재 하에서, 적절하게 유도체화된 피페리딘 에스테르 유도체 **f**(예를 들어, 여기서 alk는 알킬 기, 예컨대 Me, Et, Bn, 또는 *tert*-Bu임)와 반응시키는 것으로부터 출발하여 중간체 **c**를 제공함으로써 제조될 수 있다.

[0167] [반응도식 2]

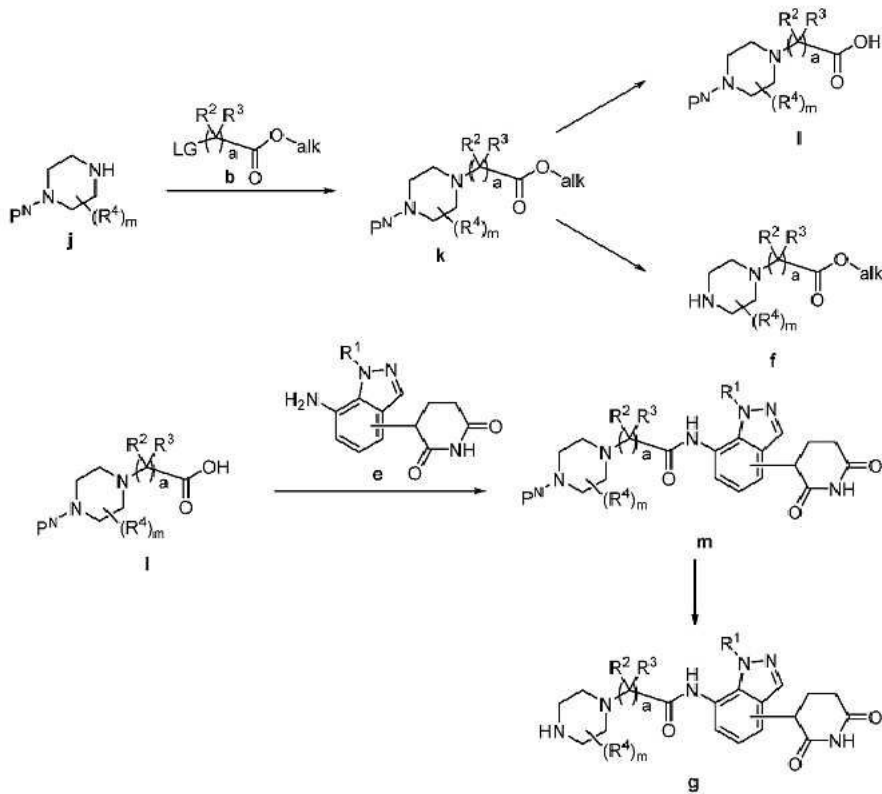


[0168]

[0169]

화학식 I의 화합물(여기서, X는 N이고, L은 $-O(C_{1-3}$ 알킬)- 또는 $-(C_{1-4}$ 알킬)-임)은 또한 반응도식 2에 나타낸 대안적인 순서에 따라, 유도체 $V-L-LG$ (LG는 적절한 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트임)를 승온(예를 들어, 약 $40^\circ C$ 내지 약 $100^\circ C$)에서 용매 중 염기(예를 들어, DMF 중 *N,N*-디이소프로필에틸아민, 또는 아세트니트릴 중 K_2CO_3)의 존재 하에서, 적절하게 유도체화된 피페리딜 유도체 **g**와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 경우에, 이러한 전환을 촉진시키는 데 요오다이드 염(예컨대, 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨)이 사용된다. 대안적으로, 화학식 I의 화합물(여기서, X는 N 또는 CR^x 이고, L은 $-O(C_{1-3}$ 알킬)-, 또는 $-(C_{1-4}$ 알킬)-임)은 화합물 **e**를 $0^\circ C$ 내지 약 $60^\circ C$ 의 온도에서 용매 중 염기(예를 들어, DCM 중 *N,N*-디이소프로필에틸아민, 또는 피리딘 중 트리에틸아민)의 존재 하에서, 적절하게 작용화된 카르보닐 중간체 **h**(여기서, LG는 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트임)와 반응시키는 것으로부터 출발하여 중간체 **i**를 제공함으로써 제조될 수 있다. **i**(여기서, LG는 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트임)를 승온(예를 들어, 약 $40^\circ C$ 내지 약 $80^\circ C$)에서 용매 중 염기(예를 들어, DMF 중 *N,N*-디이소프로필에틸아민, 또는 아세트니트릴 중 K_2CO_3)의 존재 하에서, 아민 중간체 **a**와 반응시킴으로써 화학식 I의 화합물(여기서, X는 N 또는 CR^x 이고, L은 $-O(C_{1-3}$ 알킬)-, $-(C_{1-3}$ 알킬)O-, 또는 $-(C_{1-4}$ 알킬)-임)을 수득한다.

[0170] [반응도식 3]



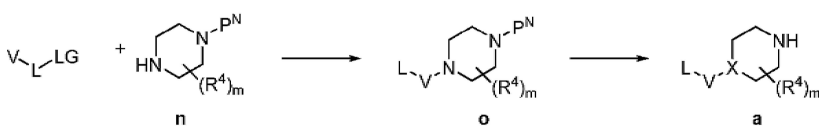
[0171]

[0172]

중간체, 예컨대 아민 **g**는 반응도식 3에 따라 제조될 수 있다. 적절하게 작용화된 피페라진 **j**를 승온(예를 들어, 약 40°C 내지 약 100°C)에서 용매 중 염기(예를 들어, DMF 중 *N,N*-디이소프로필에틸아민, 또는 아세트니트릴 중 K_2CO_3)의 존재 하에서, 에스테르 중간체 **b**(여기서, LG는 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설페이트이고, alk는 알킬 기, 예컨대 Me, Et, Bn, 또는 *tert*-Bu임)와 반응시키는 것으로부터 출발하여 중간체 **k**를 획득한다. 일부 경우에, 이러한 전환을 촉진시키는 데 요오다이드 염(예컨대, 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨)이 사용된다. (예를 들어, alk = Me, Et 또는 기타 다른 알킬일 때에는, 용매 중 수산화물 염기, 예를 들어 THF 및 물 중 LiOH에 의한 처리에 의해, 또는 alk = *tert*-부틸일 때에는, 용매 중 산, 예컨대 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산 또는 1,4-디옥산 중 염산에 의한 처리에 의해) 중간체 **k**로부터 에스테르 보호기를 제거하여 중간체 **l**을 획득한다. 0°C 내지 약 70°C의 온도에서 용매(예를 들어 DCM, DMF, NMP 또는 이들의 혼합물) 중에서 커플링제(예를 들어, HATU, HBTU, 또는 EDC 또는 TCFH(선택적으로 HOBT와 조합됨)), 및 염기(예를 들어, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 또는 *N*-메틸이미다졸)의 존재 하에서 중간체 **l**을 피페리딘 디온 중간체 **e**와 커플링하여 아민 중간체 **g**를 획득한다. 중간체, 예컨대 아민 **f**는 (예를 들어, P^N 이 Boc일 때에는, 실온에서 용매 중 산, 예를 들어 디옥산 또는 EtOAc 중 HCl에 의한, 또는 실온에서 DCM 중 TFA에 의한 처리에 의해, 또는 P^N 이 Bn 또는 Cbz일 때에는, 용매 중 금속 촉매, 예컨대 메탄올 중 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해) 중간체 **k**로부터 N -보호기 P^N 을 제거함으로써 제조될 수 있다.

[0173]

[반응도식 4]



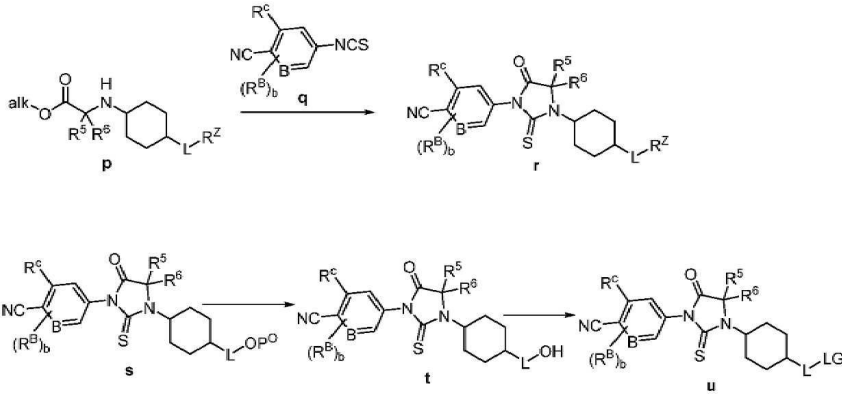
[0174]

[0175]

중간체, 예컨대 **a**(여기서, X는 N이고, L은 $-O(C_{1-3}$ 알킬)- 또는 $-(C_{1-4}$ 알킬)-임)는 반응도식 4에 따라 제조될 수 있다. V-L-LG(여기서, L은 $-O(C_{1-3}$ 알킬)- 또는 $-(C_{1-4}$ 알킬)-이고, LG는 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설페이트임)를 승온(예를 들어, 약 40°C 내지 약 100°C)에서 용매 중 염기(예를 들어, DMF 중 *N,N*-디이소프로필에틸아민, 또는 아세트니트릴 중 K_2CO_3)의 존재 하에서, 아민 **n**으로 처리하여 중간체 **o**를 획득

한다. 일부 경우에, 이러한 전환을 촉진시키는 데 요오다이드 염(예컨대, 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨)이 사용된다. (예를 들어, P^N이 Boc일 때에는, 실온에서 용매 중 산, 예를 들어 디옥산 또는 EtOAc 중 HCl에 의한, 또는 실온에서 DCM 중 TFA에 의한 처리에 의해, 또는 P^N이 Bn 또는 Cbz일 때에는, 용매 중 금속 촉매, 예컨대 메탄올 중 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해) 중간체 **o**로부터 N-보호기 P^N을 제거하여 중간체 **a**(여기서, X는 N이고, L은 -O(C₁₋₃ 알킬)- 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-임)를 수득한다.

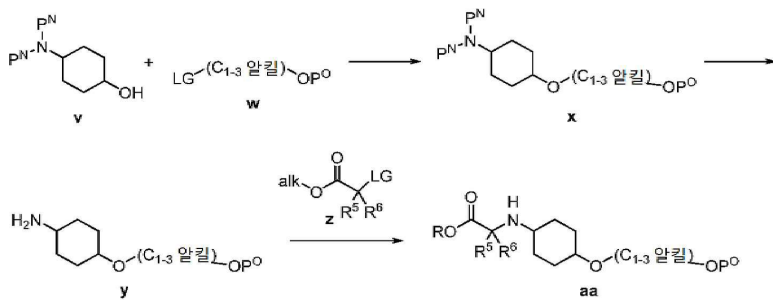
[0176] [반응도식 5]



[0177]

[0178] 에스테르 중간체 **p**(여기서, alk는 알킬 기, 예컨대 Me, Et, Bn, 또는 *tert*-Bu임)를 승온, 예를 들어 약 70°C 내지 약 90°C에서 용매, 예컨대 EtOAc 중에서 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에서, 적절하게 유도체화된 4-이소티오시아네이토벤조니트릴 또는 5-이소티오시아네이토피콜리노니트릴 **q**로 처리하여 중간체 **r**을 수득한다. 중간체, 예컨대 **u**(여기서, LG는 이탈기(예컨대, Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트)이고, L은 -O(C₁₋₃ 알킬)- 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-임)는 중간체 **s**(여기서, P⁰는 알코올 보호기, 예컨대 THP, TBS, 아세테이트 또는 벤질임)로부터 제조될 수 있다. **s** 내의 보호기 P⁰를 (예를 들어, P⁰가 THP일 때에는, 용매 중 촉매 산, 예를 들어 디옥산 중 HCl에 의한 처리에 의해) 제거하여 알코올 중간체 **t**를 수득한다. **t** 내의 알코올 작용기를 이탈기로 활성화하여(예를 들어, LG가 Br일 때에는, 디클로로메탄 중 브롬화티오닐에 의한 **t**의 처리에 의해), 중간체 **u**(여기서, LG는 이탈기(예컨대, Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트)이고, L은 -O(C₁₋₃ 알킬)- 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-임)를 수득하며, 이를 추가로 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다.

[0179] [반응도식 6]

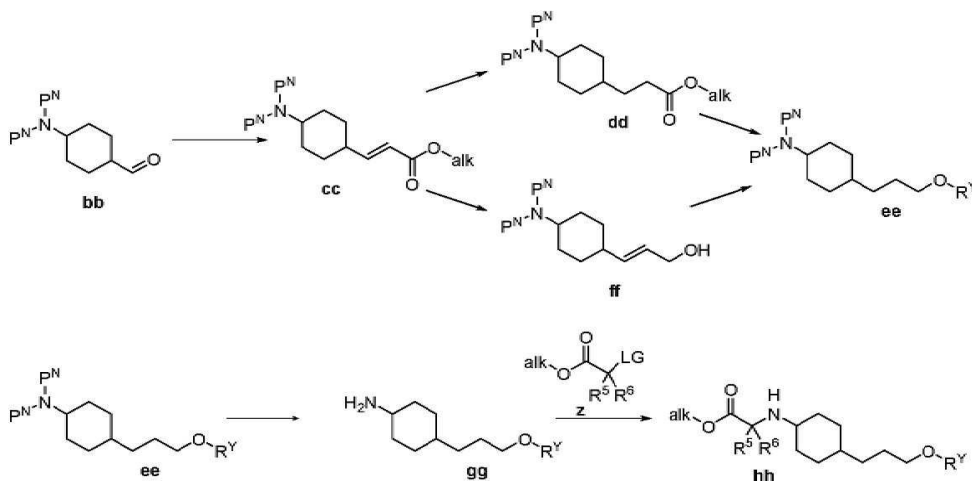


[0180]

[0181] 중간체 **p**(여기서, L은 -O(C₁₋₃ 알킬)-이고, R^Z는 보호된 알코올 OP⁰(예를 들어, THP 에테르 또는 TBS 에테르)임), 예를 들어 **aa**가 반응도식 6에 따라 제조될 수 있다. 알코올 중간체 **v**(여기서, P^N은 아민 보호기, 예컨대 Bn 또는 Boc임)로부터 출발하여, 승온, 예를 들어 70°C 내지 130°C에서 용매 중, 선택적으로 촉매와 함께 염기(예를 들어, 자일렌 중 KOH 및 테트라부틸암모늄 브로마이드)의 존재 하에서 친전자체 **w**(여기서, LG는 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트)이고, P⁰는 산소 보호기, 예컨대 THP 또는 TBS임)와 반응시켜 중간체 **x**를 수득한다. **x** 내의 보호기 P^N을 (예를 들어, P^N이 Bn일 때에는, 메탄올 중 탄소 상

의 팔라듐에 의한 수소화에 의해, 또는 P^N이 Boc일 때에는, 디옥산 중 HCl에 의한 처리에 의해) 제거하여 아민 중간체 **y**를 수득한다. 아민 **y**를 승온(예를 들어, 약 70°C 내지 130°C)에서 용매 중, 가능하게는 요오다이드 염과 함께 염기(예를 들어, 아세트니트릴 중 탄산칼륨 및 요오드화칼륨)의 존재 하에서, 에스테르 **z**(여기서, alk는 알킬 기, 예컨대 Me, Et, Bn, 또는 *tert*-Bu이고, LG는 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트임)와 반응시켜 중간체 **aa**를 수득하며, 이를 추가로 반응시켜 화학식 I의 화합물(여기서, L은 -(C₁₋₃ 알킬)-임)을 수득할 수 있다.

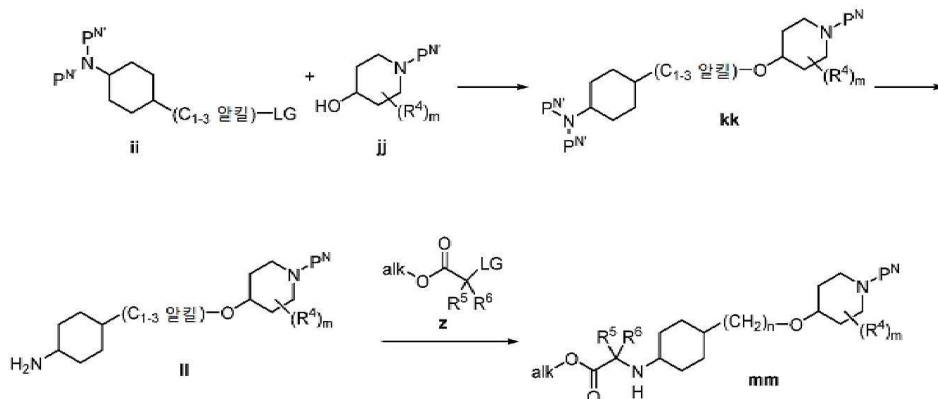
[0182] [반응도식 7]



[0183]

[0184] 중간체 **p**(여기서, L은 -(C₁₋₃ 알킬)-이고, R^Z는 알코올 또는 보호된 알코올(예를 들어, THP 에테르 또는 TBS 에테르)임), 예를 들어 **hh**가 반응도식 6에 따라 제조될 수 있다. 알데하이드 중간체 **bb**(여기서, P^N은 아민 보호기, 예컨대 Bn 또는 Boc임)로부터 출발하여, 0°C 내지 60°C의 온도에서 용매 중 염기의 존재 하에서 올레핀화 시약(예를 들어, THF 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 및 수소화나트륨)과 반응시켜 올레핀 중간체 **cc**를 수득한다. 승압(예를 들어, 10 내지 100 psi)에서 용매 중 촉매(예를 들어, 수소 분위기 하에서 메탄올 중 탄소 상의 팔라듐)의 존재 하에서 수소화에 의해 **cc**를 환원시켜 중간체 **dd**를 수득한다. -78°C 내지 25°C의 온도에서 용매 중 환원제(예를 들어, DCM 중 디소부틸알루미늄 하이드라이드)에 의한 처리에 의해 에스테르 작용기의 환원을 달성하여 중간체 **ee**(여기서, R^Y는 H임)를 수득할 수 있다. 대안적으로, 중간체 **cc**를 -78°C 내지 25°C의 온도에서 용매 중 환원제(예를 들어, DCM 중 디소부틸알루미늄 하이드라이드)로 처리하여 중간체 **ff**를 수득함으로써 중간체 **ee**를 제조할 수 있다. 승압(예를 들어, 10 내지 100 psi)에서 용매 중 촉매(예를 들어, 수소 분위기 하에서 메탄올 중 탄소 상의 팔라듐)의 존재 하에서 **ff**를 수소화하여 중간체 **ee**를 수득한다. **ee** 내의 보호기 P^N을 (예를 들어, P^N이 Bn일 때에는, 메탄올 중 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해, 또는 P^N이 Boc일 때에는, 디옥산 중 HCl에 의한 처리에 의해) 제거하여 아민 중간체 **gg**를 수득한다. 아민 **gg**를 승온(예를 들어, 약 70°C 내지 130°C)에서 용매 중, 선택적으로 요오다이드 염과 함께 염기(예를 들어, 아세트니트릴 중 탄산칼륨 및 요오드화칼륨)의 존재 하에서, 에스테르 **z**(여기서, alk는 알킬 기, 예컨대 Me, Et, Bn, 또는 *tert*-Bu이고, LG는 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트임)와 반응시켜 중간체 **hh**(여기서, R^Y는 H 또는 알코올 보호기(예를 들어, THP, TBS 또는 Tr)임)를 수득하며, 이를 추가로 반응시켜 화학식 I의 화합물(여기서, L은 -(C₁₋₃ 알킬)-임)을 수득할 수 있다.

[0185] [반응도식 8]

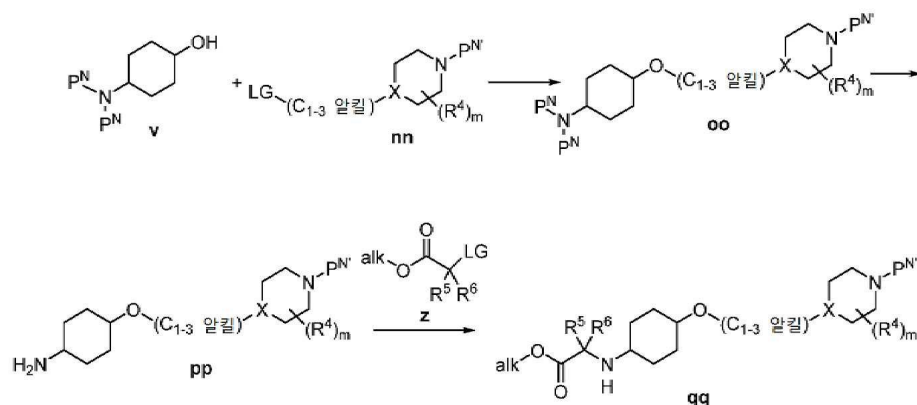


[0186]

[0187] 중간체 **p**(여기서, L은 $-(C_{1-3}$ 알킬)O-이고, R^Z 는 헤테로사이클 또는 사이클로알킬 기임), 예를 들어 **mm**이 반응도식 8에 따라 제조될 수 있다. 중간체 **ii**(여기서, $P^{N'}$ 은 아민 보호기, 예를 들어 Bn 또는 Boc이고, LG는 이탈기, 예를 들어 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트임)로부터 출발하여, 승온(예를 들어, 70°C 내지 130°C)에서 용매 중, 선택적으로 촉매와 함께 염기(예를 들어, 자일렌 중 KOH 및 테트라부틸암모늄 브로마이드)의 존재 하에서 알코올 **jj**(여기서, $P^{N'}$ 은 아민 보호기, 예를 들어 Bn 또는 Boc임)와 반응시켜 에테르 중간체 **kk**를 수득한다. **kk** 내의 보호기 $P^{N'}$ 을 (예를 들어, $P^{N'}$ 이 Bn일 때에는, 메탄올 중 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해, 또는 $P^{N'}$ 이 Boc일 때에는, 디옥산 중 HCl에 의한 처리에 의해) 제거하여 아민 중간체 **11**을 수득한다.

[0188] 아민 **11**을 승온(예를 들어, 약 70°C 내지 130°C)에서 용매 중, 선택적으로 요오다이드 염과 함께 염기(예를 들어, 아세트오니트릴 중 탄산칼륨 및 요오드화칼륨)의 존재 하에서, 에스테르 **z**(여기서, alk는 알킬 기, 예컨대 Me, Et, Bn, 또는 *tert*-Bu이고, LG는 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트임)와 반응시켜 중간체 **mm**을 수득하며, 이를 추가로 반응시켜 화학식 I의 화합물(여기서, L은 $-(C_{1-3}$ 알킬)O-임)을 수득할 수 있다.

[0189] [반응도식 9]

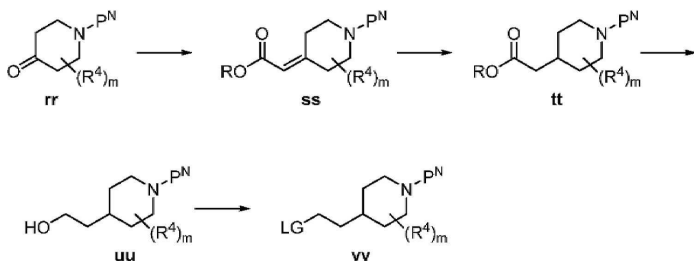


[0190]

[0191] 특정 중간체 **p**(여기서, L은 $-(C_{1-3}$ 알킬)-이고, R^Z 는 보호된 헤테로사이클 또는 사이클로알킬 기임), 예를 들어 **qq**의 경우, 반응도식 9에 나타난 변형된 순서가 사용될 수 있다. 알코올 **v**(여기서, $P^{N'}$ 은 아민 보호기, 예컨대 Bn 또는 Boc임)로부터 출발하여, 승온(예를 들어, 70°C 내지 130°C)에서 용매 중, 선택적으로 촉매와 함께 염기(예를 들어, 자일렌 중 KOH 및 테트라부틸암모늄 브로마이드)의 존재 하에서 친전자체 중간체 **nn**(여기서, LG는 이탈기, 예를 들어 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트이고, $P^{N'}$ 은 아민 보호기, 예컨대 Bn 또는 Boc임)과 반응시켜 에테르 중간체 **oo**를 수득한다. **oo** 내의 보호기 $P^{N'}$ 을 (예를 들어, $P^{N'}$ 이 Bn일 때에는, 메탄올 중 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해, 또는 $P^{N'}$ 이 Boc일 때에는, 디옥산 중 HCl에 의한 처리에 의해) 제거

하여 아민 중간체 **pp**를 수득한다. 아민 **pp**를 승온(예를 들어, 약 70°C 내지 130°C)에서 용매 중, 선택적으로 요오다이드 염과 함께 염기(예를 들어, 아세토니트릴 중 탄산칼륨 및 요오드화칼륨)의 존재 하에서, 에스테르 **z** (여기서, alk는 알킬 기, 예컨대 Me, Et, Bn, 또는 *tert*-Bu이고, LG는 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 알킬 설포네이트임)와 반응시켜 중간체 **qq**를 수득하며, 이를 추가로 반응시켜 화학식 I의 화합물(여기서, L은 -O(C₁₋₃ 알킬)-임)을 수득할 수 있다.

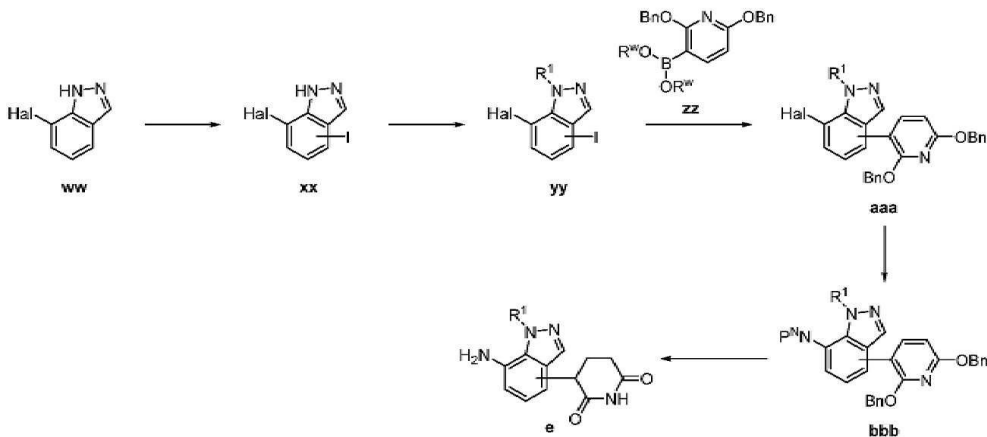
[0192] [반응도식 10]



[0193]

[0194] 중간체 **mm**(여기서, X는 CR^Z임)의 특정 예, 예를 들어 **vv**를 반응도식 10에 따라 제조하였다. 케톤 중간체 **rr**(여기서, P^N은 아민 보호기(예를 들어, Bn, Boc, 또는 Cbz)임)을 0°C 내지 60°C의 온도에서 용매 중 올레핀화 시약 및 염기(예를 들어, THF 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 및 수소화나트륨)를 사용하여 올레핀화하여 올레핀 중간체 **ss**를 수득한다. 승압(예를 들어, 10 내지 100 psi)에서 용매 중 촉매(예를 들어, 수소 분위기 하에서 메탄올 중 탄소 상의 팔라듐)의 존재 하에서 **ss**를 수소화하여 중간체 **tt**를 수득한다. -78°C 내지 25°C의 온도에서 용매 중 환원제(예를 들어, DCM 중 디이소부틸알루미늄 하이드라이드)에 의한 처리에 의해 **tt** 내의 에스테르 작용기의 환원을 달성하여 중간체 **uu**를 수득한다. 알코올 **uu**를 (예를 들어, LG가 Br인 경우에는, 디클로로메탄 및 DMF 중 브롬화티오닐에 의한 처리에 의해, 또는 LG가 트리플레이트인 경우에는, 디클로로메탄 중 트리플산 무수물에 의한 처리에 의해) 이탈기 LG로 활성화하여 중간체 **vv**를 수득하며, 이를 추가로 반응시켜 화학식 I의 화합물(여기서, L은 -O(C₁₋₃ 알킬)-이고, X는 CR^X임)을 수득할 수 있다.

[0195] [반응도식 11]



[0196]

[0197] 적절히 유도체화된 피페리딘 디온 **e**는 인다졸 유도체 **ww**(여기서, Hal은 할로젠(예를 들어, Cl 또는 Br)임)로부터 출발하여, 요오드화 조건(예를 들어, -40°C 내지 40°C의 온도에서 DMF 중 요오드 및 수산화칼륨) 하에서 처리하여 요오다이드 중간체 **xx**를 수득함으로써 제조될 수 있다. 중간체 **e**(여기서, R¹은 알킬 기(예를 들어, Me, Et, Pr)임)를 위해서는, 중간체 **xx**를 용매 중 염기(예를 들어, DMF 중 메틸 요오다이드 및 칼륨 *tert*-부톡사이드)의 존재 하에서 적절한 R¹-Hal(여기서, Hal은 할라이드(예를 들어, Cl, Br, I)임)을 사용하여 알킬화하여 중간체 **yy**를 수득할 수 있다. 용매 중 팔라듐 촉매 및 염기(예를 들어, 디옥산 및 물 중 Pd(PPh₃)₄ 및 탄산칼륨 또는 THF 및 물 중 XPhos Pd G3 및 탄산세슘)의 존재 하에서 **yy**를 보론산 유도체 **zz**(여기서, R^{II}는 H 또는 알킬 기(예를 들어, Me 또는 피나콜)임)와 커플링하여 중간체 **aaa**를 수득한다. 승온(예를 들어, 40°C 내지 150°C)에서

용매 중 촉매 및 염기(예를 들어, 디옥산 중 Pd(dba)₂.BINAP 및 탄산세슘)의 존재 하에서 **aaa**를 적절히 보호된 암모니아 등가물(예를 들어, BnNH₂, BocNH₂ 또는 Ph₂CNH)과 반응시켜 중간체 **bbb**(여기서, P^N은 아민 보호기(예를 들어, Boc, Bn, 또는 벤조페논 이민)임)를 수득한다. 중간체 **bbb**를 수소의 승압(예를 들어, 5 내지 100 psi)에서 용매 중 촉매(예를 들어, 메탄올 중 활성탄 상의 팔라듐)를 사용하는 수소화 조건에 노출시킴으로써 중간체 **e**를 수득하며, 이를 추가로 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다.

- [0198] 사용 방법
- [0199] 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 동물 또는 인간에서 질환을 치료, 예방 또는 개선하기 위한 의약품으로서의 유용성을 갖는다. 본 명세서에 기재된 화합물은 동물 또는 인간에서 질환을 치료, 예방 또는 개선하기 위한 의약품으로서의 유용성을 갖는다. 따라서, 하기에 제시된 질병의 치료 또는 예방을 포함한 화합물의 많은 용도가 본 명세서에 제공된다. 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0200] 본 명세서에 제공된 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 하나 이상의 화합물(들)의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0201] 대상체에서 안드로겐 수용체(AR) 매개 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0202] 대상체에서 AR 매개 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0203] 또 다른 양태에서, 대상체에서 AR 매개 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 AR 매개 질병의 치료에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 AR 매개 질병의 예방에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0204] 일부 구현예에서, 본 명세서에서의 방법에 사용되는 화합물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 II의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 III의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물은 표 1의 화합물이다.
- [0205] 일부 구현예에서, AR 매개 질병은 AR 야생형 매개 질병이다. 다른 구현예에서, AR 매개 질병은 AR 증폭의 결과이다.
- [0206] 특정 구현예에서, AR 매개 질병은 전립선암이다. 일부 그러한 구현예에서, 전립선암은 거세저항성 전립선암(CRPC)이다. 일부 그러한 구현예에서, 전립선암은 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC)이다. 또 다른 구현예에서, 전립선암은 비전이성 CRPC(nmCRPC)이다. 일부 구현예에서, 전립선암은 호르몬 불응성이다. 일부 구현예에서, 전립선암은 AR 길항제에 의한 치료에 대해 저항성을 나타낸다. 예를 들어, 전립선암은 엔잘루타미드, 비칼루타미드, 아비라테론, ARN-509, ODM-201, EPI-001, EPI-506, AZD-3514, 갈레테론, ASC-J9, 플루타미드, 하이드록시플루타미드, 닐루타미드, 사이프로테론 아세테이트, 케토코나졸, 또는 스피로노락톤에 의한 치료에 대해 저항성을 나타낸다.
- [0207] AR 수준을 감소시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 대상체에게 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 생체내, 생체외(*ex vivo*) 또는 시험관내(*in vitro*)에서 세포 내의 AR 수준을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 또한 제공되며, 상기 방법은 세포를 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 세포는 환자에 존재한다. 일 구현예에서, 세포는 환자에 존재하지 않는다. 일 구현예에서, 종양 내의 야생형 AR의 수준을 감소시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 화합물의 치료적 유효량을 투여하여 종양 내의 야생형 AR의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 종양 내의 AR-전장(AR-FL)의 수준을 감소시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 화합물의 치료적 유효량을 투여하여 종양 내의 AR-전장(AR-FL)의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, AR 수준은 화합물 투여

전의 AR 수준과 대비하여 감소된다. 일부 구현예에서, AR 수준은 화합물 투여 전의 AR 수준과 대비하여 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%만큼 감소된다.

[0208] AR의 단백질 활성의 조절을 필요로 하는 환자에서 AR의 단백질 활성을 조절하기 위한 방법이 본 명세서에 또한 제공되며, 상기 방법은 상기 환자에게 화합물의 소정량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 그러한 구현예에서, AR의 단백질 활성의 감소를 필요로 하는 환자에서 AR의 단백질 활성을 감소시키기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 상기 환자에게 화합물의 소정량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, AR의 단백질 활성은 화합물 투여 전의 AR의 단백질 활성과 대비하여 감소된다. 일부 구현예에서, AR의 단백질 활성은 화합물 투여 전의 AR의 단백질 활성과 대비하여 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%만큼 감소된다.

[0209] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법은 하나 이상의 제2 작용제(agent)를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 제2 작용제는 AR 길항제(예컨대, 사이프로테론 아세테이트, 스피로노락톤, 비칼루타미드, 및 엔잘루타미드), 5 α -리덕타제 억제제(예컨대, 피나스테리드 및 두타스테리드), CYP17A1 억제제(예컨대, 아비라테론 아세테이트), 성선자극호르몬-방출 호르몬(GnRH) 유사체(예컨대, 류프로렐린 및 세트로렐릭스), 및 항성선 자극호르몬(예컨대, 메게스트롤 아세테이트 및 메드록시프로게스테론 아세테이트)로부터 선택된다.

[0210] 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 상기 언급된 임의의 방법에서 사용될 수 있다.

[0211] 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 상기 언급된 임의의 방법에서 사용될 수 있다.

[0212] 약제학적 조성물 및 투여 경로

[0213] 본 명세서에 제공된 화합물은 대상체에게 캡슐, 마이크로캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키(troche), 알약, 좌제, 주사제, 현탁액, 시럽, 패치, 크림, 로션, 연고, 젤, 스프레이, 용액 및 에멀전과 같은 제제의 통상적인 형태로 경구, 국소 또는 비경구 투여될 수 있다.

[0214] 화합물은 대상체에게 캡슐, 마이크로캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키, 알약, 좌제, 주사제, 현탁액, 시럽, 패치, 크림, 로션, 연고, 젤, 스프레이, 용액 및 에멀전과 같은 제제의 통상적인 형태로 경구, 국소 또는 비경구 투여될 수 있다. 적합한 제형은 통상적인 유기 또는 무기 첨가제, 예컨대 부형제(예를 들어, 수크로스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 활석, 인산칼슘 또는 탄산칼슘), 결합제(예를 들어, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리프로필피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 검, 폴리에틸렌글리콜, 수크로스 또는 전분), 붕해제(예를 들어, 전분, 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필전분, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로스, 중탄산나트륨, 인산칼슘 또는 시트르산칼슘), 윤활제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 경질 무수 규산, 활석 또는 나트륨 라우릴 설페이트), 향미제(예를 들어, 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 방부제(예를 들어, 벤조산나트륨, 중아황산나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정제(예를 들어, 시트르산, 시트르산나트륨 또는 아세트산), 현탁화제(예를 들어, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리클론 또는 스테아르산알루미늄), 분산제(예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제(예를 들어, 물), 및 베이스 왁스(예를 들어, 코코아 버터, 백색 바셀린 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 사용하여 일반적으로 사용되는 방법에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물 내의 화합물의 유효량은 원하는 효과를 발휘하게 될 수준일 수 있으며, 이러한 수준은, 예를 들어 경구 투여 및 비경구 투여 둘 모두에 대해 단위 투여량 중 약 0.005 mg/kg(대상체 체중) 내지 약 10 mg/kg(대상체 체중)일 수 있다.

[0215] 대상체에게 투여될 화합물의 용량은 상당히 폭넓게 변동 가능하며, 건강 관리 전문가의 판단에 따를 수 있다. 일반적으로, 화합물은 약 0.001 mg/kg(대상체 체중) 내지 약 10 mg/kg(대상체 체중)의 용량으로 하루에 1 내지 4회 투여될 수 있지만, 상기 투여량은 대상체의 연령, 체중 및 의학적 질환 및 투여 유형에 따라 적절히 달라질 수 있다. 일 구현예에서, 용량은 약 0.001 mg/kg(대상체 체중) 내지 약 5 mg/kg(대상체 체중), 약 0.01 mg/kg(대상체 체중) 내지 약 5 mg/kg(대상체 체중), 약 0.05 mg/kg(대상체 체중) 내지 약 1 mg/kg(대상체 체중), 약 0.1 mg/kg(대상체 체중) 내지 약 0.75 mg/kg(대상체 체중) 또는 약 0.25 mg/kg(대상체 체중) 내지 약 0.5 mg/kg(대상체 체중)이다. 일 구현예에서, 1회 용량이 하루당 주어진다. 임의의 주어진 경우에, 투여되는 화합물의 양은 활성 성분의 용해성, 사용되는 제형 및 투여 경로와 같은 인자에 좌우될 것이다.

[0216] 또 다른 구현예에서, 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.01 mg/일 내지 약 750 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 375 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 150 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 75 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 50 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 25 mg/일, 또는 약 0.1 mg/일 내지 약 10 mg/일의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0217] 또 다른 구현예에서, 약 0.1 mg 내지 500 mg, 약 1 mg 내지 250 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 1 mg 내지 약 25 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 10 mg의 화합물을 포함하는 단위 투여 제형이 본 명세서에 제공된다.
- [0218] 특정 구현예에서, 약 0.1 mg 또는 100 mg의 화합물을 포함하는 단위 투여 제형이 본 명세서에 제공된다.
- [0219] 또 다른 구현예에서, 0.5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg 또는 1400 mg의 화합물을 포함하는 단위 투여 제형이 본 명세서에 제공된다.
- [0220] 화합물은 매일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 일일 1회 용량으로서 100 mg 이하의 용량이 투여되고, 100 mg 초과 용량이 총 일일 용량의 절반의 양으로 매일 2회 투여된다.
- [0221] 화합물은 편의성을 이유로 경구 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 경구 투여될 때, 화합물은 식사 및 물과 함께 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 물 또는 주스(예를 들어, 사과 주스 또는 오렌지 주스) 또는 임의의 다른 액체 중에 분산되고, 용액 또는 현탁액으로서 경구 투여된다.
- [0222] 화합물은 또한 귀, 코, 눈, 또는 피부에 진피내, 근육내, 복막내, 경피, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 설하, 뇌내, 질내, 경피, 직장, 점막, 흡입에 의해, 또는 국소 투여될 수 있다. 투여 방식은 건강 관리 전문가의 제량에 맡기며, 의학적 질환 부위에 부분적으로 좌우될 수 있다.
- [0223] 일 구현예에서, 추가의 담체, 부형제 또는 비히클 없이 화합물을 함유하는 캡슐이 본 명세서에 제공된다.
- [0224] 또 다른 구현예에서, 화합물의 유효량 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공되며, 여기서 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클은 부형제, 희석제, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 조성물은 약제학적 조성물이다.
- [0225] 조성물은 정제, 저작성 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 트로키, 좌제 및 현탁제 등의 형태일 수 있다. 조성물은 단일 정제 또는 캡슐이거나 편리한 부피의 액체일 수 있는 투여 단위 내에 일일 용량, 또는 일일 용량의 편리한 분량을 함유하도록 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 용액은 수용성 염, 예컨대 하이드로클로라이드 염으로부터 제조된다. 일반적으로, 모든 조성물은 약화학에서 알려진 방법에 따라 제조된다. 캡슐은 화합물을 적합한 담체 또는 희석제와 혼합하고, 캡슐 내에 적절한 양의 혼합물을 충전함으로써 제조될 수 있다. 통상의 담체 및 희석제는 불활성 분말형 물질, 예컨대 많은 다양한 종류의 전분, 분말형 셀룰로스, 특히 결정질 및 미세결정질 셀룰로스, 당, 예컨대 프룩토스, 만니톨 및 수크로스, 곡분(grain flour) 및 유사한 식용 분말을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0226] 정제는 직접 압축에 의해, 습식 과립화에 의해, 또는 건식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 이의 제형은 화합물 뿐만 아니라 희석제, 결합제, 윤활제 및 봉해제를 통상 도입한다. 통상적인 희석제는, 예를 들어 다양한 유형의 전분, 락토스, 만니톨, 카올린, 인산칼슘 또는 황산칼슘, 무기 염, 예컨대 염화나트륨 및 분말형 당을 포함한다. 분말형 셀룰로스 유도체가 또한 유용하다. 통상적인 정제 결합제는 전분, 젤라틴 및 당, 예컨대 락토스, 프룩토스, 글루코스 등과 같은 물질이다. 아카시아, 알기네이트, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘 등을 포함한 천연 및 합성 검이 또한 편리하다. 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로스 및 왁스가 또한 결합제로서의 역할을 할 수 있다.
- [0227] 정제 및 편치가 염료 중에서 짐작되는 것을 방지하기 위하여 윤활제가 정제 제형에 필요할 수 있다. 윤활제는 활석, 스테아르산마그네슘 및 스테아르산칼슘, 스테아르산 및 수소화 식물성 오일과 같은 미끈거리는(slippery) 고체로부터 선택될 수 있다. 정제 봉해제는 습윤될 때 팽윤되어 정제를 파괴하고 화합물을 방출하는 물질이다. 이들은 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴 및 검을 포함한다. 더 구체적으로는, 예를 들어 옥수수 및 감자 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 목재 셀룰로스, 분말형 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 알긴산, 구아 검, 감귤 펄프 및 카르복시메틸 셀룰로스가 사용될 수 있을 뿐만 아니라 나트륨 라우릴 설페이트도 사용될 수 있다. 정제는 향미제 및 실란트로서 당으로 코팅되거나, 필름-형성 보호제로 코팅되어 정제의 용해 특성을 변형시킬 수 있다. 조성물은 또한, 예를 들어 제형 내에 만니톨과 같은 물질을 사용함으로써, 저작성 정제로서 제형화될 수 있다.
- [0228] 화합물을 좌제로서 투여하도록 요구될 때, 통상적인 베이스가 사용될 수 있다. 코코아 버터가 전통적인 좌제 베이스이며, 이는 왁스를 첨가하여 그의 용점을 약간 상승시킴으로써 변형될 수 있다. 특히, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수산화성 좌제 베이스가 광범위하게 사용되고 있다.

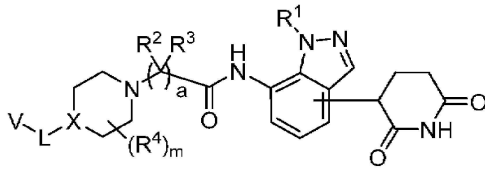
[0229] 화합물의 효과는 적절한 제형에 의해 지연되거나 연장될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 저속 용해성(slowly soluble) 펠릿이 제조되고 정제 또는 캡슐 내에 도입되거나, 저속 방출 삼입가능 디바이스로서 도입될 수 있다. 이 기법은 또한 몇몇 상이한 용해 속도의 펠릿을 제조하는 단계, 및 캡슐을 펠릿의 혼합물로 충전하는 단계를 포함한다. 정제 또는 캡슐은 예측 가능한 기간 동안 용해에 저항하는 필름으로 코팅될 수 있다. 심지어, 혈청 중에 서서히 분산될 수 있게 하는 유성 또는 유화된 비히클 중에 화합물을 용해시키거나 현탁시킴으로써 비경구 제제가 장시간 작용형으로 제조될 수 있다.

[0230] 열거된 구현예

[0231] 본 발명은 하기 열거된 예시적인 구현예를 참조함으로써 정의될 수 있다.

[0232] 1. 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체:

[0233] [화학식 I]



[0234] (상기 식에서,
[0235]

[0236] R¹은 C₁₋₃ 알킬이고;

[0237] a는 1 또는 2이고;

[0238] R² 및 R³은 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되거나, R² 및 R³과 그들이 부착되어 있는 탄소는 치환 또는 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬을 형성하고;

[0239] m은 0 내지 8이고;

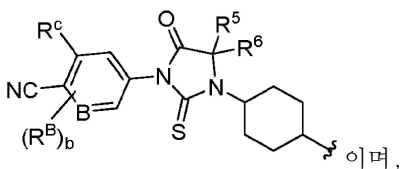
[0240] 각각의 R⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환 C₁₋₃ 알킬이거나, 2개의 R⁴ 기는 그들이 부착되어 있는 동일한 탄소 원자 또는 인접한 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬을 형성하거나, 2개의 R⁴ 기는 그들이 부착되어 있는 비인접 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 4원 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0241] X는 N 또는 CR^x이고;

[0242] R^x는 수소, 할로겐, -(C₁₋₆ 알킬) 또는 -(C₁₋₉ 알킬)이고;

[0243] L은 치환 또는 비치환 -(C₁₋₆ 알킬)-, -(C₁₋₆ 알킬)O-, -(C₁₋₆ 알킬)O-, 또는 -(C₁₋₉ 알킬)-이고;

[0244] V는



[0245] 여기서,

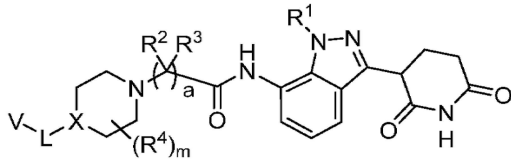
[0246]

[0247] B는 N, CH, 또는 CR^B이고;

[0248] 각각의 R^B는 독립적으로 할로겐, 및 치환 또는 비치환 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

- [0249] R^c 는 할로젠, CF_3 또는 SF_5 이고;
- [0250] R^5 및 R^6 은 C_{1-3} 알킬이거나, R^5 와 R^6 은 그들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0251] b는 0 내지 2임).
- [0252] 2. 구현예 1에 있어서, R^1 은 메틸인, 화합물.
- [0253] 3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, a는 1이고, R^2 및 R^3 은 모두 H인, 화합물.
- [0254] 4. 구현예 1 내지 구현예 3 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^4 는 치환 또는 비치환 메틸인, 화합물.
- [0255] 5. 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^4 는 독립적으로 메틸 및 CF_3 로부터 선택되는, 화합물.
- [0256] 6. 구현예 1 내지 구현예 5 중 어느 하나에 있어서, m은 0, 1, 2, 3 또는 4인, 화합물.
- [0257] 7. 구현예 1 내지 구현예 5 중 어느 하나에 있어서, m은 1 또는 2인, 화합물.
- [0258] 8. 구현예 1 내지 구현예 7 중 어느 하나에 있어서, X는 N인, 화합물.
- [0259] 9. 구현예 1 내지 구현예 7 중 어느 하나에 있어서, X는 CR^x 이고; R^x 는 수소, 할로젠, $-O(C_{1-6}$ 알킬) 또는 $-(C_{1-9}$ 알킬)인, 화합물.
- [0260] 10. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 하나에 있어서, L은 치환 또는 비치환 $-O(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_pO-$ 또는 $-(CH_2)_p-$ 이고, p는 1 내지 4인, 화합물.
- [0261] 11. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 하나에 있어서, L은 치환 또는 비치환 $-O(CH_2)_p-$ 이고, p는 2 또는 3인, 화합물.
- [0262] 12. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 하나에 있어서, L은 치환 또는 비치환 $-O(CH_2)_pO-$ 이고, p는 2 또는 3인, 화합물.
- [0263] 13. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 하나에 있어서, L은 치환 또는 비치환 $-(CH_2)_p-$ 이고, p는 3 또는 4인, 화합물.
- [0264] 14. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 하나에 있어서, L은 $-O(CH_2)(CH_2)-$, $-O(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$, $-O(CH_2)(CH_2)O-$, $-(CH_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$, 또는 $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$ 인, 화합물.
- [0265] 15. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 하나에 있어서, L은 $-O(CH_2)(CH_2)-$ 또는 $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$ 인, 화합물.
- [0266] 16. 구현예 1 내지 구현예 15 중 어느 하나에 있어서, B는 CH인, 화합물.
- [0267] 17. 구현예 1 내지 구현예 15 중 어느 하나에 있어서, B는 N인, 화합물.
- [0268] 18. 구현예 1 내지 구현예 17 중 어느 하나에 있어서, b는 0인, 화합물.
- [0269] 19. 구현예 1 내지 구현예 18 중 어느 하나에 있어서, R^c 는 CF_3 , Cl 또는 SF_5 인, 화합물.
- [0270] 20. 구현예 1 내지 구현예 19 중 어느 하나에 있어서, R^c 는 CF_3 인, 화합물.
- [0271] 21. 구현예 1 내지 구현예 20 중 어느 하나에 있어서, R^5 및 R^6 은 메틸인, 화합물.
- [0272] 22. 구현예 1에 있어서, 화학식 II를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체:

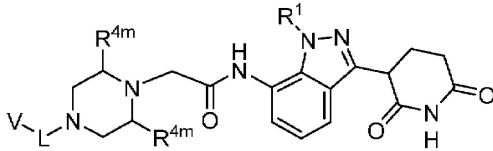
[0273] [화학식 II]



[0274]

[0275] 23. 구현예 1에 있어서, 화학식 III을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체:

[0276] [화학식 III]



[0277]

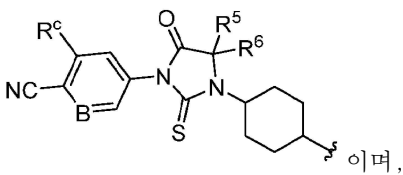
[0278] (상기 식에서,

[0279] 각각의 R^{4m}은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 메틸이며, 여기서, 존재할 때 치환체는 1 내지 5개의 할로로부터 선택되고;

[0280] L은 치환 또는 비치환 -O(C₁₋₃ 알킬)-, -O(C₁₋₃ 알킬)O- 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-이고;

[0281] R¹은 메틸이고;

[0282] V는



[0283]

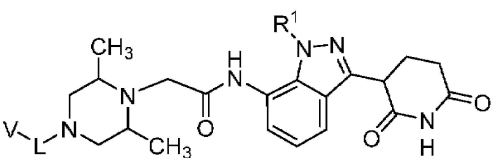
[0284] B는 N 또는 CH이고;

[0285] R^c는 할로젠, CF₃ 또는 SF₅이고;

[0286] R⁵ 및 R⁶은 C₁₋₃ 알킬임).

[0287] 24. 구현예 1에 있어서, 화학식 IV를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체:

[0288] [화학식 IV]



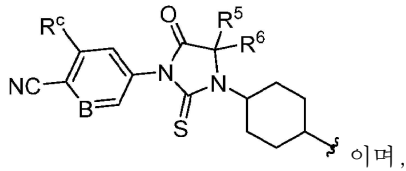
[0289]

[0290] (상기 식에서,

[0291] L은 치환 또는 비치환 -O(C₁₋₃ 알킬)-, -O(C₁₋₃ 알킬)O- 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-이고;

[0292] R¹은 메틸이고;

[0293] V는



[0294] 이며,

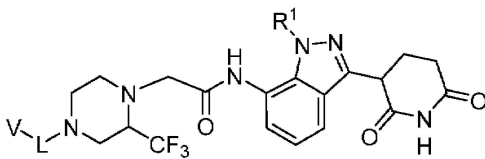
[0295] B는 N 또는 CH이고;

[0296] R^c는 할로젠, CF₃ 또는 SF₅이고;

[0297] R⁵ 및 R⁶은 C₁₋₃ 알킬임).

[0298] 25. 구현예 1에 있어서, 화학식 V를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체:

[0299] [화학식 V]

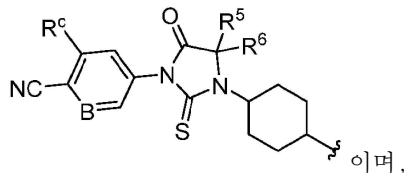


[0300] (상기 식에서,

[0302] L은 치환 또는 비치환 -O(C₁₋₃ 알킬)-, -O(C₁₋₃ 알킬)O- 또는 -(C₁₋₄ 알킬)-이고;

[0303] R¹은 메틸이고;

[0304] V는



[0305] 이며,

[0306] B는 N 또는 CH이고;

[0307] R^c는 할로젠, CF₃ 또는 SF₅이고;

[0308] R⁵ 및 R⁶은 C₁₋₃ 알킬임).

[0309] 26. 구현예 1에 있어서, 상기 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체인, 화합물.

[0310] 27. 구현예 1 내지 구현예 26 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 이소토폴로그, 또는 입체이성질체의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물.

[0311] 28. 안드로겐 수용체 매개 질병의 치료 방법으로서,

[0312] 이를 필요로 하는 대상체에게 구현예 1 내지 구현예 26 중 어느 하나의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0313] 29. 안드로겐 수용체 매개 질병의 치료 방법으로서,

[0314] 이를 필요로 하는 대상체에게 구현예 27의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0315] 30. 구현예 28 또는 구현예 29에 있어서, 상기 안드로겐 매개 질병은 전립선암인, 방법.

[0316] 31. 구현에 30에 있어서, 상기 전립선암은 거세저항성 전립선암(CRPC)인, 방법.

[0317] 실시예

[0318] 하기 실시예는 예로서 제한 없이 제시된다. 화합물은 ChemBiodraw Ultra(Cambridgesoft)에서 제공되는 자동 명칭 생성 툴을 사용하여 명명되는데, 이 툴은 입체화학에 대한 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 규칙에 근거하여 화학 구조에 대한 체계적인 명칭을 생성한다. 당업자는 원하는 생성물에 도달하기 위해 예시적인 실시예에 제시된 절차를 변형시킬 수 있다.

[0319] 본 명세서에 기재된 화합물의 얻은 표준 방법, 예컨대 크로마토그래피 정제 동안 이동상 내에 산(예를 들어, TFA, 포름산, 또는 HCl)을 포함하는 방법 또는 크로마토그래피 정제 후의 생성물을 산의 용액(예를 들어, HCl 수용액)과 함께 교반하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0320] 사용된 약어:

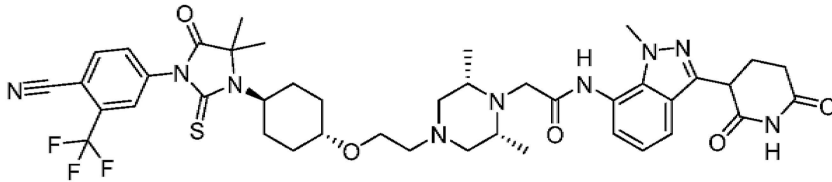
| | |
|-------|-------------------------------|
| BINAP | (2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸) |
| DCM | 디클로로메탄 |
| DIEA | N,N-디이소프로필에틸아민 |

[0321]

| | |
|-------------------|--|
| DMA | N,N-디메틸아세트아미드 |
| DMF | N,N-디메틸포름아미드 |
| DMSO | 디메틸설폭사이드 |
| ESI | 전기분무 이온화 |
| HATU | 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트 |
| HPLC | 고성능 액체 크로마토그래피 |
| IBX | 1-하이드록시-1,2,5,6-벤즈오옥솔-1,3-디온 |
| LCMS | 액체 크로마토그래피-질량 분석 |
| MeOH | 메탄올 |
| MS | 질량 분석 |
| MTBE | 메틸 tert-부틸 에테르 |
| NMP | N-메틸피롤리돈 |
| NMR | 핵자기 공명 |
| OMs | 메실레이트 |
| OTs | 토실레이트 |
| PPh3 | 트리페닐포스핀 |
| TFA | 트리플루오로아세트산 |
| Tf ₂ O | 트리플산 무수물 |
| THF | 테트라하이드로퓨란 |
| THP | 테트라하이드로피란 |
| TLC | 박층 크로마토그래피 |
| TMSCl | 트리메틸실릴 클로라이드 |
| TMSCN | 트리메틸실릴 시아나이드 |
| TMSOTf | 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 |
| TsOH | p-톨루엔설포산 |

[0322]

[0323] 실시예 1: 2-((2S,6R)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드



[0324]

[0325]

트랜스-4-(디벤질아미노)사이클로헥산-1-올. 아세토니트릴(900 mL) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산-1-올(40 g, 347 mmol, 1.0 eq) 및 탄산세슘(339 g, 1.04 mol, 3 eq)의 혼합물에 벤질 브로마이드(119 g, 698 mmol, 2.01 eq)를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 48시간 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄(300 mL)으로 희석하고, 물(100 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 담적색 고체로서 트랜스-4-(디벤질아미노)사이클로헥산-1-올(77 g, 261 mmol, 75% 수율)을 수득하였다. 조(crude) 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z 116.3 $[M+1]^+$; 1H NMR400 MHz DMSO- d_6 δ 7.27 - 7.34 (m, 8H), 7.19 - 7.21 (m, 2H), 4.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 4H), 2.33 - 2.36 (m, 1H), 1.74 - 1.84 (m, 4H), 1.40 (dd, J = 12.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

[0326]

트랜스-N,N-디벤질-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥산-1-아민. THF(400 mL) 및 물(200 mL) 중 트랜스-4-(디벤질아미노)사이클로헥산-1-올(60 g, 203 mmol, 1.0 eq) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠설페이트(13.8 g, 40.6 mmol, 0.2 eq)의 혼합물에 0°C에서 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란(84.9 g, 406 mmol, 61.5 mL, 2.0 eq) 및 수산화나트륨(200 g, 5.00 mol, 24.6 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 65°C까지 가열하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 빙수(1.0 L)에 붓고, 수성 상을 에틸 아세테이트(300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르 중 2 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 무색 오일로서 트랜스-N,N-디벤질-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥산-1-아민(60 g, 142 mmol, 70% 수율)을 수득하였다. 1H NMR 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.37 - 7.39 (m, 4H), 7.28 - 7.32 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 4.63 - 4.67 (m, 1H), 3.57 - 3.89 (m, 9H), 3.23 - 3.25 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.08 - 2.11 (m, 2H), 1.92 - 1.95 (m, 5H), 1.58 - 1.64 (m, 6H), 1.54 - 1.56 (m, 2H), 1.20 - 1.39 (m, 2H).

[0327]

트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥산-1-아민. MeOH(500 mL) 중 트랜스-N,N-디벤질-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥산-1-아민(65 g, 153 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 N_2 하에서 탄소 상의 10% 팔라듐(6.5 g)을 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기하고, 수소 가스로 3회 퍼지하였다. 반응 용액을 수소 가스 분위기(15 psi) 하에서 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 여과액을 농축시켜, 황백색(off-white) 오일로서 트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥산-1-아민(46 g)을 수득하였다. 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. 1H NMR400 MHz $CDCl_3$ δ 7.34 - 7.36 (m, 1H), 4.63 - 4.65 (m, 1H), 3.82 - 3.91 (m, 3H), 3.52 - 3.66 (m, 5H), 3.28 (m, 1H), 2.70 - 2.71 (m, 1H), 2.01 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.89 (m, 3H), 1.58 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.56 (m, 8H), 1.29 - 1.32 (m, 2H), 1.11 - 1.14 (m, 2H).

[0328]

메틸
2-메틸-2-((트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트. 아세토니트릴(175 mL) 중 트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥산-1-아민(25 g, 103 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 메틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트(37.2 g, 205 mmol, 26.6 mL, 2.0 eq), 탄산칼륨(28.4 g, 205 mmol, 2.0 eq) 및 요오드화칼륨(1.71 g, 10.3 mmol, 0.1 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 110°C까지 가열하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 오일로서 메틸 2-메틸-2-((트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트(18.6 g, 54 mmol, 53% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 344.4 $[M+1]^+$; 1H NMR400 MHz $CDCl_3$ δ 4.63 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.87 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61 - 3.63 (m, 4H), 3.51 - 3.60 (m, 2H), 3.22 - 3.24 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.83 - 1.86 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.53 - 1.60 (m, 6H), 1.30 (m, 6H),

1.12 - 1.14 (m, 2H).

- [0329] **4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴.** 에틸 아세테이트(130 mL) 중 메틸 2-메틸-2-((트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트(18.6 g, 54.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 4-이소티오시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(24.7 g, 108 mmol, 2.0 eq) 및 *N,N*-디소프로필에틸아민(14.0 g, 108 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 교반하면서 90°C까지 가열하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 생성된 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 오일로서 4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(25 g, 46.3 mmol, 86% 수율)을 수득하였다.
- [0330] **4-(3-(트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴.** 디클로로메탄(300 mL) 중 4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(42.5 g, 78.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 400 mL)을 적가하였다. 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 1 내지 20% THF)로 정제하여, 황색 유리질(glassy) 오일로서 4-(3-(트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(21 g, 46.1 mmol, 59% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 456.4 [M+1]⁺; ¹H NMR(400 MHz CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 10.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.77 (m, 4H), 3.60 - 3.62 (m, 2H), 3.37 - 3.39 (m, 1H), 2.88 - 2.91 (m, 2H), 2.21 - 2.24 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.83 - 1.88 (m, 3H), 1.61(s, 6H), 1.33 - 1.41 (m, 2H).
- [0331] **4-(3-(트랜스-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴.** 디클로로메탄(80 mL) 중 4-(3-(트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(3.500 g, 7.72 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 0°C에서 *N,N*-디메틸포름아미드(8 mL) 및 브롬화티오닐(3.201 g, 15.43 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)에 붓고, 디클로로메탄(50 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 9 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 고체로서 4-(3-(트랜스-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(4.200 g, 8.13 mmol, 조 상태)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 518.1 [M+1]⁺.
- [0332] ***tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트.** THF(100 mL, 0.23 M) 중 *tert*-부틸 (3*S*,5*R*)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(5 g, 23.33 mmol, 1 eq), 메틸 브로모아세테이트(3.57 g, 23.33 mmol, 1 eq) 및 트리에틸아민(10.2 mL, 70 mmol, 3 eq)의 용액을 50°C에서 교반하였다. 18시간 후에, 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 오일로서 *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(6.2 g, 21.6 mmol, 92% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 287.2 [M+1]⁺.
- [0333] **메틸 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트.** 디클로로메탄(3 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(1 g, 3.49 mmol, 1 eq)의 용액에 1,4-디옥산 중 4 M HCl(8.7 mL, 34.9 mmol, 10 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 중탄산나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 황색 오일로서 메틸 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(510 mg, 2.72 mmol, 78% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 187.5 [M+1]⁺.
- [0334] **메틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트.** 4-(3-(트랜스-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(208 mg, 0.400 mmol, 1 eq), 메틸 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트 하이

드로클로라이드(116 mg, 0.520 mmol, 1.3 eq) 및 요오드화나트륨(79 mg, 0.5200 mmol, 1.3 eq)의 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드(3.2 mL, 0.13 M) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.17 mL, 0.960 mmol, 2.4 eq)을 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 교반하였다. 48시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(핵산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 고체로서 메틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(250 mg, 0.40 mmol, 97% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 624.0 [M+1]⁺.

[0335] **2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산**. 3:1 물/THF(5 mL) 중 메틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(250 mg, 0.400 mmol, 1 eq)의 용액에 수산화리튬(100 mg, 4.17 mmol, 10 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, 반응 용액을 물로 희석하고, 1 M 염산을 첨가함으로써 pH를 약 4로 조정하였다. 용액을 에틸 아세테이트(4 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 담주황색 고체로서 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(218 mg, 0.358 mmol, 90% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 610.0 [M+1]⁺.

[0336] **2,6-비스(벤질옥시)-3-브로모피리딘**. 아세트니트릴(1 L) 중 벤질 알코올(167 g, 1.55 mol, 3 eq) 및 3-브로모-2,6-디플루오로-피리딘(100 g, 515 mmol)의 용액에 탄산세슘(369 g, 1.13 mol, 2.2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 20°C까지 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 0°C에서 2시간 동안 교반하면서 잔류물에 석유 에테르(2 L x 3)를 첨가하였다. 침전물이 형성되었으며, 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 2,6-비스(벤질옥시)-3-브로모피리딘(300 g, 405 mmol, 78% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 10H), 6.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 34.0 Hz, 4H).

[0337] **2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘**. DMSO(900 mL, 0.27 M) 중 2,6-비스(벤질옥시)-3-브로모피리딘(90 g, 243 mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(185 g, 729 mmol, 3 eq)의 용액에 N₂ 하에서 아세트산칼륨(71.6 g, 729 mmol, 3 eq)을 첨가한 후, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(17.8 g, 24.3 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응 용액을 N₂ 하에서 100°C에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 5 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 고체로서 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(80 g, 192 mmol, 79% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 8H), 6.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.28 (s, 12H).

[0338] **7-브로모-3-요오도-1*H*-인다졸**. 2개의 배치(batch)를 병행적으로 실시하였다: *N,N*-디메틸포름아미드(1.2 L, 0.3 M) 중 7-브로모-1*H*-인다졸(75.0 g, 380 mmol) 및 I₂(145 g, 571 mmol, 1.5 eq)의 용액에 0°C에서 수산화칼륨(32.0 g, 571 mmol, 1.5 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 15°C에서 교반하였다. 16시간 후에, 배치를 합하고, 물(15 L)에 이어서, 포화 아황산나트륨 수용액(1.5 L)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 에틸 아세테이트(4 L) 중에 용해시켰다. 유기 용액을 염수(1 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 고체로서 7-브로모-3-요오도-1*H*-인다졸(233 g, 361 mmol, 94% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.95 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

[0339] **7-브로모-3-요오도-1-메틸-1*H*-인다졸**. 2개의 배치를 병행적으로 실시하였다: THF(2.4 L, 0.15 M) 중 7-브로모-3-요오도-1*H*-인다졸(116 g, 359 mmol)의 용액에 0°C에서 1시간 동안 교반하면서 칼륨 *tert*-부톡사이드(80.6 g, 718 mmol, 2 eq)를 적가하였다. THF(400 mL) 중 메틸 요오다이드(91.8 g, 646 mmol, 1.8 eq)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 첨가 후에, 반응 혼합물을 15°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 농축시켰다.

조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 2 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 백색 고체로서 7-브로모-3-요오도-1-메틸-1*H*-인다졸(138 g, 205 mmol, 57% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H).

[0340] **3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-브로모-1-메틸-1*H*-인다졸**. 2개의 배치를 병행적으로 실시하였다: 1,4-디옥산(1.35 L, 0.08 M) 중 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(75 g, 180 mmol, 1.7 eq)의 용액에 N₂ 하에서 삼염기성 인산칼륨(2 M, 449 mL, 898 mmol, 8.3 eq), 7-브로모-3-요오도-1-메틸-1*H*-인다졸(36.3 g, 108 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(2.08 g, 1.80 mmol, 0.1 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 16시간 동안 교반하였다. 2개의 배치를 합하고, 유기 층을 제거하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(500 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 1 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 고체로서 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-브로모-1-메틸-1*H*-인다졸(100 g, 200 mmol, 조 상태)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.47-7.27 (m, 10H), 6.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 0.8 Hz, 4H), 4.35 (s, 3H).

[0341] ***N*-벤질-3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-아민**. 1,4-디옥산(500 mL, 0.24 M) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-브로모-1-메틸-1*H*-인다졸(60 g, 120 mmol, 1 eq) 및 벤질아민(25.7 g, 240 mmol, 2 eq)의 용액에 BINAP(11.2 g, 18.0 mmol, 0.15 eq), 탄산세슘(78.1 g, 240 mmol, 2 eq) 및 팔라듐(0)비스(디벤질리덴아세톤)(6.89 g, 12.0 mmol, 0.1 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 N₂ 하에서 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 5 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 주황색 고체로서 *N*-벤질-3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-아민(35 g, 66.5 mmol, 55% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 15H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.08 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 4H), 4.40 (s, 5H).

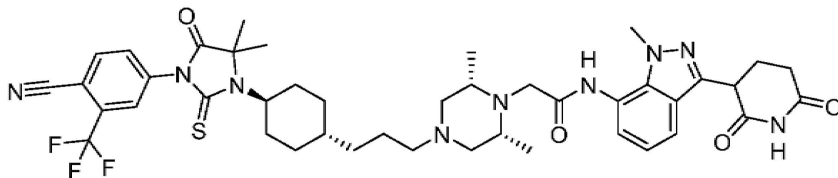
[0342] **3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온**. 2개의 배치를 병행적으로 실시하였다: 에탄올(100 mL, 0.07 M) 및 THF(100 mL, 0.07 M) 중 *N*-벤질-3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-아민(7.5 g, 14.2 mmol)의 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐(4 g) 및 아세트산(855 mg, 14.2 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂(50 psi) 하에서 45°C에서 96시간 동안 교반하였다. 2개의 배치를 합하고, 용액을 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 (에탄올:THF = 1:1, 30 mL x 2)로 30분 동안 분쇄(triturate)하고, 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 건조시켜, 회색 고체로서 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(6.58 g, 12.7 mmol, 89% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 4H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.49-2.26 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H).

[0343] **2-((2*S*,6*R*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드**. 2-((2*S*,6*R*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(96 mg, 0.15 mmol)을 아세트ونی트릴(1.9 mL, 0.05 M) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL, 0.05 M) 중에 용해된 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(92 mg, 0.36 mmol, 2.4 eq), 1-메틸이미다졸(0.06 mL, 0.76 mmol, 5.1 eq), *N*-(클로로(디메틸아미노)메틸렌)-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트(91 mg, 0.33 mmol, 2.2 eq)와 배합하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 물 및 에틸 아세테이트로 켄칭하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 표준 방법으로 정제하였다. 건조된 분획을 디클로로메탄/아세트ونی트릴 중에 흡수시키고, 10 방울의 6*N* 염산 수용액으로 처리하고, 농축시키고, 헥산 및 디클로로메탄으로 분쇄하여, 황백색 고체로서 2-((2*S*,6*R*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(16 mg, 0.02 mmol, 12.2% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 850.0

[M+]⁺; ¹H NMR (아세트니트릴-d₃, 400 MHz) δ 9.50 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.97 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.82 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.64 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.31 (d, 1H, J=7.1 Hz), 7.14 (t, 1H, J=7.7 Hz), 4.51 (br s, 2H), 4.30 (br dd, 1H, J=5.1, 9.9 Hz), 4.24 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.92 (br s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.59 (br s, 4H), 3.41 (tt, 2H, J=4.0, 10.1 Hz), 3.23 (br s, 2H), 2.89 (q, 2H, J=13.7 Hz), 2.7-2.8 (m, 3H), 2.46 (dtd, 1H, J=5.0, 9.5, 13.0 Hz), 2.10 (quin, 1H, J=2.6 Hz), 1.81 (br s, 2H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.47 (br s, 6H), 1.4-1.4 (m, 2H).

[0344] 실시예 2: 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소 이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드

[0345]



[0346]

tert-부틸 (*트랜스*-4-포르밀사이클로헥실)카르바메이트. 아세트니트릴(1.60 L) 중 *tert*-부틸 (*트랜스*-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)카르바메이트(240 g, 1.05 mol, 1 eq)의 혼합물에 15°C에서 IBX(352 g, 1.26 mol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 반응물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 2개의 배치를 후처리(work up) 및 정제를 위해 합하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 *tert*-부틸 (*트랜스*-4-포르밀사이클로헥실)카르바메이트(470 g, 조 상태)를 수득하였다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 2.10 - 2.14 (m, 3H), 2.01 - 2.05 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38 - 1.41 (m, 2H), 1.14 - 1.18 (m, 2H).

[0347]

에틸 (*E*)-3-(*트랜스*-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)아크릴레이트. 0°C에서 THF(900 mL) 중 수소화나트륨(49.6 g, 1.24 mol, 60% 순도, 1.2 eq)의 혼합물에 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(255 g, 1.14 mol, 1.1 eq)를 적가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF(500 mL) 중 *tert*-부틸 (*트랜스*-4-포르밀사이클로헥실)카르바메이트(235 g, 1.03 mol, 1 eq)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 반응물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 빙수(3.0 L)에 붓고, 20분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(800 mL, 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 담황색 고체로서 에틸 (*E*)-3-(*트랜스*-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)아크릴레이트(560 g, 조 상태)를 수득하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 6.88 (dd, J = 15.6 Hz, 6.8 Hz 1H), 5.75 - 5.79 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.12 - 4.23 (m, 3H), 3.39 (s, 1H), 2.04 - 2.08 (m, 3H), 1.81 - 1.85 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.33 - 1.35 (m, 1H), 1.26 - 1.30 (m, 6H), 1.10 - 1.16 (m, 3H).

[0348]

tert-부틸 ((*트랜스*-4-((*E*)-3-하이드록시프로프-1-엔-1-일)사이클로헥실)카르바메이트. 병행적인 2개의 반응으로서 반응을 셋업하였다. 아르곤 분위기 하에서 -78°C에서 디클로로메탄(1.12 L) 중 화합물 에틸 (*E*)-3-(*트랜스*-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)아크릴레이트(280 g, 942 mmol, 1 eq)의 용액에 디소부틸알루미늄 하이드라이드(1 M, 1.88 L, 2 eq)를 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 -60°C에서 MeOH(280 mL)에 의해 켄칭하였다. 2개의 반응 혼합물을 합하고, 10°C 미만에서 포화 시트르산(4.0 L의 H₂O 중 1.0 kg의 시트르산)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2.0 L, 1.5 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 수용액(2.0 L), 염수(2.0 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 0/1)로 정제하여, 담황색 고체로서 *tert*-부틸 ((*트랜스*-4-((*E*)-3-하이드록시프로프-1-엔-1-일)사이클로헥실)카르바메이트(420 g, 1.645 mol, 87% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 5.58 - 5.60 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.06 - 4.07 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.80 - 2.00 (m, 3H), 1.74 - 1.78 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.08 - 1.20 (m, 4H).

[0349]

tert-부틸 ((*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)카르바메이트. 이 반응의 4개의 배치를 병행적으로 실시하였다. MeOH(600 mL) 중 *tert*-부틸 ((*트랜스*-4-((*E*)-3-하이드록시프로프-1-엔-1-일)사이클로헥실)카르바메이트

트(105 g, 411 mmol, 1 eq) 및 탄소 상의 팔라듐(10.5 g, 10% 순도)의 혼합물을 탈기하고, H₂로 3회 동안 퍼지고, 이어서 혼합물을 H₂(15 psi) 하에서 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 4개의 배치를 후처리 및 정제를 위해 합하였다. 반응 용액을 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 0/1)로 정제하였다. 백색 고체로서 *tert*-부틸 (트랜스-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)카르바메이트(82 g, 19% 수율) 및 *tert*-부틸 (트랜스-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)카르바메이트(200 g, 48% 수율). ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 4.38 (s, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 1.98 - 2.01 (m, 2H), 1.60 - 1.79 (m, 2H), 1.55 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 - 1.28 (m, 3H), 0.95 - 1.05 (m, 4H).

[0350] **3-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)프로판-1-올 하이드로클로라이드**. 2개의 반응을 병행적으로 수행하였다. MeOH(200 mL) 중 *tert*-부틸 (트랜스-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)카르바메이트(115 g, 447 mmol, 1 eq)의 용액에 HCl/MeOH(4 M, 500 mL)를 첨가하였다. 반응물을 15°C에서 6시간 동안 교반하였다. 2개의 배치를 후처리 및 정제를 위해 합하였다. 반응 용액을 여과하고, 농축시켜, 담황색 고체로서 3-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)프로판-1-올 하이드로클로라이드(160 g, 92% 수율)를 수득하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ 8.09 (s, 4H), 4.62 (s, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.38 - 1.42 (m, 2H), 1.29 - 1.31 (m, 3H), 1.13 - 1.17 (m, 3H), 0.89 - 0.92 (m, 2H).

[0351] **메틸 2-((트랜스-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)아미노)-2-메틸프로파노에이트**. 아세토니트릴(750 mL) 중 3-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)프로판-1-올 하이드로클로라이드(120 g, 619 mmol, 1 eq)의 혼합물에 탄산칼륨(428 g, 3.10 mol, 5 eq) 및 메틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트(449 g, 2.48 mol, 4 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 5 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 오일로서 메틸 2-((트랜스-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)아미노)-2-메틸프로파노에이트(54 g, 210 mmol, 34% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 258.2 [M+1]⁺.

[0352] **4-(3-(트랜스-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴**. 에틸아세테이트(350 mL) 중 메틸 2-((트랜스-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)아미노)-2-메틸프로파노에이트(54 g, 210 mmol, 1 eq) 및 4-이소티오시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(62.2 g, 273 mmol, 1.3 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(54.2 g, 420 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 15/1 내지 0/1)로 정제하여, 황색 고체로서 4-(3-(트랜스-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(63 g, 139 mmol, 66% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 7.94 - 7.96 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.72 - 7.75 (m, 1H), 3.64 - 3.67 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.95 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 7H), 1.29 - 1.37 (m, 5H), 1.05 - 1.08 (m, 2H).

[0353] **4-(3-(트랜스-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴**. *N,N*-디메틸포름아미드(0.800 mL) 및 디클로로메탄(8 mL) 중 4-(3-(트랜스-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.820 g, 1.81 mmol, 1 eq)의 용액에 0°C에서 브롬화티오닐(0.752 g, 3.620 mmol, 2 eq)을 서서히 첨가하였다. 0°C에서 2시간 교반한 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 15 내지 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 고체로서 4-(3-(트랜스-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.650 g, 1.259 mmol, 70% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 516.1 [M+1]⁺.

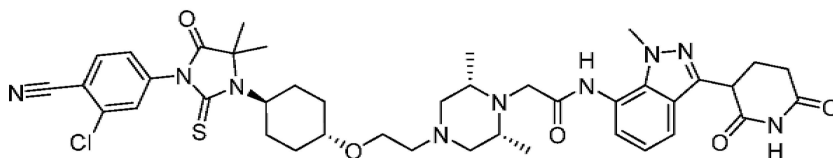
[0354] **메틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트** *N,N*-디메틸포름아미드(4.8 mL, 0.2 M) 중 4-(3-(트랜스-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(500 mg, 0.968 mmol, 1 eq) 및 메틸 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트

(270 mg, 1.45 mmol, 1.5 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.46 mL, 4.84 mmol, 5 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 18시간 후에, 반응 용액을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 포화 중탄산 나트륨 수용액(2 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 1 내지 10% 메탄올)로 정제하여, 담황색 오일로서 메틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(487 mg, 0.784 mmol, 81% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 622.3 [M+1]⁺.

[0355] 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산 5:1 THF/물(4 mL, 0.2 M) 중 메틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(500 mg, 0.82 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH(59 mg, 2.46 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(10 mL)로 희석하고, 2 M HCl을 첨가함으로써 pH 5로 조정하고, 에틸 아세테이트(4 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 황백색 고체로서 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(364 mg, 0.599 mmol, 73% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 608.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.44 - 1.54 (m, 8H), 1.15 - 1.19 (m, 3H), 1.05 - 1.08 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[0356] 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드. 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(100 mg, 0.16 mmol, 1 eq), 및 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(51 mg, 0.20 mmol, 1.25 eq)이 담긴 플라스크에 *N,N*-디메틸포름아미드(1.0 mL, 0.16 M), 1-메틸이미다졸(54 mg, 0.66 mmol), 및 *N*-(클로로(디메틸아미노)메틸렌)-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트(92 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 교반하였다. 20분 후에, 반응 용액을 DMSO(1 mL)로 희석하고, 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(108 mg, 0.119 mmol, 73% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 848.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.34 (d, *J*=8.31 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=1.59 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=1.65, 8.25 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.07 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=7.21 Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 4.39 (br dd, *J*=5.07, 10.21 Hz, 1H), 4.18-4.32 (m, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.77-3.87 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.01 (br s, 2H), 2.55-2.84 (m, 5H), 2.30-2.43 (m, 1H), 2.17 (qd, *J*=5.25, 13.34 Hz, 1H), 1.84 (br d, *J*=11.74 Hz, 2H), 1.74 (br d, *J*=9.41 Hz, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.00-1.36 (m, 11H).

[0357] 실시예 3: 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드



[0358] 2-클로로-4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(*트랜스*-4-(2-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조트릴. 에틸 아세테이트(1.3234 mL) 중 메틸 2-메틸-2-((*트랜스*-4-(2-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트(2. g, 5.82 mmol, 1 eq)의 용액에

2-클로로-4-이소티오시아네이트-벤조니트릴(2.27 g, 11.65 mmol, 2 eq) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.03 mL, 11.65 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 교반하면서 90°C까지 가열하였다. 18시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 백색 고체로서 2-클로로-4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(*트랜스*-4-(2-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴(2 g, 3.9521 mmol, 68% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 506.2 [M+1]⁺.

[0360] 2-클로로-4-(3-(*트랜스*-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴. 클로로포름(5.7 mL) 중 2-클로로-4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(*트랜스*-4-(2-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴(4.0 g, 7.9 mmol, 1 eq)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl(39.52 mL, 158.08 mmol, 20 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황백색 고체로서 2-클로로-4-(3-(*트랜스*-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴(1.5 g, 2.883 mmol, 36% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 422.2 [M+1]⁺.

[0361] 4-(3-(*트랜스*-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-클로로벤조니트릴. 디클로로메탄(38 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(3.8 mL) 중 2-클로로-4-(3-(*트랜스*-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴(1.51 g, 3.06 mmol)의 용액에 브롬화티오닐(0.59 mL, 7.64 mmol, 2.5 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, 반응 용액을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 담황색 고체로서 4-(3-(*트랜스*-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-클로로벤조니트릴(1.171 g, 2.42 mmol, 79% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 484.0 [M+1]⁺.

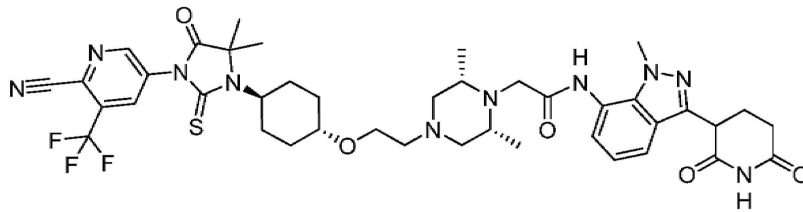
[0362] 메틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트 *N,N*-디메틸포름아미드 중 4-(3-(*트랜스*-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-클로로벤조니트릴(400 mg, 0.825 mmol, 1 eq) 및 메틸 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트 하이드로클로라이드(239 mg, 1.073 mmol, 1.3 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.03 mL, 5.94 mmol, 7 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 60°C에서 교반하였다. 18시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 1 내지 10% 메탄올)로 정제하여, 황색 고체로서 메틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(311 mg, 0.528 mmol, 64% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 590.0 [M+1]⁺.

[0363] 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산. 물 중 1,4-디옥산의 4:1 용액(1 mL) 중 메틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(311 mg, 0.528 mmol, 1 eq)의 용액에 수산화리튬(38 mg, 1.58 mmol, 3 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 7시간 후에, 반응 용액을 물(10 mL)로 희석하고, 2 M HCl을 첨가함으로써 pH를 약 7로 조정하였다. 용액을 에틸 아세테이트(4 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 담황색 고체로서 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(219 mg, 0.380 mmol, 72% 수율)을 수득하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) *m/z* 576.0 [M+1]⁺.

[0364] 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드. 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(150 mg, 0.240 mmol, 1 eq) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(152 mg, 0.590 mmol, 2.5 eq)의 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드(1.2 mL, 0.2 M)를 첨가한 후, 1-메틸이미다졸(0.1 mL, 1.25 mmol, 5 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 모든 고체가 용해될 때까지 실온에서 교반하였다. *N*-(클로로(디메틸아미노)메틸렌)-*N*-메틸메탄아미늄 헥사

플루오로포스페이트(151 mg, 0.540 mmol, 2 eq)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 황백색 고체로서 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(62.5 mg, 0.071 mmol, 29% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 816.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.91 (s, 1H), 9.9-10.6 (m, 1H), 8.13 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.92 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 7.63 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.60 (dd, 1H, *J*=1.8, 8.3 Hz), 7.20 (d, 1H, *J*=7.2 Hz), 7.11 (t, 1H, *J*=7.8 Hz), 4.39 (dd, 1H, *J*=5.0, 10.1 Hz), 4.09 (s, 3H), 3.82 (br t, 2H, *J*=4.8 Hz), 3.8-3.8 (m, 2H, *J*=4.3 Hz), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.47 (br d, 3H, *J*=7.3 Hz), 3.37 (tdd, 2H, *J*=3.6, 7.3, 14.5 Hz), 3.24 (br s, 2H), 2.8-3.0 (m, 3H), 2.7-2.7 (m, 1H), 2.61 (td, 1H, *J*=4.9, 17.4 Hz), 2.36 (dddd, 1H, *J*=4.8, 10.3, 13.8, 15.0 Hz), 2.17 (qd, 1H, *J*=5.5, 13.3 Hz), 2.10 (br d, 2H, *J*=10.3 Hz), 1.72 (br d, 2H, *J*=10.5 Hz), 1.53 (s, 6H), 1.36 (q, 2H, *J*=11.3 Hz), 1.23 (br d, 6H, *J*=4.2 Hz).

[0365] 실시예 4: 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드



[0366]

[0367] 5-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 메틸 2-메틸-2-((트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트(6.70 g, 19.51 mmol, 1 eq), 5-이소티오시아네이트-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(8.94 g, 39.0 mmol, 2 eq), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(6.8 mL, 39.0 mmol, 2 eq)을 에틸 아세테이트(56 mL, 0.35 M) 중에서 배합하고, 밀봉 튜브 내에서 16시간 동안 90°C까지 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물(100 mL), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10% 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 고체로서 5-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(3.5 g, 6.4743 mmol, 33% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 457.0 [M-테트라하이드로피란 보호기+1]⁺.

[0368] 5-(3-(트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 디클로로메탄(30 mL) 중 5-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(3.50 g, 6.47 mmol, 1 eq)의 용액에 4 M 염산(16.2 mL, 64.7 mmol, 10 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 3시간 후에, 반응 용액을 농축시켜, 적색을 띤 오일로서 5-(3-(트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(3.20 g, 6.4 mmol, 99% 수율)을 수득하였다. 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) *m/z* 457.0 [M+1]⁺.

[0369] 5-(3-(트랜스-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 디클로로메탄(30 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중 5-(3-(트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(3.20 g, 6.49 mmol)의 용액에 브롬화티오닐(1.26 mL, 16.2 mmol, 2.5 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 5% 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 적색을 띤 갈색 오일로서 5-(3-(트랜스-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(2.00 g, 3.85 mmol, 59%

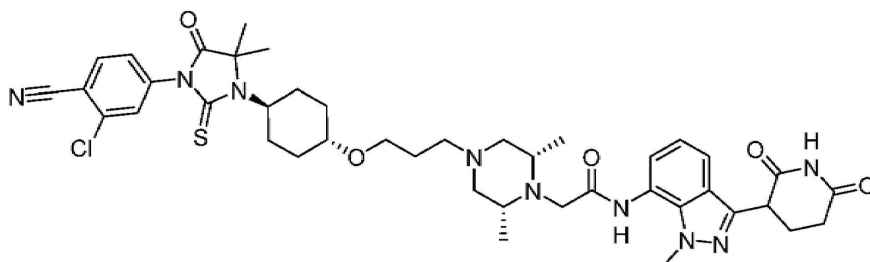
수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 519.8 [M+1]⁺.

[0370] ***tert*-부틸 (3*S*,5*R*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트**. 2-((2*R*,6*S*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(0.2 g, 0.7 mmol, 1 eq) 및 *N*-(클로로(디메틸아미노)메틸렌)-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트(0.5 g, 1.6 mmol, 2.2 eq)가 담긴 20 ml 바이알에 아세토니트릴(2 mL)을 첨가한 후, 1-메틸이미다졸(0.30 mL, 3.7 mmol, 5 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 아세토니트릴(1 mL) 중 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(0.2 g, 0.88 mmol, 1.2 eq)의 용액을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 물(100 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 제거하고, 100 ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(50 g 컬럼, 디클로로메탄 중 1 내지 10% 메탄올)로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*,5*R*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(0.16 g, 0.31 mmol, 42% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 513.3 [M+1]⁺.

[0371] **2-((2*S*,6*R*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드**. *tert*-부틸 (3*S*,5*R*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(0.16 g, 0.29 mmol)이 담긴 20 ml 바이알에 2 ml 디클로로메탄을 첨가한 후, 디옥산 중 4 M 염산(1.35 mL, 5.41 mmol, 20 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 20시간 후에, 반응 용액을 농축시켜, 황색 고체로서 2-((2*S*,6*R*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.1 g, 0.26 mmol, 83% 수율)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z 413.2 [M+1]⁺.

[0372] 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드. 5-(3-(트랜스-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피롤리노니트릴(0.1 g, 0.18 mmol, 1 eq), 2-((2*S*,6*R*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.1 g, 0.23 mmol, 1.3 eq) 및 요오드화나트륨(2.7 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)이 담긴 1-드램 바이알에 아세토니트릴(2 mL)을 첨가한 후, *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.19 mL, 1.08 mmol, 6 eq)을 첨가하였다. 반응 바이알을 교반하면서 60°C까지 가열하였다. 16시간 후에, 디메틸설폭사이드로 3 ml가 되게 하고, 표준 방법으로 정제하여 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.06 g, 0.07 mmol, 38% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 851.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.7-11.0 (m, 1H), 9.0-9.3 (m, 1H), 8.5-8.9 (m, 1H), 7.5-7.8 (m, 1H), 7.0-7.3 (m, 3H), 6.6-6.8 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 4H), 3.8-3.9 (m, 3H), 3.6-3.8 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 3H), 1.7-1.8 (m, 4H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.3-1.5 (m, 7H).

[0373] **실시예 5: 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-((트랜스-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드**



[0374] **트랜스-*N,N*-디벤질-4-(3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥산-1-아민**. 자일렌(450 mL, 0.45 M) 중 트랜스-4-(디벤질아미노)사이클로헥산을 (60.00 g, 203.1 mmol, 1 eq)의 용액에

2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란(113.28 g, 507.75 mmol, 2.5 eq), 테트라-N-부틸암모늄 브로마이드(13.09 g, 40.62 mmol, 0.2 eq) 및 수산화칼륨(52.42 g, 934.26 mmol, 4.6 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 24시간 후에, 반응 용액을 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하고, 물(200 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100% 석유 에테르)로 정제하여, 담황색 오일로서 트랜스-N,N-디벤질-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥산-1-아민(40.0 g, 91.4 mmol, 45% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 438.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.38 - 7.32 (m, 4H), 7.31 - 7.28 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.55 - 3.52 (m, 4H), 3.51 - 3.16 (m, 1H), 2.54 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.07 (m, 2H), 1.92 - 1.90 (m, 2H), 1.61 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.57 (m, 6H), 1.55 - 1.53 (m, 2H), 1.38 - 1.16 (m, 2H)

[0376] **트랜스-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥산-1-아민**. 메탄올(100 mL) 중 트랜스-N,N-디벤질-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥산-1-아민(20.0 g, 45.7 mmol, 1 eq)의 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐(10.0 g, 9.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 소기하고, 수소 가스로 3회 퍼지하고, 이어서 수소 분위기(15 psi) 하에서 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 여과액을 농축시켜, 담황색 오일로서 트랜스-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥산-1-아민(11.00 g, 42.74 mmol, 94% 수율)을 수득하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.52 (m, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 6H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 4H), 1.20 - 0.91 (m, 4H).

[0377] **메틸 2-메틸-2-((트랜스-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트**. 아세토니트릴(10 mL) 중 트랜스-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥산-1-아민(7.00 g, 27.2 mmol, 1 eq) 및 메틸 2-브로모-2-메틸-프로파노에이트(12.5 mL, 108.79 mmol, 4 eq)의 용액에 요오드화칼륨(0.451 g, 2.72 mmol, 0.1 eq) 및 탄산칼륨(7.518 g, 54.4 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 반응 베셀 (reaction vessel)을 밀봉하고, 교반하면서 110°C까지 가열하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 10 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 담황색 오일로서 메틸 2-메틸-2-((트랜스-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트(8.00 g, 22.4 mmol, 82% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 358.4 [M+1]⁺.

[0378] **2-클로로-4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴**. 에틸 아세테이트(100 mL, 0.28 M) 중 메틸 2-메틸-2-((트랜스-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트(10.0 g, 28.0 mmol, 1 eq)의 용액에 2-클로로-4-이소티오시아네이트벤조니트릴(10.9 g, 56.0 mmol, 2 eq) 및 트리에틸아민(7.8 mL, 56.0 mmol, 2 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 80°C에서 교반하였다. 8시간 후에, 반응 용액을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 9 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 적색 오일로서 2-클로로-4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴(8.50 g, 16.3 mmol, 58% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 542.2 [M+23]⁺.

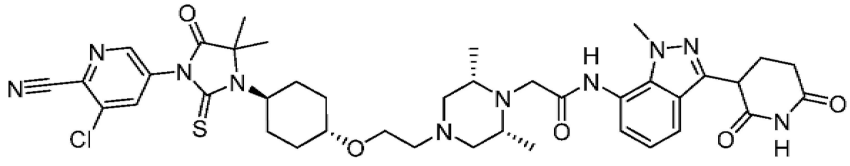
[0379] **4-(3-(트랜스-4-(3-하이드록시프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴**. 메탄올(50 mL) 중 2-클로로-4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴(6.80 g, 13.1 mmol)의 용액에 1 M 염산(5 mL, 13.07 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 25°C에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20 내지 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 고체로서 4-(3-(트랜스-4-(3-하이드록시프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(5.60 g, 12.8 mmol, 98% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 3.24 - 3.16

(m, 1H), 2.79 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.34 - 1.25 (m, 2H).

[0380] 4-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-클로로벤조니트릴. 디클로로메탄(50 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중 4-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(5.8 g, 13.3 mmol)의 용액에 0°C에서 브롬화티오닐(2.1 mL, 26.6 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 8시간 후에, 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0 내지 35% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 고체로서 4-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-클로로벤조니트릴(4.8 g, 9.6 mmol, 72% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 4H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.33 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H).

[0381] 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드. *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL, 0.2 M) 중 4-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-클로로벤조니트릴(0.100 g, 0.200 mmol, 1 eq)의 혼합물에 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.148 g, 0.300 mmol, 1.5 eq) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.17 mL, 1.000 mmol, 5 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 14시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.082 g, 0.097 mmol, 49% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 830.3 [M+] $^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 4.8, 10.0$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.52 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.33 - 3.18 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.76 - 2.56 (m, 6H), 2.46 - 2.31 (m, 2H), 2.07 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.32 (s, 6H).

[0382] 실시예 6: 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-(*트랜스*-4-(3-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드

[0383] 

[0384] 3-클로로-5-이소티오시아네이트-피리딘-2-카르보니트릴. 톨루엔(20 mL) 중 5-아미노-3-클로로-피리딘-2-카르보니트릴(10.00 g, 65.12 mmol, 1 eq)의 용액에 티오포스겐(5.96 mL, 78.14 mmol, 1.2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 20 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 적색 고체로서 3-클로로-5-이소티오시아네이트-피리딘-2-카르보니트릴(8.000 g, 40.89 mmol, 63% 수율)을 수득하였다.

[0385] 3-클로로-5-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(*트랜스*-4-(2-(*테트라하이드로*-2*H*-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)피롤리노니트릴. 에틸 아세테이트(100 mL, 0.2 M) 중 메틸 3-클로로-5-이소티오시아네이트-피리딘-2-카르보니트릴(4.000 g, 20.45 mmol, 1 eq) 및 메틸 2-메틸-2-(*트랜스*-4-(2-(*테트라하이드로*-2*H*-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트(7.720 g, 22.49 mmol, 1.1 eq)의 혼합물에 트리에틸아민(5.7 mL, 40.89 mmol, 2 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 90°C에서 교반하였다. 6시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색

고체로서 3-클로로-5-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리노니트릴(4.000 g, 7.89 mmol, 39% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 507.2 [M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 - 8.72 (m, 1H), 8.62 - 8.31 (m, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 1H), 3.91 - 3.63 (m, 4H), 3.62 - 3.52 (m, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 3H), 2.91 - 2.73 (m, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.50 - 1.43 (m, 4H).

[0386]

3-클로로-5-(3-(트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리노니트릴. 메탄올(30 mL, 0.27 M) 중 3-클로로-5-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(트랜스-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리노니트릴(4.000 g, 7.89 mmol, 1 eq)의 용액에 2 M 염산(3 mL, 15.78 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 교반하였다. 2시간 후에, 포화 탄산나트륨을 첨가함으로써 혼합물의 pH를 8로 조정하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 33 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 고체로서 3-클로로-5-(3-(트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리노니트릴(2.400 g, 0.01 mmol, 69% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) $m/z 423.3 [M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.15 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 4.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 1.53 (s, 5H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 1H).

[0387]

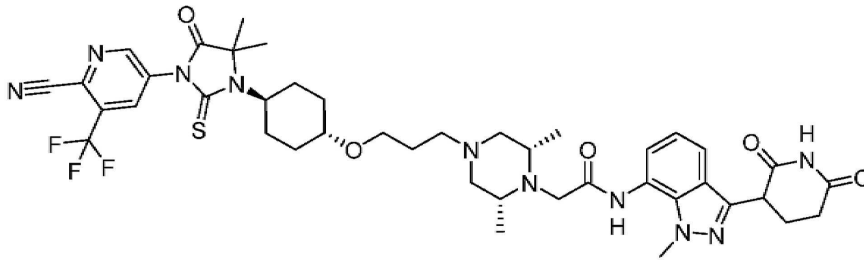
5-(3-(트랜스-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-클로로피콜리노니트릴. 디클로로메탄(5 mL, 1 M) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(0.50 mL) 중 3-클로로-5-(3-(트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리노니트릴(2.150 g, 5.08 mmol, 1 eq)의 용액에 0°C에서 브롬화티오닐(0.65 mL, 10.17 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 포화 탄산나트륨에 의해 혼합물의 pH를 8로 조정하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(150 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 적색 고체로서 5-(3-(트랜스-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-클로로피콜리노니트릴(2.3 g, 4.73 mmol, 93% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) $m/z 485.1 [M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 - 8.72 (m, 1H), 8.60 - 8.44 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 6H), 1.44 - 1.28 (m, 2H).

[0388]

2-((2R,6S)-4-(2-((트랜스-4-(3-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드. *N,N*-디메틸포름아미드(1.5 mL, 0.14 M) 중 5-(3-(트랜스-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-클로로피콜리노니트릴(0.100 g, 0.206 mmol, 1 eq) 및 2-((2R,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로브로마이드(0.122 g, 0.250 mmol, 1.2 eq)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.14 mL, 0.820 mmol, 4 eq) 및 요오드화나트륨(0.031 mg, 0.210 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(20 mL)에 붓고, 1분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((2R,6S)-4-(2-((트랜스-4-(3-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.054 g, 0.066 mmol, 32% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) $m/z 817.2 [M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 10.92$ (s, 1H), 10.55 - 9.56 (m, 1H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 3H), 2.98 - 2.77 (m, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 4H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.56 (s,

6H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 6H).

[0389] 실시예 7: 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-((*트랜스*-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드



[0390]

[0391] 5-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(*트랜스*-4-(3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 에틸 아세테이트(50 mL, 0.28 M) 중 메틸 2-메틸-2-((*트랜스*-4-(3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트(5.00 g, 14.0 mmol, 1 eq) 및 5-이소티오시아네이트-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보니트릴(6.41 g, 28.0 mmol, 2 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(4.62 mL, 28.0 mmol, 2 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 90°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 오일로서 5-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(*트랜스*-4-(3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(7.00 g, 12.6 mmol, 90% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.95 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 3.81 - 3.78 (m, 2H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 3.57 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.45 (m, 2H), 3.29 - 2.87 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.85 - 1.80 (m, 8H), 1.60 (s, 6H), 1.56 - 1.52 (m, 4H), 1.32 - 1.29 (m, 2H).

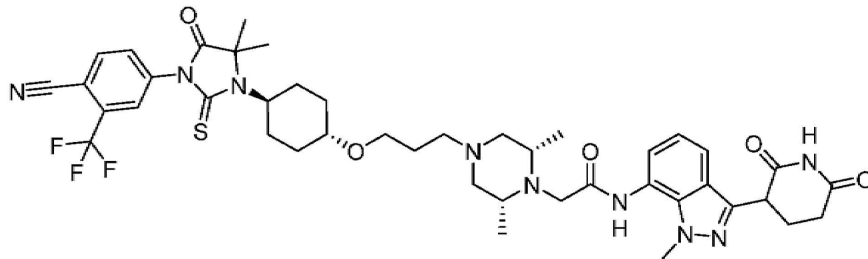
[0392] 5-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 메탄올(50 mL) 중 5-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(*트랜스*-4-(3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(7.00 g, 12.6 mmol, 1 eq)의 용액에 1 M 염화수소(5.0 mL, 5 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 갈색 오일로서 5-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(5.00 g, 10.6 mmol, 84% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 471.2 [M+]⁺.

[0393] 5-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 디클로로메탄(50 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중 5-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(5.00 g, 10.6 mmol, 1 eq)의 용액에 0°C에서 브롬화티오닐(1.7 mL, 21.3 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 12시간 동안 교반한 후에, 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 10 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 담황색 고체로서 5-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴을 수득하였다. (ESI) *m/z* 535.1 [M+]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.45 - 1.24 (m, 2H).

[0394] 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-((*트랜스*-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드. *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL, 0.28 M) 중 5-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피

콜리노니트릴(0.150 g, 0.28 mmol, 1 eq) 및 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로브로마이드(0.208 g, 0.42 mmol, 1.5 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.49 mL, 2.81 mmol, 0.1 M)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 여과액을 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-((*트랜스*-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(145.57 mg, 0.17 mmol, 60% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 865.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.29 - 10.08 (m, 1H), 9.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.41 - 4.40 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.76 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.34 - 1.25 (m, 8H).

[0395] 실시예 8: 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드



[0396]

[0397] 4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(*트랜스*-4-(3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴. 에틸 아세테이트(50 mL) 중 메틸 2-메틸-2-((*트랜스*-4-(3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)아미노)프로파노에이트(5.0 g, 14.0 mmol, 1 eq) 및 4-이소티오시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(6.4 g, 28.0 mmol, 2 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(4.6 mL, 28.0 mmol, 2 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 90°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 오일로서 4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(*트랜스*-4-(3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(6.5 g, 11.7 mmol, 84% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 554.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.49 (m, 2H), 3.47 - 3.32 (m, 1H), 2.22 - 2.20 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.88 - 1.87 (m, 6H), 1.85 - 1.84 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.56 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.35 (m, 2H).

[0398] 4-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴. 메탄올(50 mL) 중 4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(*트랜스*-4-(3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)프로폭시)사이클로헥실)-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(6.5 g, 11.7 mmol)의 용액에 1 M 염화수소(5.0 mL, 5 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액(30 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 갈색 오일로서 4-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(5.0 g, 10.7 mmol, 91% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 470.2 [M+1]⁺.

[0399] 4-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴. 디클로로메탄(50 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중 4-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(5.0 g, 10.7 mmol, 1 eq)의 용액에 0°C에서 브롬화티오닐(1.7 mL, 21.3 mmol, 4 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 실온까지 서서히 가온하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL)으로 희석하고, 에틸 아세

테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 오일로서 4-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(5.0 g, 9.4 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 534.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.35 - 1.32 (m, 2H).

[0400] 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드. *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL, 0.28 M) 중 4-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.150 g, 0.28 mmol, 1 eq) 및 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.208 g, 0.42 mmol, 1.5 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.49 mL, 2.81 mmol, 10 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(103 mg, 0.12 mmol, 43% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 864.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.48 - 9.92 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 4.41 - 4.37 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 3.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 3H), 2.75 - 2.57 (m, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.73 - 1.70 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.34 - 1.25 (m, 8H).

[0401] 실시예 9: 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드



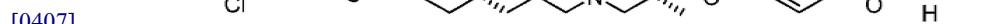
[0403] 5-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 에틸 아세테이트(15 mL, 0.38 M) 중 메틸 2-((*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)아미노)-2-메틸프로파노에이트(1.47 g, 5.71 mmol, 1 eq) 및 5-이소스티오시나에이트-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(1.44 g, 6.28 mmol, 1.1 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.21 g, 17.13 mmol, 3 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 80°C에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 감압 하에서 농축시키고, 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 갈색 고체로서 5-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(1.80 g, 3.96 mmol, 69% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 455.0 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDC1₃) δ 8.99 - 8.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.67 - 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.72 - 2.70 (m, 2H), 1.97 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 1.42 - 1.29 (m, 4H), 1.12 - 1.02 (m, 2H).

[0404] 5-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 디클로로메탄(18 mL, 0.22 M) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(1.8 mL) 중 5-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(1.80 g, 3.96 mmol, 1 eq)의 용액에 브롬화티오닐(1.650 g, 7.92 mmol, 2 eq)을 서서히

첨가하였다. 반응 용액을 0℃에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(30 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(25 mL × 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 고체로서 5-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(1.75 g, 3.38 mmol, 85% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 516.9 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 - 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.43 - 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 - 2.72 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.40 - 1.33 (m, 3H), 1.13 - 1.04 (m, 2H).

[0405] 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드. *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL, 0.1 M) 중 5-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.100 g, 0.190 mmol) 및 2-((2*S*,6*R*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.143 g, 0.290 mmol, 1.5 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.17 mL, 0.970 mmol, 5 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 50℃에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 DMSO(1 mL)로 희석하고, 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.062 g, 0.073 mmol, 38% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 849.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.65 - 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 5H), 2.73 - 2.63 (m, 6H), 2.38 - 2.33 (m, 4H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 5H), 1.57 (s, 6H), 1.27 - 1.09 (m, 10H).

[0406] 실시예 10: 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드



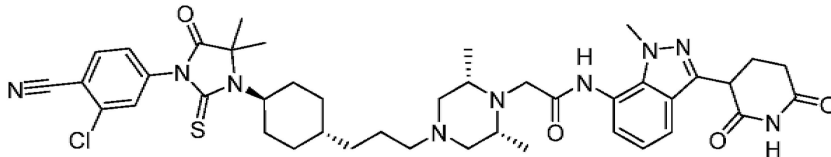
[0408] 3-클로로-5-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리노니트릴. 에틸 아세테이트(100 mL) 중 메틸 3-클로로-5-이소티오시아네이트-피리딘-2-카르보니트릴(1.600 g, 8.18 mmol, 1 eq) 및 메틸 2-((*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)아미노)-2-메틸프로파노에이트(2.320 g, 9 mmol, 1.1 eq)의 혼합물에 트리에틸아민(2.28 mL, 16.36 mmol, 2 eq)을 첨가하고, 반응 용액을 90℃에서 교반하였다. 6시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 고체로서 3-클로로-5-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리노니트릴(2.000 g, 4.75 mmol, 58% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 421.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.67 - 8.50 (m, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 1H), 3.80 - 3.48 (m, 4H), 2.75 - 2.52 (m, 2H), 1.93 - 1.60 (m, 6H), 1.51 - 1.28 (m, 3H), 1.27 - 1.15 (m, 5H), 1.06 - 0.89 (m, 3H).

[0409] 5-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-클로로피콜리노니트릴. 디클로로메탄(5 mL, 0.1 M) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(0.50 mL) 중 3-클로로-5-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리노니트릴(2.000 g, 4.75 mmol, 1 eq)의 용액에 0℃에서 브롬화티오닐(0.61 mL, 9.5 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 교반하였다. 16시간 후에, 포화 탄산나트륨을 첨가함으로써 반응 용액의 pH를 8로 조정하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(100 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건

조시킴, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 적색 고체로서 5-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-클로로피콜리노니트릴(1.600 g, 3.31 mmol, 70% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 483.1 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.73 - 8.50 (m, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.77 - 2.49 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.57 - 1.52 (m, 6H), 1.30 (br t, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.08 - 0.97 (m, 2H).

[0410] 2-((*2R,6S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N,N'*(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드. *N,N'*-디메틸포름아미드(2 mL, 1.6 M) 중 5-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-클로로피콜리노니트릴(0.150 g, 0.319 mmol) 및 *N,N'*-디이소프로필에틸아민(0.22 mL, 1.280 mmol, 4 eq)의 혼합물에 2-((*2R,6S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N,N'*(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.198 mg, 0.480 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(20 mL)에 붓고, 1분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((*2R,6S*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N,N'*(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드록로라이드(95 mg, 0.12 mmol, 37% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 815.3 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 4.8, 10.0$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 2.82 - 2.59 (m, 9H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 3H), 1.81 (br d, $J = 10.8$ Hz, 4H), 1.71 (br d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.29 - 1.15 (m, 3H), 1.08 (br d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

[0411] 실시예 11: 2-((*2S,6R*)-4-(3-(*트랜스*-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N,N'*(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드



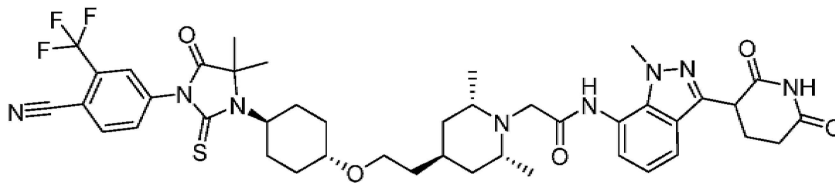
[0412] 2-클로로-4-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴. 에틸 아세테이트(25 mL) 중 메틸 2-((*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)아미노)-2-메틸프로파노에이트(1.31g, 5.1 mmol, 1 eq) 및 2-클로로-4-이소티오시아네이트벤조니트릴(1.08 g, 5.57 mmol, 1.1 eq)의 용액에 *N,N'*-디이소프로필에틸아민(2.51 mL, 15.18 mmol, 3 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 교반하였다. 18시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 15 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 오일로서 2-클로로-4-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴(1.26 g, 3.01 mmol, 59% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 420.1 $[M+1]^+$.

[0414] 4-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-클로로벤조니트릴. *N,N'*-디메틸포름아미드(0.30 mL) 및 디클로로메탄(3 mL) 중 2-클로로-4-(3-(*트랜스*-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴(1.26 g, 3.01 mmol)의 용액에 0°C에서 브롬화티오닐(1.88 g, 9.03 mmol, 3 eq)을 서서히 첨가하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 15 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 고체로서 4-(3-(*트랜스*-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-클로로벤조니트릴(1.21 g, 2.50 mmol, 83% 수율)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 6.8$

Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 6H), 1.59 (s, 6H), 1.39 - 1.36 (m, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 2H).

[0415] 2-((2*S*,6*R*)-4-(3-(트랜스-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드. *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL, 0.1 M) 중 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.128 g, 0.310 mmol, 1.5 eq) 및 4-(3-(트랜스-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-클로로벤조니트릴(0.100 g, 0.207 mmol, 1 eq)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.14 mL, 0.830 mmol, 4 eq)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(30 mL)에 붓고, 1분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 2-((2*S*,6*R*)-4-(3-(트랜스-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(75.4 mg, 0.093 mmol, 45% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 814.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.62 - 9.71 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.20 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.64 - 3.45 (m, 3H), 3.00 (br s, 2H), 2.85 - 2.58 (m, 8H), 2.46 - 2.27 (m, 2H), 2.17 (td, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.36 - 1.02 (m, 12H).

[0416] 실시예 12: 2-((2*R*,4*S*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드



[0417]

[0418] (2*S*,6*R*)-1-벤질-2,6-디메틸피페리딘-4-온. 물(200 mL) 중 3-옥소펜탄디오산(100.0 g, 684.5 mmol, 1 eq)의 용액에 20°C에서 아세트알데하이드(150.8 g, 1368.9 mmol, 2 eq)를 첨가하였다. 반응물을 20°C에서 20분 동안 교반하고, 이어서 0°C까지 냉각시키고, 페닐메탄아민(74.61 mL, 684.5 mmol, 1 eq)을 적가하였다. 반응 용액을 실온까지 가온되게 하고, 48시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 3000 mL(1000 mL × 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 (2*S*,6*R*)-1-벤질-2,6-디메틸피페리딘-4-온(27.70 g, 127.5 mmol, 19% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.17 - 3.09 (qd, *J* = 6.4, 13.2 Hz, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[0419] 에틸 2-((2*R*,6*S*)-1-벤질-2,6-디메틸피페리딘-4-일리텐)아세테이트. THF(50 mL) 중 수소화나트륨(8.283 g, 207.1 mmol, 1.5 eq)의 용액에 0°C에서 THF(100 mL) 중 에틸 2-(디에톡스포스포릴)아세테이트(40.23 g, 179.5 mmol, 1.3 eq)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. THF(200 mL) 중 (2*S*,6*R*)-1-벤질-2,6-디메틸피페리딘-4-온(30.00 g, 138.1 mmol, 1 eq)을 상기 용액에 적가하고, 반응 용액을 실온까지 가온시켰다. 12시간 후에, 염화암모늄 포화 용액을 첨가함으로써 반응 용액을 중화시키고, 빙수(200 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 2.0% 에틸 아세테이트)(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, R_f: 0.65)로 정제하고, 이어서 준분취용 역상 HPLC(55 내지 85% 아세토니트릴 + 물 중 0.05% 수산화암모늄, 20분에 걸침)로 재정제하였다. 수집한 분획을 농축시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 오일로서 에틸 2-((2*R*,6*S*)-1-벤질-2,6-디메틸피페리딘-4-일리텐)아세테이트(11.7 g, 40.7 mmol, 30% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 288.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz,

2H), 3.82 (s, 2H), 3.57 (dd, $J = 2.8, 14.0$ Hz, 1H), 2.84 - 2.62 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.14 (dd, $J = 6.4, 16.4$ Hz, 6H).

[0420] ***tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트**. THF(80 mL, 0.23 M) 중 에틸 2-((2*R*,6*S*)-1-벤질-2,6-디메틸피페리딘-4-일리덴)아세테이트(5.300 g, 18.44 mmol, 1 eq) 및 디-*tert*-부틸 디카르보네이트(6.037 g, 27.66 mmol, 1.5 eq)의 용액에 질소 하에서 탄소 상의 10% 팔라듐(1.500 g, 1.84 mmol, 10 mol%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소(50 psi) 하에서 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 1% 에틸 아세테이트, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여, 황색 오일로서 *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.630 g, 8.784 mmol, 48% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 1.29 - 1.25 (m, 3H), 1.24 - 1.19 (m, 6H), 1.15 - 1.02 (m, 2H).

[0421] ***tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(2-하이드록시에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트**. THF(10 mL) 중 수소화알루미늄리튬(0.500 g, 13.18 mmol, 1.5 eq)의 용액에 0°C에서 THF(40 mL) 중 *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.630 g, 8.780 mmol, 1 eq)의 용액을 첨가하였다. 반응 용액을 1시간에 걸쳐 실온까지 서서히 가온하였다. 물(0.5 mL), 15% 수산화나트륨 용액(1 mL), 그리고 물(1.5 mL)을 첨가함으로써 반응 용액을 켄칭하였다. 슬러리를 0.5시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 물질을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 고체로서 *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(2-하이드록시에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.180 g, 8.470 mmol, 96% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.40 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 9H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 6H), 1.05 (m, 1H).

[0422] ***tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(2-브로모에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트**. 디클로로메탄(40 mL, 0.21 M) 중 *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(2-하이드록시에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.180 g, 8.470 mmol, 1 eq) 및 트리페닐포스핀 (3.332 g, 12.71 mmol, 1.5 eq)의 용액에. 반응 용액에 0°C에서 사브롬화탄소(4.214 g, 12.71 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온되게 하였다. 2시간 후에, 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)에 붓고, 수성 상을 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 1% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 투명 무색 오일로서 *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(2-브로모에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.160 g, 6.744 mmol, 80% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.45 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.06 (m, 1H), 3.51 - 3.29 (m, 2H), 2.18 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 9H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (m, 6H), 1.13 - 0.97 (m, 1H).

[0423] ***tert*-부틸 (2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트**. 자일렌(120 mL, 0.17 M) 중 트랜스-4-(디벤질아미노)사이클로헥산을 (12.18 g, 41.22 mmol, 2 eq) 및 *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(2-브로모에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(6.600 g, 20.61 mmol, 1 eq)의 용액에 수산화칼륨(5.318 g, 94.80 mmol, 4.6 eq) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(1.328 g, 4.120 mmol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 반응물을 30°C에서 교반하였다. 24시간 후에, 반응 용액을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 2.5 내지 3% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 오일로서 *tert*-부틸 (2*R*,6*S*)-4-(2-((트랜스-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.800 g, 5.236 mmol, 25% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.86 (m, 3H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.47 - 1.46 (m, 9H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), 1.21 (s, 2H), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.14

- 1.08 (m, 1H), 1.07 - 0.92 (m, 1H).

[0424] **tert-부틸 (2R,6S)-4-(2-((트랜스-4-아미노사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트**. 메탄올(60 mL) 중 *tert*-부틸 (2R,6S)-4-(2-((트랜스-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.800 g, 5.240 mmol, 1 eq)의 용액에 질소 하에서 탄소 상의 팔라듐(2.000 g)을 첨가하였다. 반응물을 수소(15 psi) 하에서 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜, 황색 오일로서 *tert*-부틸 (2R,6S)-4-(2-((트랜스-4-아미노사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.837 g, 5.180 mmol, 98% 수율)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.23 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 3.93 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 2.49 (br s, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 4H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.47 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 16H), 1.29 - 1.15 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 9H), 1.07 - 0.87 (m, 3H).

[0425] **tert-부틸 (2S,6R)-4-(2-((트랜스-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트**. 아세트니트릴(10 mL, 0.5 M) 중 *tert*-부틸 (2R,6S)-4-(2-((트랜스-4-아미노사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.837 g, 5.180 mmol, 1 eq)의 용액에 요오드화칼륨(0.086 g, 0.520 mmol, 10 mol%), 탄산칼륨(2.148 g, 15.54 mmol, 3 eq) 및 메틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트(3.75 mL, 25.91 mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 반응물을 110°C에서 교반하였다. 48시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 농축시켜, 황색 오일로서 *tert*-부틸 (2S,6R)-4-(2-((트랜스-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.400 g, 5.279 mmol, 조 상태)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) *m/z* 455.5 [M+1]⁺.

[0426] **tert-부틸 (2R,4s,6S)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (2R,4r,6S)-4-(2-(((1r,4R)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트**. 에틸 아세테이트(10 mL, 0.47 M) 중 *tert*-부틸 (2S,6R)-4-(2-((트랜스-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.160 g, 4.750 mmol, 1 eq) 및 4-이소티오시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(1.084 g, 4.750 mmol, 1 eq)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.660 mL, 9.500 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부분입체 이성질체들의 혼합물을 수득하였으며, 이를 SFC(DAICEL 키랄 PAK IG: 250 mm * 30 mm, 10 μm, 20% 메탄올 + 0.1% NH₃·H₂O)로 분리하여 *tert*-부틸 (2R,4s,6S)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.060 g, 1.629 mmol, 34% 수율) 및 *tert*-부틸 (2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.360 g, 0.553 mmol, 12% 수율)를 수득하였다. *tert*-부틸 (2R,4s,6S)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.37 - 3.24 (m, 1H), 3.03 - 2.75 (m, 2H), 2.21 (br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.40 - 1.26 (m, 4H), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). *tert*-부틸 (2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 2H), 3.76 - 3.58 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.03 - 2.76 (m, 2H), 2.19 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.52 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.40 - 1.25 (m, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (m, 2H).

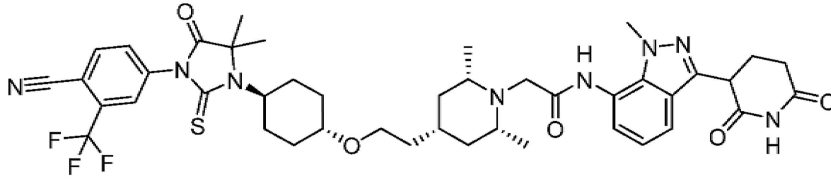
[0427] **4-(3-(트랜스-4-(2-((2R,4s,6S)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥**

소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴. 디클로로메탄(5 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,4*s*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.060 g, 1.630 mmol, 1 eq)의 용액에 1,4-디옥산 중 4 M 염산(20 mL, 80.00 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 용액을 농축시켰다. 생성된 황색 고체를 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 중에 흡수시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 황색 고체로서 4-(3-(*트랜스*-4-(2-((2*R*,4*s*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.920 g, 1.67mmol, 99% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) *m/z* 551.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 1H), 3.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.92 (m, 4H), 2.20 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.82 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.70 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (s, 6H), 1.51 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 4H), 1.09 (br d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0428] **2-클로로-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드.** 디클로로메탄(20 mL, 0.2 M) 중 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(1.000 g, 3.870 mmol, 1 eq)의 용액에 질소 하에서 0°C에서 트리에틸아민(1.62 mL, 11.62 mmol, 3 eq) 및 2-클로로아세틸 클로라이드(0.46 mL, 5.810 mmol, 1.5 eq)를 한꺼번에 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 용액을 물(150 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 회색 고체로서 2-클로로-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.750 g, 2.240 mmol, 58% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 335.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H).

[0429] **2-((2*R*,4*s*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드.** *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL, 0.09 M) 중 4-(3-(*트랜스*-4-(2-((2*R*,4*s*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.100 g, 0.180 mmol, 1 eq) 및 2-클로로-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.079 g, 0.240 mmol, 1.3 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.13 mL, 0.730 mmol, 4 eq) 및 요오드화나트륨(0.027 g, 0.180 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 교반하였다. 22시간 후에, 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((2*R*,4*s*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.068 g, 0.080 mmol, 44% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 849.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 - 10.67 (m, 1H), 10.24 - 9.68 (m, 1H), 9.10 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.99 - 3.74 (m, 6H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 2.92 - 2.71 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.85 (m, 4H), 1.82 - 1.61 (m, 6H), 1.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 1.39 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 3H).

[0430] **실시예 13: 2-((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드**



[0431]

[0432]

4-(3-(*트랜스*-4-(2-((*2R,4r,6S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴. 디클로로메탄(3 mL, 0.12 M) 중 *tert*-부틸 (*2R,4r,6S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.360 g, 0.550 mmol, 1 eq)의 용액에 1,4-디옥산 중 4M 염산(12 mL, 48 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 15°C에서 교반하였다. 14시간 후에, 반응 용액을 농축시켰다. 생성된 고체를 포화 중탄산염 용액(20 mL)을 사용하여 pH 8 내지 9로 희석하고, 수성 상을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 황색 고체로서 4-(3-(*트랜스*-4-(2-((*2R,4r,6S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.330 g, 0.56 mmol)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z 551.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 1H), 3.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.03 - 2.80 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.20 (br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.82 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.68 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 3H), 1.14 (br d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.92 - 0.76 (m, 2H).

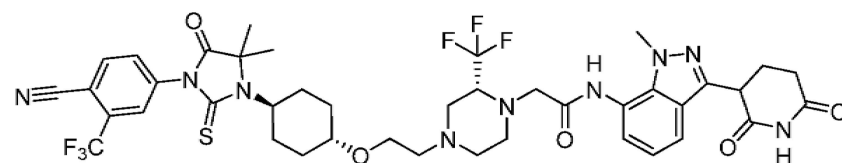
[0433]

2-((*2R,4r,6S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드. *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL, 0.1 M) 중 4-(3-(*트랜스*-4-(2-((*2R,4r,6S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.060 g, 0.110 mmol, 1 eq) 및 2-클로로-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.055 g, 0.160 mmol, 1.5 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.09 mL, 0.540 mmol, 5 eq) 및 요오드화나트륨(0.016 g, 0.110 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 교반하였다. 24시간 후에, 반응 용액을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 2-((*2R,4r,6S*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.030 g, 0.035 mmol, 32% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 849.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 10.87 - 10.72 (m, 1H), 9.99 - 9.76 (m, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.28 (br d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93 - 3.76 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.59 (br s, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.91 - 1.66 (m, 5H), 1.59 - 1.53 (m, 6H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.41 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.37 - 1.28 (m, 2H), 1.26 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 2H).

[0434]

실시예 14: 2-((*R*)-4-(2-((*트랜스*-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드

[0435]



[0436]

tert-부틸 (*R*)-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트. 40 ml 바이알에

tert-부틸 (R)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(0.5 g, 1.97 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.69 mL, 3.93 mmol, 2 eq), 메틸 브로모아세테이트(1.09 mL, 11.8 mmol, 6 eq) 및 THF(20 mL, 0.1 M)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 18 후에, 용액을 100 ml의 에틸 아세테이트 및 100 ml의 물로 희석시켰다. 유기 층을 제거하고, 수성 층을 2 x 50 ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 1 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 오일로서 *tert*-부틸 (R)-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(0.557 g, 1.71 mmol, 88% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 227 [M-99]⁺.

[0437] **메틸 (R)-2-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트.** *tert*-부틸 (R)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(250 mg, 0.7 mmol), 및 트리플루오로아세트산(0.58 mL, 7.6 mmol, 10 eq)을 디클로로메탄(7.6 mL, 1 M) 중에서 배합하고, 스크루-캡핑된 셉쌍 바이알 내에서 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, 용액을 농축시켜, 황색 오일로서 메틸 (R)-2-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(255 mg, 0.75 mmol, 98% 수율)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) *m/z* 227 [M+1]⁺.

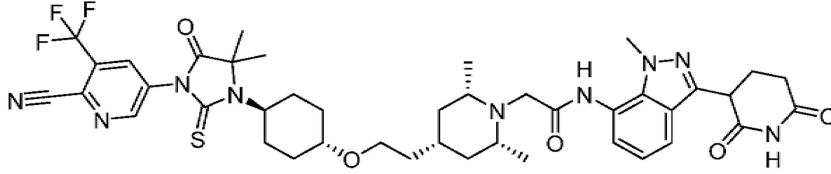
[0438] **메틸 2-((R)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트 4-(3-(트랜스-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.5 g, 0.96 mmol, 1 eq), 메틸 (R)-2-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(0.33 g, 0.96 mmol, 1 eq) 및 요오드화나트륨(2.7 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)이 담긴 1-드랩 바이알에 아세토니트릴(5 mL)을 첨가한 후, *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.8 mL, 4.82 mmol, 5 eq)을 첨가하였다. 반응 바이알을 교반하면서 60°C까지 가열하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 포화 염화나트륨 수용액(100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 2-((R)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(0.6 g, 0.89 mmol, 91% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 664.2 [M+1]⁺.**

[0439] **2-((R)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산** 테트라하이드로푸란/메탄올/물의 혼합물(3:1:1, 5 mL) 중 메틸 2-((R)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(0.6 g, 0.9 mmol, 1 eq)의 냉각된 용액에 수산화리튬 1수화물(0.58 g, 1.3 mmol, 1.5 eq)을 0°C에서 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 3시간 후에, 반응 용액을 물(20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 중 10% 메탄올(4 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-((R)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(0.33 g, 0.46 mmol, 51% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) *m/z* 650.2 [M+1]⁺.

[0440] **2-((R)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드.** 2-((R)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(0.12 g, 0.19 mmol, 1 eq) 및 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(0.06 g, 0.22 mmol, 1.2 eq)이 담긴 2-드랩 바이알에 아세토니트릴(1.5 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(1.5 mL)를 첨가하였다. 반응 용액을 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 1-메틸이미다졸(0.07 mL, 0.84 mmol, 5 eq)을 첨가한 후, *N*-(클로로(디메틸아미노)메틸렌)-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트(0.12 g, 0.41 mmol, 2.2 eq)를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, 반응 용액을 총 부피가 3 mL가 될 때까지 디메틸설폭사이드로 희석하고, 여과하고, 표준 방법으로 정제하여, 2-((R)-4-(2-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.13 g, 0.14 mmol, 78% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 890.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.8-10.9 (m, 1H), 9.9-10.1 (m, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H), 8.0-8.2 (m, 1H), 7.8-8.0 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 2H), 4.0-4.0 (m, 3H), 3.6-3.9 (m, 11H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.1-3.2 (m,

2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 6H), 1.2-1.4 (m, 2H).

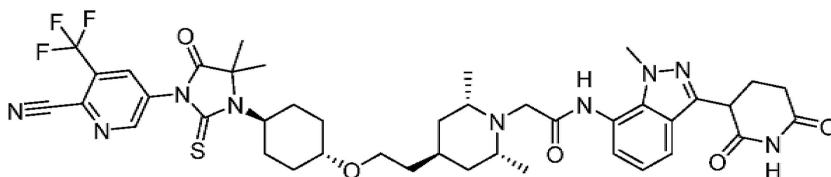
[0441] 실시예 15: 2-((2R,4r,6S)-4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드



[0442]

[0443] 2-((2R,4r,6S)-4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드. *N,N*-디메틸포름아미드(4 mL) 중 5-(3-(((트랜스)-4-(2-((2R,4r,6S)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피롤리노니트릴(0.090 g, 0.16 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.042 g, 0.33 mmol)의 혼합물에 2-클로로-*N*-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아세트아미드(0.109 g, 0.33 mmol) 및 요오드화나트륨(0.002 g, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 80°C에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((2R,4r,6S)-4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드(0.042 g, 0.05 mmol, 30% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z : 850.2 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.92 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.19 - 9.11 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.06 (m, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.26 (br d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.96 - 3.77 (m, 1H), 3.49 (br dd, $J = 6.0, 11.6$ Hz, 3H), 3.34 - 3.16 (m, 1H), 2.84 (br d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.08 (br s, 2H), 1.94 - 1.66 (m, 5H), 1.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H), 1.53 - 1.31 (m, 7H), 1.30 - 1.20 (m, 5H).

[0444] 실시예 16: 2-((2R,4s,6S)-4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드

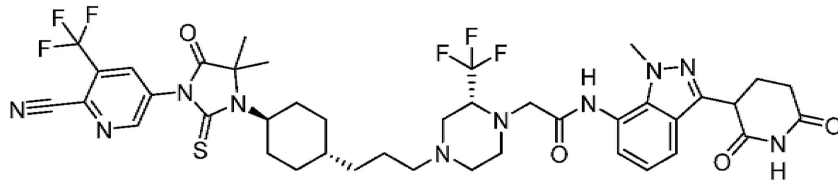


[0445]

[0446] 2-((2R,4s,6S)-4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드. *N,N*-디메틸포름아미드(4 mL) 중 5-(3-(((트랜스)-4-(2-((2R,4s,6S)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피롤리노니트릴(0.120 g, 0.22 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.056 g, 0.44 mmol)의 혼합물에 2-클로로-*N*-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-1H-인다졸-7-일]아세트아미드(0.146 g, 0.44 mmol) 및 요오드화나트륨(0.002 g, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 80°C에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((2R,4s,6S)-4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드(0.080 g, 0.09 mmol, 43% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z : 850.3

[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.14 - 10.82 (m, 2H), 9.19 - 9.07 (m, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.04 (m, 2H), 4.48 - 4.29 (m, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.84 (br s, 2H), 3.62 (br dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.18 (br dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.86 (m, 5H), 1.75 - 1.65 (m, 5H), 1.57 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.43 - 1.24 (m, 8H).

[0447] 실시예 17: 2-((R)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드



[0448]

[0449] (3R)-tert-부틸 4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트.

[0450]

피리딘(5 mL) 중 (R)-2-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(0.460 g, 1.470 mmol)의 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.04 mL, 2.95 mmol)를 첨가한 후, 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(0.400 g, 1.550 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 갈색 고체로서 (3R)-tert-부틸 4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(0.650 g, 1.176 mmol, 80% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z497.1 [M-55]⁺.

[0451]

N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((R)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트아미드 하이드로브로마이드. 디클로로메탄(6 mL) 중 (3R)-tert-부틸 4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(0.650 g, 1.18 mmol)의 용액에 아세트산 중 33% 브롬화수소산(2.0 mL, 1.180 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 갈색 고체로서 조 N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((R)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트아미드 하이드로브로마이드(0.750 g, 조 상태)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z453.2 [M+1]⁺.

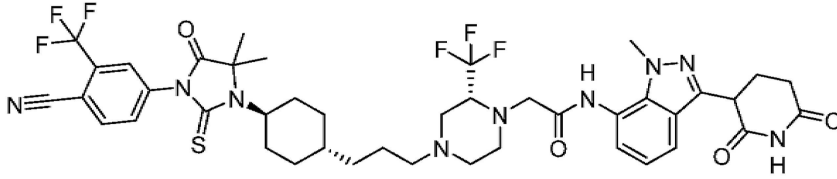
[0452]

2-((R)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드.

[0453]

DMF(1 mL) 중 5-(3-((트랜스)-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.100 g, 0.190 mmol)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.1 mL, 0.580 mmol) 및 N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((R)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트아미드 하이드로브로마이드(0.144 g, 0.270 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 2-((R)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.083 g, 0.092 mmol, 48% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z889.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.05 - 9.98 (m, 1H), 9.16 - 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 - 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.24 - 3.11 (m, 5H), 2.78 - 2.59 (m, 4H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 6H), 1.57 (s, 6H), 1.27 - 1.06 (m, 5H).

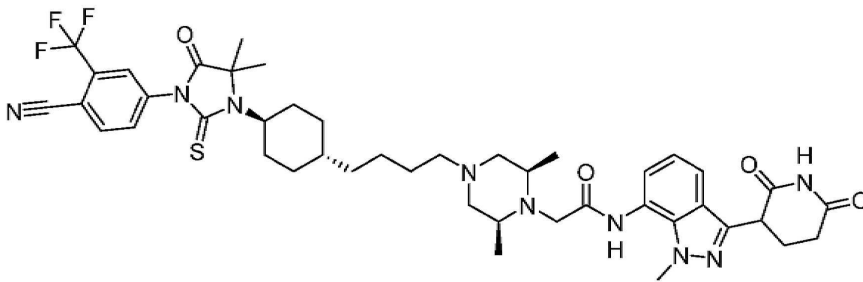
[0454] 실시예 18: 2-((R)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드



[0455]

[0456] 2-((R)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드. DMF(1 mL) 중 4-(3-((트랜스)-4-(3-브로모프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.093 g, 0.180 mmol) 및 N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((R)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트아미드(0.115 g, 0.220 mmol)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.05 mL, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 8시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((R)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드(0.093 g, 0.104 mmol, 58% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z : 888.5 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 10.70 - 10.51 (m, 1H), 10.04 - 9.83 (m, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 2.8, 6.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.87 - 3.64 (m, 4H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 4H), 2.83 - 2.58 (m, 5H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 4H), 1.54 (s, 6H), 1.38 - 0.98 (m, 6H).

[0457] 실시예 19: 2-((2S,6R)-4-(4-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)부틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드



[0458]

[0459] 2-((2S,6R)-4-(4-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)부틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드. DMF(0.5 mL) 중 4-(3-((트랜스)-4-(4-브로모부틸)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.233 g, 0.570 mmol)의 용액에 2-((2S,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드(0.150 g, 0.280 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.3 mL, 1.890 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((2S,6R)-4-(4-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)부틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.118 g, 0.134 mmol, 47% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z : 862.2 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 10.91 (s, 1H), 10.57 - 9.72 (m, 1H) 8.34 (d, J =8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J =1.24 Hz, 1H), 7.97 (dd, J =8.19, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 4.40 (dd, J =10.15, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.01- 3.88 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.57 -

3.46 (m, 2H), 3.36 - 3.22 (m, 1H), 3.01 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.73 (br d, $J=12$ Hz, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.44 - 1.14 (m, 12H), 1.13 - 1.02 (m, 2H).

[0460] 실시예 20: 2-((R)-4-(3-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드



[0462] 2-((R)-4-(3-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드. *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL) 중 5-(3-((트랜스)-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.100 g, 0.19 mmol) 및 *N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((R)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트아미드 하이드로브로마이드(0.100 g, 0.19 mmol)의 혼합물에 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.073 g, 0.56 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((R)-4-(3-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드(0.049 g, 0.05 mmol, 28% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z : 905.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.91 (s, 1H), 10.54 - 10.22 (m, 1H), 10.10 - 9.78 (m, 1H), 9.14 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 - 6.99 (m, 2H), 4.47 - 4.26 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.88 - 3.72 (m, 3H), 3.50 (br s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 2.83 (br d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 2.75 - 2.58 (m, 6H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.07 (br d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.94 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.33 (q, $J = 11.2$ Hz, 2H).

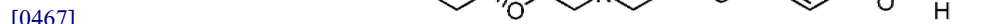
[0463] 실시예 21: 2-((R)-4-(3-(((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드



[0465] 2-((R)-4-(3-(((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드. DMF(2 mL) 중 4-(3-((트랜스)-4-(3-브로모프로폭시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.080 g, 0.150 mmol)의 용액에 *N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((R)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트아미드

(0.082 g, 0.180 mmol), 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.097 g, 0.750 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 DMSO로 희석하고, 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((*R*)-4-(3-(((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.048 g, 0.049 mmol, 33% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 904.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - *d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.10- 9.20 (m, 1H), 8.35 (d, *J*=8.26 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=1.25 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*= 7.50 Hz, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.32 - 3.10 (m, 6H), 2.93 - 2.74 (m, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.07 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.40 - 1.24 (m, 2H).

[0466] 실시예 22: 2-((*R*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드



[0468] 2-((*R*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드.

[0469] DMF(1 mL) 중 5-(3-(((*트랜스*)-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.097 g, 0.19 mmol) 및 *N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)-2-((*R*)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트아미드(0.100 g, 0.19 mmol)의 용액에 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.23 mL, 1.29 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 포름산을 첨가하여 pH 7로 조정하고, 표준 방법으로 정제하여, 황백색 고체로서 2-((*R*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(73.67 mg, 0.0816 mmol, 44% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 891.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 2H), 10.08 - 9.94 (m, 1H), 9.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.95 - 3.79 (m, 4H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 3.27 - 3.12 (m, 3H), 2.96 - 2.79 (m, 2H), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.45 - 1.28 (m, 2H).

[0470] 실시예 23: 2-((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(3-(((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드



[0472] 2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-(((*트랜스*)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실

레이트. 자일렌(45 mL) 중 (2*S*,4*r*,6*R*)-*tert*-부틸 4-하이드록시-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(3.000 g, 13.08 mmol) 및 (트랜스)-*N,N*-디벤질-4-(3-브로모프로필)사이클로헥산아민(6.290 g, 15.70 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.840 g, 2.620 mmol) 및 수산화칼륨(3.5 mL, 65.41 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 30°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(5.300 g, 9.657 mmol, 74% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.34 - 7.26 (m, 8H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 5H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 6H), 1.53 - 1.26 (m, 15H), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.16 - 1.11 (m, 3H), 0.77 - 0.66 (m, 2H).

[0473] (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 메탄올(100 mL) 및 수산화암모늄(2 mL) 중 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(5.300 g, 9.657 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에서 활성탄 상의 10% 팔라듐(3.000 g, 28.19 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기하고, 수소로 3회 동안 퍼지하였다. 혼합물을 수소(15 Psi) 하에서 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 조 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(3.000 g, 8.140 mmol, 84% 수율)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.56 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 8H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 - 1.12 (m, 9H), 1.01 - 0.79 (m, 4H).

[0474] (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 아세트니트릴(5 mL) 중 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.500 g, 4.070 mmol) 및 메틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트(3.680 g, 20.35 mmol)의 용액에 요오드화나트륨(0.060 g, 0.410 mmol) 및 탄산칼륨(1.690 g, 12.21 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 농축시켜 조 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((1*r*,4*R*)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.900 g, 4.054 mmol, 99.6% 수율)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) *m/z*469.4 [M+]⁺.

[0475] (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 에틸 아세테이트(10 mL) 중 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.900 g, 4.050 mmol) 및 4-이소티오시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.930 g, 4.050 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.11 mL, 12.16 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 90°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 황색 오일로서 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.400 g, 3.610 mmol, 89% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 6H), 1.56 - 1.47 (m, 8H), 1.39 (s, 9H), 1.27 - 1.23 (m, 9H), 1.18 - 1.16 (m, 2H).

[0476] 4-(3-((트랜스)-4-(3-((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 하이드로브로마이드. 디클로로메탄(20 mL) 중 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.400 g, 3.610 mmol)의 용액에 아세트산 중 33% 브롬화수소(20 mL, 3.610 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시켜 조 4-(3-((트랜스)-4-(3-((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 하이드로브로마이드

드(2.000 g, 3.542 mmol, 98% 수율)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z 565.3 [M+1]⁺.

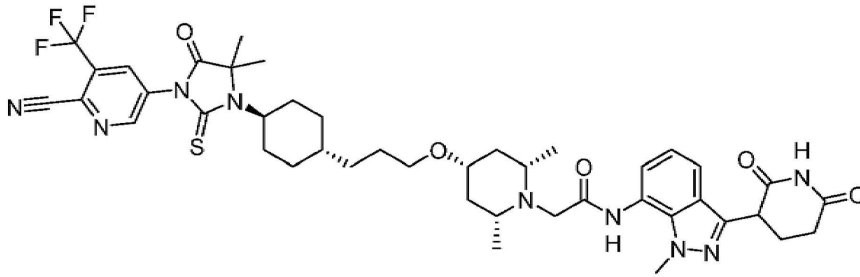
[0477] **벤질 2-((2R,4r,6S)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트** 아세트니트릴(20 mL) 중 4-(3-((트랜스)-4-(3-((2R,4r,6S)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 및 벤질 2-브로모아세테이트(1.220 g, 5.310 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.080 mL, 17.71 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 황색 오일로서 벤질 2-((2R,4r,6S)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트(0.800 g, 1.122 mmol, 32% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 4H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.50 - 1.42 (m, 3H), 1.23 - 1.15 (m, 4H), 1.06 - 0.95 (m, 10H).

[0478] **2-((2R,4r,6S)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산** THF(3 mL), 메탄올(3 mL), 물(3 mL) 중 벤질 2-((2R,4r,6S)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트(0.800 g, 1.120 mmol)의 용액에 수산화리튬(0.135 g, 5.610 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 HCl 수용액을 첨가하여 pH = 7로 조정하고, 농축시켜, 황색 오일로서 조 2-((2R,4r,6S)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산(1.000 g, 1.606 mmol)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.18 (s, 4H), 2.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 10H).

[0479] **2-((2R,4r,6S)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드** 하이드로클로라이드.

[0480] 피리딘(3 mL) 중 2-((2R,4r,6S)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산(0.250 g, 0.400 mmol) 및 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(0.124 g, 0.480 mmol)의 용액에 *N*-((에틸이미노)메틸렌)-*N,N*-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드(0.153 g, 0.800 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, DMSO 중에 흡수시키고, 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 2-((2R,4r,6S)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(48.81 mg, 0.054 mmol, 14% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 863.5 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 - 10.88 (m, 2H), 10.28 - 9.18 (m, 1H), 8.35 - 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.96 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.75 - 2.60 (m, 4H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 3H), 1.83 - 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 3H), 1.55 - 1.51 (m, 8H), 1.45 - 1.35 (m, 4H), 1.29 - 1.21 (m, 7H), 1.09 - 1.06 (m, 2H).

[0481] **실시예 24: 2-((2R,4r,6S)-4-(3-((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드**



[0482]

[0483]

(2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((*트랜스*)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.900 g, 4.054 mmol) 및 5-이소티오시아네이트-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.929 g, 4.054 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.11 mL, 12.16 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 90°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.500 g, 3.755 mmol, 92% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 2.84 - 2.63 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 6H), 1.57 - 1.45 (m, 8H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.11 - 1.02 (m, 2H).

[0484]

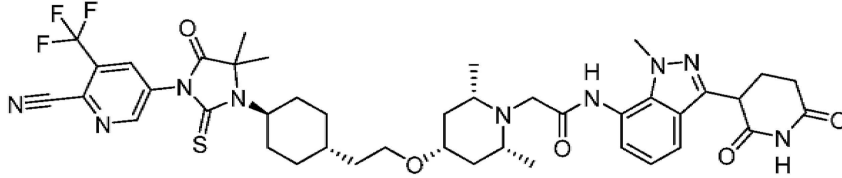
5-(3-((*트랜스*)-4-(3-(((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 디클로로메탄(20 mL) 중 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(3-((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.500 g, 3.755 mmol)의 용액에 아세트산 중 33% 브롬화수소(20 mL, 3.755 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응 혼합물의 pH를 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 담황색 고체로서 5-(3-((*트랜스*)-4-(3-(((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.550 g, 0.972 mmol, 26% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 2.87 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.99 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.07 - 0.97 (m, 4H).

[0485]

2-((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(3-((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드. *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL) 중 5-(3-((*트랜스*)-4-(3-(((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)프로필)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.100 g, 0.180 mmol) 및 2-클로로-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.118 g, 0.35 mmol)의 혼합물에 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.114 g, 0.88 mmol) 및 요오드화나트륨(0.053 g, 0.35mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 80°C에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응 용액을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 80 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(3-((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.053 g, 0.06 mmol, 33% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 864.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.99 - 10.74 (m, 2H), 10.21 - 9.06 (m, 2H), 8.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.61 (m, 1H), 7.28 - 7.08 (m, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.92 - 3.55 (m, 6H), 2.81 - 2.64 (m,

5H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 3H), 1.86 - 1.70 (m, 5H), 1.63 - 1.51 (m, 8H), 1.43 (br d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 1.28 (br d, $J = 6.4$ Hz, 5H), 1.16 - 1.06 (m, 2H).

[0486] 실시예 25: 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드



[0487]

[0488] (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. o-자일렌(60 mL) 중 (트랜스)-N,N-디벤질-4-(2-브로모에틸)사이클로헥산아민(5.660 g, 14.65 mmol) 및 (2S,4r,6R)-tert-부틸 4-하이드록시-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.800 g, 12.21 mmol)의 용액에 수산화칼륨(3.080 g, 54.95 mmol) 및 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드(0.790 g, 2.440 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 15°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(3.500 g, 6.545 mmol, 53.6% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 7.36 (m, 5H), 7.30 - 7.26 (m, 4H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44 - 1.38 (m, 4H), 1.32 - 1.30 (m, 6H), 0.90 - 0.82 (m, 2H).

[0489] (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 메탄올(40 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(3.500 g, 6.540 mmol)의 용액에 수산화암모늄(0.23 g, 6.54 mmol) 및 활성탄 상의 팔라듐(0.350 g, 0.330 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 분자 수소 분위기(15 Psi) 하에서 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올(50 mL)에 붓고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜, 무색 오일로서 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.000 g, 5.640 mmol, 86% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 5H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 8H), 1.39 - 1.35 (m, 11H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.98 - 0.84 (m, 4H).

[0490] (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 아세트니트릴(6 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.900 g, 5.360 mmol) 및 메틸 2-브로모-2-메틸프로판오에이트(3.880 g, 21.44 mmol)의 용액에 탄산칼륨(2.220 g, 16.08 mmol) 및 요오드화나트륨(0.080 g, 0.540 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 110°C에서 교반하였다. 15시간 후에, 반응 용액을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석하고, 여과하고, 농축시켜 조 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(4.8 g)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다.

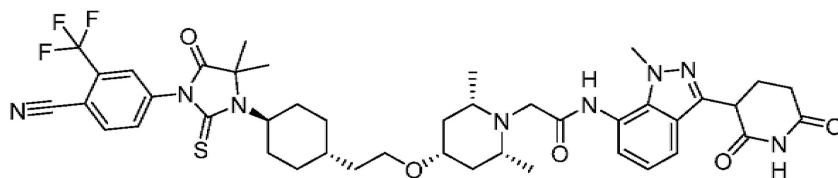
[0491] (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 에틸 아세테이트(15 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.400 g, 2.64 mmol, 50%) 및 5-이소티오시아네이트-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.730 g, 3.170 mmol)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(1.38 mL, 7.920 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 교반하였다. 3시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 갈색 오일로서 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.200 g, 1.841 mmol, 70% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 552.2[M-99] $^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO -

d_6) δ 8.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.48 - 3.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 4H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.49 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.34 - 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.14 - 1.05 (m, 2H).

[0492] 5-(3-((*트랜스*)-4-(2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에틸)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 디클로로메탄(15 mL) 중 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(2-((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.200 g, 1.840 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 물(30 mL)을 첨가하고, 포화 중탄산나트륨 용액에 의해 pH를 7 내지 8로 조정하고, 에틸 아세테이트(50 mL \times 4)로 추출하고, 유기 상을 감압 하에서 농축시켜, 갈색 고체로서 5-(3-((*트랜스*)-4-(2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에틸)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(1.010 g, 1.831 mmol, 99% 수율)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.51 - 3.49 (m, 2H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 4H), 2.03 - 1.92 (m, 5H), 1.86 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.50 (m, 3H), 1.17 - 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.10 - 1.00 (m, 4H).

[0493] 2-((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드. DMF(5 mL) 중 5-(3-((*트랜스*)-4-(2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에틸)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.120 g, 0.220 mmol) 및 2-클로로-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.109 g, 0.330 mmol)의 용액에 질소 하에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.11 mL, 0.650 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응 용액을 80°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(80 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 2-((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.055 g, 0.062 mmol, 28% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 850.5 [M+1] $^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 - 10.75 (m, 2H), 10.10 - 9.09 (m, 2H), 8.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.32 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 2.90 - 2.56 (m, 5H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 3H), 1.81 (br s, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 3H), 1.57 (d, $J=1.9$ Hz, 6H), 1.45 - 1.33 (m, 7H), 1.27 (d, $J=6.4$ Hz, 4H), 1.13 (br d, $J=11.2$ Hz, 2H).

[0494] 실시예 26: 2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드



[0495] (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(2-((*트랜스*)-4-(*디벤질아미노*)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. *o*-자일렌(60 mL) 중 (*트랜스*)-*N,N*-*디벤질*-4-(2-*브로모*에틸)사이클로헥산아민(5.660 g, 14.65 mmol) 및 (2*S*,4*r*,6*R*)-*tert*-부틸 4-*하이드록시*-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.800 g, 12.21 mmol)의 용액에 수산화칼륨(3.080 g, 54.95 mmol) 및 테트라-*n*-부틸암모늄 브로마이드(0.790 g, 2.440 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 15°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 (2*R*,4*r*,6*S*)-*tert*-부틸 4-(2-((*트랜스*)-4-(*디벤질아미노*)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트

이트(3.500 g, 6.545 mmol, 53.6% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.36 (m, 5H), 7.30 - 7.26 (m, 4H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44 - 1.38 (m, 4H), 1.32 - 1.30 (m, 6H), 0.90 - 0.82 (m, 2H).

[0497] **(2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트**. 메탄올(40 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(3.500 g, 6.540 mmol)의 용액에 수산화암모늄(0.23 g, 6.54 mmol) 및 활성탄 상의 팔라듐(0.350 g, 0.330 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 분자 수소 분위기(15 Psi) 하에서 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올(50 mL)에 붓고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜, 무색 오일로서 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.000 g, 5.640 mmol, 86% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 5H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 8H), 1.39 - 1.35 (m, 11H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.98 - 0.84 (m, 4H).

[0498] **(2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트**. 아세트니트릴(6 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.900 g, 5.360 mmol) 및 메틸 2-브로모-2-메틸프로판오에이트(3.880 g, 21.44 mmol)의 용액에 탄산칼륨(2.220 g, 16.08 mmol) 및 요오드화나트륨(0.080 g, 0.540 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 110°C에서 교반하였다. 15시간 후에, 반응 용액을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석하고, 여과하고, 농축시켜 조 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(4.8 g)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다.

[0499] **(2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트** 에틸 아세테이트(1 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.400 g, 2.640 mmol) 및 4-이소티오시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(1.200 g, 5.280 mmol)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(1.38 mL, 7.920 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 갈색 오일로서 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.150 g, 1.767 mmol, 67% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z551.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 - 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.49 - 3.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 4H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.51 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.35 - 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.18 - 1.07 (m, 2H).

[0500] **4-(3-((트랜스)-4-(2-(((2R,4r,6S)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에틸)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴**. 디클로로메탄(15 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.150 g, 1.770 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(5 mL, 65.34 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 생성된 물질을 포화 중탄산나트륨 수용액 중에 흡수시키고, 에틸 아세테이트(4 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 백색 고체로서 4-(3-((트랜스)-4-(2-(((2R,4r,6S)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에틸)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.870 g, 1.580 mmol, 90% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 - 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.72 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.52 - 1.49 (m, 3H), 1.16 - 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H),

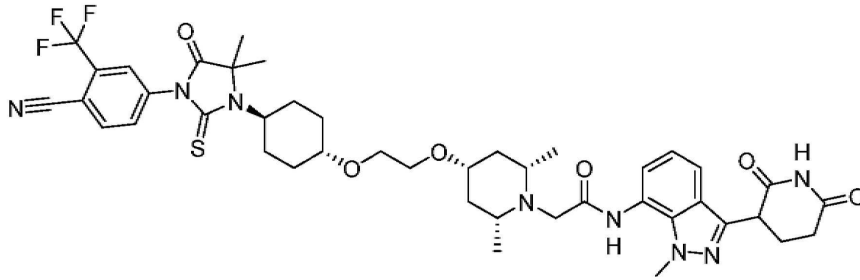
1.10 - 0.96 (m, 4H).

[0501] **벤질 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트** 아세토니트릴(9 mL) 중 4-(3-((트랜스)-4-(2-((2R,4r,6S)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에틸)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.870 g, 1.580 mmol)의 용액에 벤질 2-브로모아세테이트(0.723 g, 3.160 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.83 mL, 4.740 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 갈색 고체로서 벤질 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트(1.100 g, 1.574 mmol)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 699.3 [M+1]⁺.

[0502] **2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산** THF(12 mL) 및 물(1.5 mL) 중 벤질 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트(1.100 g, 1.570 mmol)의 용액에 수산화리튬(0.189 g, 7.870 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 10:1 DCM/메탄올(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 갈색 고체로서 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산(0.900 g, 1.478 mmol, 93% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z 609.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 - 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.96 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.03 - 2.00 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.54 (s, 6H), 1.45 - 1.38 (m, 5H), 1.27 - 1.19 (m, 7H), 1.15 - 1.01 (m, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 2H).

[0503] **2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드** 피리딘(5 mL) 중 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산(0.140 g, 0.230 mmol) 및 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(0.059 g, 0.230 mmol)의 용액에 질소 하에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.071 g, 0.460 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(80 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 x 30 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 황색 고체로서 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.127 g, 0.138 mmol, 60% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z : 849.5 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.08 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J*=5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.93 - 3.74 (m, 1H), 3.45 (br t, *J*= 6.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.78 - 2.56 (m, 7H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.16 (br dd, *J*=5.2, 13.2 Hz, 1H), 1.88 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.81 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.71 (br d, *J*=11.6 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.40 (br d, *J*=5.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.20 (br s, 1H), 1.16 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.12 - 1.03 (m, 2H).

[0504] **실시예 27: 2-((2R,4r,6S)-4-(2-(((트랜스)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드**



[0505]

[0506]

(2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 자일렌(30 mL) 중 (2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-하이드록시-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.400 g, 6.110 mmol) 및 (*트랜스*)-*N,N*-디벤질-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥산아민(3.680 g, 9.157 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.394 g, 1.221 mmol) 및 수산화칼륨(1.713 g, 30.53 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 (2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.600 g, 4.721 mmol, 77% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 - 7.24 (m, 8H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 5H), 3.47 (dd, *J*=2.8, 9.2 Hz, 4H), 3.19 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.39 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.98 (d, *J*=10.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 6H), 1.39 (s, 11H), 1.24 (d, *J*=7.2 Hz, 6H), 1.01 - 0.88 (m, 2H).

[0507]

(2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-아미노사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 메탄올(5 mL) 및 THF(5 mL) 중 (2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.600 g, 1.089 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에서 활성탄 상의 10% 팔라듐(0.115 g, 1.089 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기하고, 수소로 3회 동안 퍼지하였다. 혼합물을 수소(15 Psi) 하에서 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 무색 오일로서 조 (2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-아미노사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.400 g, 1.080 mmol)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) *m/z*371.3 [M+1]⁺.

[0508]

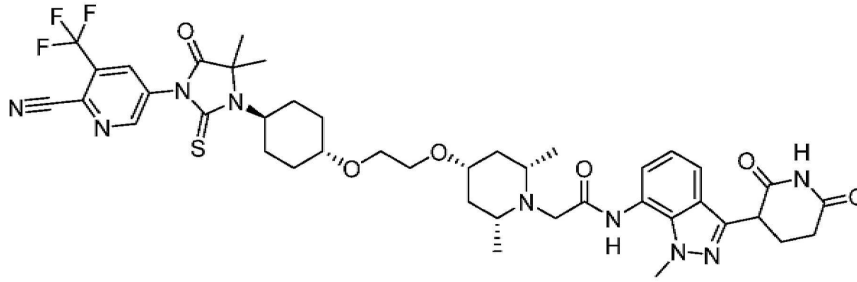
(2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 아세트니트릴(1 mL) 중 (2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-아미노사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.400 g, 1.080 mmol) 및 메틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트(0.977 g, 5.400 mmol)의 용액에 탄산칼륨(0.448 g, 3.239 mmol) 및 요오드화나트륨(0.016 g, 0.108 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 110°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 농축시켜 조 (2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.500 g, 1.062 mmol)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) *m/z*471.4 [M+1]⁺.

[0509]

(2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 에틸 아세테이트(5 mL) 중 (2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.500 g, 1.062 mmol) 및 4-이소티오시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.242 g, 1.062 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.55 mL, 3.19 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 90°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 (2R,4r,6S)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.470 g, 0.705 mmol, 66% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=1.6, 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.62 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.54 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.81 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 2.04 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 1.89 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.72 (m, 5H), 1.54 (s, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (s, 6H), 1.20 - 1.15 (m, 4H).

- [0510] 4-(3-((*트랜스*)-4-(2-(((*2R,4r,6S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴. 디클로로메탄(5 mL) 중 (*2R,4r,6S*)-*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.470 g, 0.705 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(2.0 mL, 25.78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 조 4-(3-((*트랜스*)-4-(2-(((*2R,4r,6S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.400 g, 0.706 mmol)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다.
- [0511] *tert*-부틸 2-(((*2R,4r,6S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트 아세토니트릴(5 mL) 중 4-(3-((*트랜스*)-4-(2-(((*2R,4r,6S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(0.400 g, 0.706 mmol) 및 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트(0.206 g, 1.059 mmol)의 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드(0.61 mL, 3.530 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 표준 방법으로 정제하여, 황색 오일로서 *tert*-부틸 2-(((*2R,4r,6S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트(0.150 g, 0.220 mmol, 31% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 4H), 2.04 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 1.88 (dd, *J*=4.0, 11.6 Hz, 2H), 1.70 (d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.06 - 0.92 (m, 10H).
- [0512] 2-(((*2R,4r,6S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산 디클로로메탄(5 mL) 중 *tert*-부틸 2-(((*2R,4r,6S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트(0.150 g, 0.220 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(1.0 mL, 12.89 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시켜 조 2-(((*2R,4r,6S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산(0.150 g, 0.240 mmol)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다.
- [0513] 2-(((*2R,4r,6S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드. 피리딘(4 mL) 중 2-(((*2R,4r,6S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산(0.080 g, 0.128 mmol) 및 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(0.050 g, 0.190 mmol)의 용액에 질소 하에서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 하이드로클로라이드(0.122g, 0.640 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 그리고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(80 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 황색 고체로서 2-(((*2R,4r,6S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.047 g, 0.052 mmol, 41% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) *m/z*865.5 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.08 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J*=5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.83 (br s, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.81 (br d, *J*=11.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.16 (br dd, *J*=5.2, 13.5 Hz, 1H), 2.05 (br d, *J*=14.4 Hz, 2H), 1.89 (br d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.71 (br d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.32 (br d, *J*=14.4 Hz, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 2H), 1.20 (br s, 1H), 1.16 (d, *J*=6.4 Hz, 6H).
- [0514] 실시예 28: 2-(((*2R,4r,6S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소

피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드



[0515]

[0516]

(2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 자일렌(30 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-하이드록시-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.400 g, 6.110 mmol) 및 (트랜스)-N,N-디벤질-4-(2-브로모에톡시)사이클로헥산아민(3.680 g, 9.157 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.394 g, 1.221 mmol) 및 수산화칼륨(1.713 g, 30.53 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.600 g, 4.721 mmol, 77% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 - 7.24 (m, 8H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 5H), 3.47 (dd, J=2.8, 9.2 Hz, 4H), 3.19 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.39(t, J=11.6 Hz, 1H), 1.98 (d, J=10.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 6H), 1.39 (s, 11H), 1.24 (d, J=7.2 Hz, 6H), 1.01 - 0.88 (m, 2H).

[0517]

(2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 메탄올(5 mL) 및 THF(5 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.600 g, 1.089 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에서 활성탄 상의 10% 팔라듐(0.115 g, 1.089 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기하고, 수소로 3회 동안 퍼지하였다. 혼합물을 수소(15 Psi) 하에서 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 무색 오일로서 조 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.400 g, 1.080 mmol)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z371.3 [M+1]⁺.

[0518]

(2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 아세트니트릴(1 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.400 g, 1.080 mmol) 및 메틸 2-브로모-2-메틸프로판오에이트(0.977 g, 5.400 mmol)의 용액에 탄산칼륨(0.448 g, 3.239 mmol) 및 요오드화나트륨(0.016 g, 0.108 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 110°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 여과하고, 농축시켜 조 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.500 g, 1.062 mmol)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z471.4 [M+1]⁺.

[0519]

(2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 에틸 아세테이트(5 mL) 중 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.300 g, 0.637 mmol) 및 5-이소티오시아네이트-3-(트리플루오로메틸)피롤리도니트릴(0.146 g, 0.637 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.33 mL, 1.910 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 0 내지 27% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 오일로서 (2R,4r,6S)-tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.340 g, 0.509 mmol, 80% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (d, J= 2.0 Hz,

1H), 8.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.63 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.57 - 3.53 (m, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 2.82 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 7H), 1.55 (s, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.34 - 1.23 (m, 10H).

[0520] 5-(3-((*트랜스*)-4-(2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴. 디클로로메탄(5 mL) 중 (*tert*-부틸 4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(0.340 g, 0.509 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(2.0 mL, 25.78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 조 5-(3-((*트랜스*)-4-(2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.290 g, 0.511 mmol)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z 568.3 [M+1]⁺.

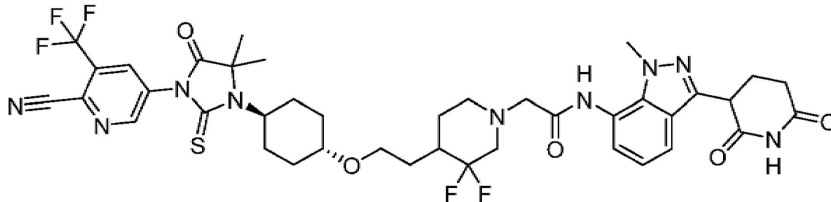
[0521] *tert*-부틸 2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트 아세토니트릴(5 mL) 중 5-(3-((*트랜스*)-4-(2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)옥시)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.290 g, 0.511 mmol) 및 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트(0.149 g, 0.766 mmol)의 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드(0.44 mL, 2.55 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 *tert*-부틸 2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트(0.270 g, 0.396 mmol, 78% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 4H), 2.04 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.32 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.08 - 0.91 (m, 8H).

[0522] 2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산 디클로로메탄(5 mL) 중 *tert*-부틸 2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세테이트(0.270 g, 0.396 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(1.0 mL, 12.89 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 농축시켜 조 2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산(0.250 g, 0.400 mmol)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z 626.3 [M+1]⁺.

[0523] 2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드. 피리딘(5 mL) 중 2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)아세트산(0.130 g, 0.208 mmol) 및 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(0.064 g, 0.250 mmol)의 용액에 질소 하에서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 하이드로클로라이드(0.198g, 1.040 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응 용액을 50°C에서 교반하였다. 12시간 후에, 반응 용액을 물(80 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 황백색 고체로서 2-(((2*R*,4*r*,6*S*)-4-(2-(((*트랜스*)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-*N*-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아세트아미드(0.060 g, 0.066 mmol, 32% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 866.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=5.2, 10.3$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.92 - 3.75

(m, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.82 (br d, $J=12.8$ Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.06 (br d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.89 (br d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.71 (br d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.37 - 1.27 (m, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 8H).

[0524] 실시예 29: 2-(4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드



[0525]

[0526] tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트. 자일렌(30 mL) 중 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(2-((메틸설포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.81 g, 5.27 mmol)의 용액에 (1r,4r)-4-(디벤질아미노)사이클로헥산-1-올(3.11 g, 10.54 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.340 g, 1.054 mmol), 및 수산화칼륨(1.479 g, 26.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 제거하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 취하고, 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하여 담황색 고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트 중에 흡수시키고, 2000 mL에 걸쳐 hexan 중 0 내지 75% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하여, 무색 오일로서 tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(1.79 g, 3.30 mmol, 63% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 543.2 [M+1]⁺.

[0527] tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트. 메탄올(50 ml) 중 tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-(디벤질아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(2.65 g, 4.88 mmol)의 용액에 탄소 상의 팔라듐(500 mg, 4.70 mmol)을 첨가하였다. 플라스크 내의 공기를 소기하고, 수소(3x, 15 psi, 벌룬)로 대체하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 추가의 메탄올로 세척하였다. 여과액을 취하고, 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하여, 담황색 오일로서 tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(1.72 g, 4.75 mmol, 97 % 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 363.2 [M+1]⁺.

[0528] tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(2-(((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트. 아세트니트릴(20 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-아미노사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(1.72 g, 4.75 mmol)의 용액에 메틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트(1.718 g, 9.49 mmol), 요오드화칼륨(0.079 g, 0.475 mmol), 및 탄산칼륨(1.312 g, 9.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 제거하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 취하고, 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하여, 황색 오일로서 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(2-(((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(2.20 g, 4.76 mmol)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z 463.2 [M+1]⁺.

[0529] tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트. 에틸 아세테이트(14 mL) 중 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(2-(((트랜스)-4-((1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.47 g, 3.18 mmol)의 용액에 5-이소티오시아네이트-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(0.728 g, 3.18 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(1.665 mL, 9.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 90°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수

mL의 염수를 첨가하여 유화를 감소시켰다. 유기 층을 제거하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 취하고, 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하여 어두운 주황색 포말 반고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트 중에 흡수시키고, 1800 mL에 걸쳐 핵산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하여, 밝은 주황색 포말 반고체로서 tert-부틸 4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(1.10 g, 1.667 mmol, 52% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 560.2 [M-99]⁺.

[0530] 5-(3-(((트랜스)-4-(2-(3,3-디플루오로피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴 하이드로클로라이드. 1,4-디옥산(5.0 ml) 중 tert-부틸 4-(2-(((1r,4r)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(1.10 g, 1.667 mmol)의 용액에 HCl(5.0 ml, 20.00 mmol)(디옥산 중 4.0 M)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 90분 동안 교반하였다. 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하여, 주황색 포말 반고체로서 5-(3-(((트랜스)-4-(2-(3,3-디플루오로피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴 하이드로클로라이드(1.08 g, 1.812 mmol)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z 560.2 [M+1]⁺.

[0531] 2-(4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세테이트 아세트니트릴(15 mL) 중 5-(3-(((트랜스)-4-(2-(3,3-디플루오로피페리딘-4-일)에톡시)사이클로헥실)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴, HCl(1.08 g, 1.812 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.758 mL, 5.44 mmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트(1.338 mL, 9.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 베셀을 밀봉하고, 70°C에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하여 주황색 고체를 수득하였다. 고체를 디클로로메탄 중에 흡수시키고, 2200 mL에 걸쳐 핵산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하여, 주황색 포말 반고체로서 tert-부틸 2-(4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세테이트(0.997 g, 1.480 mmol, 82% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 674.2 [M+1]⁺.

[0532] 2-(4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산 하이드로클로라이드. tert-부틸 2-(4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세테이트(1.0 g, 1.484 mmol)가 담긴 플라스크에 HCl(10.0 ml, 40.0 mmol)(디옥산 중 4.0 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 유기물을 감압 하에서 제거하여, 담갈색 고체로서 2-(4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산 하이드로클로라이드(1.14 g, 1.743 mmol)를 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. MS (ESI) m/z 618.2 [M+1]⁺.

[0533] 2-(4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드. 아세트니트릴(1.0 mL) 중 2-(4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산 하이드로클로라이드(100 mg, 0.153 mmol)의 용액에 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(47.4 mg, 0.183 mmol), 1-메틸-1H-이미다졸(0.049 mL, 0.612 mmol), 및 N-(클로로(디메틸아미노)메틸렌)-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트(V)(86 mg, 0.306 mmol) 및 1 mL의 DMF를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 18시간 후에, 반응 용액을 DMSO(1 mL)로 희석하고, 표준 방법으로 정제하여, 백색 고체로서 2-(4-(2-(((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(27 mg, 0.030 mmol, 20%

수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 858.2 $[M+1]^+$; 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.91 (s, 1H), 9.14 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.74 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.11 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.39 (dd, 2H, $J = 5.1, 10.2$ Hz), 4.10 (s, 4H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 3H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 3H), 2.6-2.7 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 4H), 1.8-2.0 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 7H), 1.3-1.5 (m, 3H).

[0534] 세포 기반 검정

[0535] **VCAP AR 분해 검정.** 시험 화합물을 각각의 화합물에 대해 1:3 희석률로 10-포인트 농도 시리즈를 제조하기 위해 초음파 분배기를 사용하여 Corning CellBind 96웰 투명 바닥 플레이트(Cat#3300) 내로 사전분배하였다. 각각의 화합물의 최종 상단 농도는 5 μ M이었다. 0.1%의 최종 농도의 DMSO를 대조군으로서 사용하였다. 8% 소태아 혈청 (FBS)을 갖는 DMEM 중에 배양된 VCaP 세포를 화합물 플레이트 내로 200 μ L 부피로 웰당 50K 세포로 시딩하고, CO₂ 인큐베이터 내에서 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 배지를 세포로부터 조심스럽게 제거하고, 플레이트를 얼음 상에 놓았다. Cell Signaling Technologies(Cat# 9803)로부터의 100 μ L의 빙랭된 1x 세포 용해 완충액을 세포의 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 진탕기 상에서 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 15 μ L의 세포 용해물을 PathScan Total Sandwich AR ELISA 키트(Cell Signaling Technology, Cat# 12580)를 사용하는 AR ELISA 검출에 사용하였다. 화합물-처리된 세포에서의 AR 수준을 DMSO 대조군의 것에 대해 정규화하고, 대조군의 %(percent of control, PoC)(y)로서 표현하였다. 4-파라미터 로지스틱 모델(S자형 용량-반응 모델)을 사용하여, 하기 식을 사용하여 화합물의 DC₅₀ 및 EC₅₀을 결정하였다:

[0536] $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$

[0537] $A = Y_{\min}$ (곡선 적합(curve fit)에 의해 결정된 바와 같은, 화합물 처리에 반응하여 DMSO 대조군에 대해 정규화된 최저 AR 수준)

[0538] $B = Y_{\max}$ (곡선 적합에 의해 결정된 바와 같은 최대 AR 수준)

[0539] $C = EC_{50}$

[0540] $D =$ 힐 기울기(Hill Slope)

[0541] $x =$ 화합물 농도

[0542] $EC_{50} = y$ 가 $(Y_{\max} - Y_{\min}) / 2$ 일 때 화합물의 농도

[0543] $DC_{50} = y$ 가 DMSO 대조군의 50%일 때(50% AR 분해) 화합물의 농도

[0544] $y =$ DMSO 대조군에 대해 정규화된 AR 단백질 수준

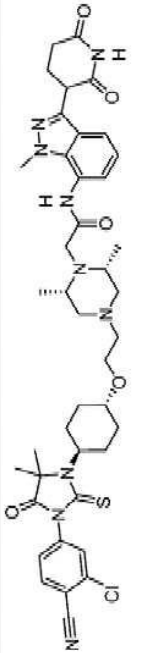
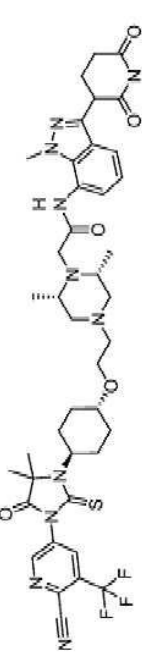
[0545] 화합물 처리에 반응하여 DMSO 대조군에 대해 정규화된 측정된 최저 AR 수준(Y 값으로 칭해짐)을 사용하여 화합물-매개 AR 분해 효율을 특성화하였다.

[0546] 표 1에서의 각각의 화합물은 VCAP AR 분해 검정에서 시험되었으며, 거기서 활성을 갖는 것으로 확인되었다. 표 1에서의 모든 화합물은 DC₅₀이 1 μ M 미만이고, Y가 DMSO 대조군의 50% 미만인 것으로 밝혀졌다.

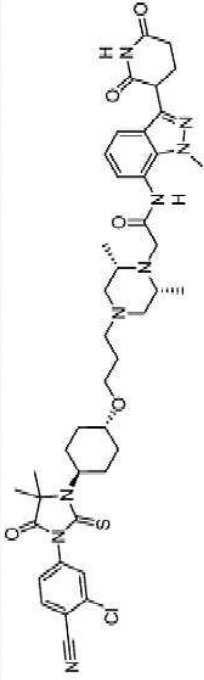
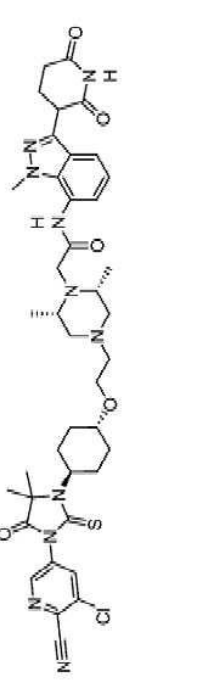
[0547] **전립선암 세포 증식 검정.** VCAP 또는 ENZR 세포를 DMEM + 8% FBS 배지를 사용하여 96웰 CellBind(Costar) 플레이트 내에서 웰당 10K 세포로 플레이트링하였다. 세포를 37°C에서 하룻밤 인큐베이션하고, 시험 화합물을 연속 희석하고, 웰에 첨가하였다. 7일간 인큐베이션 후에, 검정 배지를 역전에 의해 제거하고, 플레이트를 -80°C에서 하룻밤 냉동시켰다. 플레이트를 실온에서 해동시키고, 100 μ L의 탈이온수(ddH₂O)를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 비-CO₂ 인큐베이터 내에서 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 -80°C에서 하룻밤 냉동시켰다. 플레이트를 실온까지 해동시키고, 100 μ L TNE 완충액(NaCl, Tris, EDTA) + 웨스트 염료(1.0 mg/ml, 1:400)를 각각의 웰에 첨가하였다. 형광 신호를 460 nm에서 측정하였다. 모든 데이터를 DMSO 대조군의 백분율로서 정규화하였다. 4-파라미터 로지스틱 모델(S자형 용량-반응 모델)을 사용하여, 하기 식을 사용하여 화합물의 GI₅₀을 결정하였다:

[0548] $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$

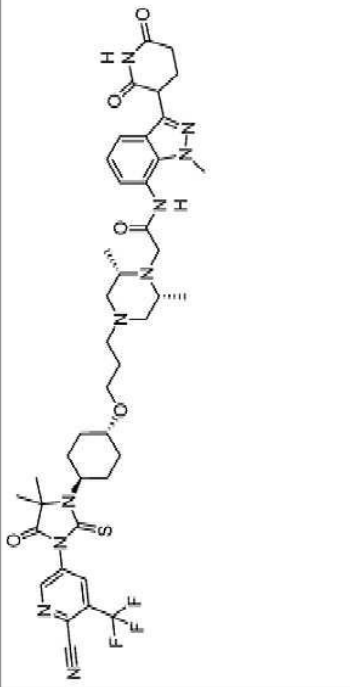
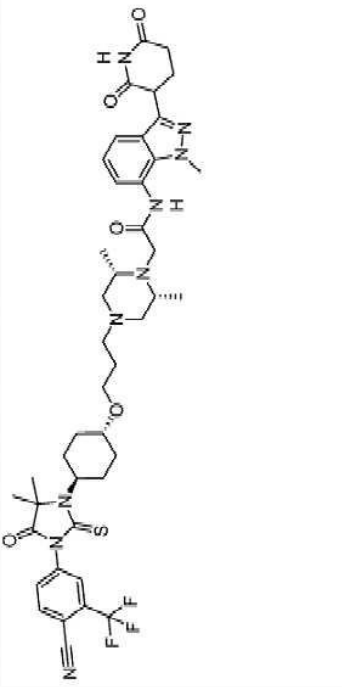
- [0549] $A = Y_{\text{Min}}$ (곡선 적합에 의해 결정된 바와 같은, 화합물 처리에 반응하여 DMSO 대조군에 대해 정규화된, 발광 단위로의 최저 세포 생존력)
- [0550] $B = Y_{\text{Max}}$ (곡선 적합에 의해 결정된 바와 같은, DMSO 대조군에 대해 정규화된, 발광 단위로 측정된 최대 세포 생존력)
- [0551] $C = EC_{50}$
- [0552] $D =$ 힐 기울기
- [0553] $GI_{50} = Y$ 가 $(Y_{\text{Max}} + Y_{t_0}) / 2$ 일 때 화합물의 농도
- [0554] $EC_{50} = y$ 가 $(Y_{\text{Max}} - Y_{\text{Min}}) / 2$ 일 때 화합물의 농도
- [0555] $IC_{50} = Y$ 가 DMSO 대조군의 50%일 때 화합물의 농도
- [0556] $y =$ 발광 단위로서 측정되고 DMSO 대조군의 백분율로서 정규화된 세포 생존력
- [0557] $t_0 =$ 화합물을 첨가하였을 때의 시간
- [0558] $Y_{t_0} = t_0$ 에서의 y 의 값
- [0559] 본 명세서에 제공된 화합물은 전립선암 세포 증식 검정에서 시험되었거나 시험될 것이며, 거기서 활성을 갖는 것으로 밝혀졌거나 밝혀질 것이다.
- [0560] **생체내 검정**
- [0561] **AR 분해 검정.** 생체내 AR 분해 검정을 VCaP 전립선암 이종이식편 종양을 보유하는 NSG 마우스에서 수행하였다. 수컷 NSG 마우스의 우측 다리 위의 옆구리 영역에 VCaP 세포를 접종하였다. 동물의 접종 후, 무작위 배정 전에 종양을 대략 500 mm^3 까지 성장되게 하였다. 무작위 배정된 동물에게 20% Labrasol, 80% 25 mM 시트르산염 완충액(pH 3) 중에 제형화된 시험 화합물을 투여하였다. 화합물을 3일 동안 매일 1회 경구 투여하였다. 마지막 용량의 화합물 투여 후, 혈장 및 종양을 수집하고, AR 분해 검정을 위해 처리하였다. 웨스턴 블롯 분석을 사용하여 종양내 AR 수준을 측정하였다. 일원 분산분석(ANOVA)을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다.
- [0562] 본 명세서에 제공된 화합물은 생체내 AR 분해 검정에서 시험되었거나 시험될 것이며, 거기서 활성을 갖는 것으로 밝혀졌거나 밝혀질 것이다.
- [0563] **VCaP 전립선암 이종이식편 모델.** VCaP 전립선암 이종이식편 종양을 보유하는 수컷 NSG 마우스를 사용하여 이종이식편 연구를 수행하였다. 수컷 NSG 마우스의 우측 뒷다리 위의 옆구리 영역에 VCaP 세포를 피하 접종하였다. 동물의 접종 후, 무작위 배정 전에 종양을 대략 200 mm^3 까지 성장되게 하였다. 무작위 배정 동안, 75 내지 250 mm^3 범위의 VCaP 종양을 보유하는 마우스를 함께 풀링하고, 다양한 처리군에 무작위 배정하였다. 20% Labrasol, 80% 25 mM 시트르산염 완충액(pH 3) 중에 제형화된 시험 화합물을 5 mL/kg의 용량 부피로 투여하였다. 화합물을 이 연구의 지속기간 동안 매일 1회 경구 투여하였다. 종양을 캘리퍼를 사용하여 주 2회 측정하고, 식 $W^2 \times L / 2$ 를 사용하여 종양 부피를 계산하였다. 일원 또는 이원 분산분석(ANOVA)을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다.
- [0564] 본 명세서에 제공된 화합물은 VCAP 전립선암 이종이식편에서 시험되었거나 시험될 것이며, 그 모델에서 전립선암의 치료제로서 효과적인 것으로 밝혀졌거나 밝혀질 것이다.
- [0565] **활성 표**
- [0566] 표 1에서의 각각의 화합물을 상기에 제시된 AR 분해 검정 중 하나 이상에서, 예를 들어 VCAP AR 분해 검정에서 시험하였으며, 거기서 활성을 갖는 것으로 확인되었다.
- [0567] 표 1에서의 모든 화합물은 DC_{50} 이 $0.1 \mu\text{M}$ 미만이고, Y 가 DMSO 대조군의 50% 미만인 것으로 밝혀졌으며, 이때 일부 화합물은 DC_{50} 값 **D**: $DC_{50} \leq 0.002 \mu\text{M}$ 이고, 일부는 DC_{50} 값 **C**: $0.002 \mu\text{M} < DC_{50} \leq 0.005 \mu\text{M}$ 이고, 일부는

| | | | | | |
|---|--|---|-------|---|----|
| 3 |  | <p>2-((2<i>R</i>,6<i>S</i>)-4-(2-((<i>트랜스</i>-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-<i>N</i>-(3-(2,6-다옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1<i>H</i>-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 816.0 | D | * |
| 4 |  | <p>2-((2<i>R</i>,6<i>S</i>)-4-(2-((<i>트랜스</i>-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-<i>N</i>-(3-(2,6-다옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1<i>H</i>-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 851.0 | D | ** |

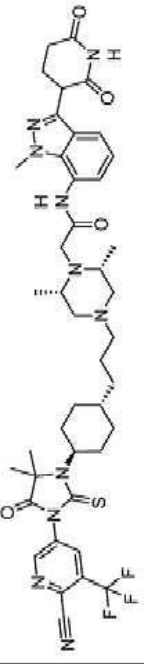
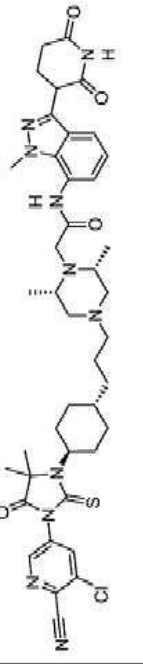
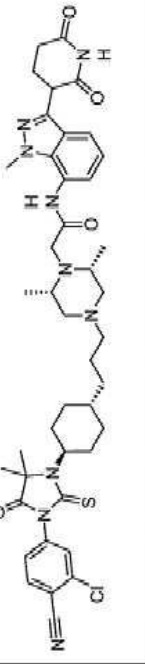
[0570]

| | | | | | |
|---|--|---|-------|---|-----|
| 5 |  | <p>2-((2R,6S)-4-(3-((트랜스-4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 830.3 | D | *** |
| 6 |  | <p>2-((2R,6S)-4-(2-((트랜스-4-(3-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 817.2 | D | * |

[0571]

| | | | | | |
|---|--|---|-------|---|----|
| 7 |  | <p>2-((2R,6S)-4-(3-((트랜스-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로판)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 865.3 | D | * |
| 8 |  | <p>2-((2R,6S)-4-(3-((트랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)피페린)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로판)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 864.3 | D | ** |

[0572]

| | | | | |
|----|--|---|--------------------|------------|
| 9 |  | <p>2-((2R,6S)-4-(β-(트랜스-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(β-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | <p>849.3 C</p> | <p>**</p> |
| 10 |  | <p>2-((2R,6S)-4-(β-(트랜스-4-(3-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(β-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | <p>815.3 C</p> | <p>***</p> |
| 11 |  | <p>2-((2S,6R)-4-(β-(트랜스-4-(3-(β-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로</p> | <p>814.3 B</p> | <p>***</p> |

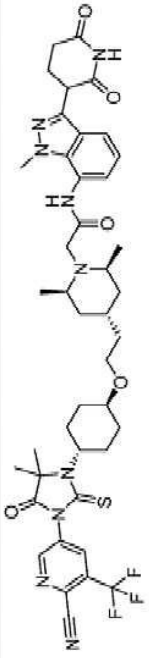
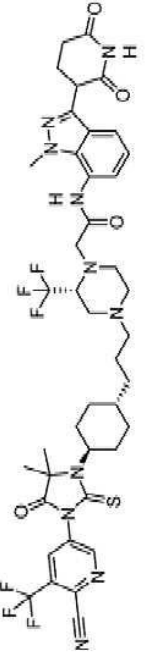
[0573]

| | | | | | | |
|--|--|-----------|--|--------------|----------|----------|
| | | <p>12</p> | <p>2-((2<i>R</i>,4<i>S</i>,6<i>S</i>)-4-(2-((<i>트</i>랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-<i>N</i>-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1<i>H</i>-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | <p>849.3</p> | <p>C</p> | <p>*</p> |
| | | <p>13</p> | <p>2-((2<i>R</i>,4<i>S</i>,6<i>S</i>)-4-(2-((<i>트</i>랜스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-<i>N</i>-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1<i>H</i>-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | <p>849.3</p> | <p>C</p> | <p>*</p> |

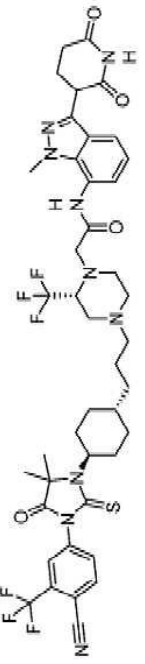
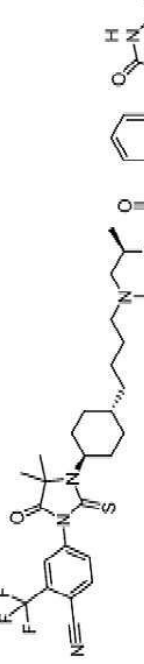
[0574]

| | | | | | |
|----|--|--|-------|---|---|
| 14 | | <p>인다졸-7-일)아세트아미드 2-((R)-4-(2-((트렌스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 890.2 | D | * |
| 15 | | <p>2-((2R,4/6S)-4-(2-((트렌스-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 850.2 | D | * |

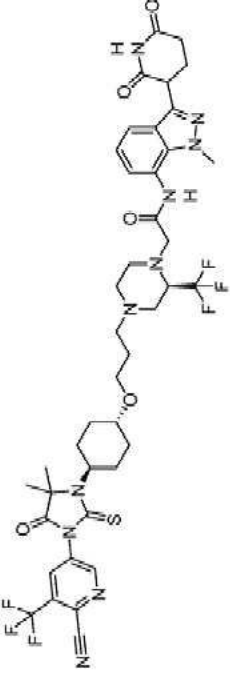
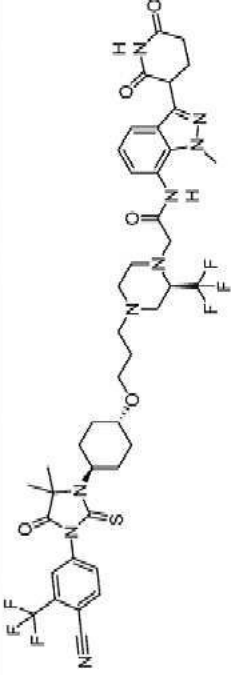
[0575]

| | | | | | |
|----|--|--|-------|---|---|
| 16 |  | <p>2-((2<i>R</i>,4<i>S</i>,6<i>S</i>)-4-(2-((트랜스-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥사)에틸)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-<i>N</i>-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1<i>H</i>-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 850.3 | D | * |
| 17 |  | <p>2-((<i>R</i>)-4-(3-(트랜스-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일)-1-메틸-1<i>H</i>-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 889.1 | C | * |

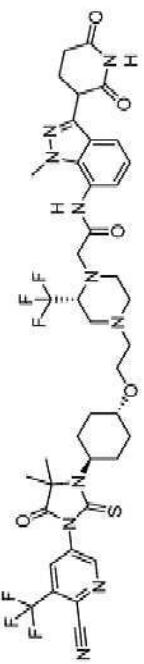
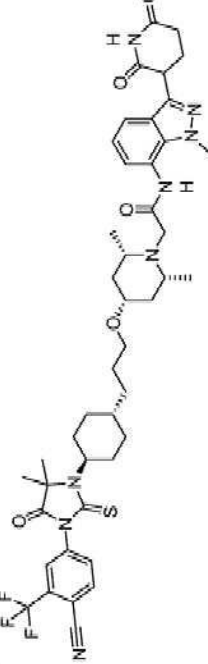
[0576]

| | | | | | |
|----|--|---|-------|---|----|
| 18 |  | <p>2-((R)-4-(3-(트렌스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 888.5 | B | ** |
| 19 |  | <p>2-((2R,6S)-4-(4-(트렌스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)부틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 862.2 | C | * |

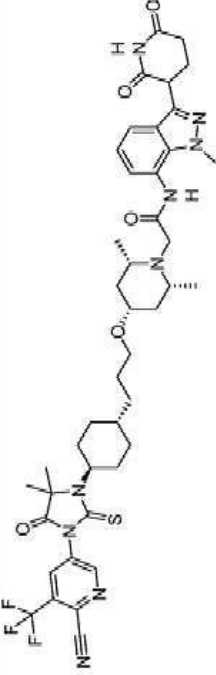
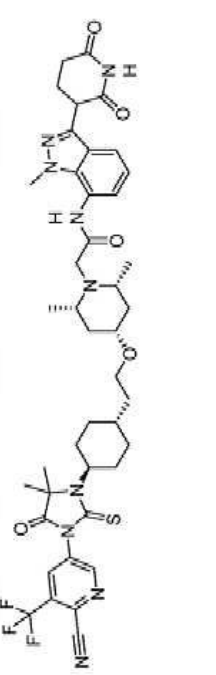
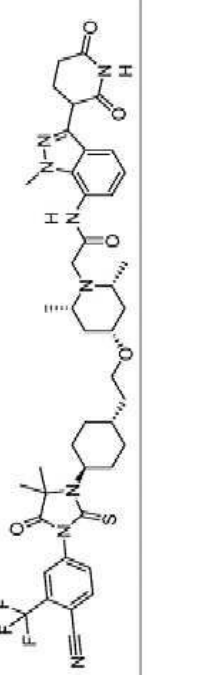
[0577]

| | | | | | |
|----|--|--|-------|---|---|
| 20 |  | <p>2-((R)-4-(3-(트렌스-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 905.3 | C | * |
| 21 |  | <p>2-((R)-4-(3-(트렌스-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미드</p> | 904.1 | D | * |

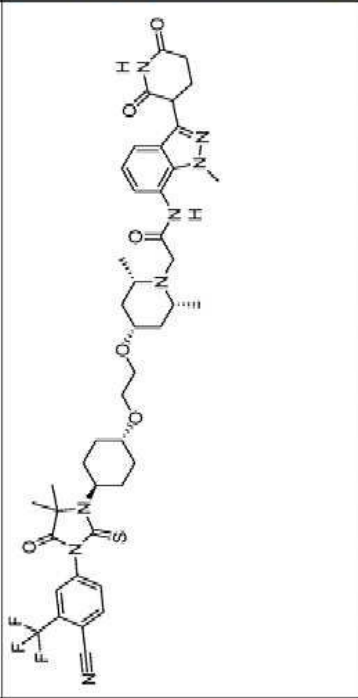
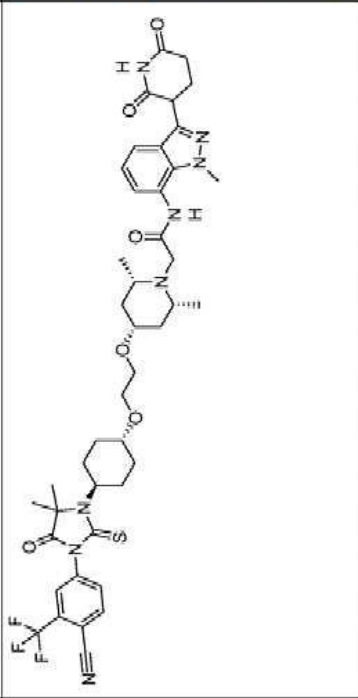
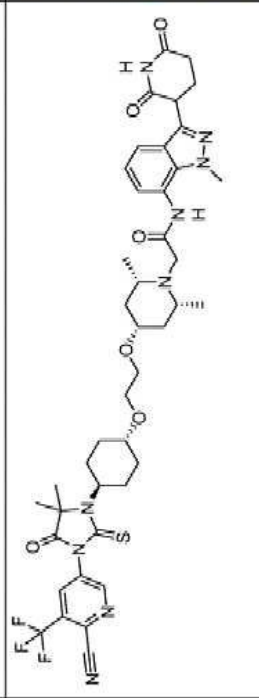
[0578]

| | | | | | |
|----|--|---|-------|---|---|
| 22 |  | <p>2-((R)-4-(2-(<i>트렌스</i>-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 891.0 | D | * |
| 23 |  | <p>2-((2<i>R</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-4-(3-(<i>트랜스</i>-4-(3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로폭시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 863.5 | A | * |

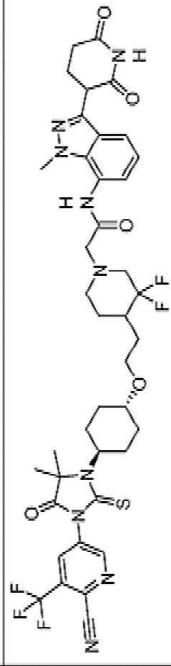
[0579]

| | | | | |
|----|---|--|------------|---|
| 24 |  | <p>2-((2<i>R</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-4-(3-(<i>트랜스</i>-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)프로판-1-일)-<i>N</i>-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1<i>H</i>-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 864.3 B | * |
| 25 |  | <p>2-((2<i>R</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-4-(2-(<i>트랜스</i>-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-<i>N</i>-(3-(2,6-다옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1<i>H</i>-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 850.5 C | * |
| 26 |  | <p>2-((2<i>R</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-4-(2-(<i>트랜스</i>-4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-</p> | 849.5 B | * |

[0580]

| | | | | | |
|-----------|--|---|--------------|----------|-----------|
| |  | <p>티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥삼)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | <p>865.5</p> | <p>C</p> | <p>**</p> |
| <p>27</p> |  | <p>2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(4-시아노-5-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥삼)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | <p>866.4</p> | <p>D</p> | <p>*</p> |
| <p>28</p> |  | <p>2-((2R,4r,6S)-4-(2-((트랜스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥삼)옥시)에톡시)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | <p>866.4</p> | <p>D</p> | <p>*</p> |

[0581]

| | | | | | |
|----|--|---|------|---|---|
| 29 |  | <p>2-(4-(2-((트렌스)-4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오옥소이미다졸리딘-1-일)사이클로헥실)옥시)에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아세트아미드</p> | 8582 | D | * |
|----|--|---|------|---|---|

[0582]

[0583]

다수의 참고문헌이 인용되어 있으며, 이들의 개시내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.