



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2023년04월28일  
(11) 등록번호 10-2527784  
(24) 등록일자 2023년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 403/14 (2013.01)  
A61K 31/4178 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7032396(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년04월05일  
심사청구일자 2020년04월06일

(85) 번역문제출일자 2018년11월08일

(65) 공개번호 10-2018-0124149

(43) 공개일자 2018년11월20일

(62) 원출원 특허 10-2018-7031915  
원출원일자(국제) 2017년04월05일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2017/051945

(87) 국제공개번호 WO 2017/175147  
국제공개일자 2017년10월12일

(30) 우선권주장  
62/319,358 2016년04월07일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌  
W02015185565 A1  
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 16 항

(73) 특허권자  
글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로  
프먼트 리미티드  
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드  
980 (우: 터더블유8 9지에스)

(72) 발명자  
찬리, 애덤 케네스  
미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리  
지빌 로드 1250  
달시, 마이클 지.  
미국 19406 펜실베이니아주 킹 오브 프러시아 스  
웨드랜드 로드 709  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
양영준

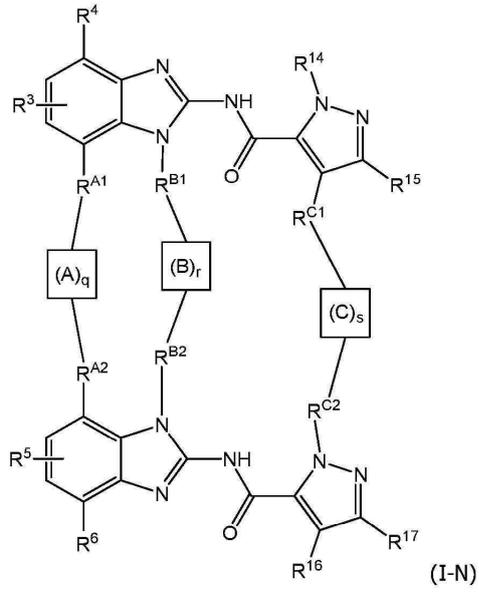
(54) 발명의 명칭 **단백질 조정제로서 유용한 헥테로시클릭 아미드**

**(57) 요약**

화학식 (I-N)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염이 개시된다.

(뒷면에 계속)

심사관 : 조호정



여기서 q, r, s, A, B, C, R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>B1</sup>, R<sup>B2</sup>, R<sup>C1</sup>, R<sup>C2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, 및 R<sup>17</sup>은 본원에 정의된 바와 같다.

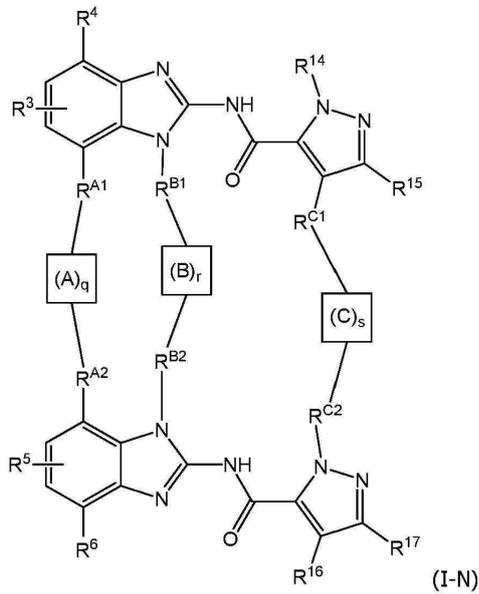
- (52) CPC특허분류  
    - A61K 31/4184* (2013.01)
    - A61P 31/18* (2018.01)
  - (72) 발명자  
    - 도슨, 제이슨 더블유.**  
 미국 19406 펜실베이니아주 킹 오브 프리시아 스웨드랜드 로드 709
    - 동, 샤오양**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
    - 휴즈, 테리 브이.**  
 미국 19422 펜실베이니아주 블루 벨 글렌 레인 1705
    - 강, 지안싱**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
    - 레이스터, 라라 캐스린**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
    - 리안, 이첸**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
    - 리, 유에**  
 미국 19406 펜실베이니아주 킹 오브 프리시아 스웨드랜드 로드 709
    - 렐만, 존 에프.**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
    - 네빈스, 네이사**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
    - 라만주루, 조쉬 엠.**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
    - 로마노, 조셉 제이.**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
    - 왕, 그렌 제트.**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
    - 예, 구오셴**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
    - 장, 다오후아**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우스 칼리지빌 로드 1250
  - (56) 선행기술조사문헌  
    - W02012083053 A1
    - W02011091446 A1
    - W02000027394 A1
    - W02006069155 A1
    - JP2015525742 A
    - KR1020150037877 A
  - (30) 우선권주장  
    - 62/461,301 2017년02월21일 미국(US)
    - 62/461,975 2017년02월22일 미국(US)
-

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I-N)에 따른 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염.



여기서,

q는 0 또는 1이고;

r은 0 또는 1이고;

s는 0 또는 1이고;

여기서 q + r + s = 1 또는 2이고;

q가 0인 경우에, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)COR<sup>b</sup>, -N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-이고,

여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노- 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)은, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>), -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)-NH<sub>2</sub>, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시) 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

r이 0인 경우에, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴이고,

여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴은, 할로젠, 니트로, -R<sup>c</sup>, -OH, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

s가 0인 경우에, R<sup>C1</sup>은 H, 할로젠, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, R<sup>C2</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬 기는 -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 및 -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;

q가 1인 경우에, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>e</sup>-, 또는 -O-이고, A는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 A는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-이고,

여기서 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OH, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub> 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

r이 1인 경우에, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, B는 R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 B는 결합이거나, 또는 B는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐-, 임의로

치환된  $-C_2-C_{10}$ 알킬닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_4$ 알킬-이고,

여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알킬닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴- $C_1-C_4$ 알킬)-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로( $C_1-C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^c R^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^c R^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^c R^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^c R^d$ ,  $-NR^d COR^c$ ,  $-NR^d SOR^c$ ,  $-NR^d CO_2R^c$ , 및  $-NR^d SO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

상기 임의로 치환된  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_4$ 알킬-의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로겐, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ , 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-,  $-(C_2-C_4$ 알콕시)- $O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4$ 알콕시)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ , 및  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

s가 1인 경우에,  $R^{C1}$  및  $R^{C2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, C는  $R^{C1}$  및  $R^{C2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 C는  $-할로(C_1-C_{12}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-C_1-C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알킬닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-이고,

여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알킬닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로( $C_1-C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^c R^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^c R^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^c R^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^c R^d$ ,  $-NR^d COR^c$ ,  $-NR^d SOR^c$ ,  $-NR^d CO_2R^c$ , 및  $-NR^d SO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

상기 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할

로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ , 아미노,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ ,  $C_1-C_4\text{알킬}$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알킬})$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알콕시-})$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ , 히드록시 $-(C_2-C_4\text{알콕시-})$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시-})O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시-})O-P(O)(R^I R^{II})_2$ , 및  $C_1-C_4\text{알콕시-}(C_1-C_4\text{알콕시-})$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

$R^3$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이거나, 또는  $R^3$  및  $R^5$  중 1개는  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이고,  $R^3$  및  $R^5$  중 다른 것은 H, COOH 또는  $-\text{CO}_2(R^c)$ 이고;

$R^4$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로 $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 할로 $(C_1-C_6\text{알콕시-})$ , 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^c R^c$ ,  $-\text{NR}^c R^d$ ,  $-\text{COR}^c$ ,  $-\text{CO}_2 R^c$ ,  $-\text{N}(R^d)\text{COR}^c$ ,  $-\text{N}(R^d)\text{SO}_2 R^c$ ,  $-\text{N}(R^g)\text{SO}_2(C_1-C_2\text{알킬})-\text{N}(R^h)(R^f)$ ,  $-\text{N}(R^g)\text{CO}(C_1-C_2\text{알킬})-\text{N}(R^h)(R^f)$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{아미노-}$ , 및 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ 로부터 선택되고,

여기서 상기 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{아미노-}$  및 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ 의  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 은,  $-\text{OH}$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ ,  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^c R^c$ ,  $-\text{NR}^c R^d$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2 R^c$ ,  $-\text{OCOR}^c$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2 R^c$ ,  $-\text{SOR}^c$ ,  $-\text{SO}_2 R^c$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONR}^c R^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^c R^d$ ,  $-\text{OCONH}_2$ ,  $-\text{OCONR}^c R^d$ ,  $-\text{NR}^d\text{COR}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{CO}_2 R^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{SO}_2 R^c$ , 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ , 아미노,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ ,  $C_1-C_4\text{알킬}$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알킬})$ , 히드록시 $-(C_1-C_4\text{알킬-})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알콕시-})$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ , 히드록시 $-(C_2-C_4\text{알콕시-})$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시-})O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시-})O-P(O)(R^I R^{II})_2$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시-}(C_1-C_4\text{알콕시-})$ ,  $-\text{COR}^d$ ,  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ , 및  $-\text{CO}_2 R^d$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

$R^{14}$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이고, 여기서 상기 임의로 치환된  $C_1-C_4\text{알킬}$ 은  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{NR}^c R^d$ ,  $-\text{CO}_2 R^c$ ,  $-\text{CONR}^c R^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^c R^d$ , 및  $-\text{OCONR}^c R^d$ 로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;

$R^{16}$ 은 H, 할로젠, 또는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이고;

$R^{15}$  및  $R^{17}$ 은 각각 독립적으로 H, 시클로프로필, 또는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이고;

$R^a$ 는 H,  $-\text{R}^c$ ,  $-\text{COR}^c$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2 R^c$ ,  $-\text{SOR}^c$ ,  $-\text{SO}_2 R^c$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONR}^c R^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , 또는  $-\text{SO}_2\text{NR}^c R^d$ 이고;

각각의  $R^b$ 는 독립적으로  $C_1-C_4\text{알킬}$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{OH}$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{N}(R^e)(R^f)$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-\text{CO}(C_1-C_4\text{알킬})$ , 또는  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{CO}-O-(C_1-C_4\text{알킬})$ 이고;

각각의  $R^c$ 는 독립적으로  $C_1-C_4\text{알킬}$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{OH}$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{N}(R^e)(R^f)$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-\text{CO}(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{CO}-O-(C_1-C_4\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $C_3-C_6\text{시클로알킬}$ , 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-9-10원 헤테로아릴이고,

여기서 상기 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-9-10원 헤테로아릴의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, 아미노, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R<sup>d</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

각각의 R<sup>e</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, -CO-(임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-(임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬), -CO(임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-(임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴)이고,

여기서 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

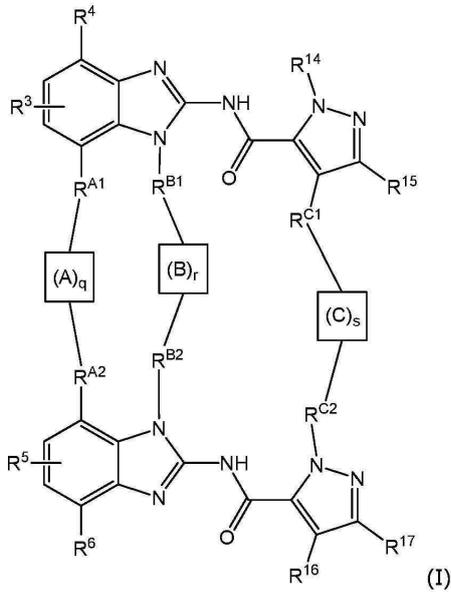
각각의 R<sup>f</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이거나, 또는 R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 이들을 연결하는 원자 또는 원자들과 함께 5-6원 고리를 형성하고;

각 경우의 R<sup>i</sup> 및 R<sup>ii</sup>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염.



여기서,

q는 0 또는 1이고;

r은 0 또는 1이고;

s는 0 또는 1이고;

여기서 q + r + s = 1 또는 2이고;

q가 0인 경우에, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록시, -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)COR<sup>b</sup>, -N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-이고,

여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노- 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)은, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>), -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

r이 0인 경우에, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴이고,

여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테

테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴은, 할로젠, 니트로,  $-R^c$ ,  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

s가 0인 경우에,  $R^{C1}$ 은 H, 할로젠, 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고,  $R^{C2}$ 는 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬 기는  $-OR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ , 및  $-OCONR^cR^d$ 로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;

q가 1인 경우에,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ ,  $-NR^e$ , 또는  $-O-$ 이고, A는  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 A는 -할로( $C_1$ - $C_{12}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-페닐- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-이고,

여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-페닐- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로( $C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

상기 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-페닐- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-의  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, 아미노, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)아미노-, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)( $C_1$ - $C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1$ - $C_4$ 알킬, 할로( $C_1$ - $C_4$ 알킬), 할로( $C_1$ - $C_4$ 알콕시)-,  $C_1$ - $C_4$ 알콕시-, 히드록시-( $C_2$ - $C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1$ - $C_4$ 알콕시-( $C_1$ - $C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

r이 1인 경우에,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 B는 결합이거나, 또는 B는 -할로( $C_1$ - $C_{10}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_{10}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{10}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-페닐- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1$ - $C_4$ 알킬-이고,

여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_{10}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{10}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-페닐- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-(4-6원 헤테

테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OH, -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

상기 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로겐, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

s가 1인 경우에, R<sup>c1</sup> 및 R<sup>c2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 R<sup>c1</sup> 및 R<sup>c2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 C는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-이고,

여기서 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OH, -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로겐, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)이거나, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 1개는 -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)이고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 다른 것은 H 또는 -CO<sub>2</sub>(R<sup>e</sup>)이고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시)-, 히드록시, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>e</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-로부터 선택되고,

여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노- 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)은, -OH, -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)록시-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알록시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알록시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알록시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R<sup>14</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬은 -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 및 -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R<sup>16</sup>은 H, 할로젠, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

R<sup>15</sup> 및 R<sup>17</sup>은 각각 독립적으로 H, 시클로프로필, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

R<sup>a</sup>는 H, -R<sup>c</sup>, -COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 또는 -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>이고;

각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;

각각의 R<sup>c</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-9-10원 헤테로아릴이고,

여기서 상기 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-9-10원 헤테로아릴의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)록시-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알록시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알록시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알록시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R<sup>d</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

각각의 R<sup>e</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO-(임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-(임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬), -CO(임의로 치환된 5-6원

헤테로아릴),  $-CO(C_1-C_4\text{알킬})-$ (임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴)이고,

여기서 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴은, 할로겐, 히드록시, 아미노,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노}-$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노}-$ ,  $C_1-C_4\text{알킬}$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알킬})$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알콕시})-$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시}-$ , 히드록시 $(C_2-C_4\text{알콕시})-$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시}(C_1-C_4\text{알콕시})-$ ,  $-COR^d$ ,  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ , 및  $-\text{CO}_2R^d$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의  $R^f$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이고;

$R^g$  및  $R^h$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이거나, 또는  $R^g$  및  $R^h$ 는 이들을 연결하는 원자 또는 원자들과 함께 5-6원 고리를 형성한다.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

s가 0인 경우에,  $R^{C1}$  및  $R^{C2}$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이거나; 또는

s가 0인 경우에,  $R^{C1}$  및  $R^{C2}$ 는 각각 독립적으로 에틸인

화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

r은 1이고, B는  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 와 함께  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ , 또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$  기를 형성하거나; 또는

r은 1이고, B는  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 와 함께  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 를 형성하는 것인

화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염.

### 청구항 5

제1항에 있어서,

$R^4$  및  $R^6$ 은 각각 H이고/이거나;

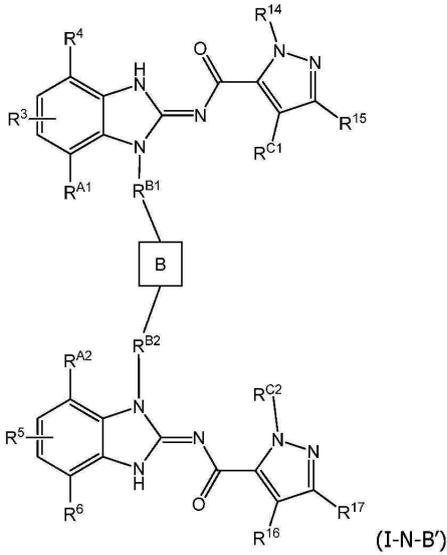
$R^{16}$ 은 H이고/이거나;

$R^{14}$ ,  $R^{15}$ , 및  $R^{17}$ 은 각각 독립적으로  $C_1-C_3\text{알킬}$ 인

화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 (I-N-B')의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염.



여기서,

$R^3$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이거나, 또는  $R^3$  및  $R^5$  중 1개는  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이고,  $R^3$  및  $R^5$  중 다른 것은 H, COOH 또는  $-\text{CO}_2(R^c)$ 이고;

$R^c$ 는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬이고;

$R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CH}_2-$ 이고;

B는 -할로( $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 알킬), 비치환된  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 알킬, 또는 비치환된  $-\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ 알케닐-이고;

$R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I R^{II})_2$ , 임의로 치환된 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)옥시-이고,

여기서 상기 임의로 치환된 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)옥시-의  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬은, 히드록실,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I R^{II})_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕실,  $-\text{N}(R^e)(R^f)$ ,  $-\text{CO}_2(R^f)$ , 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬은, 할로젠, 히드록시,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I R^{II})_2$ , 아미노, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)아미노-, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)아미노-, 할로( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬), 히드록시-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬)-,  $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I R^{II})_2$ , 할로( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시)-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시-, 히드록시-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 알콕시)-,  $-(\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 알콕시)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-(\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 알콕시)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I R^{II})_2$ ,  $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)- $\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕실) 및  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의  $R^d$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬이고;

$R^e$ 는 H, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬),  $-\text{CO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬),  $-\text{OCO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬),  $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬)- $\text{NH}_2$ ,  $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시, 또는  $-\text{CO}_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬)로부터 선택되고,

각 경우의 R<sup>f</sup>는 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 H이고;

R<sup>14</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

R<sup>C1</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

R<sup>C2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

R<sup>15</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

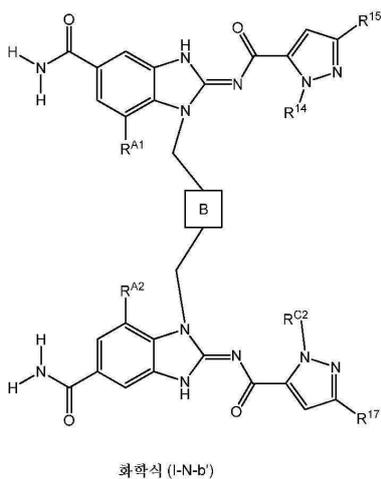
R<sup>16</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

R<sup>17</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

각 경우의 R<sup>I</sup> 및 R<sup>II</sup>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이다.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 화학식 (I-N-b')의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염.



여기서,

B는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬), 비치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>알케닐-이고;

R<sup>A2</sup> 및 R<sup>A1</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이고,

여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실, -N(R<sup>f</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬은, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-

$P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ ,  $-(C_1-C_6\text{알킬})-NH_2$ ,  $-C_1-C_4\text{알킬}-(C_1-C_4\text{알콕실})$  및  $C_1-C_4\text{알콕시}-(C_1-C_4\text{알콕시})$ -로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

$R^e$ 는 H,  $(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-CO(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-OCO(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-NH_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬}) C_1-C_4\text{알콕시}$ , 또는  $-CO_2(C_1-C_4\text{알킬})$ 로부터 선택되고,

각각의  $R^f$ 는 H 또는  $(C_1-C_4\text{알킬})$ 이고;

$R^{14}$ 는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이고;

$R^{C2}$ 는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이고;

$R^{15}$ 는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이고;

$R^{17}$ 은  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이고;

각 경우의  $R^I$  및  $R^{II}$ 는 독립적으로  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 옥시-이다.

**청구항 8**

제6항에 있어서,

$R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 옥시-이고, 상기 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 옥시-의  $C_1-C_6\text{알킬}$ 은, 히드록실,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $C_1-C_4\text{알콕실}$ , 페닐, 고리의 구성원으로서 적어도 1개의 질소 또는 산소를 함유하는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고,  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이거나; 또는

$R^{A2}$  또는  $R^{A1}$  중 적어도 1개는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 옥시-이고, 상기 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 옥시-의  $C_1-C_6\text{알킬}$ 은,  $-N(R^e)(R^f)$ , 테트라히드로피란, 피롤리딘, 피페라지닌, 피페리딘 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고,  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 인

화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염.

**청구항 9**

제6항에 있어서,

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트;

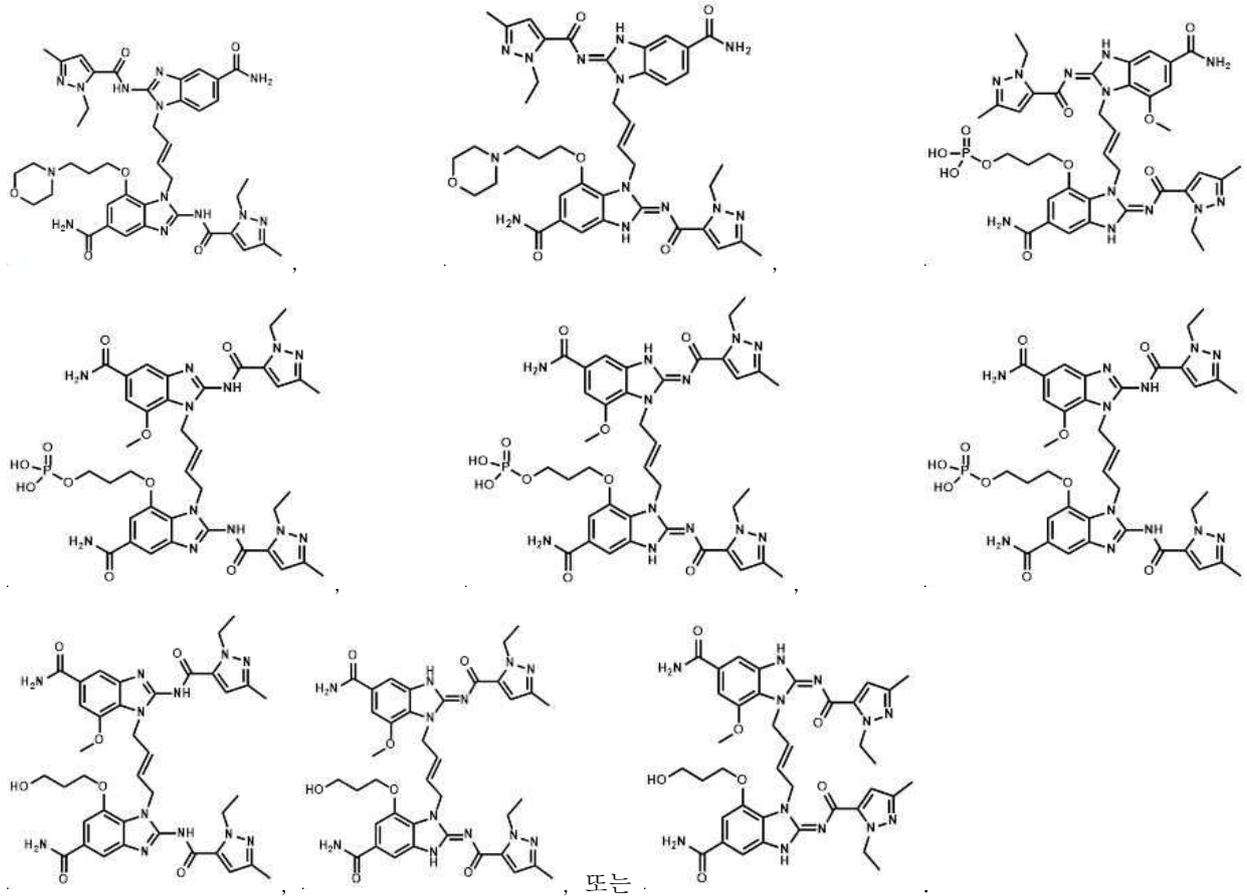
(E)-3-(((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트;

3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트

인 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 하기 구조식의 화합물로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염:



**청구항 11**

제1항에 있어서, 염이 상기 화합물의 제약상 허용되는 염인 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 그의 호변이성질체, 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 수화물, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 백신 아주반트 조성물.

**청구항 13**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 그의 호변이성질체, 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 수화물, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 백신 아주반트를 포함하는 면역원성 조성물.

**청구항 14**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 그의 호변이성질체, 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 수화물을 포함하는,

암 또는 전암성 증후군의 치료에 사용하거나; 또는

피 팔시파룸(*P. falciparum*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 클라미디아 (*Chlamydia*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 플라스모디움(plasmodium), 단순 포진 바이러스-1, 카포시 육종-연관 바이러스, 엡스타인-바르 바이러스, 인간 유두종 바이러스, 아데노바이러스 (Adenovirus), B형 간염 바이러스(HBV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 땡기 바이러스, C형 간염 바이러스, 인플루엔자, 인간 코로나바이러스 및 SARS 코로나바이러스의 균으로부터 선택되는 병원체로부터의 감염의 치료에 사용하기 위한

제약 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 그의 호변이성질체, 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 수화물을 포함하는, 백신 아주반트 조성물.

**청구항 16**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 그의 호변이성질체, 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 수화물을 포함하는 백신 아주반트를 포함하는 면역원성 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2016년 4월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 62/319358, 2017년 2월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 62/461301, 및 2017년 2월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 62/461975의 우선권을 주장하며, 이들의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

본 발명은 STING (인터페론 유전자의 자극인자)로도 공지된 막횡단 단백질 173 (TMEM173)의 조정제로서 유용한 헤테로시클릭 아마이드, 및 그의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0004]

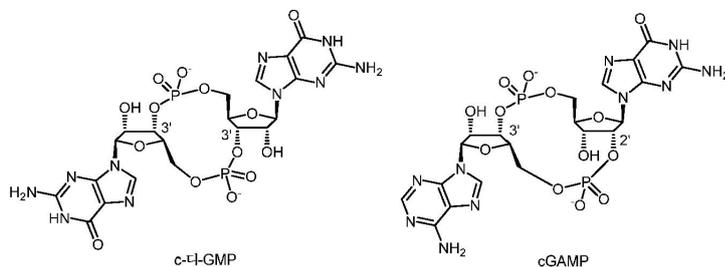
척추동물은 미생물의 침습에 의해 지속적으로 위협받으며, 감염성 병원체를 제거하기 위한 진화된 면역 방어 메카니즘을 갖고 있다. 포유동물에서, 이러한 면역계는 2종의 브랜치인 선천성 면역 및 적응 면역을 포함한다. 선천성 면역계는, 병원체로부터의 리간드 뿐만 아니라 손상 연관 분자 패턴을 검출하는 패턴 인식 수용체 (PRR)에 의해 개시되는 1차 방어선이다 (Takeuchi O. et al., Cell, 2010: 140, 805-820). 톨-유사 수용체 (TLR), C-유형 렉틴 수용체, 레티노산 유도성 유전자 I (RIG-I)-유사 수용체 및 NOD-유사 수용체 (NLR) 및 또한 이중 가닥 DNA 센서를 포함한, 증가하는 수의 이들 수용체가 확인되어 왔다. PRR의 활성화는, 병원체 복제를 억제하고 적응 면역을 용이하게 하는 제1형 인터페론, 염증유발 시토카인 및 케모카인을 포함한, 염증 반응에 관여하는 유전자의 상향조절로 이어진다.

[0005]

TMEM 173, MPYS, MITA 및 ERIS로도 공지된 어댑터 단백질 STING (인터페론 유전자의 자극인자)은, 시토졸 핵산에 대한 선천성 면역 반응에서의 중심 신호전달 분자로서 확인된 바 있다 (Ishikawa H and Barber G N, Nature, 2008: 455, 674-678; WO2013/1666000). STING의 활성화는, 인터페론-β 및 다른 시토카인의 유도로 이어지는 IRF3 및 NFκB 경로의 상향조절을 유발한다. STING는 병원체 또는 숙주 기원의 시토졸 DNA, 및 시클릭 디뉴클레오티드 (CDN)로 칭하는 비정상적 핵산에 대한 반응에 있어서 증대하다.

[0006]

CDN은 원핵 세포에서의 수많은 반응의 제어를 담당하는 박테리아 2차 메신저로서 최초 확인되었다. 박테리아 CDN, 예컨대 c-디-GMP는 2개의 3',5' 포스포디에스테르 연결을 특징으로 하는 대칭 분자이다.



[0007]

[0008]

박테리아 CDN에 의한 STING의 직접 활성화는 최근에 X선 결정학을 통해 확인된 바 있다 (Burdette D L and Vance R E, Nature Immunology, 2013: 14, 19-26). 결과적으로, 박테리아 CDN 및 그의 유사체는 잠재적인 백신 아주반트로서 관심을 끌어 왔다 (Libanova R. et al., Microbial Biotechnology 2012: 5, 168-176; WO2007/054279, WO2005/087238).

[0009]

보다 최근에, 시토졸 DNA에 대한 반응은, 시클릭 GMP-AMP 신타제 (cGAS, 이전에 C6orf150 또는 MB21D1로서 공지됨)로 칭하는 효소에 의해, cGAMP로서 확인된 신규 포유동물 CDN 신호전달 분자의 생성에 관여하고, 상기 분

자는 이어서 STING를 활성화시키는 것으로 규명 및 제시된 바 있다. 박테리아 CDN과는 달리, cGAMP는 그의 혼합된 2',5' 및 3',5' 포스포디에스테르 연결을 특징으로 하는 비대칭 분자이다. (Gao P et al., Cell, 2013: 153, 1094-1107). cGAMP (II)와 STING의 상호작용은 또한 X선 결정학에 의해 입증된 바 있다 (Cai X et al., Molecular Cell, 2014: 54, 289-296).

[0010] 인터페론은 바이러스 감염으로부터 세포를 보호할 수 있는 물질로서 최초 기재되었다 (Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267). 인간에서, 제I형 인터페론은, 염색체 9 상의 유전자에 의해 코딩되고 인터페론 알파 (IFN $\alpha$ )의 13개의 이소형 및 인터페론 베타 (IFN $\beta$ )의 1개의 이소형을 적어도 코딩하는 관련 단백질의 한 패밀리이다. 재조합 IFN $\alpha$ 는 최초 승인된 생물학적 치료제이며, 바이러스 감염 및 암에서 중요한 요법이 되었다. 인터페론은 세포에 대한 직접적인 항바이러스 활성 뿐만 아니라, 면역계의 세포에 작용하는 면역 반응의 강력한 조정제인 것으로 공지되어 있다.

[0011] 제I형 인터페론 생산 및 다른 시토카인의 활성화 또는 억제제를 포함한 선천성 면역 반응을 조절할 수 있는 소분자 화합물의 투여는, 바이러스 감염 및 자가면역 질환을 포함한 인간 질환의 치료 또는 예방을 위한 중요한 전략이 될 수 있다. 이러한 유형의 면역조절 전략은, 감염성 질환 선천성 면역 뿐만 아니라 암 (Zitvogel, L., et al., Nature Reviews Immunology, 2015 15(7), p405-414), 알레르기성 질환 (Moisan J. et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995), 신경변성 질환 예컨대 근위축성 측삭 경화증 및 다발성 경화증 (Lemos, H. et al., J. Immunol., 2014: 192(12), 5571-8; Cirulli, E. et al., Science, 2015: 347(6229), 1436-41; Freischmidt, A., et al., Nat. Neurosci., 18(5), 631-6), 다른 염증성 상태 예컨대 과민성 장 질환 (Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41)에 유용하고 백신 아주반트 (Persing et al. Trends Microbiol. 2002: 10(10 Suppl), S32-7 및 Dubensky et al., Therapeutic Advances in Vaccines, published on line Sept. 5, 2013)로서 유용할 수 있는 화합물을 확인하는 것에 대해 잠재력을 갖는다.

[0012] STING는, 광범위한 DNA 및 RNA 바이러스 및 박테리아에 대한 보호를 포함한 항미생물 숙주 방어에 있어서 본질적이다 (문헌 [Barber et al. Nat. Rev. Immunol. 2015: 15(2): 87-103, Ma and Damania, Cell Host & Microbe, 2016: 19(2) 150-158]에서 검토됨). 헤르페스비리다에(Herpesviridae), 플라비비리다에(Flaviviridae), 코로나비리다에(Coronaviridae), 파필로마비리다에(Papillomaviridae), 아데노비리다에(Adenoviridae), 헤파드나비리다에(Hepadnaviridae), 오르토- 및 파라믹소비리다에(ortho- 및 paramyxoviridae) 및 람도비리다에(rhabdoviridae)는, STING 매개 제I형 인터페론 생산을 억제하고 숙주 면역 제어를 피하기 위한 메커니즘을 진화시켜 왔다 (Holm et al., Nat Comm. 2016: 7:10680; Ma et al., PNAS 2015: 112(31) E4306-E4315; Wu et al., Cell Host Microbe 2015: 18(3) 333-44; Liu et al., J Virol 2016: 90(20) 9406-19; Chen et al., Protein Cell 2014: 5(5) 369-81; Lau et al., Science 2013: 350(6260) 568-71; Ding et al., J Hepatol 2013: 59(1) 52-8; Nitta et al., Hepatology 2013 57(1) 46-58; Sun et al., PloS One 2012: 7(2) e30802; Aguirre et al., PloS Pathog 2012: 8(10) e1002934; Ishikawa et al., Nature 2009: 461(7265) 788-92). 따라서, STING의 소분자 활성화는 이들 감염성 질환의 치료에 유익할 수 있다.

[0013] 대조적으로, 증가 및 연장된 제I형 IFN 생산은 미코박테리아(Mycobacteria) (Collins et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 820-8; Wassermann et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 799-810; Watson et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 811-9), 프란시셀라(Franciscella) (Storek et al., J Immunol. 2015: 194(7) 3236-45; Jin et al., J Immunol. 2011: 187(5) 2595-601), 클라미디아(Chlamydia) (Prantner et al., J Immunol 2010: 184(5) 2551-60), 플라스모디움(Plasmodium) (Sharma et al., Immunity 2011: 35(2) 194-207) 및 HIV (Herzner et al., Nat Immunol 2015 16(10) 1025-33; Gao et al., Science 2013: 341(6148) 903-6)를 포함한 다양한 만성 감염과 연관되어 있다. 유사하게, 과도한 제I형 인터페론 생산은 복합 형태의 자가면역 질환을 갖는 환자 중에서 발견된다. 인간에서의 유전적 증거 및 동물 모델에서의 연구로부터의 지지는, STING의 억제가 자가면역 질환을 유도하는 제I형 인터페론의 감소를 유발한다는 가설을 지지한다 (Crow YJ, et al., Nat. Genet. 2006; 38(8) 38917-920, Stetson DB, et al., Cell 2008; 134 587-598). 따라서, STING의 억제제는 감염 또는 복합 자가면역 질환과 연관된 만성 제I형 인터페론 및 염증유발 시토카인 생산을 갖는 환자에 대한 치료를 제공한다. 알레르기성 질환은 알레르겐에 대한 Th2-편향 면역-반응과 연관되어 있다. Th2 반응은 IgE의 상승된 수준과 연관되어 있으며, 이는 비만 세포에 대한 그의 작용을 통해, 알레르겐에 대한 과민성을 촉진하여, 예를 들어 알레르기성 비염 및 천식에서 나타나는 증상을 유발한다. 건강한 개체에서, 알레르겐에 대한 면역-반응은 혼합된 Th2/Th1 및 조절 T 세포 반응과 함께 더 균형을 이루고 있다. 제I형 인터페론의 유도는, 국부 환경에서 Th2-유형 시토카인의 감소를 유발하고 Th1/Treg 반응을 촉진하는 것으로 제시된 바 있다. 이와 관련하여, 예를 들어 STING의 활성화에 의한, 제I형 인터페론의 유도는 알레르기성 질환 예컨대 천

식 및 알레르기성 비염의 치료에 이익을 제공할 수 있다 (Huber J.P. et al. J Immunol 2010: 185, 813-817).

[0014] STING에 결합하고 효능제로서 작용하는 화합물은, 인간 PBMC와 함께 인큐베이션 시에 제1형 인터페론 및 다른 시토키인을 유도하는 것으로 제시된 바 있다. 인간 인터페론을 유도하는 화합물은 다양한 장애의 치료, 예를 들어 알레르기성 질환 및 다른 염증성 상태 예를 들어 알레르기성 비염 및 천식의 치료, 감염성 질환, 신경변성 질환, 전암성 증후군 및 암의 치료에 유용할 수 있으며, 또한 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트로서 유용할 수 있다. STING에 결합하는 화합물은 길항제로서 작용할 수 있으며, 예를 들어 자가면역 질환의 치료에 유용할 수 있다. 활성화 또는 억제제로 STING를 표적화하는 것은, 염증성, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 암, 전암성 증후군을 포함한 제1형 IFN 경로에 대한 조절이 유익한 질환 및 상태의 치료를 위한, 및 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트로서 유망한 접근법일 수 있는 것으로 고려된다.

[0015] 피부암 및 다양한 피부 바이러스 감염은 면역 특권 환경에 관여하며, 병변에 대한 국부 면역 반응의 활성화는 국소 치료 접근법일 수 있다. STING 효능제는 바이러스성 사마귀, 표피 피부암 및 전악성 광선 각화증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이중 작용 메커니즘에 의해, STING 활성화 (예를 들어, 미세바늘 패치 전달 또는 국소 체제를 통한)는, 항바이러스 제1형 인터페론 생산을 통해 직접적으로, 및 선천성 면역 활성화의 적응 면역 반응 하류를 증진시키는 것에 의해 간접적으로 HPV를 제어하기 위해 사용될 수 있다. STING 효능제는 병변에서의 선천성 면역 반응을 활성화시키고, 항-HPV T-세포 반응을 유도할 수 있다.

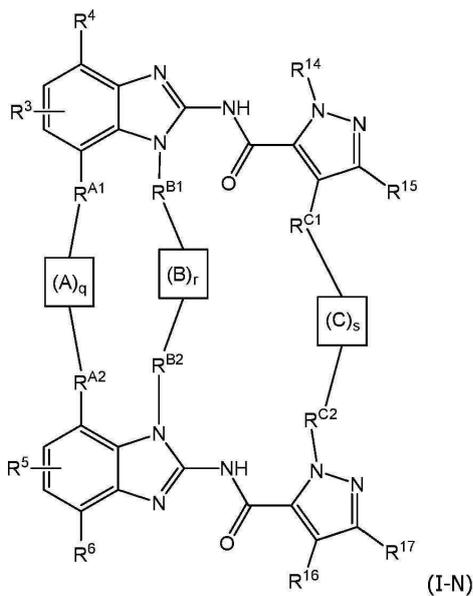
[0016] 최근의 증거는 종양-상주 수지상 세포 내에서의 STING 경로의 자발적 활성화가 제1형 IFN 생산 및 종양에 대한 적응 면역 반응으로 이어지는 것을 제시한 바 있다. 게다가, 종양 미세환경 내 항원 제시 세포 (APC)에서의 이러한 경로의 활성화는 종양-연관 항원에 대한 후속 T-세포 프라이밍을 유도한다. 문헌 [Corrales and Gajewski, Clin Cancer Res; 21(21); 4774-9, 2015].

[0017] 국제 특허 출원 WO2014/093936, WO2014/189805, WO2013/185052, U.S.2014/0341976, WO 2015/077354, PCT/EP2015/062281 및 GB 1501462.4는 특정 시클릭 디-뉴클레오티드 및 STING의 활성화를 통한 면역 반응의 유도에서의 그의 용도를 개시하고 있다.

[0018] 본 발명의 화합물은 STING의 활성을 조절하고, 따라서 STING (인터페론 유전자의 자극인자)의 조절이 유익한 질환, 장애 및/또는 상태, 예를 들어 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 암, 전암성 증후군의 치료에 유익하고 백신 아주반트로서 유익한 치료 영향을 제공할 수 있다.

**발명의 내용**

[0019] 본 발명은 화학식 (I-N)에 따른 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



[0020]  
[0021] 여기서,

- [0022] q는 0 또는 1이고;
- [0023] r은 0 또는 1이고;
- [0024] s는 0 또는 1이고;
- [0025] 여기서  $q + r + s = 1$  또는 2이고;
- [0026] q가 0인 경우에,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)COR^b$ ,  $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{알킬})-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{알킬})-N(R^h)(R^f)$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 옥시-, 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 아미노-, 및 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})$ 아미노-이고,
- [0027] 여기서 상기 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 옥시-, 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 아미노- 및 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})$ 아미노-의  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 은, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2(R^f)$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ , 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_6\text{알킬})$ 아미노-,  $(C_1-C_6\text{알킬})(C_1-C_6\text{알킬})$ 아미노-,  $-(C_1-C_6\text{알킬})-NH_2$ , 할로 $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 히드록시- $(C_1-C_4\text{알킬})-$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알콕시})-$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ , 히드록시- $(C_2-C_4\text{알콕시})-$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시})-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시})-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-C_1-C_4\text{알킬-}(C_1-C_4\text{알콕시})$  또는  $C_1-C_4\text{알콕시-}(C_1-C_4\text{알콕시})-$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0028] r이 0인 경우에,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된  $C_1-C_6\text{알킬}$ , 할로 $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $C_2-C_6\text{알케닐}$ , 임의로 치환된  $C_2-C_6\text{알키닐}$ , 임의로 치환된  $C_3-C_6\text{시클로알킬}$ , 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴이고,
- [0029] 여기서 상기 임의로 치환된  $C_1-C_6\text{알킬}$ , 임의로 치환된  $C_2-C_6\text{알케닐}$ , 임의로 치환된  $C_2-C_6\text{알키닐}$ , 임의로 치환된  $C_3-C_6\text{시클로알킬}$ , 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴은, 할로젠, 니트로,  $-R^c$ ,  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0030] s가 0인 경우에,  $R^{C1}$ 은 H, 할로젠, 또는  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이고,  $R^{C2}$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_4\text{알킬}$ 이고, 여기서 상기 임의로 치환된  $C_1-C_4\text{알킬}$  기는  $-OR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ , 및  $-OCONR^cR^d$ 로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0031] q가 1인 경우에,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ ,  $-NR^e-$ , 또는  $-O-$ 이고, A는  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 A는  $-할로(C_1-C_{12}\text{알킬})-$ , 임의로 치환된  $-C_1-C_{12}\text{알킬}-$ , 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}\text{알케닐}-$ , 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}\text{알키닐}-$ , 임의로 치환된  $-C_1-C_6\text{알킬-}O-C_1-C_6\text{알킬}-$ , 임의로 치환된  $-C_1-C_6\text{알킬-NR}^a-C_1-C_6\text{알킬}-$ , 임의로 치환된  $-C_1-C_6\text{알킬-}(C_3-C_6\text{시클로알킬})-C_1-C_6\text{알킬}-$ , 임의로 치환된  $-C_1-C_6\text{알킬-페닐-}C_1-C_6\text{알킬}-$ , 임의로 치환된  $-C_1-C_6\text{알킬-}(4-6\text{원 헤테로시클로알킬})-C_1-C_6\text{알킬}-$ , 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6\text{알킬-}(5-6\text{원 헤테로아릴})-C_1-C_6\text{알킬-}$ 이

고,

[0032] 여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로( $C_1-C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0033] 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-,  $-(C_1-C_4$ 알콕실)- $O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_1-C_4$ 알콕실)- $O-P(O)(R^I)(R^{II})$  및  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0034] r이 1인 경우에,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 B는 결합이거나, 또는 B는  $-$ 할로( $C_1-C_{10}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_4$ 알킬-이고,

[0035] 여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_4$ 알킬-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로( $C_1-C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0036] 상기 임의로 치환된  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_4$ 알킬-의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-,  $-(C_2-C_4$

알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0037] s가 1인 경우에, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 C는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-이고,

[0038] 여기서 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OH, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0039] 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로겐, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0040] R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)이거나, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 1개는 -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)이고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 다른 것은 H, COOH 또는 -CO<sub>2</sub>(R<sup>c</sup>)이고;

[0041] R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시)-, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-로부터 선택되고,

[0042] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노- 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)은, -OH, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로겐, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0043] R<sup>14</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬은 -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 및 -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0044] R<sup>16</sup>은 H, 할로젠, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0045] R<sup>15</sup> 및 R<sup>17</sup>은 각각 독립적으로 H, 시클로프로필, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0046] R<sup>a</sup>는 H, -R<sup>c</sup>, -COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 또는 -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>이고;

[0047] 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;

[0048] 각각의 R<sup>c</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-9-10원 헤테로아릴이고,

[0049] 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-9-10원 헤테로아릴의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 또는 9-10원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

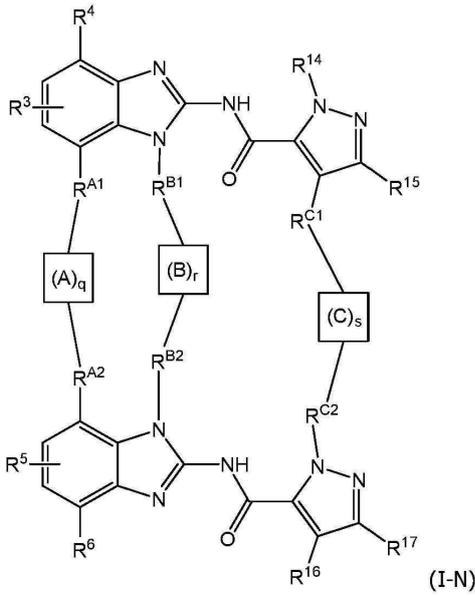
[0050] 각각의 R<sup>d</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0051] 각각의 R<sup>e</sup>는 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, -CO-(임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-(임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬), -CO(임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-(임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴)이고,

[0052] 여기서 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드

록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ ,  $C_1-C_4\text{알킬}$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알킬})$ , 할로 $(C_1-C_4\text{알콕시})-$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ , 히드록시 $(C_2-C_4\text{알콕시})-$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시})-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시})-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시-}(C_1-C_4\text{알콕시})-$ ,  $-COR^d$ ,  $-CON(R^d)(R^f)$ , 및  $-CO_2R^d$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

- [0053] 각각의  $R^f$ 는 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_4\text{알킬})$ 이고;
  - [0054]  $R^g$  및  $R^h$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_4\text{알킬})$ 이거나, 또는  $R^g$  및  $R^h$ 는 이들을 연결하는 원자 또는 원자들과 함께 5-6원 고리를 형성하고;
  - [0055] 각 경우의  $R^I$  및  $R^{II}$ 는 독립적으로  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ 이다.
  - [0056] 본원에서 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 염에 대한 언급은 유리 염기 또는 그의 염, 예를 들어 그의 제약상 허용되는 염으로서의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 유리 염기로서의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
  - [0057] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염은 STING의 조정제이다. 따라서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 구체적으로, STING-매개 질환 또는 장애의 치료 시에 활성 치료 물질로서, 구체적으로 STING의 효능작용 또는 길항작용에 의해 매개되는 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명은 STING-매개 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 또한 제공한다.
  - [0058] 본 발명은 또한 세포와, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염을 접촉시키는 것을 포함하는, STING를 조정하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 STING-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자 (인간 또는 다른 포유동물, 특히 인간)에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, STING-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 STING-매개 질환 또는 장애는 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 암, 및 전암성 증후군을 포함한다. 추가로, STING의 조정제는 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트로서 유용할 수 있다.
  - [0059] 본 발명은 추가로 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, STING-매개 질환 또는 장애의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0060] 본 발명의 한 측면에 따르면, 본 발명은 화학식 (I-N)의 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



- [0061]
- [0062] 여기서,
- [0063] q는 0 또는 1이고;
- [0064] r은 0 또는 1이고;
- [0065] s는 0 또는 1이고;
- [0066] 여기서  $q + r + s = 1$  또는 2이고;
- [0067] q가 0인 경우에,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-N(R^c)(R^f)$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)COR^b$ ,  $-N(R^e)SO_2(C_1-C_4\text{알킬})-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)CO(C_1-C_4\text{알킬})-N(R^h)(R^f)$ , 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ ), 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )옥시-, 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노-, 및 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노-이고,
- [0068] 여기서 상기 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ ), 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )옥시-, 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노- 및 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노-의 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )은, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2(R^f)$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ , 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,
- [0069] 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노, ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노-, ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노-,  $-(C_1-C_6\text{알킬})-NH_2$ , 할로( $C_1-C_6\text{알킬}$ ), 히드록시-( $C_1-C_4\text{알킬}$ )-,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 할로( $C_1-C_4\text{알콕시-}$ ),  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ , 히드록시-( $C_2-C_4\text{알콕시-}$ ),  $-(C_2-C_4\text{알콕시})-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시})-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-C_1-C_4\text{알킬-}(C_1-C_4\text{알콕시})$  및  $C_1-C_4\text{알콕시-}(C_1-C_4\text{알콕시-})$ -로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0070] r이 0인 경우에,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된  $C_1-C_6\text{알킬}$ , 할로( $C_1-C_6\text{알킬}$ ), 임의로 치환된  $C_2-C_6\text{알케닐}$ , 임의로 치환된  $C_2-C_6\text{알키닐}$ , 임의로 치환된  $C_3-C_6\text{시클로알킬}$ , 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴이고,

[0071] 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴은, 할로젠, 니트로, -R<sup>c</sup>, -OH, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0072] s가 0인 경우에, R<sup>C1</sup>은 H, 할로젠, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, R<sup>C2</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬 기는 -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 및 -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0073] q가 1인 경우에, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>c</sup>-, 또는 -O-이고, A는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 A는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-이고,

[0074] 여기서 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OH, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0075] 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>) 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0076] r이 1인 경우에, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, B는 R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 B는 결합이거나, 또는 B는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(5-6원 헤테

로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-이고,

[0077] 여기서 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OH, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0078] 상기 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로겐, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0079] s가 1인 경우에, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 C는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-이고,

[0080] 여기서 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OH, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0081] 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로겐, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개

의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0082]  $R^3$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이거나, 또는  $R^3$  및  $R^5$  중 1개는  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이고,  $R^3$  및  $R^5$  중 다른 것은 H, COOH 또는  $-\text{CO}_2(R^c)$ 이고;

[0083]  $R^4$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), 할로( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시)-, 히드록시,  $-\text{O-P(O)(OH)}_2$ ,  $-\text{O-P(O)(R}^1)(R^{II})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^cR^c$ ,  $-\text{NR}^cR^d$ ,  $-\text{COR}^c$ ,  $-\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{N}(R^d)\text{COR}^c$ ,  $-\text{N}(R^d)\text{SO}_2R^c$ ,  $-\text{N}(R^g)\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2\text{알킬})-\text{N}(R^h)(R^f)$ ,  $-\text{N}(R^g)\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{알킬})-\text{N}(R^h)(R^f)$ , 임의로 치환된 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)옥시-, 임의로 치환된 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)아미노-, 및 임의로 치환된 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)아미노-로부터 선택되고,

[0084] 여기서 상기 임의로 치환된 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)옥시-, 임의로 치환된 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)아미노- 및 임의로 치환된 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)아미노-의 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)은,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O-P(O)(OH)}_2$ ,  $-\text{O-P(O)(R}^1)(R^{II})$ ,  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^cR^c$ ,  $-\text{NR}^cR^d$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{OCOR}^c$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{SOR}^c$ ,  $-\text{SO}_2R^c$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONR}^cR^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^cR^d$ ,  $-\text{OCONH}_2$ ,  $-\text{OCONR}^cR^d$ ,  $-\text{NR}^d\text{COR}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{SO}_2R^c$ , 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시,  $-\text{O-P(O)(OH)}_2$ ,  $-\text{O-P(O)(R}^1)(R^{II})$ , 아미노, ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)아미노-, ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)아미노-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 할로( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), 히드록시-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)-,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{O-P(O)(OH)}_2$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{O-P(O)(R}^1)(R^{II})$ , 할로( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시)-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시-, 히드록시-( $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시)-,  $-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{알콕시})-\text{O-P(O)(OH)}_2$ ,  $-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{알콕시})-\text{O-P(O)(R}^1)(R^{II})$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시)-,  $-\text{COR}^d$ ,  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ , 및  $-\text{CO}_2R^d$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0085]  $R^{14}$ 는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬은  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{NR}^cR^d$ ,  $-\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{CONR}^cR^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^cR^d$ , 및  $-\text{OCONR}^cR^d$ 로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0086]  $R^{16}$ 은 H, 할로젠, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고;

[0087]  $R^{15}$  및  $R^{17}$ 은 각각 독립적으로 H, 시클로프로필, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고;

[0088]  $R^a$ 는 H,  $-\text{R}^c$ ,  $-\text{COR}^c$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{SOR}^c$ ,  $-\text{SO}_2R^c$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONR}^cR^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , 또는  $-\text{SO}_2\text{NR}^cR^d$ 이고;

[0089] 각각의  $R^b$ 는 독립적으로  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 할로( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬),  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{OH}$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{O-P(O)(OH)}_2$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{O-P(O)(R}^1)(R^{II})$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{N}(R^e)(R^f)$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{O-CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})$ , 또는  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{CO-O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})$ 이고;

[0090] 각각의  $R^c$ 는 독립적으로  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 할로( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬),  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{OH}$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{O-P(O)(OH)}_2$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{O-P(O)(R}^1)(R^{II})$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{N}(R^e)(R^f)$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{O-CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})-\text{CO-O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬- $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-페닐, 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-9-10원 헤테로아릴이고,

[0091] 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-9-10원 헤테로아릴의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 또는 9-10원 헤테로아릴 모이어티는, 할로겐, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0092] 각각의 R<sup>d</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0093] 각각의 R<sup>e</sup>는 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, -CO-(임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-(임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬), -CO(임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-(임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴)이고,

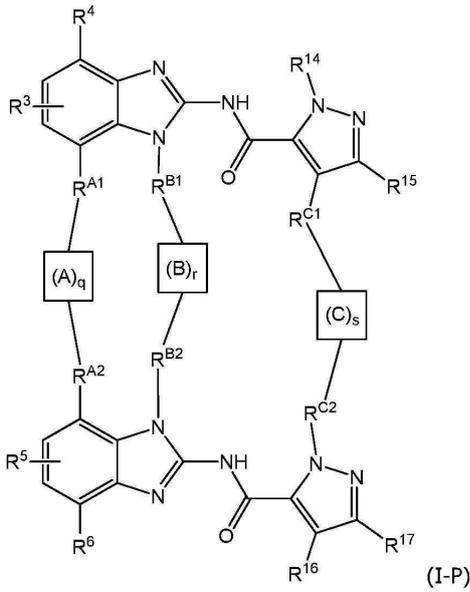
[0094] 여기서 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴은, 할로겐, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0095] 각각의 R<sup>f</sup>는 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;

[0096] R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이거나, 또는 R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 이들을 연결하는 원자 또는 원자들과 함께 5-6원 고리를 형성하고;

[0097] 각 경우의 R<sup>I</sup> 및 R<sup>II</sup>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이다.

[0098] 본 발명은 화학식 (I-P)에 따른 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



[0099]

[0100] 여기서,

[0101] q는 0 또는 1이고;

[0102] r은 0 또는 1이고;

[0103] s는 0 또는 1이고;

[0104] 여기서 q + r + s = 1 또는 2이고;

[0105] q가 0인 경우에, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)COR<sup>b</sup>, -N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-이고,

[0106] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노- 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)은, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>), -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)-NH<sub>2</sub>, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0107] r이 0인 경우에, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴이고,

[0108] 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테

테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴은, 할로젠, 니트로,  $-R^c$ ,  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0109] s가 0인 경우에,  $R^{C1}$ 은 H, 할로젠, 또는  $C_1-C_4$ 알킬이고,  $R^{C2}$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_4$ 알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된  $C_1-C_4$ 알킬 기는  $-OR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ , 및  $-OCONR^cR^d$ 로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0110] q가 1인 경우에,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ ,  $-NR^c-$ , 또는  $-O-$ 이고, A는  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 A는 -할로( $C_1-C_{12}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-C_1-C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-( $C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-이고,

[0111] 여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-( $C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로( $C_1-C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0112] 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-( $C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노, ( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-, ( $C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시-( $C_1-C_4$ 알콕시)-, -( $C_1-C_4$ 알콕실)- $O-P(O)(OH)_2$ , -( $C_1-C_4$ 알콕실)- $O-P(O)(R^I)(R^{II})$  및  $C_1-C_4$ 알콕시-( $C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0113] r이 1인 경우에,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 B는 결합이거나, 또는 B는 -할로( $C_1-C_{10}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-( $C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_4$ 알킬-이고,

[0114] 여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴- $C_1-C_4$ 알킬)-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로( $C_1-C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0115] 상기 임의로 치환된  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_4$ 알킬-의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-,  $-(C_2-C_4$ 알콕시)- $O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4$ 알콕시)- $O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 및  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0116] s가 1인 경우에,  $R^{C1}$  및  $R^{C2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, C는  $R^{C1}$  및  $R^{C2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 C는  $-$ 할로( $C_1-C_{12}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-C_1-C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-이고,

[0117] 여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로( $C_1-C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0118] 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-,  $-(C_2-C_4$ 알콕시)- $O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4$ 알콕시)- $O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 및  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

- [0119]  $R^3$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이거나, 또는  $R^3$  및  $R^5$  중 1개는  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이고,  $R^3$  및  $R^5$  중 다른 것은 H, COOH 또는  $-\text{CO}_2(R^c)$ 이고;
- [0120]  $R^4$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 할로( $C_1$ - $C_6$ 알콕시)-, 히드록시,  $-\text{O-P}(O)(\text{OH})_2$ ,  $-\text{O-P}(O)(R^1)(R^{11})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^cR^c$ ,  $-\text{NR}^cR^d$ ,  $-\text{COR}^c$ ,  $-\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{N}(R^d)\text{COR}^c$ ,  $-\text{N}(R^d)\text{SO}_2R^c$ ,  $-\text{N}(R^e)\text{SO}_2(C_1-C_2\text{알킬})-\text{N}(R^h)(R^f)$ ,  $-\text{N}(R^e)\text{CO}(C_1-C_2\text{알킬})-\text{N}(R^h)(R^f)$ , 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)아미노-, 및 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)( $C_1$ - $C_4$ 알킬)아미노-로부터 선택되고,
- [0121] 여기서 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)아미노- 및 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)( $C_1$ - $C_4$ 알킬)아미노-의 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)은,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O-P}(O)(\text{OH})_2$ ,  $-\text{O-P}(O)(R^1)(R^{11})$ ,  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^cR^c$ ,  $-\text{NR}^cR^d$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{OCOR}^c$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{SOR}^c$ ,  $-\text{SO}_2R^c$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONR}^cR^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^cR^d$ ,  $-\text{OCONH}_2$ ,  $-\text{OCONR}^cR^d$ ,  $-\text{NR}^d\text{COR}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{SO}_2R^c$ , 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시,  $-\text{O-P}(O)(\text{OH})_2$ ,  $-\text{O-P}(O)(R^1)(R^{11})$ , 아미노, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)아미노-, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)( $C_1$ - $C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1$ - $C_4$ 알킬, 할로( $C_1$ - $C_4$ 알킬), 히드록시-( $C_1$ - $C_4$ 알킬)-, -( $C_1$ - $C_4$ 알킬)- $\text{O-P}(O)(\text{OH})_2$ , -( $C_1$ - $C_4$ 알킬)- $\text{O-P}(O)(R^1)(R^{11})$ , 할로( $C_1$ - $C_4$ 알콕시)-,  $C_1$ - $C_4$ 알콕시-, 히드록시-( $C_2$ - $C_4$ 알콕시)-, -( $C_2$ - $C_4$ 알콕시)- $\text{O-P}(O)(\text{OH})_2$ , -( $C_2$ - $C_4$ 알콕시)- $\text{O-P}(O)(R^1)(R^{11})$ ,  $C_1$ - $C_4$ 알콕시-( $C_1$ - $C_4$ 알콕시)-,  $-\text{COR}^d$ ,  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ , 및  $-\text{CO}_2R^d$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0122]  $R^{14}$ 는 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬은  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{NR}^cR^d$ ,  $-\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{CONR}^cR^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^cR^d$ , 및  $-\text{OCONR}^cR^d$ 로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0123]  $R^{16}$ 은 H, 할로젠, 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;
- [0124]  $R^{15}$  및  $R^{17}$ 은 각각 독립적으로 H, 시클로프로필, 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;
- [0125]  $R^a$ 는 H,  $-\text{R}^c$ ,  $-\text{COR}^c$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2R^c$ ,  $-\text{SOR}^c$ ,  $-\text{SO}_2R^c$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONR}^cR^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , 또는  $-\text{SO}_2\text{NR}^cR^d$ 이고;
- [0126] 각각의  $R^b$ 는 독립적으로  $C_1$ - $C_4$ 알킬, 할로( $C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{OH}$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{O-P}(O)(\text{OH})_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{O-P}(O)(R^1)(R^{11})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{O}(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{N}(R^e)(R^f)$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{O-CO}(C_1-C_4\text{알킬})$ , 또는  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{CO-O}(C_1-C_4\text{알킬})$ 이고;
- [0127] 각각의  $R^c$ 는 독립적으로  $C_1$ - $C_4$ 알킬, 할로( $C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{OH}$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{O-P}(O)(\text{OH})_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{O-P}(O)(R^1)(R^{11})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{O}(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{N}(R^e)(R^f)$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{O-CO}(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})-\text{CO-O}(C_1-C_4\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬- $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬-페닐, 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬-9-10원 헤테로아릴이고,
- [0128] 여기서 상기 임의로 치환된  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알

킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-9-10원 헤테로아릴의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 또는 9-10원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0129] 각각의 R<sup>d</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0130] 각각의 R<sup>e</sup>는 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, -CO-(임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-(임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬), -CO(임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-(임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴)이고,

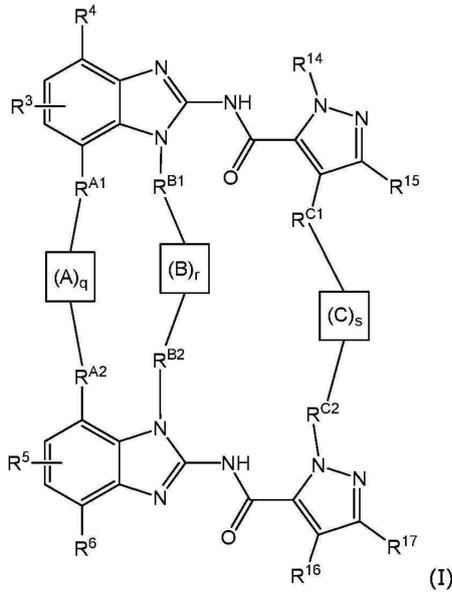
[0131] 여기서 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0132] 각각의 R<sup>f</sup>는 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;

[0133] R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이거나, 또는 R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 이들을 연결하는 원자 또는 원자들과 함께 5-6원 고리를 형성하고;

[0134] 각 경우의 R<sup>I</sup> 및 R<sup>II</sup>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이다.

[0135] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



[0136]

[0137]

[0138]

[0139]

[0140]

[0141]

[0142]

[0143]

[0144]

[0145]

여기서,

q는 0 또는 1이고;

r은 0 또는 1이고;

s는 0 또는 1이고;

여기서  $q + r + s = 1$  또는 2이고;

q가 0인 경우에,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록시,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)COR^b$ ,  $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{알킬})-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{알킬})-N(R^h)(R^f)$ , 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-이고,

여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노- 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)은, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2(R^f)$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ , 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

r이 0인 경우에,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴이고,

여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴은, 할로젠, 니트로,  $-R^c$ ,  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,

$-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0146] s가 0인 경우에,  $R^{C1}$ 은 H, 할로겐, 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고,  $R^{C2}$ 는 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$ 알킬 기는  $-OR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ , 및  $-OCONR^cR^d$ 로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0147] q가 1인 경우에,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ ,  $-NR^c-$ , 또는  $-O-$ 이고, A는  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 A는  $-$ 할로( $C_1$ - $C_{12}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-페닐- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-이고,

[0148] 여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-페닐- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로( $C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0149] 상기 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-페닐- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1$ - $C_6$ 알킬-의  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로겐, 히드록시, 아미노, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)아미노-, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)( $C_1$ - $C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1$ - $C_4$ 알킬, 할로( $C_1$ - $C_4$ 알킬), 할로( $C_1$ - $C_4$ 알콕시)-,  $C_1$ - $C_4$ 알콕시-, 히드록시-( $C_2$ - $C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1$ - $C_4$ 알콕시-( $C_1$ - $C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0150] r이 1인 경우에,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 B는 결합이거나, 또는 B는  $-$ 할로( $C_1$ - $C_{10}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_{10}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{10}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-페닐- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1$ - $C_4$ 알킬-이고,

[0151] 여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_{10}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2$ - $C_{10}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-( $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬)- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-페닐- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1$ - $C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1$ - $C_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴- $C_1$ - $C_4$ 알킬)-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로( $C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,

$-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{OCONH}_2$ ,  $-\text{OCONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{d}}\text{COR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{d}}\text{SOR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{d}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$ , 및  $-\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{c}}$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0152] 상기 임의로 치환된  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬- $(\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬)- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-페닐- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-의  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, 아미노,  $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)아미노-,  $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)아미노-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 할로( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), 할로( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시)-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시-, 히드록시-( $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시)-, 및  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0153] s가 1인 경우에,  $\text{R}^{\text{c}1}$  및  $\text{R}^{\text{c}2}$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CH}_2-$ 이고, C는  $\text{R}^{\text{c}1}$  및  $\text{R}^{\text{c}2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 C는 -할로( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬- $\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬- $(\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-페닐- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-이고,

[0154] 여기서 상기 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬- $\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬- $(\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-페닐- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬),  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{OCOR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$ ,  $-\text{SOR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{c}}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{OCONH}_2$ ,  $-\text{OCONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{d}}\text{COR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{d}}\text{SOR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{d}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$ , 및  $-\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{c}}$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0155] 상기 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬- $(\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-페닐- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬-의  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, 아미노,  $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)아미노-,  $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)아미노-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 할로( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), 할로( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시)-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시-, 히드록시-( $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시)-, 및  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0156]  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^5$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{d}})(\text{R}^{\text{f}})$ 이거나, 또는  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^5$  중 1개는  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{d}})(\text{R}^{\text{f}})$ 이고,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^5$  중 다른 것은 H 또는  $-\text{CO}_2(\text{R}^{\text{c}})$ 이고;

[0157]  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^6$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), 할로( $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시)-, 히드록시,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{COR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{COR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{c}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2\text{알킬})-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})(\text{R}^{\text{f}})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{알킬})-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})(\text{R}^{\text{f}})$ , 임의로 치환된  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$ 옥시-, 임의로 치환된  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$ 아미노-, 및 임의로 치환된  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})$ 아미노-로부터 선택되고,

[0158] 여기서 상기 임의로 치환된  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$ 옥시-, 임의로 치환된  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$ 아미노- 및 임의로 치환된  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{알킬})$ 아미노-의  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$ 은,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,

$-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ ,  $-NR^dSO_2R^c$ , 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, 아미노,  $(C_1-C_4)$ 알킬아미노-,  $(C_1-C_4)$ 알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬, 히드록시- $(C_1-C_4)$ 알킬-, 할로 $(C_1-C_4)$ 알콕시-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4)$ 알콕시-,  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4)$ 알콕시-,  $-COR^d$ ,  $-CON(R^d)(R^f)$ , 및  $-CO_2R^d$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0159]  $R^{14}$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_4$ 알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된  $C_1-C_4$ 알킬은  $-OR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ , 및  $-OCONR^cR^d$ 로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0160]  $R^{16}$ 은 H, 할로젠, 또는  $C_1-C_4$ 알킬이고;

[0161]  $R^{15}$  및  $R^{17}$ 은 각각 독립적으로 H, 시클로프로필, 또는  $C_1-C_4$ 알킬이고;

[0162]  $R^a$ 는 H,  $-R^c$ ,  $-COR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ , 또는  $-SO_2NR^cR^d$ 이고;

[0163] 각각의  $R^b$ 는 독립적으로  $C_1-C_4$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-OH,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-O- $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-N $(R^e)(R^f)$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-CO $(C_1-C_4)$ 알킬, 또는  $-(C_1-C_4)$ 알킬-CO-O- $(C_1-C_4)$ 알킬)이고;

[0164] 각각의  $R^c$ 는 독립적으로  $C_1-C_4$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-OH,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-O- $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-N $(R^e)(R^f)$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-CO $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-CO-O- $(C_1-C_4)$ 알킬, 임의로 치환된  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-9-10원 헤테로아릴)이고,

[0165] 여기서 상기 치환된  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-9-10원 헤테로아릴의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 또는 9-10원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, 아미노,  $(C_1-C_4)$ 알킬아미노-,  $(C_1-C_4)$ 알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알콕시-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4)$ 알콕시-,  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4)$ 알콕시-,  $-COR^d$ ,  $-CON(R^d)(R^f)$ , 및  $-CO_2R^d$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0166] 각각의  $R^d$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$ 알킬이고;

[0167] 각각의  $R^e$ 는 독립적으로 H,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO(C_1-C_4)$ 알킬,  $-OCO(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO$ - $($ 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬),  $-CO(C_1-C_4)$ 알킬- $($ 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬),  $-CO$ - $($ 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴),  $-CO(C_1-C_4)$ 알킬- $($ 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴)이고,

[0168] 여기서 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, 아미노,  $(C_1-C_4)$ 알킬아미노-,  $(C_1-C_4)$ 알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알콕

시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

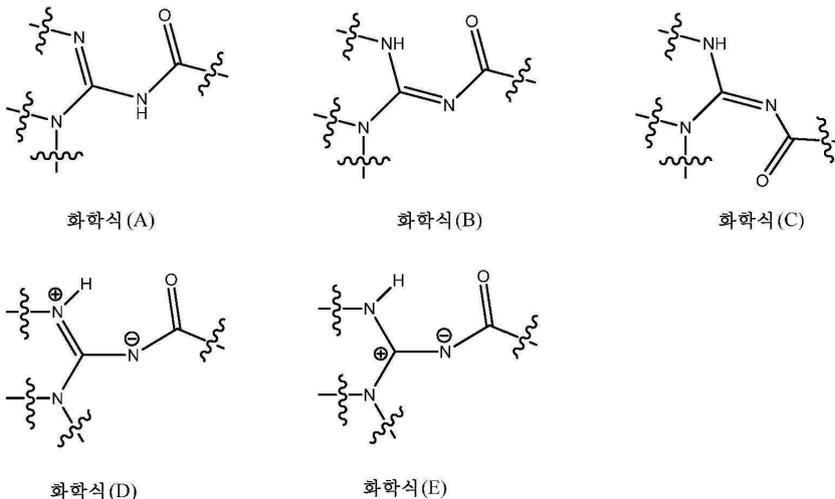
[0169] 각각의 R<sup>f</sup>는 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;

[0170] R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이거나, 또는 R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 이들을 연결하는 원자 또는 원자들과 함께 5-6원 고리를 형성한다.

[0171] 본 명세서 전반에 걸쳐 제공된 화학식 (I-N), (I) 또는 화학식 (I-P)의 다양한 기 및 치환기에 대한 대안적 정의는, 특히 본원에 개시된 각각의 화합물 종을 개별적으로 기재할 뿐만 아니라 1종 이상의 화합물 종의 균을 기재하도록 의도된다. 본 발명의 범주는 이들 기 및 치환기 정의의 임의의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물은 단지, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이 "화학적으로 안정한" 것으로 고려되는 화합물이다.

[0172] 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의하면, 본 발명의 화합물은 쯔비터이온 형태를 포함한 다른 호변이성질체 형태, 또는 이성질체 형태로 존재할 수 있는 것으로 인지될 것이다. 본원에 기재된 화학식 및 화합물의 모든 호변이성질체 (쯔비터이온 형태 포함) 및 이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 포괄되도록 의도된다.

[0173] 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의하면, 본 발명의 화합물은 화학식 (A), 화학식 (B) 및/또는 화학식 (C)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 호변이성질체 형태, 또는 화학식 (D) 또는 화학식 (E)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 쯔비터이온 형태로 존재할 수 있는 것으로 인지될 것이다.



[0174]

[0175] 본원에 기재된 중간체 화합물 및/또는 본 발명의 화합물에 대해 제공된 화학 명칭은, 이러한 화합물의 호변이성질체 표현 중 임의의 1개를 지칭할 수 있다 (일부 경우에, 이러한 대안적 명칭은 실험과 함께 제공됨). 명명된 화합물 (중간체 화합물 또는 본 발명의 화합물) 또는 구조적으로 도시된 화합물 (중간체 화합물 또는 본 발명의 화합물)에 대한 임의의 언급은 이러한 화합물 쯔비터이온 형태를 포함한 모든 호변이성질체 형태, 및 그의 임의의 혼합물을 포괄하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.

[0176] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 포화, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기를 나타낸다. 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지형 알킬 모이어티를 지칭한다. 예시적인 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0177] 치환기 용어 예컨대 "알킬"이, 예를 들어 "히드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)"에서와 같이 또 다른 치환기 용어와 조합되어 사용되는 경우, 연결 치환기 용어 (예를 들어, 알킬)는 부착 지점이 그 연결 치환기를 통한 것인 2가 모이어티를 포괄하도록 의도된다. "히드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)" 기의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 및 히드록시이소프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0178] 본원에 사용된 용어 "할로(알킬)"은 명시된 수 (n개)의 탄소 원자 및 1개 이상 (최대 2n+1개)의 할로겐 원자를 갖는 포화, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기를 나타낸다. 예를 들어, 용어 "할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티의 1개 이상의 탄소 원자에서, 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 할로겐 원자를 갖는 기를 나타낸다. "할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)" 기의 예는 -CF<sub>3</sub> (트리플루오로메틸), -CCl<sub>3</sub> (트리클로로메틸), 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 및 헥사플루오로이소프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0179] "알케닐"은 명시된 수의 탄소 원자 및 적어도 1개 및 최대 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 예는 에틸렌 및 프로펜을 포함한다.
- [0180] "알키닐"은 명시된 수의 탄소 원자 및 적어도 1개 및 최대 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 예는 에틴 및 프로핀을 포함한다.
- [0181] "알콕시-" 또는 "(알킬)옥시-"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬 모이어티를 함유하는 "알킬-옥시-" 기를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, 적어도 1개 및 최대 4개의 탄소 원자를 갖는 포화, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 예시적인 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-" 또는 "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)옥시-" 기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, s-부톡시, 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0182] 본원에 사용된 용어 "할로(알콕시)-"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, 명시된 수 (n개)의 탄소 원자 및 1개 이상 (최대 2n+1개)의 할로겐 원자를 갖는 포화, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기를 나타낸다. 예를 들어, 용어 "할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, "할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)" 모이어티를 함유하는 "할로알킬-옥시-" 기를 지칭한다. 예시적인 "할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-" 기는 -OCHF<sub>2</sub> (디플루오로메톡시), -OCF<sub>3</sub> (트리플루오로메톡시), -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (트리플루오로에톡시), 및 -OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (헥사플루오로이소프로폭시)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0183] 카르보시클릭 기 또는 모이어티는 고리원이 탄소 원자인 시클릭 기 또는 모이어티이며, 이는 포화, 부분 불포화 (비-방향족) 또는 완전 불포화 (방향족)일 수 있다.
- [0184] "시클로알킬"은 고리 내에 명시된 수의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족, 포화, 탄화수소 고리 기를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬"은 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클릭 기를 지칭한다. 예시적인 "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬" 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0185] 헤테로시클릭 기 또는 모이어티는 고리원으로서 적어도 2종의 상이한 원소의 원자를 갖는 시클릭 기 또는 모이어티이며, 이러한 시클릭 기 또는 모이어티는 포화, 부분 불포화 (비-방향족) 또는 완전 불포화 (방향족)일 수 있다.
- [0186] "헤테로원자"는 질소, 황, 또는 산소 원자, 예를 들어 질소 원자 또는 산소 원자를 지칭한다.
- [0187] "헤테로시클로알킬"은, 3-10개의 고리 원자를 함유하고 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (일반적으로 1 또는 2개)의 헤테로원자 고리원을 함유하는 비-방향족, 모노시클릭 또는 비시클릭 기를 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기의 부착 지점은 임의의 적합한 탄소 또는 질소 원자에 의한 것일 수 있다.
- [0188] "헤테로시클로알킬" 기의 예는 아지리디닐, 티이라닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 1,3-디옥솔라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-옥사티올라닐, 1,3-옥사티아닐, 1,3-디티아닐, 1,4-옥사티올라닐, 1,4-옥사티아닐, 1,4-디티아닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 및 헥사히드로-1H-1,4-디아제피닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0189] "4-원 헤테로시클로알킬" 기의 예는 옥세타닐, 티에타닐 및 아제티디닐을 포함한다.
- [0190] 용어 "5-6원 헤테로시클로알킬"은 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 포화, 모노시클릭 기를 나타낸다. 5-6원 헤테로시클로알킬 기의 예시적인 예는 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 및 티오모르폴리닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

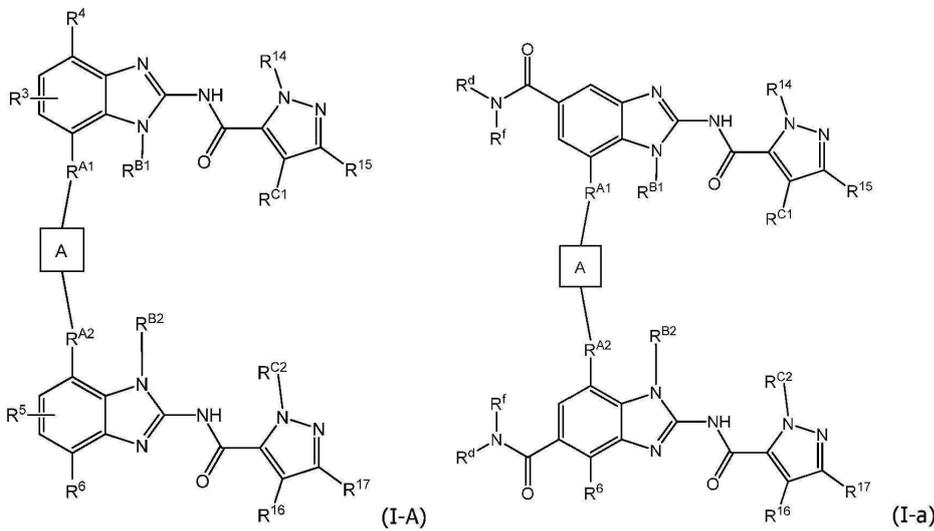
- [0191] "헥테로아릴"은, 기의 적어도 일부분이 방향족인, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헥테로원자를 포함한 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 기를 지칭한다. 예를 들어, 상기 용어는, 헥테로시클릭 모이어티에 융합된 페닐 고리 또는 카르보시클릭 모이어티에 융합된 헥테로아릴 고리 모이어티를 함유하는 비시클릭 헥테로시클릭-아릴 기를 포괄한다. 헥테로아릴 기의 부착 지점은 임의의 적합한 탄소 또는 질소 원자에 의한 것일 수 있다.
- [0192] 용어 "5-6원 헥테로아릴"은 적어도 1개의 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헥테로원자를 포함한 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 기를 나타낸다. 선택된 5-원 헥테로아릴 기는 1개의 질소, 산소, 또는 황 고리 헥테로원자를 함유하고, 1, 2, 또는 3개의 추가의 질소 고리 원자를 임의로 함유한다. 선택된 6-원 헥테로아릴 기는 1, 2, 또는 3개의 질소 고리 헥테로원자를 함유한다. 5-원 헥테로아릴 기의 예는 푸릴 (푸라닐), 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 및 옥사디아졸릴을 포함한다. 선택된 6-원 헥테로아릴 기는 피리디닐 (피리딜), 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 트리아지닐을 포함한다.
- [0193] 용어 "9-10원 헥테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헥테로원자를 포함한 9 또는 10개의 고리 원자를 함유하는 방향족 비시클릭 기를 지칭한다. 9-원 헥테로아릴 (6,5-융합된 헥테로아릴) 기의 예는 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 인돌리닐 (디히드로인돌릴), 이소인돌릴, 이소인돌리닐, 인다졸릴, 이소벤조푸릴, 2,3-디히드로벤조푸릴, 벤족사졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 퓨리닐, 이미다조피리디닐, 피라졸로피리디닐, 트리아졸로피리디닐 및 1,3-벤조디옥솔릴을 포함한다.
- [0194] 10-원 헥테로아릴 (6,6-융합된 헥테로아릴) 기의 예는 퀴놀리닐 (퀴놀릴), 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐 (1,5-나프티리디닐, 1,6-나프티리디닐, 1,7-나프티리디닐, 1,8-나프티리디닐), 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐 (테트라히드로퀴놀리닐), 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐 (테트라히드로이소퀴놀리닐), 신놀리닐, 프테리디닐, 및 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐을 포함한다.
- [0195] 용어 "할로겐" 및 "할로"는 할로겐 라디칼, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도 치환기를 지칭한다.
- [0196] "옥소"는 이중-결합된 산소 모이어티를 나타내며; 예를 들어, 탄소 원자에 직접 부착된 경우, 카르보닐 모이어티 (C=O)를 형성한다.
- [0197] "히드록시" 또는 "히드록실"은 라디칼 -OH를 의미하도록 의도된다.
- [0198] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 니트릴 기  $-C\equiv N$ 을 지칭한다.
- [0199] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된"은 기 (예컨대 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 헥테로시클로알킬, 아릴, 또는 헥테로아릴 기) 또는 고리 또는 모이어티가 비치환될 수 있거나, 또는 기, 고리 또는 모이어티가 본원에 제공된 치환기 정의 (A, R<sup>3</sup> 등)에 정의된 바와 같은 1개 이상의 치환기(들)로 치환될 수 있음을 나타낸다. 기가 다수의 대안적 기로부터 선택될 수 있는 경우에, 선택된 기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0200] 용어 "독립적으로"는 1개 초과인 치환기가 다수의 가능한 치환기로부터 선택되는 경우에, 이들 치환기가 동일하거나 상이할 수 있음을 의미한다.
- [0201] 용어 "제약상 허용되는"은, 합리적 이익/위험 비에 상응하는, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 또는 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및 투여 형태를 지칭한다.
- [0202] 본원에 사용된 용어 "발명의 화합물(들)" 또는 "본 발명의 화합물(들)"은, 임의의 형태, 즉 임의의 호변이성질체 형태, 임의의 이성질체 형태, 임의의 염 또는 비-염 형태 (예를 들어, 유리 산 또는 염기 형태로서, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염으로서) 및 그의 임의의 물리적 형태 (예를 들어, 비-고체 형태 (예를 들어, 액체 또는 반고체 형태), 및 고체 형태 (예를 들어, 무정형 또는 결정질 형태, 구체적 다형체 형태, 수화물 형태 (예를 들어, 1수화물, 2수화물 및 반수화물)를 포함한 용매화물 형태) 포함, 및 다양한 형태의 혼합물인 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물을 의미한다.
- [0203] 따라서, 임의의 염 또는 비-염 형태 및 그의 임의의 물리적 형태, 및 다양한 형태의 혼합물인 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물이 본 발명 내에 포함된다. 이들이 본 발명 내에 포함되며, 임

의의 염 또는 비-염 형태 및 그의 임의의 물리적 형태인 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물은, 다양한 수준의 활성, 상이한 생체이용률, 및 제제화 목적을 위한 상이한 취급 특성을 가질 수 있는 것으로 이해될 것이다.

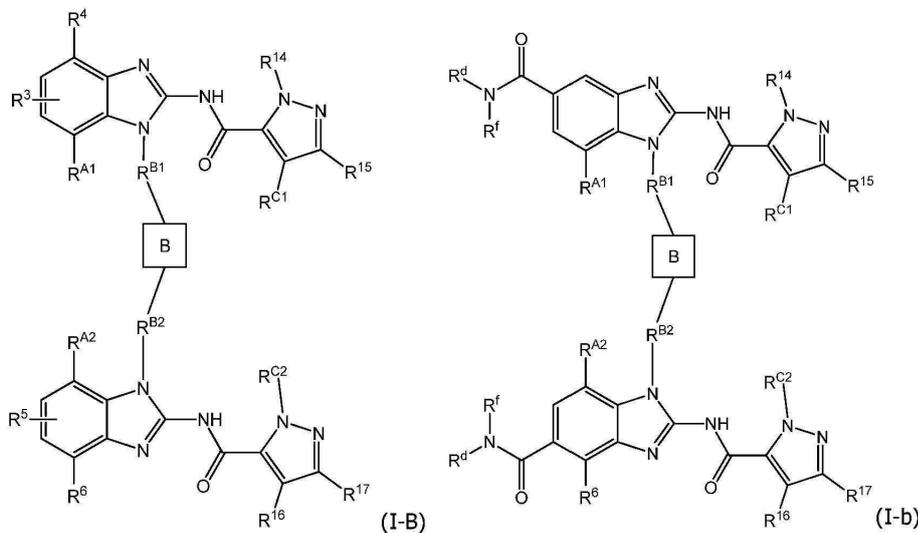
[0204] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이거나, 또는  $R^3$  및  $R^5$  중 1개는  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이고,  $R^3$  및  $R^5$  중 다른 것은 H 또는  $-\text{CO}_2(R^c)$ 이다. 한 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^5$  중 1개는  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이고,  $R^3$  및  $R^5$  중 다른 것은 H이다. 구체적 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^5$ 는 각각  $-\text{CONH}_2$ 이다.

[0205] q가 0인 경우에, A는 부재하고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 연결되지 않은 것으로 이해되어야 한다. 유사하게, r이 0인 경우에, B는 부재하고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 연결되지 않은 것으로 이해되어야 한다. 유사하게, s가 0인 경우에, C는 부재하고,  $R^{C1}$  및  $R^{C2}$ 는 연결되지 않은 것으로 이해되어야 한다.

[0206] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, q는 1이고, r은 0이고, s는 0이며 ( $q+r+s=1$ ), 화합물은 화학식 (I-A) 또는 (I-a)를 갖는다.

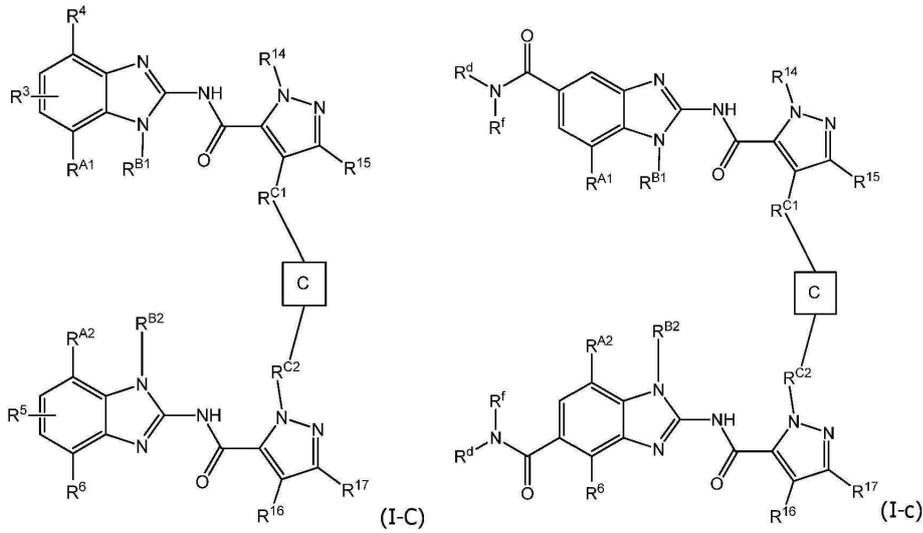


[0207] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, q는 0이고, r은 1이고, s는 0이며 ( $q+r+s=1$ ), 화합물은 화학식 (I-B) 또는 (I-b)를 갖는다.



[0209] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, q는 0이고, r은 0이고, s는 1이며 ( $q+r+s=1$ ), 화합물은 화학식 (I-C) 또는 (I-c)를 갖는다.

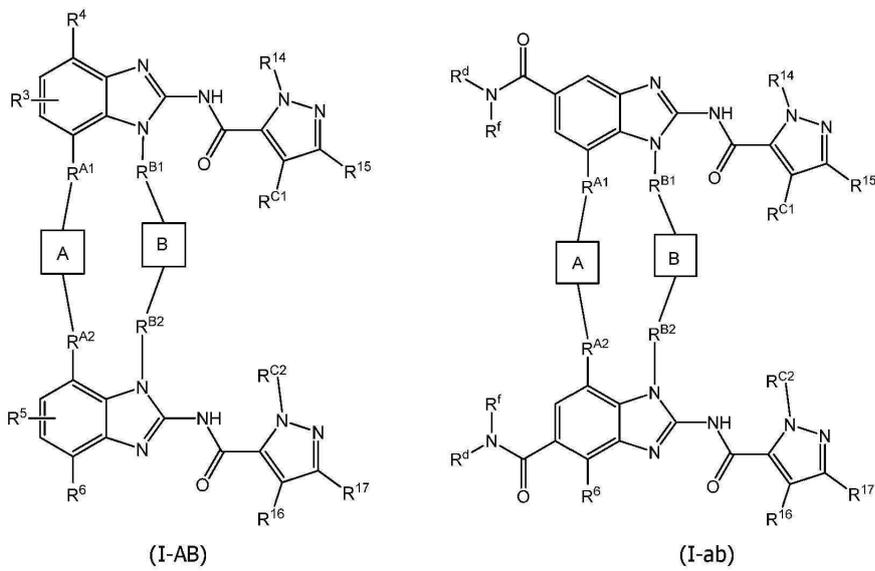
는 (I-c)를 갖는다.



[0211]

[0212]

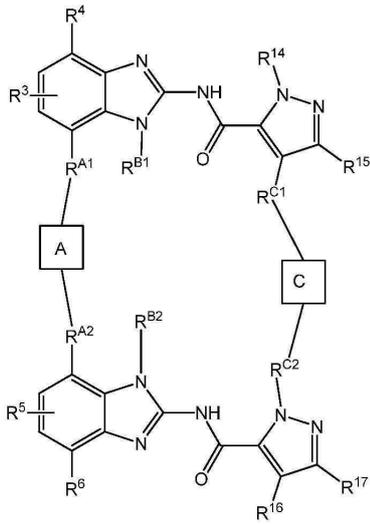
본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, q는 1이고, r은 1이고, s는 0이며 (q+r+s=2), 화합물은 화학식 (I-AB) 또는 (I-ab)를 갖는다.



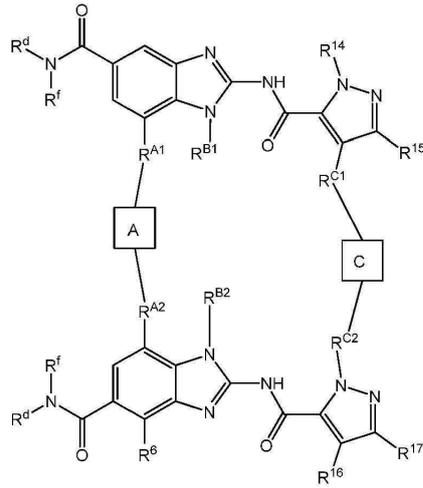
[0213]

[0214]

본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, q는 1이고, r은 0이고, s는 1이며 (q+r+s=2), 화합물은 화학식 (I-AC) 또는 (I-ac)를 갖는다.



(I-AC)

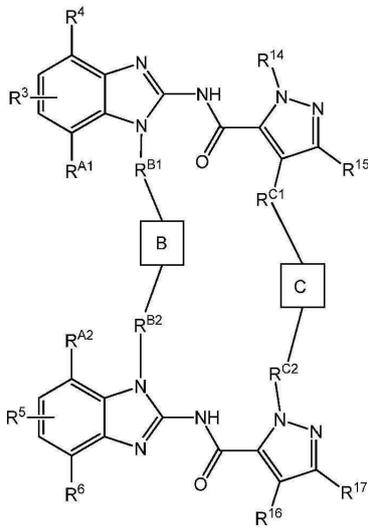


(I-ac)

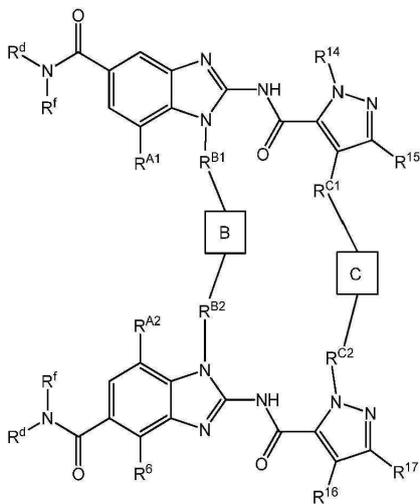
[0215]

[0216]

본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, q는 0이고, r은 1이고, s는 1이며 (q+r+s=2), 화합물은 화학식 (I-BC) 또는 (I-bc)를 갖는다.



(I-BC)



(I-bc)

[0217]

[0218]

본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, q는 0이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록시,

$-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)COR^b$ ,  $-N(R^e)SO_2(C_1-C_4\text{알킬})-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)CO(C_1-C_4\text{알킬})-N(R^b)(R^f)$ , 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ ), 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )옥시-, 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노-, 및 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노-이고,

[0219] 여기서 상기 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ ), 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )옥시-, 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노- 및 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노-의 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )은, 히드록실,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2(R^f)$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ , 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, 아미노, ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노-, ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노-, 할로( $C_1-C_6\text{알킬}$ ), 히드록시-( $C_1-C_4\text{알킬}$ )-, 할로( $C_1-C_4\text{알콕시}$ )-,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ , 히드록시-( $C_2-C_4\text{알콕시}$ )-, 및  $C_1-C_4\text{알콕시}$ -( $C_1-C_4\text{알콕시}$ )-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0220] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, q는 0이고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)COR^b$ ,  $-N(R^e)SO_2(C_1-C_4\text{알킬})-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)CO(C_1-C_4\text{알킬})-N(R^b)(R^f)$ , 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ ), 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )옥시-, 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노-, 및 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노-이고,

[0221] 여기서 상기 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ ), 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )옥시-, 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노- 및 임의로 치환된 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노-의 ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )은, 히드록실,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2(R^f)$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ , 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노, ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노-, ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )( $C_1-C_6\text{알킬}$ )아미노-, ( $C_1-C_6\text{알킬}$ )- $NH_2$ , 할로( $C_1-C_6\text{알킬}$ ), 히드록시-( $C_1-C_4\text{알킬}$ )-, -( $C_1-C_4\text{알킬}$ )- $O-P(O)(OH)_2$ , -( $C_1-C_4\text{알킬}$ )- $O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 할로( $C_1-C_4\text{알콕시}$ )-,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ , 히드록시-( $C_2-C_4\text{알콕시}$ )-, -( $C_2-C_4\text{알콕시}$ )- $O-P(O)(OH)_2$ , -( $C_2-C_4\text{알콕시}$ )- $O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 및  $C_1-C_4\text{알콕시}$ -( $C_1-C_4\text{알콕시}$ )-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0222] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, q는 0이고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로 H, 히드록시, 아미노, ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노-, ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노-, ( $C_1-C_4\text{알킬}$ ), 히드록시( $C_1-C_4\text{알킬}$ )-, 아미노( $C_1-C_4\text{알킬}$ )-, ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노( $C_1-C_4\text{알킬}$ )-, ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노( $C_1-C_4\text{알킬}$ )-,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ , 히드록시( $C_2-C_4\text{알콕시}$ )-, 아미노( $C_2-C_4\text{알콕시}$ )-, ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노( $C_2-C_4\text{알콕시}$ )-, ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노( $C_2-C_4\text{알콕시}$ )-, 6-원 헤테로시클로알킬-( $C_1-C_4\text{알킬}$ )-, 페닐( $C_1-C_4\text{알콕시}$ )-, ( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $OCONH(C_1-C_4\text{알킬})-$ , 히드록시( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노-, ( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $CONH-$ , ( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $CON(C_1-C_4\text{알킬})-$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(C_1-C_4\text{알킬})$ , 아미노( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $CONH-$ , ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $CONH-$ , ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $CONH-$ , 아미노( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $CON(C_1-C_4\text{알킬})-$ , ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $CON(C_1-C_4\text{알킬})-$ , 히드록시( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $CONH-$ , ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ )아미노( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $CON(C_1-C_4\text{알킬})-$ , 히드록시( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $CON(C_1-C_4\text{알킬})-$ ,  $HO_2C(C_1-C_4\text{알콕시})-$ , ( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $OCO(C_1-C_4\text{알콕시})-$ ,  $H_2NCO(C_1-C_4\text{알콕시})-$ , ( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $HNCO(C_1-C_4\text{알콕시})-$ , ( $C_1-C_4\text{알킬}$ )( $C_1-C_4\text{알킬}$ ) $NCO(C_1-C_4\text{알콕시})-$ , 및  $-NHSO_2(C_1-C_4\text{알킬})$ 이다.

[0223] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서,  $q$ 는 0이고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로 H, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})$ , 히드록시 $(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ , 아미노 $(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노}(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노}(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ ,  $C_1-C_4\text{알콕시-}$ , 히드록시 $(C_2-C_4\text{알콕시})\text{-}$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시})\text{-}O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시})\text{-}O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노 $(C_2-C_4\text{알콕시})\text{-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노}(C_2-C_4\text{알콕시})\text{-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노}(C_2-C_4\text{알콕시})\text{-}$ , 6-원 헤테로시클로알킬 $(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ , 페닐 $(C_1-C_4\text{알콕시})\text{-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{CONH}(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ , 히드록시 $(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노-}$ ,  $-$ 아미노 $(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}O-P(O)(OH)_2$ ,  $-$ 아미노 $(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{CONH-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{CON}(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(C_1-C_4\text{알킬})$ , 아미노 $(C_1-C_4\text{알킬})\text{CONH-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노}(C_1-C_4\text{알킬})\text{CONH-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노}(C_1-C_4\text{알킬})\text{CONH-}$ , 아미노 $(C_1-C_4\text{알킬})\text{CON}(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노}(C_1-C_4\text{알킬})\text{CON}(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ , 히드록시 $(C_1-C_4\text{알킬})\text{CONH-}$ ,  $-NHCO(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}O-P(O)(OH)_2$ ,  $-NHCO(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{아미노}(C_1-C_4\text{알킬})\text{CON}(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ , 히드록시 $(C_1-C_4\text{알킬})\text{CON}(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})\text{NCO}(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})\text{NCO}(C_1-C_4\text{알킬})\text{-}O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $HO_2C(C_1-C_4\text{알콕시})\text{-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{OCO}(C_1-C_4\text{알콕시})\text{-}$ ,  $H_2NCO(C_1-C_4\text{알콕시})\text{-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})\text{HNCO}(C_1-C_4\text{알콕시})\text{-}$ ,  $(C_1-C_4\text{알킬})(C_1-C_4\text{알킬})\text{NCO}(C_1-C_4\text{알콕시})\text{-}$ , 및  $-NHSO_2(C_1-C_4\text{알킬})$ 이다.

[0224] 한 실시양태에서,  $q$ 는 0이고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로 H,  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$  또는 히드록시 $(C_2-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ 이다. 한 실시양태에서,  $q$ 는 0이고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로 H,  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ , 히드록시 $(C_2-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시})\text{-}O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4\text{알콕시})\text{-}O-P(O)(R^I)(R^{II})$ 이다. 한 실시양태에서,  $q$ 는 0이고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 H이다. 선택된 실시양태에서,  $q$ 는 0이고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 독립적으로 H,  $-OCH_2CH_2CH_2OH$  및  $-OCH_3$ 으로부터 선택된다.

[0225] 한 실시양태에서,  $q$ 는 0이고,  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ 이고, 여기서 상기 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ 의  $C_1-C_6\text{알킬}$ 은, 히드록실,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $C_1-C_4\text{알콕실}$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-COOH$ , 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의  $R^e$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_4\text{알킬}$ ,  $-CO(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-OCO(C_1-C_4\text{알킬})$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})\text{NH}_2$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})\text{C}_1-C_4\text{알콕시}$ , 또는  $-CO_2(C_1-C_4\text{알킬})$ 로부터 선택된다.

[0226] 한 실시양태에서,  $q$ 는 0이고,  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ 이고, 상기 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ 의  $C_1-C_6\text{알킬}$ 은, 히드록실,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $C_1-C_4\text{알콕실}$ , 페닐, 및 고리의 구성원으로서 적어도 1개의 질소 또는 산소를 함유하는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의  $R^e$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_1-C_4\text{알킬}$ ,  $-(C_1-C_4\text{알킬})\text{NH}_2$ , 또는  $-(C_1-C_4\text{알킬})\text{C}_1-C_4\text{알콕시}$ 로부터 선택된다.

[0227] 한 실시양태에서,  $q$ 는 0이고,  $R^{A2}$  또는  $R^{A1}$  중 적어도 1개는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ 이고, 상기 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})$ , 임의로 치환된  $(C_1-C_6\text{알킬})\text{옥시-}$ 의  $C_1-C_6\text{알킬}$ 은,  $-N(R^e)(R^f)$ , 테트라히드로피란, 피롤리딘, 피페라지닐, 피페리딜 및 모르폴리닐로부터 각각 독립

적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의 R<sup>e</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)NH<sub>2</sub>, 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로부터 선택된다.

[0228] 한 실시양태에서, q는 0이고, R<sup>A2</sup> 또는 R<sup>A1</sup> 중 적어도 1개는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이고, 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은, 테트라히드로피란, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리딜 및 모르폴리닐로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의 R<sup>e</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬로부터 선택된다.

[0229] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, r은 0이고, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴이고,

[0230] 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴은, 할로젠, 니트로, -R<sup>c</sup>, -OH, -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0231] 한 실시양태에서, r은 0이고, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 H이다.

[0232] 또 다른 실시양태에서, r은 0이고, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 9원 헤테로아릴이다.

[0233] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, s는 0이고, R<sup>C1</sup>은 H, 할로젠, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, R<sup>C2</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬 기는 -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 및 -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0234] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, s가 0인 경우에, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이다. 또 다른 실시양태에서, s가 0인 경우에, R<sup>C1</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 구체적으로 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, s가 0인 경우에, R<sup>C2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 구체적으로 메틸 또는 에틸이다. 선택된 실시양태에서, s가 0인 경우에, R<sup>C2</sup>는 에틸이다.

[0235] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>e</sup>-, 또는 -O-이고, A는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 A는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-이고,

[0236] 여기서 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-,

임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로( $C_1-C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0237] 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로겐, 히드록시, 아미노, ( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-, ( $C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0238] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서,  $q$ 는 1이고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ ,  $-NR^e-$ , 또는  $-O-$ 이고,  $A$ 는  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 와 함께 연결기를 형성하고, 여기서  $A$ 는  $-$ 할로( $C_1-C_{12}$ 알킬)-, 임의로 치환된  $-C_1-C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-이고,

[0239] 여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_{12}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{12}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의 알킬 모이어티는, 할로겐, 할로( $C_1-C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-NR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0240] 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-페닐- $C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_6$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-(5-6원 헤테로아릴)- $C_1-C_6$ 알킬-의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로겐, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노, ( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-, ( $C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-,  $-(C_2-C_4$ 알콕시)- $O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4$ 알콕시)- $O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 및  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0241] 한 실시양태에서,  $q$ 는 1이고,  $A$ 는  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 와 함께 4-8원 연결기를 형성한다. 추가 실시양태에서,  $q$ 는 1이고,  $A$ 는  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 와 함께 4-6원 연결기를 형성한다. 추가 실시양태에서,  $q$ 는 1이고,  $A$ 는  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 와 함께 5원 연결기를 형성한다.

- [0242] 또 다른 실시양태에서, q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>e</sup>-, 또는 -O-이고, A는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0243] 또 다른 실시양태에서, q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>e</sup>-, 또는 -O-이고, A는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0244] 또 다른 실시양태에서, q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>e</sup>-, 또는 -O-이고, A는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0245] 또 다른 실시양태에서, q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>e</sup>-, 또는 -O-이고, A는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0246] 또 다른 실시양태에서, q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>e</sup>-, 또는 -O-이고, A는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0247] 또 다른 실시양태에서, q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>e</sup>-, 또는 -O-이고, A는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0248] 또 다른 실시양태에서, q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>- 또는 -O-이고, A는 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알케닐-, 또는 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알키닐- 기이다.
- [0249] 선택된 실시양태에서, q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 -O-이고, A는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고, 여기서 A는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>와 함께

-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- 기를 형성한다.

[0250] 또 다른 실시양태에서, q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 -O-이고, A는 -CH<sub>2</sub>-페닐-CH<sub>2</sub>-이고, 여기서 A는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>와 함께 -OCH<sub>2</sub>-페닐-CH<sub>2</sub>O- 기를 형성한다. 구체적 실시양태에서, q는 1이고, A는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>와 함께 -OCH<sub>2</sub>-페닐-CH<sub>2</sub>O- 기를 형성하고, 여기서 -OCH<sub>2</sub>- 기는 페닐 고리 모이어티 상의 1, 4에 위치한다.

[0251] 본원에 정의된 연결기의 길이는 -R<sup>A1</sup>-A-R<sup>A2</sup>- 및/또는 -R<sup>B1</sup>-B-R<sup>B2</sup>- 및/또는 -R<sup>C1</sup>-C-R<sup>C2</sup>-로 구성된 직접쇄 내의 최저 원자 수를 나타낸다. 예를 들어, B가 임의로 치환된 페닐인 경우에, 연결기 -R<sup>B1</sup>-B-R<sup>B2</sup>-는 -(CH<sub>2</sub>)-페닐-(CH<sub>2</sub>)-로서 나타내어질 수 있다. 이러한 연결기는, 2개의 -(CH<sub>2</sub>)- 모이어티가 페닐 고리의 인접한 탄소 원자 상에 위치하는 경우 (1,2 치환된 페닐)에 4-원 연결기로서 특징화된다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 연결기는, 2개의 -(CH<sub>2</sub>)- 모이어티가 페닐 고리 상의 para 위치에 치환된 경우 (1,4 치환된 페닐)에 6-원 연결기로서 특징화된다. A, B 또는 C의 임의의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기 또는 모이어티는 직쇄형 또는 분지형-알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기 또는 모이어티인 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, B가 -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬-인 -R<sup>B1</sup>-B-R<sup>B2</sup>- 연결기는, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) 분지화 기 또는 2-4개의 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬) 분지화 기, 예를 들어 4개의 분지화 메틸 기 (2개의 gem-디메틸 기) 또는 2개의 분지화 메틸 기를 갖는 8-원 연결기를 함유할 수 있다.

[0252] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, r은 1이고, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, B는 R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 B는 결합이거나, 또는 B는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-이고,

[0253] 여기서 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OH, -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0254] 상기 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0255] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, r은 1이고, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, B는 R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 B는 결합이거나, 또는 B는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬-, 임의

로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(4-6$ 원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(5-6$ 원 헤테로아릴)- $C_1-C_4$ 알킬-이고,

[0256] 여기서 상기 임의로 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-, 임의로 치환된  $-C_2-C_{10}$ 알키닐-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(4-6$ 원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(5-6$ 원 헤테로아릴- $C_1-C_4$ 알킬)-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로( $C_1-C_4$ 알킬),  $-OH$ ,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-OCOR^c$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-SOR^c$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-OCONR^cR^d$ ,  $-ONR^dCOR^c$ ,  $-NR^dSOR^c$ ,  $-NR^dCO_2R^c$ , 및  $-NR^dSO_2R^c$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0257] 상기 임의로 치환된  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(C_3-C_6$ 시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬-페닐- $C_1-C_4$ 알킬-, 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(4-6$ 원 헤테로시클로알킬)- $C_1-C_4$ 알킬-, 또는 임의로 치환된  $-C_1-C_4$ 알킬- $(5-6$ 원 헤테로아릴)- $C_1-C_4$ 알킬-의  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $C_1-C_4$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0258] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 와 함께 2-6원 연결기를 형성한다. 추가 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 와 함께 3-6원 연결기를 형성한다. 추가 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 와 함께 4-5원 연결기를 형성한다.

[0259] 한 실시양태에서, B는 결합이다.

[0260] 또 다른 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬- 기이거나, 또는 비치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬-,  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-,  $-C_2-C_{10}$ 알키닐-,  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 또는  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬- 기이고, 상기 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노,  $(C_1-C_6$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_6$ 알킬)( $C_1-C_6$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1-C_6$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-,  $-NHCO(C_1-C_4$ 알킬), 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, 아미노,  $(C_1-C_6$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_6$ 알킬)( $C_1-C_6$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1-C_6$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0261] 또 다른 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬- 기이거나, 또는 비치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬-,  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-,  $-C_2-C_{10}$ 알키닐-,  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 또는  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$

알킬- 기이고, 상기 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬- 기는 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_6$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_6$ 알킬)( $C_1-C_6$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1-C_6$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-,  $-NHCO(C_1-C_4$ 알킬), 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_6$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_6$ 알킬)( $C_1-C_6$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1-C_6$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시- $(C_2-C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1-C_4$ 알콕시- $(C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0262] 또 다른 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬- 기이거나, 또는 비치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬-,  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-,  $-C_2-C_{10}$ 알키닐-,  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 또는  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬- 기이고, 상기 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1-C_4$ 알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 치환된다.

[0263] 또 다른 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬- 기이거나, 또는 비치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬-,  $-C_2-C_{10}$ 알케닐-,  $-C_2-C_{10}$ 알키닐-,  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬-, 또는  $-C_1-C_6$ 알킬- $NR^a-C_1-C_6$ 알킬- 기이고, 상기 치환된  $-C_1-C_{10}$ 알킬- 기는 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1-C_4$ 알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 치환된다.

[0264] 또 다른 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는 치환된  $-C_1-C_8$ 알킬- 기이거나, 또는 비치환된  $-C_1-C_8$ 알킬-,  $-C_2-C_8$ 알케닐-,  $-C_2-C_8$ 알키닐-,  $-C_1-C_4$ 알킬- $O-C_1-C_4$ 알킬-, 또는  $-C_1-C_4$ 알킬- $NR^a-C_1-C_4$ 알킬- 기이고, 상기 치환된  $-C_1-C_8$ 알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1-C_4$ 알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 치환된다.

[0265] 또 다른 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는 치환된  $-C_1-C_8$ 알킬- 기이거나, 또는 비치환된  $-C_1-C_8$ 알킬-,  $-C_2-C_8$ 알케닐-,  $-C_2-C_8$ 알키닐-,  $-C_1-C_4$ 알킬- $O-C_1-C_4$ 알킬-, 또는  $-C_1-C_4$ 알킬- $NR^a-C_1-C_4$ 알킬- 기이고, 상기 치환된  $-C_1-C_8$ 알킬- 기는 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1-C_4$ 알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 치환된다.

[0266] 또 다른 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- 기이거나, 또는 비치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-,  $-C_2-C_6$ 알케닐-,  $-C_2-C_6$ 알키닐-,  $-C_1-C_2$ 알킬- $O-C_1-C_2$ 알킬-, 또는  $-C_1-C_2$ 알킬- $NR^a-C_1-C_2$ 알킬- 기이고, 상기 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노,  $(C_1-C_4$ 알킬)아미노-,  $(C_1-C_4$ 알킬)( $C_1-C_4$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1-C_4$ 알킬), 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-, 및  $C_1-C_4$ 알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.

[0267] 또 다른 실시양태에서, r은 1이고,  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고, B는 치환된  $-C_1-C_6$ 알킬- 기이거나, 또는 비치환된  $-C_1-C_6$ 알킬-,  $-C_2-C_6$ 알케닐-,  $-C_2-C_6$ 알키닐-,  $-C_1-C_2$ 알킬- $O-C_1-C_2$ 알킬-, 또는  $-C_1-C_2$ 알킬- $NR^a-C_1-C_2$ 알

킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.

[0268] 또 다른 실시양태에서, r은 1이고, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, B는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알키닐-, -C1알킬-O-C1알킬-, 또는 -C1알킬-NR<sup>a</sup>-C1알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.

[0269] 또 다른 실시양태에서, r은 1이고, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, B는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알키닐-, -C1알킬-O-C1알킬-, 또는 -C1알킬-NR<sup>a</sup>-C1알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.

[0270] 선택된 실시양태에서, r은 1이고, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, B는 -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CH(OH)-, 또는 -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-이다. 이들 실시양태에서, r은 1이고, B는 R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>와 함께 -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH(OH)CH<sub>2</sub>-, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 기를 형성한다. 이들 실시양태에서, r은 1이고, B는 R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>와 함께 -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-를 형성한다.

[0271] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 C는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-이고,

[0272] 여기서 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OH, -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0273] 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로

선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0274] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>와 함께 연결기를 형성하고, 여기서 C는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬)-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-이고,

[0275] 여기서 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐-, 임의로 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알키닐-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 알킬 모이어티는, 할로젠, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OH, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 및 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0276] 상기 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(4-6원 헤테로시클로알킬)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-(5-6원 헤테로아릴)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클로알킬, 또는 5-6원 헤테로아릴 모이어티는, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0277] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>와 함께 4-8원 연결기를 형성한다. 추가 실시양태에서, s는 1이고, C는 R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>와 함께 4-6원 연결기를 형성한다. 추가 실시양태에서, s는 1이고, C는 R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>와 함께 5원 연결기를 형성한다.

[0278] 또 다른 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 치환된다.

[0279] 또 다른 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 치환된다.

- [0280] 또 다른 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0281] 또 다른 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0282] 또 다른 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0283] 또 다른 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬- 기이거나, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐-, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐-, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬- 기이고, 상기 치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬- 기는 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0284] 또 다른 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알케닐-, 또는 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알키닐- 기이다.
- [0285] 선택된 실시양태에서, s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고, 여기서 C는 R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>와 함께 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 기를 형성한다.
- [0286] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시)-, 히드록시, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-로부터 선택되고,
- [0287] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노- 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)은, -OH, -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서

상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0288] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시)-, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>l</sup>)(R<sup>ll</sup>), -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-로부터 선택되고,

[0289] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노- 및 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)은, -OH, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>l</sup>)(R<sup>ll</sup>), -OR<sup>c</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, OCOR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로시클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴은, 할로젠, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(R<sup>l</sup>)(R<sup>ll</sup>), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>l</sup>)(R<sup>ll</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -COR<sup>d</sup>, -CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0290] 한 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 H이다.

[0291] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, R<sup>14</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, 여기서 상기 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬은 -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 및 -OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0292] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, R<sup>16</sup>은 H, 할로젠, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이다.

[0293] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, R<sup>15</sup> 및 R<sup>17</sup>은 각각 독립적으로 H, 시클로프로필, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이다.

[0294] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, 및 R<sup>17</sup>은 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이다.

[0295] 본 발명의 한 실시양태에서, R<sup>16</sup>은 H이다.

[0296] 또 다른 실시양태에서, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, 및 R<sup>17</sup>은 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이다.

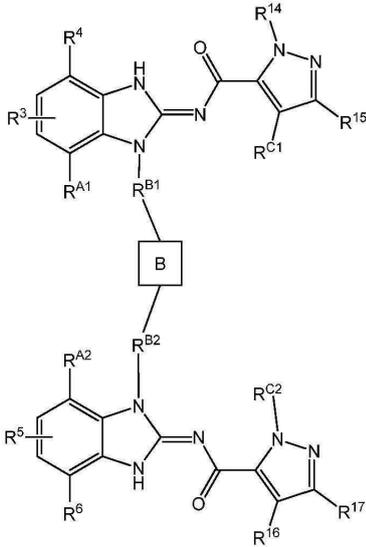
[0297] 또 다른 실시양태에서, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, 및 R<sup>17</sup>은 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 구체적으로 메틸 또는 에틸이다. 선택된 실시양태에서, R<sup>14</sup>는 에틸이다.

[0298] 또 다른 실시양태에서, R<sup>15</sup> 및 R<sup>17</sup>은 각각의 메틸이다.

[0299] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, R<sup>a</sup>는 H, -R<sup>c</sup>, -COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 또는 -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>이다.

- [0300] 또 다른 실시양태에서, R<sup>a</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-OH, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-NH<sub>2</sub>, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 또는 -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이다.
- [0301] 본 발명의 한 실시양태는,
- [0302] q + r + s = 1 또는 2이고;
- [0303] q는 0이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 독립적으로 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 및 -OCH<sub>3</sub>으로부터 선택되거나; 또는
- [0304] q는 1이고, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 각각 -O-이고, A는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고;
- [0305] r은 0이고, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 H이거나; 또는
- [0306] r은 1이고, R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, B는 -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CH(OH)-, 또는 -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-이고;
- [0307] s는 0이고, R<sup>C1</sup>은 메틸이고 R<sup>C2</sup>는 에틸이거나; 또는
- [0308] s는 1이고, R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고, C는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고;
- [0309] R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각의 -CONH<sub>2</sub>이고;
- [0310] R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>는 각각의 H이고;
- [0311] R<sup>14</sup>는 에틸이고;
- [0312] R<sup>15</sup>는 메틸이고;
- [0313] R<sup>16</sup>은 H이고;
- [0314] R<sup>17</sup>은 메틸인,
- [0315] 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0316] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I-N-B')를 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0317]

[0318] 여기서,

[0319]  $R^3$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로  $-CON(R^d)(R^f)$ 이거나, 또는  $R^3$  및  $R^5$  중 1개는  $-CON(R^d)(R^f)$ 이고,  $R^3$  및  $R^5$  중 다른 것은 H, COOH 또는  $-CO_2(R^c)$ 이고;

[0320]  $R^c$ 는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;

[0321]  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고;

[0322] B는 -할로( $C_1$ - $C_5$ 알킬), 비치환된  $-C_1$ - $C_5$ 알킬, 또는 비치환된  $-C_2$ - $C_5$ 알케닐-이고;

[0323]  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고,

[0324] 여기서 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1$ - $C_6$ 알킬은, 히드록실,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $C_1$ - $C_4$ 알콕실,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2(R^f)$ , 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬은, 할로젠, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노, ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)아미노-, ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)( $C_1$ - $C_6$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 히드록시-( $C_1$ - $C_4$ 알킬)-,  $-(C_1$ - $C_4$ 알킬)- $O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_1$ - $C_4$ 알킬)- $O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 할로( $C_1$ - $C_4$ 알콕시)-,  $C_1$ - $C_4$ 알콕시-, 히드록시-( $C_2$ - $C_4$ 알콕시)-,  $-(C_2$ - $C_4$ 알콕시)- $O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2$ - $C_4$ 알콕시)- $O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-(C_1$ - $C_6$ 알킬)- $NH_2$ ,  $C_1$ - $C_4$ 알킬-( $C_1$ - $C_4$ 알콕시) 및  $C_1$ - $C_4$ 알콕시-( $C_1$ - $C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0325] 각각의  $R^d$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;

[0326]  $R^e$ 는 H, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-CO(C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-OCO(C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-(C_1$ - $C_4$ 알킬)- $NH_2$ ,  $-(C_1$ - $C_4$ 알킬)  $C_1$ - $C_4$ 알콕시, 또는  $-CO_2(C_1$ - $C_4$ 알킬)로부터 선택되고,

[0327] 각 경우의  $R^f$ 는 H 또는 ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)이고;

[0328]  $R^4$  및  $R^6$ 은 H이고;

[0329]  $R^{14}$ 는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;

[0330]  $R^{C1}$ 은 H 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;

[0331]  $R^{C2}$ 는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;

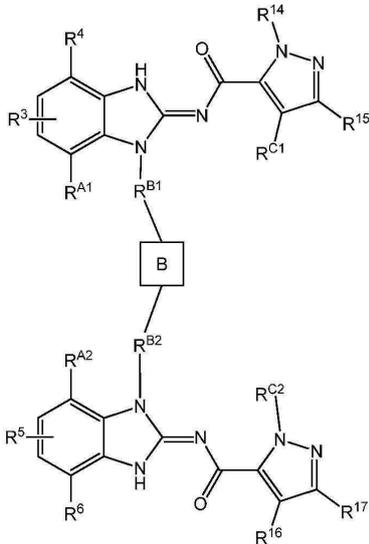
[0332]  $R^{15}$ 는 H 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;

[0333]  $R^{16}$ 은 H 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;

[0334]  $R^{17}$ 은 H 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;

[0335] 각 경우의  $R^1$  및  $R^{11}$ 는 독립적으로 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이다.

[0336] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I-P-B')를 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0337]

[0338] 여기서,

[0339]  $R^3$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로  $-CON(R^d)(R^f)$ 이거나, 또는  $R^3$  및  $R^5$  중 1개는  $-CON(R^d)(R^f)$ 이고,  $R^3$  및  $R^5$  중 다른 것은 H, COOH 또는  $-CO_2(R^c)$ 이고;

[0340]  $R^c$ 는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;

[0341]  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고;

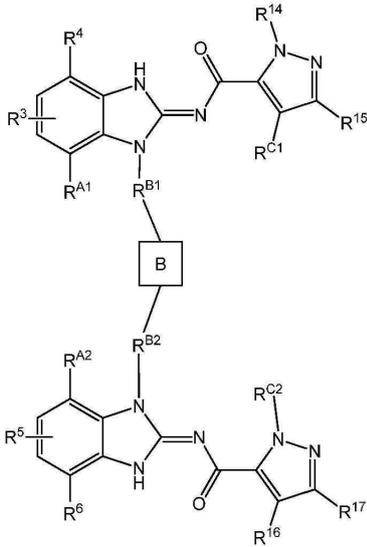
[0342] B는 -할로( $C_1$ - $C_5$ 알킬), 비치환된  $-C_1$ - $C_5$ 알킬, 또는 비치환된  $-C_2$ - $C_5$ 알케닐-이고;

[0343]  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^1)(R^{11})$ , 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고,

[0344] 여기서 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1$ - $C_6$ 알킬은,

히드록실,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $C_1-C_4$ 알콕실,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2(R^f)$ , 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬은, 할로겐, 히드록시,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-,  $(C_1-C_6)$ 알킬 $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-, 할로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 히드록시 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $-(C_1-C_4)$ 알킬 $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬 $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ , 할로 $(C_1-C_4)$ 알콕시-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시 $(C_2-C_4)$ 알콕시-,  $-(C_2-C_4)$ 알콕시 $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(C_2-C_4)$ 알콕시 $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-(C_1-C_6)$ 알킬 $-NH_2$ , 및  $C_1-C_4$ 알콕시 $-(C_1-C_4)$ 알콕시-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

- [0345] 각각의  $R^d$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0346]  $R^e$ 는 H,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO(C_1-C_4)$ 알킬,  $-OCO(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬 $-NH_2$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬  $C_1-C_4$ 알콕시, 또는  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬)로부터 선택되고,
- [0347] 각 경우의  $R^f$ 는 H 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬)이고;
- [0348]  $R^4$  및  $R^6$ 은 H이고;
- [0349]  $R^{14}$ 는  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0350]  $R^{C1}$ 은 H 또는  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0351]  $R^{C2}$ 는  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0352]  $R^{15}$ 는 H 또는  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0353]  $R^{16}$ 은 H 또는  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0354]  $R^{17}$ 은 H 또는  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0355] 각 경우의  $R^I$  및  $R^{II}$ 는 독립적으로  $(C_1-C_6)$ 알킬옥시-이다.
- [0356] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I-B')의 화합물, 그의 호변이성질체, 염, 또는 전구약물이다.



- [0357]
- [0358] 여기서,
- [0359]  $R^3$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이거나, 또는  $R^3$  및  $R^5$  중 1개는  $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ 이고,  $R^3$  및  $R^5$  중 다른 것은 H 또는  $-\text{CO}_2(R^c)$ 이고;
- [0360]  $R^c$ 는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬이고;
- [0361]  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-\text{CH}_2-$ 이고;
- [0362] B는 -할로( $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 알킬), 비치환된  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 알킬, 또는 비치환된  $-\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ 알케닐-이고;
- [0363]  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실, 임의로 치환된 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)옥시-이고,
- [0364] 여기서 상기 임의로 치환된 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)옥시-의  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬은, 히드록실,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕실,  $-\text{N}(R^e)(R^f)$ ,  $-\text{CO}_2(R^f)$ , 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬은, 할로젠, 히드록시,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I)(R^{II})$ , 아미노, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)아미노-, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬)아미노-, 할로( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 알킬), 히드록시-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬)-, 할로( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시)-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시-, 히드록시-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 알콕시)-, 및  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0365] 각각의  $R^d$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬이고;
- [0366]  $R^e$ 는 H, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬),  $-\text{CO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬),  $-\text{OCO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬), 또는  $-\text{CO}_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬)로부터 선택되고;
- [0367] 각각의  $R^f$ 는 H 또는 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬)이고;
- [0368]  $R^4$  및  $R^6$ 은 H이고;
- [0369]  $R^{14}$ 는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬이고;

[0370] R<sup>C1</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0371] R<sup>C2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

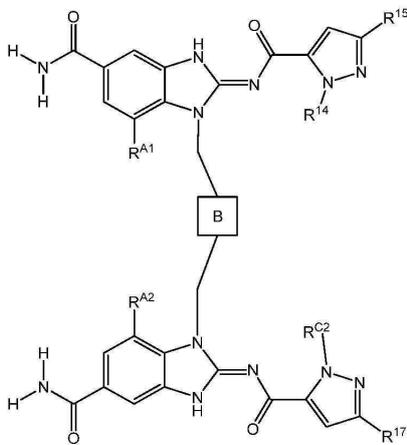
[0372] R<sup>15</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0373] R<sup>16</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0374] R<sup>17</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0375] 각 경우의 R<sup>I</sup> 및 R<sup>II</sup>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이다.

[0376] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I-N-b')의 화합물, 그의 호변이성질체, 염, 또는 전구 약물이다.



화학식 (I-N-b')

[0377]

[0378] 여기서,

[0379] B는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬), 비치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>알케닐-이고;

[0380] R<sup>A2</sup> 및 R<sup>A1</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이고,

[0381] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬) 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실, -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬은, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)-NH<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시) 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0382] R<sup>e</sup>는 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 또는 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)로부터 선택되고,

[0383] 각각의 R<sup>f</sup>는 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;

[0384] R<sup>14</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

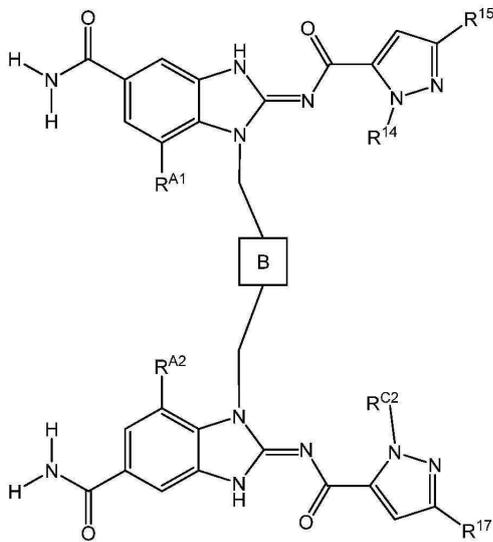
[0385] R<sup>C2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0386] R<sup>15</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0387] R<sup>17</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0388] 각 경우의 R<sup>I</sup> 및 R<sup>II</sup>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이다.

[0389] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I-P-b')를 갖는 화합물, 그의 호변이성질체, 염, 또는 전구약물이다.



화학식 (I-P-b')

[0390]

[0391] 여기서,

[0392] B는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬), 비치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>알케닐-이고;

[0393] R<sup>A2</sup> 및 R<sup>A1</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이고,

[0394] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실, -N(R<sup>f</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬은, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)-NH<sub>2</sub>, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0395] R<sup>e</sup>는 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 또는 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)로부터 선택되고,

[0396] 각각의 R<sup>f</sup>는 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;

[0397] R<sup>14</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

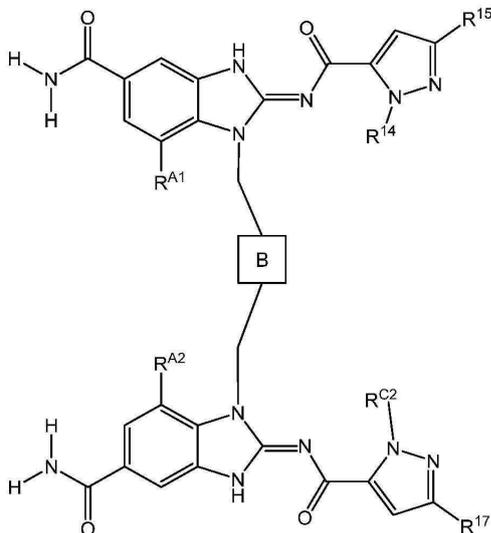
[0398] R<sup>C2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0399] R<sup>15</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0400] R<sup>17</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;

[0401] 각 경우의 R<sup>I</sup> 및 R<sup>II</sup>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이다.

[0402] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I-b')를 갖는 화합물, 그의 호변이성질체, 염, 또는 전구약물이다.



[0403]

[0404] 여기서,

[0405] B는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬), 비치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>알케닐-이고;

[0406] R<sup>A2</sup> 및 R<sup>A1</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이고,

[0407] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실, -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬은, 할로겐, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0408] R<sup>e</sup>는 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 또는 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고,

[0409] 각 경우의 R<sup>f</sup>는 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;

- [0410]  $R^{14}$ 는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;
- [0411]  $R^{C2}$ 는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;
- [0412]  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;
- [0413]  $R^{17}$ 은  $C_1$ - $C_4$ 알킬이고;
- [0414] 각 경우의  $R^I$  및  $R^{II}$ 는 독립적으로 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이다.
- [0415] 한 실시양태에서,  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고, 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1$ - $C_6$ 알킬은, 히드록실,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $C_1$ - $C_4$ 알콕실, 페닐, 고리의 구성원으로서 적어도 1개의 질소 또는 산소를 함유하는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의  $R^e$ 는 독립적으로 H, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-(C_1-C_4알킬)-NH_2$ , 또는  $-(C_1-C_4알킬) C_1-C_4알콕시$ 로부터 선택되고, 각각의  $R^f$ 는 독립적으로 H 또는 ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)인 화학식 (I-N-B'), (I-P-B'), (I-N-b'), 또는 (I-P-b')의 화합물이다.
- [0416] 한 실시양태에서,  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고, 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1$ - $C_6$ 알킬은, 히드록실,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $C_1$ - $C_4$ 알콕실, 페닐, 고리의 구성원으로서 적어도 1개의 질소 또는 산소를 함유하는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고,  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립적으로 H 또는 ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)인 화학식 (I-N-B'), (I-P-B'), (I-B'), (I-N-b'), (I-P-b') 또는 (I-b')의 화합물이다.
- [0417] 한 실시양태에서,  $R^{A2}$  또는  $R^{A1}$  중 적어도 1개는 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고, 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1$ - $C_6$ 알킬은,  $-N(R^e)(R^f)$ , 테트라히드로피란, 피롤리딘, 피페라지닐, 피페리딜 및 모르폴리닐로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의  $R^e$ 는 독립적으로 H, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-(C_1-C_4알킬)-NH_2$ , 또는  $-(C_1-C_4알킬) C_1-C_4알콕시$ 로부터 선택되고, 각각의  $R^f$ 는 독립적으로 H 또는 ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)인 화학식 (I-N-B'), (I-P-B'), (I-N-b'), 또는 (I-P-b')의 화합물이다.
- [0418] 한 실시양태에서,  $R^{A2}$  또는  $R^{A1}$  중 적어도 1개는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고, 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1$ - $C_6$ 알킬은,  $-N(R^e)(R^f)$ , 테트라히드로피란, 피롤리딘, 피페라지닐, 피페리딜 또는 모르폴리닐로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고,  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립적으로 H 또는 ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)인 화학식 (I-N-B'), (I-P-B'), (I-B'), (I-N-b'), (I-P-b') 또는 (I-b')의 화합물이다.
- [0419] 한 실시양태에서,
- [0420] B는 비치환된  $-C_1-C_5$ 알킬, 또는 비치환된  $-C_2-C_5$ 알케닐-이고;
- [0421]  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고,

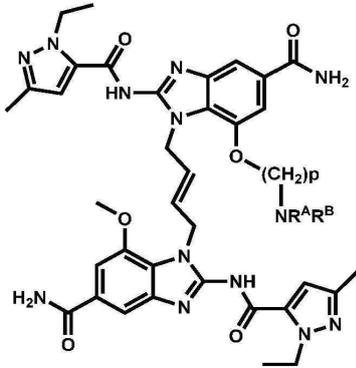
- [0422] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실, -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>), 비치환된 페닐 및 비치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기로 임의로 치환되고,
- [0423] R<sup>e</sup>는 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 또는 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고,
- [0424] 각 경우의 R<sup>f</sup>는 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;
- [0425] R<sup>14</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0426] R<sup>C2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0427] R<sup>15</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0428] R<sup>17</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0429] 각 경우의 R<sup>1</sup> 및 R<sup>11</sup>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-인
- [0430] 화학식 (I-N-B'), (I-P-B'), (I-B'), (I-N-b'), (I-P-b') 또는 (I-b')의 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 또는 그의 전구약물이다.
- [0431] 한 실시양태에서,
- [0432] B는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>알케닐-이고;
- [0433] R<sup>A2</sup> 및 R<sup>A1</sup>은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이고,
- [0434] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실, 비치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환되고,
- [0435] R<sup>14</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0436] R<sup>C2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0437] R<sup>15</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0438] R<sup>17</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬인
- [0439] 화학식 (I-b')의 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 또는 그의 전구약물이다.
- [0440] 한 실시양태에서,
- [0441] B는 비치환된 에테닐이고;
- [0442] R<sup>A2</sup> 및 R<sup>A1</sup>은 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이고,
- [0443] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은, 히드록실 또는 비치환된 모르폴리닐로부터 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0444] R<sup>14</sup>는 메틸 또는 에틸이고;
- [0445] R<sup>C2</sup>는 메틸 또는 에틸이고;

[0446] R<sup>15</sup>는 메틸 또는 에틸이고;

[0447] R<sup>17</sup>은 메틸 또는 에틸인

[0448] 화학식 (I-b')의 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 또는 그의 전구약물이다.

[0449] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 또는 그의 전구약물이다.



[0450]

[0451] 여기서,

[0452] P는 1 내지 6의 정수이고,

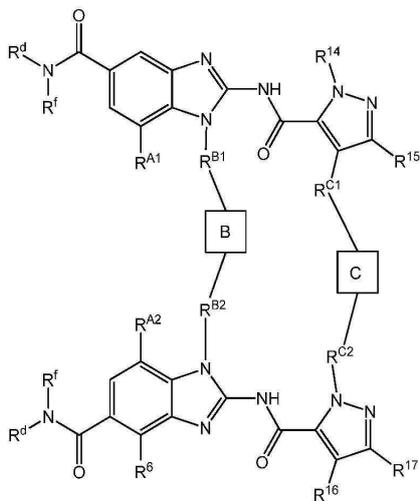
[0453] R<sup>A</sup> 및 R<sup>B</sup>는 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이거나,

[0454] 또는 N, R<sup>A</sup> 및 R<sup>B</sup>는 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고,

[0455] 여기서 헤테로시클릭 고리는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0456] 헤테로시클릭 고리는 히드록실, 및 히드록실 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕실의 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0457] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I-P-bc)를 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

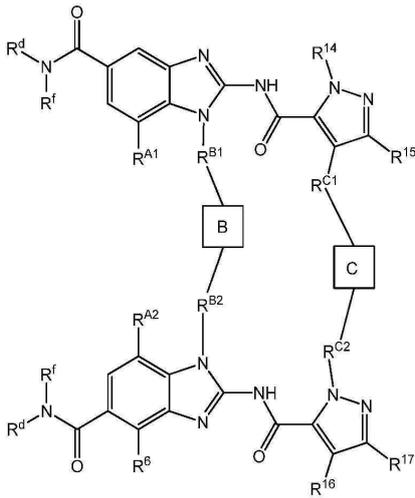


[0458]

[0459] 여기서,

[0460] R<sup>C1</sup> 및 R<sup>C2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고,

- [0461] C는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬), 비치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>알케닐-이고;
- [0462] R<sup>B1</sup> 및 R<sup>B2</sup>는 각각 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-이고;
- [0463] B는 -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬), 비치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬, 또는 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>알케닐-이고;
- [0464] R<sup>A2</sup> 및 R<sup>A1</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이고,
- [0465] 여기서 상기 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은, 히드록실, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕실, -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>), 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬은, 할로젠, 히드록시, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 히드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-, 히드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-O-P(O)(R<sup>I</sup>)(R<sup>II</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)-NH<sub>2</sub>, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0466] 각각의 R<sup>d</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0467] R<sup>e</sup>는 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 또는 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)로부터 선택되고,
- [0468] 각각의 R<sup>f</sup>는 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;
- [0469] R<sup>6</sup>은 H이고;
- [0470] R<sup>14</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0471] R<sup>15</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0472] R<sup>16</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0473] R<sup>17</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고;
- [0474] 각 경우의 R<sup>I</sup> 및 R<sup>II</sup>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)옥시-이다.
- [0475] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I-bc)를 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.



- [0476]
- [0477] 여기서,
- [0478]  $R^{C1}$  및  $R^{C2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고,
- [0479] C는 -할로( $C_1-C_5$ 알킬), 비치환된  $-C_1-C_5$ 알킬, 또는 비치환된  $-C_2-C_5$ 알케닐-이고;
- [0480]  $R^{B1}$  및  $R^{B2}$ 는 각각 독립적으로  $-CH_2-$ 이고;
- [0481] B는 -할로( $C_1-C_5$ 알킬), 비치환된  $-C_1-C_5$ 알킬, 또는 비치환된  $-C_2-C_5$ 알케닐-이고;
- [0482]  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실, 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ 알킬)옥시-이고,
- [0483] 여기서 상기 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1-C_6$ 알킬은, 히드록실,  $C_1-C_4$ 알콕실,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-CO_2(R^f)$ , 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬은, 할로젠, 히드록시, 아미노, ( $C_1-C_6$ 알킬)아미노-, ( $C_1-C_6$ 알킬)( $C_1-C_6$ 알킬)아미노-, 할로( $C_1-C_6$ 알킬), 히드록시-( $C_1-C_4$ 알킬)-, 할로( $C_1-C_4$ 알콕시)-,  $C_1-C_4$ 알콕시-, 히드록시-( $C_2-C_4$ 알콕시) 및  $C_1-C_4$ 알콕시-( $C_1-C_4$ 알콕시)-로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0484] 각각의  $R^d$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0485]  $R^e$ 는 H, ( $C_1-C_4$ 알킬),  $-CO(C_1-C_4$ 알킬),  $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), 또는  $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬)로부터 선택되고,
- [0486] 각각의  $R^f$ 는 H 또는 ( $C_1-C_4$ 알킬)이고;
- [0487]  $R^6$ 은 H이고;
- [0488]  $R^{14}$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0489]  $R^{15}$ 는  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0490]  $R^{16}$ 은  $C_1-C_4$ 알킬이고;
- [0491]  $R^{17}$ 은  $C_1-C_4$ 알킬이고;

- [0492] 각 경우의  $R^I$  및  $R^{II}$ 는 독립적으로 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이다.
- [0493] 한 실시양태에서,  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고, 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1$ - $C_6$ 알킬은, 히드록실,  $-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-O-P(O)(R^I)(R^{II})$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $C_1$ - $C_4$ 알콕실, 페닐, 고리의 구성원으로서 적어도 1개의 질소 또는 산소를 함유하는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의  $R^e$ 는 독립적으로 H, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-(C_1-C_4알킬)-NH_2$ , 또는  $-(C_1-C_4알킬) C_1-C_4알콕시$ 로부터 선택되고, 각각의  $R^f$ 는 독립적으로 H 또는 ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)인 화학식 (I-P-bc)의 화합물이다.
- [0494] 한 실시양태에서,  $R^{A2}$  및  $R^{A1}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고, 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1$ - $C_6$ 알킬은, 히드록실,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $C_1$ - $C_4$ 알콕실, 페닐, 고리의 구성원으로서 적어도 1개의 질소 또는 산소를 함유하는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고,  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립적으로 H 또는 ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)인 화학식 (I-P-bc) 또는 (I-bc)의 화합물이다.
- [0495] 한 실시양태에서,  $R^{A2}$  또는  $R^{A1}$  중 적어도 1개는 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고, 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1$ - $C_6$ 알킬은,  $-N(R^e)(R^f)$ , 테트라히드로피란, 피롤리딘, 피페라지닐, 피페리딜 및 모르폴리닐로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의  $R^e$ 는 독립적으로 H, ( $C_1$ - $C_4$ 알킬),  $-(C_1-C_4알킬)-NH_2$ , 또는  $-(C_1-C_4알킬) C_1-C_4알콕시$ 로부터 선택되고, 각각의  $R^f$ 는 독립적으로 H 또는 ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)인 화학식 (I-P-bc)의 화합물이다.
- [0496] 한 실시양태에서,  $R^{A2}$  또는  $R^{A1}$  중 적어도 1개는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-이고, 상기 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬), 임의로 치환된 ( $C_1$ - $C_6$ 알킬)옥시-의  $C_1$ - $C_6$ 알킬은,  $-N(R^e)(R^f)$ , 테트라히드로피란, 피롤리딘, 피페라지닐, 피페리딜 또는 모르폴리닐로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 임의로 치환되고,  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립적으로 H 또는 ( $C_1$ - $C_4$ 알킬)인 화학식 (I-P-bc) 또는 (I-bc)의 화합물이다.
- [0497] 본 발명의 대표적인 화합물은 실시예의 화합물을 포함한다. 본 발명은, 유리 염기 및 그의 염, 예를 들어 그의 제약상 허용되는 염으로서의 화학식 (I-N), 화학식 (I) 및 화학식 (I-P)의 화합물을 포괄하는 것으로 인지될 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 유리 염기 형태의 화학식 (I-N), 화학식 (I) 및 화학식 (I-P)의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염, 특히, 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 (I-N), 화학식 (I) 및 화학식 (I-P)의 화합물에 관한 것이다. 추가로, 한 실시양태에서, 본 발명은 유리 염기 형태의 실시예의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염, 특히, 제약상 허용되는 염 형태의 실시예의 화합물에 관한 것이다.
- [0498] 본 발명의 화합물의 구체적 실시양태는 유리 염기, 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염으로서의 하기:
- [0499] 1,1'-((2R,3R)-2,3-디히드록시부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드);
- [0500] (E)-1,1'-((부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드);
- [0501] 1,1'-((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이

미다졸-5-카르복스아미드);

- [0502] 메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트;
- [0503] 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0504] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드);
- [0505] 8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]헵타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드;
- [0506] 8-에틸-10,18,30-트리메틸-7,20-디옥소-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-테트라데카히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b]벤조[4,5]이미다조[1,2-i]디피라졸로[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]헥사아자시클로도코신-3,24-디카르복스아미드; 및
- [0507] 1,15-비스(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-8,9,16,17,18,19-헥사히드로-7H-6,10-디옥사-2,14,15a,19a-테트라아자시클로헵타데카[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']디인덴-4,12-디카르복스아미드
- [0508] 를 포함한다.
- [0509] 본 발명의 화합물의 추가 실시양태는 유리 염기 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염으로서의 하기:
- [0510] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0511] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드);
- [0512] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0513] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0514] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-((4-메톡시벤질)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0515] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-히드록시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0516] 1,1'-(2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드);
- [0517] 디-tert-부틸(3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필) 포스페이트;
- [0518] 3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트;
- [0519] (E)-7-브로모-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤

조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

- [0520] 에틸(E)-3-(5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)프로파노에이트;
- [0521] 에틸(E)-3-(5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)프로판산;
- [0522] 메틸-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트;
- [0523] 메틸-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트;
- [0524] 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산;
- [0525] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드);
- [0526] 1,1'-(부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드);
- [0527] (E)-8-에틸-4,26-비스(3-히드록시프로폭시)-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-도데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-2,24-디카르복스아미드;
- [0528] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0529] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0530] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-이소프로폭시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드);
- [0531] (E)-7-(벤질옥시)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0532] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0533] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(7-부톡시-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드);
- [0534] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-이소프로폭시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0535] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-이소프로폭시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드);
- [0536] (E)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(모르폴리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드
- [0537] 를 포함한다.

- [0538] 본 발명의 화합물의 한 실시양태는 하기:
- [0539] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0540] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0541] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0542] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0543] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0544] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0545] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0546] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0547] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0548] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0549] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0550] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0551] 3-((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필디히드로젠 포스페이트;
- [0552] (E)-3-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트;
- [0553] 3-((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시

-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로겐 포스페이트;

- [0554] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0555] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은 하기 화합물:
- [0556] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0557] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0558] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0559] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0560] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0561] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0562] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0563] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0564] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0565] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0566] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0567] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0568] 3-((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필디히드로겐 포스페이트;
- [0569] (E)-3-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조

[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트;

- [0570] 3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트;
- [0571] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이 아니다.
- [0572] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은 하기 화합물:
- [0573] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0574] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0575] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0576] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이 아니다.
- [0577] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은 하기 화합물:
- [0578] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0579] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0580] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0581] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이 아니다.
- [0582] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은 하기 화합물:
- [0583] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0584] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0585] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0586] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이 아니다.
- [0587] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은 하기 화합물:
- [0588] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

[0589] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

[0590] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

[0591] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이 아니다.

[0592] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은 하기 화합물:

[0593] 3-((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트;

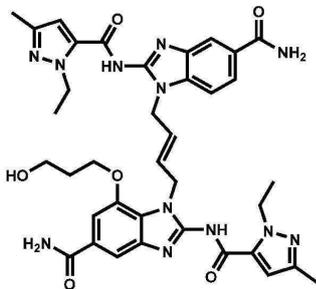
[0594] (E)-3-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트;

[0595] 3-((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트;

[0596] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이 아니다.

[0597] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

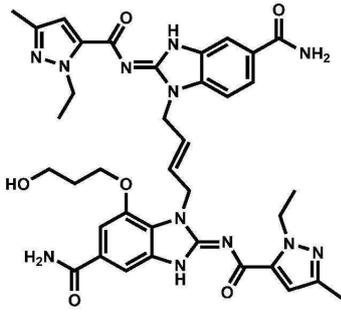
[0598] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[0599] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.  
 [0600]

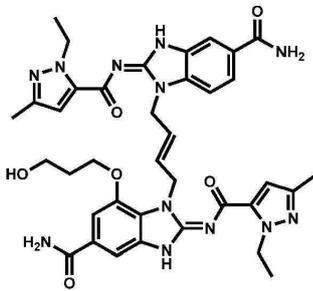
[0601] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0602] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



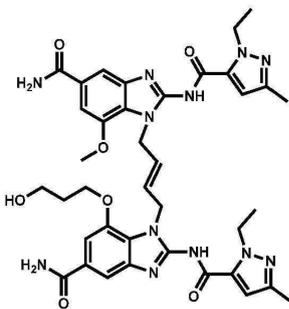
- [0603]
- [0604] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0605] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0606] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



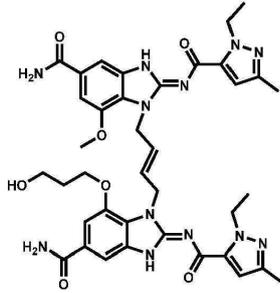
- [0607]
- [0608] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0609] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0610] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



- [0611]
- [0612] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0613] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0614] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

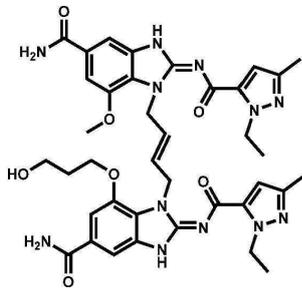


[0615]

[0616] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0617] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0618] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

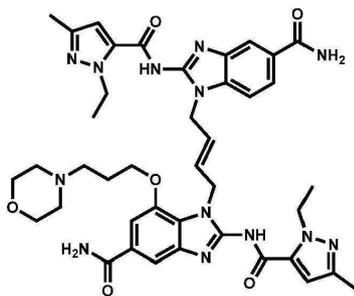


[0619]

[0620] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0621] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0622] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

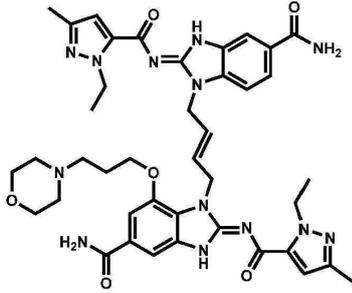


[0623]

[0624] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0625] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0626] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[0627]

또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

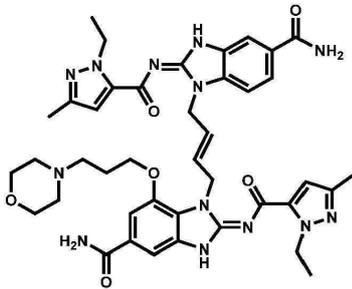
[0628]

한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0629]

[0630]

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[0631]

또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

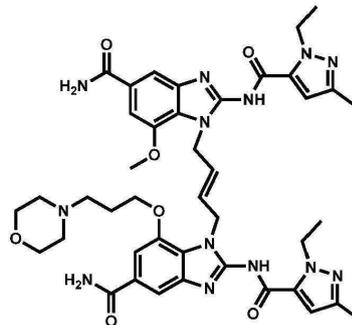
[0632]

한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0633]

[0634]

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[0635]

또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

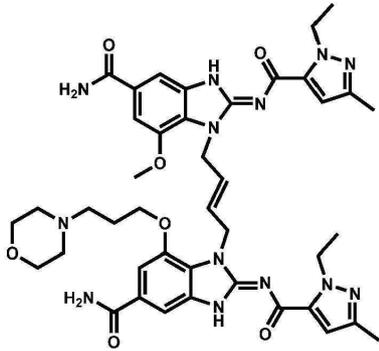
[0636]

한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0637]

[0638]

(E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드

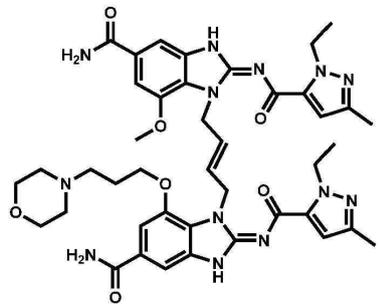


[0639]

[0640] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0641] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0642] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드

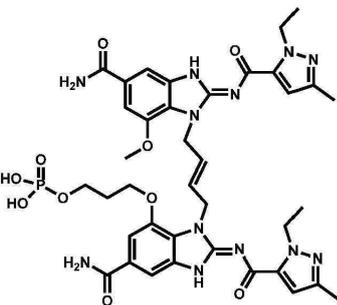


[0643]

[0644] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0645] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0646] 3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트

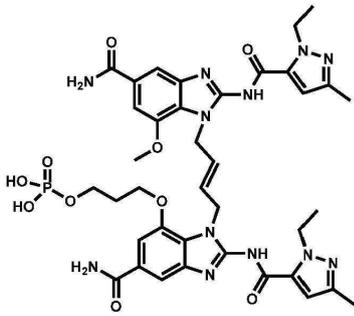


[0647]

[0648] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0649] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0650] (E)-3-(((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트

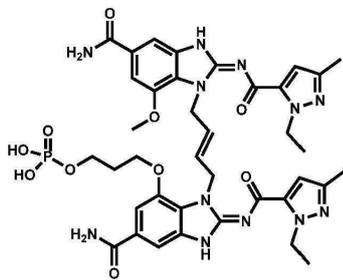


[0651]

[0652] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0653] 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), 화학식 (I) 또는 화학식 (I-P)의 화합물은,

[0654] 3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로겐 포스페이트



[0655]

[0656] 또는 그의 호변이성질체, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0657] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 (키랄 중심으로도 지칭됨), 예컨대 키랄 탄소, 또는 키랄 -SO- 모이티티를 함유할 수 있다. 1개 이상의 키랄 중심을 함유하는 본 발명의 화합물은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물, 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물, 부분입체이성질체적으로 풍부한 혼합물, 또는 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 개별 입체이성질체로서 존재할 수 있다.

[0658] 본 발명의 화합물에 존재하는 키랄 중심의 입체화학은 일반적으로 화합물 명칭 및/또는 본원에 예시된 화학 구조로 나타내어진다. 본 발명의 화합물 또는 본원에 예시된 임의의 화학 구조에 존재하는 키랄 중심의 입체화학이 명시되지 않은 경우에, 상기 구조는 임의의 입체이성질체 및 그의 모든 혼합물을 포괄하도록 의도된다. 따라서, 본 발명은 다른 이성질체를 실질적으로 함유하지 않도록 단리된 (즉, 순수한) 개별 이성질체로서이든지, 또는 혼합물 (즉, 라세미체 및 라세미 혼합물)로서이든지 간에, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 염의 모든 이성질체를 포괄한다. 다른 이성질체를 실질적으로 함유하지 않도록 단리된 (즉, 순수한) 개별 이성질체는, 10% 미만, 특히 약 1% 미만, 예를 들어 약 0.1% 미만의 다른 이성질체가 존재하도록 단리될 수 있다.

[0659] 본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 분해될 수 있다 (또는 입체이성질체의 혼합물이 풍부화될 수 있음). 예를 들어, 이러한 분해는 (1) 부분입체이성질체 염, 복합체 또는 다른 유도체의 형성에 의해; (2) 입체이성질체-특이적 시약과의 선택적 반응에 의해, 예를 들어 효소적 산화 또는 환원에 의해; 또는 (3) 키랄 환경에서의, 예를 들어 키랄 지지체 예컨대 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카 상의 또는 키랄 용매의 존재 하의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다. 원하는 입체이성질체가 상기 기재된 분리 절차 중 1종에 의해 또 다른 화학 물질로 전환되는 경우, 원하는 형태를 유리시키기 위해서는 추가의 단계가 필요한 것으로 인지될 것이다. 대안적으로, 특정한 입체이성질체는 광학 활성 시약, 기재, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해, 또는 비대칭 변환에 의해 1종의 거울상이성질체를 다른 것으로 전환시키는 것에 의해 합성될 수 있다.

[0660] 본 발명은 본 발명의 화합물의 다양한 중수소화 형태를 또한 포함한다. 탄소 원자에 부착된 각각의 이용가능한 수소 원자는 독립적으로 중수소 원자로 대체될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 화합물의

중수소화 형태를 합성하는 방법을 알 것이다. 예를 들어,  $\alpha$ -중수소화  $\alpha$ -아미노산은 상업적으로 입수가가능하거나, 또는 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Elemes, Y. and Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40] 참조). 이러한 화합물을 사용하는 것은 키랄 중심에서의 수소 원자가 중수소 원자로 대체된 화합물의 제조를 가능하게 할 수 있다. 다른 상업적으로 입수가가능한 중수소화 출발 물질은, 본 발명의 화합물의 중수소화 유사체의 제조에 사용될 수 있거나 (예를 들어, 위즈콘신주 밀워키 소재의 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co.)로부터 입수가가능한 메틸- $d_3$ -아민 참조), 또는 중수소화 시약을 사용하는 통상적인 기술을 사용하여 합성될 수 있다 (예를 들어, 중수소화알루미늄리튬 또는 중수소화붕소나트륨을 사용하는 환원에 의해, 또는 금속-할로젠 교환에 이어서  $D_2O$  또는 메탄올- $d_3$ 을 사용하는 켈칭에 의해).

[0661] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 산 부가염 또는 염기 부가염을 포함할 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 염의 종설에 대해, 문헌 [Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977) 및 P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zuerich:Wiley-VCH/VHCA (2002)]을 참조한다.

[0662] 염기성 아민 또는 다른 염기성 관능기를 함유하는 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물의 염은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 적합한 무기 또는 유기 산을 사용하는 유리 염기의 처리에 의해 제조될 수 있다. 이렇게 하여 형성된 제약상 허용되는 염은 아세테이트, 아디페이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 캄포레이트, 캄포르-술포네이트 (캄실레이트), 카프레이트 (테카노에이트), 카프로에이트 (헥사노에이트), 카프릴레이트 (옥타노에이트), 카르보네이트, 비카르보네이트, 신나메이트, 시트레이트, 시클라메이트, 도데실술포에이트 (에스톨레이트), 에탄-1,2-디술포네이트 (에디실레이트), 에탄술포네이트 (에실레이트), 포르메이트, 푸마레이트 (헤미-푸마레이트 등), 갈락타레이트 (뮤케이트), 겐티세이트 (2,5-디히드록시벤조에이트), 글루코헵토네이트 (글루셉테이트), 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스포에이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드 (디히드로클로라이드 등), 히드로아이오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 나프탈렌-1,5-디술포네이트 (나파디실레이트), 나프탈렌-술포네이트 (나프실레이트), 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 과모에이트, 포스페이트 (디포스페이트 등), 프로피리오네이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 운데실레네이트, 1-히드록시-2-나프토에이트, 2,2-디클로로아세테이트, 2-히드록시에탄술포네이트 (이세티오네이트), 2-옥소글루타레이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 및 4-아미노살리실레이트를 포함한다.

[0663] 카르복실산 또는 다른 산성 관능기를 함유하는 개시된 화합물의 염은, 적합한 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 양이온을 제공하는 염기를 사용하여 제조될 수 있으며, 이는 알칼리 금속 염 (특히 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속 염 (특히 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 염 및 암모늄 염, 뿐만 아니라 생리학상 허용되는 유기 염기 예컨대 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, 피리딘, 피페리딘, 피롤린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-히드록시에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)아민, 트리-(2-히드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 데히드로아비에틸아민, N,N'-비스데히드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 콜린, 퀴닌, 퀴놀린, 및 염기성 아미노산 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0664] 본 발명은 그의 범주 내에, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물의 염의 모든 가능한 화학량론적 및 비-화학량론적 형태 (예를 들어, 히드로브로마이드, 디히드로브로마이드, 푸마레이트, 헤미-푸마레이트 등)를 포함한다.

[0665] 개시된 화합물 또는 그의 염이 명명되거나 또는 구조에 의해 도시되는 경우, 그의 용매화물 (특히, 수화물)을 포함한 화합물 또는 염은 결정질 형태, 비-결정질 형태 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 화합물 또는 염, 또는 그의 용매화물 (특히, 수화물)은 또한 다형성 (즉, 상이한 결정질 형태로 발생하는 능력)을 나타낼 수 있다. 이들 이들 상이한 결정질 형태는 전형적으로 "다형체"로 공지되어 있다. 본 발명은, 본 발명의 임의의 화합물의 모든 다형체, 예를 들어 임의의 염 및/또는 그의 용매화물 (특히, 수화물)을 포함한 본원에서 명명되거나 또는 구조에 의해 도시된 임의의 화합물의 모든 다형체 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0666] 다형체는 동일한 화학적 조성을 갖지만, 패키징, 기하학적 배열, 및 결정질 고체 상태의 다른 서술적 특성이 상이하다. 따라서, 다형체는 상이한 물리적 특성 예컨대 형상, 밀도, 경도, 변형성, 안정성, 및 용해 특성을 가진

수 있다. 다형체는 전형적으로 상이한 융점, IR 스펙트럼, 및 X선 분말 회절 패턴을 나타내며, 이는 확인을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어 화합물을 결정화/재결정화시키는데 사용되는 조건을 변경 또는 조정함으로써, 상이한 다형체가 제조될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 다형체 형태는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴, 적외선 (IR) 스펙트럼, 라만 스펙트럼, 시차 주사 열량측정 (DSC), 열중량측정 분석 (TGA) 및 고체 상태 핵 자기 공명 (SSNMR)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다수의 통상적인 분석 기술을 사용하여 특징화 및 구별될 수 있다.

[0667] 통상의 기술자는, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염의 제약상 허용되는 용매화물을 포함한 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 용매화물 (특히, 수화물)이, 결정화 도중에 용매 분자가 결정 격자에 혼입되는 경우에 형성될 수 있음을 인지할 것이다. 결정질 격자에 혼입되는 용매로서, 용매화물은 비-수성 용매 예컨대 에탄올을 수반할 수 있거나, 또는 물을 수반할 수 있다. 물이 결정질 격자에 혼입되는 용매인 용매화물은 전형적으로 "수화물"로 지칭된다.

[0668] 본 발명은 그의 범주 내에, 모든 가능한 화학량론적 및 비-화학량론적 염 및/또는 수화물 형태를 포함한다.

[0669] 의약에 사용하기에 적합한 본 발명의 화합물의 염 및 용매화물 (예를 들어 수화물 및 염의 수화물)은, 반대이온 또는 회합된 용매가 제약상 허용되는 것인 염 및 용매화물이다. 예를 들어 본 발명의 다른 화합물의 제조 시에 중간체로서 사용하기 위한, 제약상 허용되지 않는 반대이온을 갖는 염은 본 발명의 범주 내이다.

[0670] 전형적으로, 제약상 허용되는 염은 적절한 경우에 원하는 산 또는 염기를 사용함으로써 용이하게 제조될 수 있다. 생성된 염은 용액으로부터 결정화 또는 침전되거나, 또는 연화처리에 의해 형성될 수 있으며, 여과에 의해, 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다.

[0671] 본 발명의 화합물은 제약 조성물에 사용하기 위해 의도되기 때문에, 이들은 각각 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 적어도 60% 순수한, 보다 적합하게는 적어도 75% 순수한, 바람직하게는 적어도 85%, 특히 적어도 98% 순수한 형태 (%는 중량에 대한 중량 기준임)로 제공되는 것으로 용이하게 이해될 것이다. 화합물의 불순한 제제는 제약 조성물에 사용되는 더 순수한 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0672] 본 발명은 수용자에게 투여 시에 본 발명의 화합물, 또는 그의 활성 대사물 또는 잔류물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 모든 전구약물을 포괄한다. 이러한 유도체는 과도한 실험 없이, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 인식가능하다. 그럼에도 불구하고, 이러한 유도체의 교시 범위에 대해 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5<sup>th</sup> Edition, Vol 1: Principles and Practice]의 교시를 참조한다.

[0673] 추가로, 본 발명은 그의 범주 내에 본 발명의 화합물의 임의의 유리 염기 형태 뿐만 아니라 모든 가능한 화학량론적 및 비-화학량론적 염 형태의 모든 호변이성질체 또는 이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 화합물은 STING의 조절이 유익한 질환 및 장애의 치료 또는 예방에 유용하다. 이러한 STING 매개 질환 및 장애는 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 암 및 전암성 증후군을 포함한다. 본 발명의 화합물은 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트로서 또한 유용하다. 따라서, 본 발명은 세포와 본 발명의 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는, STING를 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0674] 본 발명의 한 측면은, STING를 효능작용하는 것이 유익한 STING 매개 질환 및 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적인 질환/장애는 암, 감염성 질환 (예를 들어, HIV, HBV, HCV, HPV, 및 인플루엔자)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0675] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명은 요법에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 또한 제공한다. 본 발명은 특히 STING-매개 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0676] 본 발명은 백신 아주반트로서 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 또한 제공한다. 따라서, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트가 또한 제공된다.

[0677] 본 발명의 추가 실시양태에서, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 화합물, 및 1종 이상의 면역자극제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0678] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 STING-매개 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 및/또는 면역원성 조성물

또는 백신 아주반트로서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 STING-매개 질환 또는 장애의 결과로서 지속되는 기관 상해 또는 손상을 호전시키는데 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

- [0679] 본 발명은 STING-매개 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 본 발명의 화합물의 용도를 추가로 제공한다. 본 발명은 STING-매개 질환 또는 장애, 예를 들어 본원에 열거된 질환 및 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 추가로 제공한다.
- [0680] 본 발명은 백신의 제조에서의, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 추가로 제공한다. 질환의 치료 또는 예방을 위한 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 면역원성 조성물의 제조를 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 추가로 제공된다. 질환의 치료 또는 예방을 위한 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 백신 조성물의 제조를 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 추가로 제공된다.
- [0681] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 STING-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, STING-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 STING-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I) 또는 (I-P)의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, STING-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0682] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 질환을 앓고 있거나 또는 그에 걸리기 쉬운 인간 대상체에게 항원 또는 항원 조성물, 및 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 질환을 앓고 있거나 또는 그에 걸리기 쉬운 환자 인간 대상체에게 항원 또는 항원 조성물, 및 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0683] 한 실시양태에서, 본 발명은 염증의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 추가 측면에서, 염증의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 추가 측면에서, 염증의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0684] 한 실시양태에서, 본 발명은 알레르기성 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 추가 측면에서, 알레르기성 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 추가 측면에서, 알레르기성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0685] 한 실시양태에서, 본 발명은 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 추가 측면에서, 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 추가 측면에서, 자가면역 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0686] 한 실시양태에서, 본 발명은 감염성 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 추가 측면에서, 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 감염성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 추가 측면에서, 감염성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0687] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 HIV 감염에 걸리거나 또는 그에 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법에 관한

것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 AIDS 감염에 걸린 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 AIDS 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0688] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 HBV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 HBV 감염에 걸리거나 또는 그에 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 HBV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 HCV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 HCV 감염에 걸리거나 또는 그에 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 HCV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0689] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 인플루엔자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 인플루엔자 감염에 걸리거나 또는 그에 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 인플루엔자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0690] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 인간 유두종바이러스 (HPV) 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 HPV 감염에 걸리거나 또는 그에 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 인간에서 HPV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0691] 본원에 사용된 용어 "암", "신생물" 및 "종양"은 상호교환가능하게 사용되며, 단수 또는 복수 형태로, 세포를 숙주 유기체에 대해 병적으로 만드는 악성 형질전환을 겪은 세포를 지칭한다. 원발성 암 세포는 잘 확립된 기술, 특히 조직학적 검사에 의해 비-암성 세포와 용이하게 구별될 수 있다. 본원에 사용된 암 세포의 정의는, 원발성 암 세포, 뿐만 아니라 암 세포 선조로부터 유래한 임의의 세포를 포함한다. 이는 전이된 암 세포, 및 암 세포로부터 유래한 시험관내 배양물 및 세포주를 포함한다. 통상적으로 고품 종양으로서 나타나는 암의 유형을 언급하는 경우, "임상적으로 검출가능한" 종양은 종양 덩어리에 기초하여, 예를 들어 컴퓨터 단층촬영 (CT) 스캔, 자기 공명 영상화 (MRI), X선, 초음파 또는 신체 검사 시의 촉진과 같은 절차에 의해 검출가능하고/거나, 환자로부터 수득가능한 샘플 중 1종 이상의 암-특이적 항원의 발현 때문에 검출가능한 종양이다. 종양은 조혈 (또는 혈액 또는 혈액학적 또는 혈액-관련) 암, 예를 들어 혈액 세포 또는 면역 세포로부터 유래한 암일 수 있으며, 이는 "액상 종양"으로 지칭될 수 있다. 혈액 종양에 기초한 임상 상태의 구체적 예는 백혈병 예컨대 만성 골수구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및 급성 림프구성 백혈병; 형질 세포 악성종양 예컨대 다발성 골수종, MGUS 및 발텐스트롬 마크로볼린혈증; 림프종 예컨대 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종 등을 포함한다.

[0692] 암은, 비정상적인 수의 모세포 또는 원치않는 세포 증식이 존재하거나, 또는 림프성 및 골수성 악성종양 둘 다를 포함한 혈액학적 암으로서 진단되는 임의의 암일 수 있다. 골수성 악성종양은 급성 골수성 (또는 골수구성 또는 골수 또는 골수모구성) 백혈병 (미분화형 또는 분화형), 급성 전골수성 (또는 전골수구성 또는 전골수 또는 전골수모구성) 백혈병, 급성 골수단핵구성 (또는 골수단핵모구성) 백혈병, 급성 단핵구성 (또는 단핵모구성) 백혈병, 적백혈병 및 거핵구성 (또는 거핵모구성) 백혈병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 백혈병은 함께 급성 골수성 (또는 골수구성 또는 골수) 백혈병 (AML)으로 지칭될 수 있다. 골수성 악성종양은, 만성 골수 (또는 골수성) 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 본태성 혈소판혈증 (또는 혈소판증가증), 및 진성 다혈구혈증 (PCV)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 골수증식성 장애 (MPD)를 또한 포함한다. 골수성 악성종양은, 불응성 빈혈 (RA), 과다 모세포 동반 불응성 빈혈 (RAEB), 및 변환 중 과다 모세포 동반 불응성 빈혈 (RAEBT)로 지칭될 수 있는 골수이형성증 (또는 골수이형성 증후군 또는 MDS); 뿐만 아니라 원인불명 골수 화생 동반 또는 비동반 골수섬유증 (MFS)을 또한 포함한다.

[0693] 조혈암은, 림프절, 비장, 골수, 말초 혈액 및/또는 결절외 부위에 이환될 수 있는 림프성 악성종양을 또한 포함한다. 림프성 암은, B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 B-세포 악성종양을

포함한다. B-NHL은 무통성 (또는 저등급), 중등급 (또는 공격성) 또는 고등급 (매우 공격성)일 수 있다. 무통성 B-세포 림프종은 여포성 림프종 (FL); 소림프구성 림프종 (SLL); 결절성 MZL, 결절외 MZL, 비장 MZL, 및 용모성 림프구를 갖는 비장 MZL을 포함한 변연부 림프종 (MZL); 림프형질세포성 림프종 (LPL); 및 점막-연관-림프성 조직 (MALT 또는 결절외 변연부) 림프종을 포함한다. 중등급 B-NHL은 백혈병성 침범 동반 또는 비동반 외투세포 림프종 (MCL), 미만성 대세포 림프종 (DLBCL), 여포성 대세포 (또는 등급 3 또는 등급 3B) 림프종, 및 원발성 종격 림프종 (PML)을 포함한다. 고등급 B-NHL은 버킷 림프종 (BL), 버킷-유사 림프종, 비분할 소세포 림프종 (SNCL) 및 림프모구성 림프종을 포함한다. 다른 B-NHL은 면역모세포성 림프종 (또는 면역세포종), 원발성 삼출 림프종, HIV 연관 (또는 AIDS 관련) 림프종, 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD) 또는 림프종을 포함한다. B-세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 전림프구성 백혈병 (PLL), 발덴스트롬 마크로블린혈증 (WM), 모발상 세포 백혈병 (HCL), 거대 과립 림프구 (LGL) 백혈병, 급성 림프성 (또는 림프구성 또는 림프모구성) 백혈병, 및 캐슬만병을 또한 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. NHL은, 달리 명시되지 않은 (NOS) T-세포 비-호지킨 림프종, 말초 T-세포 림프종 (PTCL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 혈관면역모세포성 림프성 장애 (AILD), 비장 자연 킬러 (NK) 세포 / T-세포 림프종, 감마/델타 림프종, 피부 T 세포 림프종, 균상 식육종, 및 세자리 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 T-세포 비-호지킨 림프종 (T-NHL)을 또한 포함할 수 있다.

[0694] 조혈암은, 전형적 호지킨 림프종, 결절성 경화성 호지킨 림프종, 혼합 세포충실성 호지킨 림프종, 림프구 우세형 (LP) 호지킨 림프종, 결절성 LP 호지킨 림프종, 및 림프구 결핍형 호지킨 림프종을 포함한 호지킨 림프종 (또는 호지킨병)을 또한 포함한다. 조혈암은, 형질 세포 질환 또는 암 예컨대 무증상 MM을 포함한 다발성 골수종 (MM), 의미 불명 (또는 원인불명 또는 불명확)의 모노클로날 감마글로블린병증 (MGUS), 형질세포종 (골, 골수외), 림프형질세포성 림프종 (LPL), 발덴스트롬 마크로블린혈증, 형질 세포 백혈병, 및 원발성 아밀로이드증 (AL)을 또한 포함한다. 조혈암은, 다형핵 백혈구 (또는 호중구), 호염기구, 호산구, 수지상 세포, 혈소판, 적혈구 및 자연 킬러 세포를 포함한 추가의 조혈 세포의 다른 암을 또한 포함할 수 있다. 본원에서 "조혈 세포 조직"으로 지칭되는 조혈 세포를 포함한 조직은, 골수; 말초 혈액; 흉선; 및 말초 림프성 조직, 예컨대 비장, 림프절, 점막과 연관된 림프성 조직 (예컨대 장-연관 림프성 조직), 편도, 파이어 판 및 충수, 및 다른 점막, 예를 들어 기관지 내층과 연관된 림프성 조직을 포함한다.

[0695] 한 실시양태에서, 본 발명은 암 및 전암성 증후군의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 추가 측면에서, 암 및 전암성 증후군의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암 및 전암성 증후군을 치료하는 방법이 제공된다. 추가 측면에서, 암 및 전암성 증후군의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0696] 연관 자가면역 질환은, 영아기 발병 STING 연관 혈관염 (SAVI), 에카르디 구티에레스 증후군 (AGS), 동창 루푸스, 운동실조 모세혈관확장증 (루이스-마르 증후군으로도 지칭됨), 뇌 백질이영양증 동반 망막 혈관병증 (RCVL), 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 피부 루푸스, 루푸스 신염, 건선, 인슐린-의존성 당뇨병 (IDDM)을 포함한 당뇨병, 피부근염, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), AIDS, 다발근염, 전신 경화증 (경피증), 및 쇼그렌 증후군 (SS), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 다발관절염, 중증 근무력증, 결절성 다발동맥염, 혈관염, 피부 혈관염, 항-호중구 세포질 항체 (ANCA)-연관 혈관염, 헤노흐-췌라인 자반증, 자가면역 간염, 원발성 경화성 담관염, 베게너 육아종증, 현미경적 다발혈관염, 베체트병, 척추염, 거대 세포 동맥염, 다발근육통 류마티스성, 레이노 현상, 원발성 담즙성 간경변증, 중추 신경계 현미경적 다발혈관염의 원발성 혈관염, 시신경척수염 및 혼합 결합 조직 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0697] 염증은 외상에 대한 혈관, 세포 및 신경계 반응의 균을 나타낸다. 염증은 염증 세포 예컨대 단핵구, 호중구 및 과립구의 조직 내로의 이동을 특징으로 할 수 있다. 이는 통상적으로 감소된 내피 장벽 기능 및 조직 내 부종과 연관되어 있다. 염증은 급성 또는 만성으로 분류될 수 있다. 급성 염증은 유해 자극에 대한 신체의 초기 반응이며, 혈액으로부터의 혈장 및 백혈구의 손상된 조직 내로의 증가된 이동에 의해 달성된다. 생화학적 사건의 캐스케이드는 전파되어, 국부 혈관계, 면역계, 및 손상된 조직 내의 다양한 세포를 수반하는 염증 반응을 성숙시킨다. 만성 염증으로 공지된 장기간 염증은 염증 부위에 존재하는 세포의 유형에서의 점진적 변경으로 이어지며, 염증 과정으로부터의 조직의 동시 파괴 및 치유를 특징으로 한다.

[0698] 감염에 대한 면역 반응의 일부로서 또는 외상에 대한 급성 반응으로서 발생하는 경우, 염증은 유익할 수 있으며, 통상적으로 자기-제한적이다. 그러나, 염증은 다양한 조건 하에 유해할 수 있다. 이는 유의한 기관 손상 및 사망 (예를 들어, 패혈증 배경에서)으로 이어질 수 있는, 감염원에 대한 반응에서의 과도한 염증의 생

성을 포함한다. 더욱이, 만성 염증은 일반적으로 유해하며, 조직에 대해 중증의 비가역적 손상을 유발하는 수많은 만성 질환의 근원이다. 이러한 배경에서, 이물질에 대한 만성 반응이 또한 자기 조직에 대한 방관자 손상으로 이어질 수 있기는 하지만, 종종 자기-조직에 대해 면역 반응이 지시된다 (자가면역).

- [0699] 따라서, 항염증 요법의 목적은 이러한 염증을 감소시키고, 존재하는 경우에 자가면역을 억제하고, 생리학적 과정 또는 치유 및 조직 복구가 진행되도록 하는 것이다.
- [0700] 본 발명의 화합물은 하기 예시된 바와 같이, 근골격 염증, 혈관 염증, 신경 염증, 소화기계 염증, 안구 염증, 생식기계 염증, 및 다른 염증을 포함한 신체의 임의의 조직 및 기관의 염증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0701] 근골격 염증은 근골격계의 임의의 염증성 상태, 특히 손, 손목, 팔꿈치, 어깨, 턱, 척추, 목, 엉덩이, 무릎, 발목, 및 발의 관절을 포함한 골격 관절에 이환되는 상태, 및 근육을 골에 연결시키는 조직 예컨대 건에 이환되는 상태를 지칭한다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 근골격 염증의 예는 관절염 (예를 들어 골관절염, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 급성 및 만성 감염성 관절염, 통풍 및 가성통풍과 연관된 관절염, 및 소아 특발성 관절염 포함), 건염, 활막염, 건활막염, 윤활낭염, 섬유조직염 (섬유근육통), 상과염, 근염, 및 골염 (예를 들어 파제트병, 치골염, 및 낭성 섬유성 골염 포함)을 포함한다.
- [0702] 안구 염증은 안검을 포함한 눈의 임의의 구조물의 염증을 지칭한다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 안구 염증의 예는 안검염, 안검피부이완증, 결막염, 누선염, 각막염, 건성 각결막염 (안구 건조), 공막염, 침모난생증, 및 포도막염을 포함한다.
- [0703] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 신경계의 염증의 예는 뇌염, 길랑-바레 증후군, 수막염, 신경근긴장증, 기면증, 다발성 경화증, 척수염, CNS 혈관염, 및 정신분열증을 포함한다.
- [0704] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 혈관계 또는 림프계의 염증의 예는 관절경화증, 관절염, 정맥염, 혈관염, 및 림프관염을 포함한다.
- [0705] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 소화기계의 염증성 상태의 예는 담관염, 담낭염, 장염, 소장결장염, 위염, 위장염, 염증성 장 질환 (예컨대 크론병 및 궤양성 결장염), 회장염, 및 직장염을 포함한다.
- [0706] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 생식기계의 염증성 상태의 예는 자궁경부염, 용모양막염, 자궁내막염, 부고환염, 제대염, 난소염, 고환염, 난관염, 난관-난소 농양, 요도염, 질염, 외음염, 및 외음부통을 포함한다.
- [0707] 본 발명의 화합물은 염증 요인을 갖는 자가면역 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 상태는 급성 과중성 범발성 탈모증, 베체트병, 샤가스병, 영아기 발병 STING 연관 혈관염 (SAVI), 에카르디 구티에레스 증후군 (AGS), 동창 루푸스, 모세혈관확장성 운동실조 (루이스-바르 증후군으로도 지칭됨), 뇌 백질이영양증 동반 망막 혈관병증 (RCVL), ANCA-연관 혈관염, 만성 피로 증후군, 자율신경실조증, 뇌척수염, 강직성 척추염, 재생불량성 빈혈, 화농성 한선염, 자가면역 간염, 자가면역 난소염, 복강 질환, 크론병, 당뇨병 유형 1, 거대 세포 동맥염, 굿패스처 증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토병, 헤노흐-쇤라인 자반증, 가와사키병, 홍반성 루푸스, 현미경적 결장염, 현미경적 다발동맥염, 혼합 결함 조직 질환, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 안진전 근간대성경련 증후군, 시신경염, 오드 갑상선염, 천포창, 결정성 다발동맥염, 다발근육통, 류마티스 관절염, 라이터 증후군, 쇼그렌 증후군, 측두 동맥염, 베게너 육아종증, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 간질성 방광염, 라임병, 반상경피증, 건선, 사르코이드증, 경피증, 궤양성 결장염, 및 백반증을 포함한다.
- [0708] 본 발명의 화합물은 염증 요인을 갖는 T-세포 매개 과민성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 상태는 접촉성 과민성, 접촉성 피부염 (덩굴 옷나무로 인한 것 포함), 두드러기, 피부 알레르기, 호흡기 알레르기 (고초열, 알레르기성 비염) 및 글루텐-감수성 장병증 (복강 질환)을 포함한다.
- [0709] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 다른 염증성 상태는, 예를 들어 충수염, 피부염, 피부근염, 심내막염, 섬유조직염, 치은염, 설염, 간염, 화농성 한선염, 홍채염, 후두염, 유방염, 심근염, 신염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 흉막염, 폐장염, 전립선염, 신우신염, 및 구내염, 이식 거부 (기관 예컨대 신장, 간, 심장, 폐, 췌장 (예를 들어, 도세포), 골수, 각막, 소장, 피부 동종이식편, 피부 동계이식편, 및 심장 판막 이종이식편, 혈청병, 및 이식편 대 숙주 질환 수반), 급성 췌장염, 만성 췌장염, 급성 호흡 곤란 증후군, 세자리 증후군, 선천성 부신 증식증, 비화농성 갑상선염, 암과 연관된 고칼슘혈증, 천포창, 수포성 포진성 피부염, 중증 다형성 홍반, 낙설성 피부염, 지루성 피부염, 계절성 또는 통년성 알레르기성 비염, 기관지 천식, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 약물 과민 반응, 알레르기성 결막염, 각막염, 안부 대상 포진, 홍채염 및 홍채모양체염, 맥락망막염, 시신경염, 증후성 사르코이드증, 전격성 또는 파종성 폐결핵 화학요법, 성인 특발성

혈소판감소성 자반증, 성인 속발성 혈소판감소증, 후천성 (자가면역) 용혈성 빈혈, 성인 백혈병 및 림프종, 소아기 급성 백혈병, 국한성 장염, 자가면역 혈관염, 다발성 경화증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 고체 기관 이식 거부, 폐혈증을 포함한다. 바람직한 치료는, 이식 거부, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 천식, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 만성 폐 질환, 및 염증 동반 감염성 상태 (예를 들어, 폐혈증)의 치료를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 천식을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0710] 본 발명의 화합물이 잠재적으로 유의한 항종양 효과를 가질 수 있는 암 질환 및 상태의 예는, 폐, 골, 췌장, 피부, 두부, 경부, 자궁, 난소, 위, 결장, 유방, 식도, 소장, 장, 내분비계, 갑상선, 부갑상선, 부신, 요도, 전립선, 음경, 고환, 요관, 방광, 신장 또는 간의 암; 직장암; 항문부암; 난관, 자궁내막, 자궁경부, 질, 외음부, 신우, 신세포의 암증; 연부 조직 육종; 점액종; 횡문근종; 섬유종; 지방종; 기형종; 담관암증; 간모세포종; 혈관육종; 혈관종; 간세포암; 섬유육종; 연골육종; 골수종; 만성 또는 급성 백혈병; 림프구성 림프종; 원발성 CNS 림프종; CNS의 신생물; 척수축 종양; 편평 세포 암증; 활막 육종; 악성 흉막 중피종; 뇌간 신경교종; 뇌하수체 선종; 기관지 선종; 연골성 과오종; 중피종; 호지킨병, 또는 상기 암 중 1종 이상의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0711] 적합하게는, 본 발명은 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 마나얀-조나나 증후군, 코우텐병, 레르미트-두크로스병, 윌름스 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 두경부암, 신장암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 신암종, 관 선암종, 선편평상피 암종, 선방 세포 암종, 글루카곤종, 인슐린종, 전립선, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양, 갑상선, 림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종, 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 에리트르백혈병, 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포성암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장 기질 종양) 및 고환암으로 이로부터 군으로부터 선택된 암을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 고형 또는 액상 종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 육종, 유방암, 결장직장암, 위 식도암, 흑색종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 투명 세포 신세포 암종 (RCC), 림프종, 두경부의 편평 세포 암종 (SCCHN), 간세포성 암종 (HCC), 및/또는 비-호지킨 림프종 (NHL)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 적합하게는, 본 발명은 인간을 포함한 포유동물에서, 자궁경부 상피내 신생물, 의미 불명의 모노클로날 감마글로불린병증 (MGUS), 골수이형성 증후군, 재생불량성 빈혈, 자궁경부 병변, 피부 모반 (전흑색종), 전립선 상피내 (관내) 신생물 (PIN), 관 상피내 암종 (DCIS), 결장 폴립 및 중증 감염 또는 간경변증으로부터 선택된 전암성 증후군을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키는 방법에 관한 것이다.

[0712] 한 측면에서, 인간은 고형 종양을 갖는다. 한 측면에서, 종양은 두경부암, 위암, 흑색종, 신세포 암종 (RCC), 식도암, 비-소세포 폐 암종, 전립선암, 결장직장암, 난소암 및 췌장암으로부터 선택된다. 한 측면에서, 인간은 하기: 결장직장암 (CRC), 식도암, 자궁경부암, 방광암, 유방암, 두경부암, 난소, 흑색종, 신세포 암종 (RCC), EC 편평 세포, 비-소세포 폐 암종, 중피종, 및 전립선암 중 1종 이상을 갖는다. 또 다른 측면에서 인간은 액상 종양 예컨대 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL), 다발성 골수종, 만성 림프모구성 백혈병 (CLL), 여포성 림프종, 급성 골수성 백혈병 및 만성 골수 백혈병을 갖는다.

[0713] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 피부암 (예를 들어, 비-흑색종 피부암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종) 또는 광선 각화증의 치료에 유용할 수 있다. 표피 피부암의 제거에 대한 필드 이펙트 이외에도, 본 발명의 화합물은 치료 환자에서의 후속 피부암 및 전악성 광선 각화증의 발생을 예방할 수 있다.

[0714] 본 발명의 화합물은, 관절염 (류마티스 관절염) 및 재협착을 포함한 혈관 증식성 장애; 간 경변증 및 아테롬성 동맥경화증을 포함한 섬유화 장애; 사구체신염, 당뇨병성 신병증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관병증 증후군, 증식성 망막병증, 기관 이식 거부 및 사구체병증을 포함한 혈관간 세포 증식성 장애; 및 건선, 당뇨병, 만성 상처 치유, 염증 및 신경변성 질환을 포함한 대사 장애를 포함한, 신생혈관화 및/또는 혈관 투과성과 연관된 장애의 영역에서 세포 증식을 특징으로 하는 포유동물에게 피해를 주는 1종 이상의 질환의 치료에 또한 유용할 수 있다.

[0715] 본 발명의 화합물은 신경변성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 신경변성 질환은 다발성 경화증, 헌팅톤병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0716] 본 발명의 화합물은 병원체로부터의 감염에 의해 조장되거나 또는 그와 일치하는 임의의 질환인 감염성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 병원체는 인간 조직 환경에 대해 외래인 임의의 종의 유기체로서 광범위하게 정의된다. 통상의 질환 유발 병원체는 박테리아 (TB 등 다수), 바이러스 (HBV, HIV, 플루 등 다수) 및 기생 원충 (말라리아를 유발하는 피 팔시파룸(*P. falciparum*) 등)을 포함한다. 본 발명의 화합물은 박테리아 유래의 감염성 질환, 예컨대 TB 감염 (미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)), 클라미디아 (*Chlamydia*), 툴라렌시스(*Tularemia*) 감염 (프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*)), 플라스모디움 (*Plasmodium*) 감염, 또는 DNA 또는 RNA 바이러스로부터의 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 DNA 바이러스 과: 헤르페스비리다에(*Herpesviridae*) (단순 포진 바이러스-1, 카포시 육종-연관 바이러스 및 엡스타인-바르 바이러스), 파필로마비리다에(*Papillomaviridae*) (인간 유두종 바이러스), 아데노바이러스 (*Adenovirus*) 및 헤파드나비리다에(*Hepadnaviridae*) (B형 간염 바이러스) 유래의 감염성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. RNA 바이러스 과의 예는 레트로비리다에(*Retroviridae*) (인간 면역결핍 바이러스), 플라비비리다에(*Flaviviridae*) (벵기 바이러스, C형 간염 바이러스), 오르토믹소비리다에(*Orthomyxoviridae*) (인플루엔자), 및 코로나비리다에(*Coronaviridae*) (인간 코로나바이러스 및 SARS 코로나바이러스)를 포함한다.
- [0717] 본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나 또는 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 면역 반응의 조정제로서, 본 발명의 화합물은 또한 STING의 조절이 유익한 질환 및 상태의 치료 시에 단독요법으로 사용되거나, 또는 또 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 조합 요법은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 화합물, 및 적어도 1종의 다른 치료 활성제의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 조합 요법은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 다른 치료제의 투여를 포함한다. 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물(들) 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 다른 치료제(들)는 단일 제약 조성물로 함께 또는 개별적으로 투여될 수 있으며, 개별적으로 투여 시에는, 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물(들) 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 다른 치료제(들)의 양 및 상대적 투여 시기는 원하는 조합 치료 효과가 달성되도록 선택될 것이다. 따라서, 추가 측면에서, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 1종 이상의 다른 치료제와 함께 포함하는 조합물이 제공된다.
- [0718] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 알레르기성 질환, 염증성 질환, 또는 자가면역 질환의 예방 또는 치료에 유용할 수 있는 1종 이상의 다른 치료제, 예를 들어 항원 면역요법제, 항히스타민제, 스테로이드, NSAID, 기관지확장제 (예를 들어 베타 2 효능제, 아드레날린성 효능제, 항콜린제, 테오필린), 메토트렉세이트, 류코트리엔 조절제 및 유사한 작용제; 모노클로날 항체 요법제 예컨대 항-IgE, 항-TNF, 항-IL-5, 항-IL-6, 항-IL-12, 항-IL-1 및 유사한 작용제; 수용체 요법제 예를 들어 에타네르셉트 및 유사한 작용제; 항원 비-특이적 면역요법제 (예를 들어 인터페론 또는 다른 시토카인/케모카인, 시토카인/케모카인 수용체 조절제, 시토카인 효능제 또는 길항제, TLR 효능제 및 유사한 작용제)와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0719] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 암 및 전암성 증후군의 치료에 유용할 수 있는 방사선요법 및/또는 수술 및/또는 적어도 1종의 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 치료될 암종에 대해 활성을 갖는 임의의 항신생물제가 조합되어 이용될 수 있다. 유용한 전형적인 항신생물제는 항미세관제 예컨대 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드; 백금 배위 착물; 알킬화제 예컨대 질소 머스타드, 옥사자포스포린, 알킬술포네이트, 니트로소우레아, 및 트리아젠; 항생제 예컨대 안트라시클린, 악티노마이신 및 블레오마이신; 토포이소머라제 II 억제제 예컨대 에피도도필로톡신; 항대사물 예컨대 퓨린 및 피리미딘 유사체 및 항-플레이트 화합물; 토포이소머라제 I 억제제 예컨대 캄프토테신; 호르몬 및 호르몬 유사체; 신호 전달 경로 억제제; 비-수용체 티로신 혈관신생 억제제; 면역요법제; 아폽토시스촉진제; 세포 주기 신호전달 억제제; 면역-종양학 작용제 및 면역자극제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0720] 항미세관제 또는 항유사분열제는 세포 주기의 M 기 또는 유사분열기 도중에 종양 세포의 미세관에 대해 활성인기 특이적 작용제이다. 항미세관제의 예는 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0721] 천연 공급원 유래의 디테르페노이드는 세포 주기의 G<sub>2</sub>/M 기에서 작동하는 기 특이적 항암제이다. 디테르페노이드는 미세관의 β-튜불린 서브유닛에 결합함으로써 상기 단백질을 안정화시키는 것으로 여겨진다. 이때, 단백질의 해체가 억제되면서, 유사분열이 정지되고 세포 사멸이 이어지는 것으로 보인다. 디테르페노이드의 예는 파클리탁셀 및 그의 유사체 도세탁셀을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0722] (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린과의 5β,20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사-히드록시탁스-11-엔-9-온

4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르인 파클리탁셀은, 태평양 주목 탁수스 브레비폴리아(*Taxus brevifolia*)로부터 단리된 천연 디테르펜 생성물이며, 주사액 탁솔(TAXOL)®로서 상업적으로 입수가능하다. 이는 테르펜의 탁산 패밀리의 구성원이다. 파클리탁셀은 미국에서 불응성 난소암의 치료에서의 임상 용도 (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intem. Med., 111:273, 1989), 및 유방암의 치료 (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991)에 대해 승인되었다. 피부에서의 신생물 (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) 및 두경부 암종 (Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990)의 치료를 위한 잠재적 후보물질이다. 화합물은 또한 다낭성 신장 질환 (Woo et al., Nature, 368:750, 1994), 폐암 및 말라리아의 치료에 대해 잠재력을 나타낸다. 파클리탁셀을 사용하는 환자의 치료는 역치 농도 (50nM) 초과와 투여 지속기간과 관련된 골수 억제 (다중 세포 계통, 문헌 [Ignoff, R.J. et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998])를 유발한다 (Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

[0723] 5β-20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트와의 (2R,3S)-N-카르복시-3-페닐이소세린,N-tert-부틸 에스테르, 13-에스테르, 3수화물인 도세탁셀은, 주사액으로서 탁소테레 (TAXOTERE)®로서 상업적으로 입수가능하다. 도세탁셀은 유방암의 치료에 대해 지시된다. 도세탁셀은 유럽 주목의 침엽으로부터 추출된 천연 전구체인 10-테아세틸-바카틴 III을 사용하여 제조된 파클리탁셀 q.v.의 반합성 유도체이다.

[0724] 빈카 알칼로이드는 페리윙클 식물 유래의 기 특이적 항신생물제이다. 빈카 알칼로이드는 튜불린에 특이적으로 결합함으로써 세포 주기의 M 기 (유사분열)에서 작용한다. 따라서, 결합된 튜불린 분자는 미세관으로 중합될 수 없다. 유사분열은 중기에서 정지되면서 세포 사멸이 이어지는 것으로 여겨진다. 빈카 알칼로이드의 예는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0725] 빈카류코블라스틴 술페이트인 빈블라스틴은, 주사액으로서의 벨반(VELBAN)®으로서 상업적으로 입수가능하다. 다양한 고형 종양의 2차 요법으로서 지시되는 것이 가능하기는 하지만, 이는 주로 고환암, 및 호지킨병을 포함한 림프종; 및 림프구성 및 조직구성 림프종의 치료 시에 지시된다. 골수억제는 빈블라스틴의 용량 제한 부작용이다.

[0726] 빈카류코블라스틴, 22-옥소-, 술페이트인 빈크리스틴은, 주사액으로서 온코빈(ONCOVIN)®으로서 상업적으로 입수가능하다. 빈크리스틴은 급성 백혈병의 치료에 대해 지시되며, 호지킨 및 비-호지킨 악성 림프종을 위한 치료 요법에서의 용도가 밝혀졌다. 탈모증 및 신경계 효과가 빈크리스틴의 가장 흔한 부작용이고, 더 적은 정도로 골수억제 및 위장 점막염 영향이 발생한다.

[0727] 비노렐빈 타르트레이트의 주사액 (나벨빈(NAVELBINE)®)으로서 상업적으로 입수가능한, 3',4'-디데히드로-4'-데옥시-C'-노르빈카류코블라스틴 [R-(R\*,R\*)-2,3-디히드록시부탄디오에이트 (1:2)(염)]인 비노렐빈은, 반합성 빈카 알칼로이드이다. 비노렐빈은 다양한 고형 종양, 특히 비소세포 폐암, 진행성 유방암, 및 호르몬 불응성 전립선암의 치료 시에, 단일 작용제로서 사용하거나 또는 다른 화학요법제, 예컨대 시스플라틴과 조합하여 사용하도록 지시된다. 골수억제는 비노렐빈의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

[0728] 백금 배위 착물은 DNA로 상호작용하는 비-기 특이적 항암제이다. 백금 착물은 종양 세포에 들어가고, 아쿠아화를 겪어서, 종양에 대한 유해한 생물학적 영향을 유발하는 DNA와의 가닥내 및 가닥간 가교를 형성한다. 백금 배위 착물의 예는 옥살리플라틴, 시스플라틴 및 카르보플라틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0729] 시스-디아민디클로로백금인 시스플라틴은, 주사액으로서 플라티놀(PLATINOL)®로서 상업적으로 입수가능하다. 시스플라틴은 주로 전이성 고환암 및 난소암 및 진행성 방광암의 치료에 대해 지시된다.

[0730] 백금, 디암민 [1,1-시클로부탄-디카르복실레이트(2-)-0,0']인 카르보플라틴은, 주사액으로서 파라플라틴 (PARAPLATIN)®으로서 상업적으로 입수가능하다. 카르보플라틴은 주로 진행성 난소 암종의 1차 및 2차 치료 시에 지시된다.

[0731] 알킬화제는 비-기 특이적 항암제이면서 강한 친전자체이다. 전형적으로, 알킬화제는 알킬화에 의해, DNA 분자의 친핵성 모이어티 예컨대 포스페이트, 아미노, 술프히드릴, 히드록시, 카르복실, 및 이미다졸 기를 통해 DNA와의 공유 연결을 형성한다. 이러한 알킬화는 핵산 기능을 방해하여 세포 사멸로 이어진다. 알킬화제의 예는 질소 머스타드 예컨대 시클로포스파미드, 멜팔란, 및 클로람부실; 알킬 술포네이트 예컨대 부술판; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴; 및 트리아젠 예컨대 다카르바진을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0732] 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라히드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 1수화물인 시클로포스파미드는,

정제 및 주사액으로서 시톡산(CYTOXAN)®으로서 상업적으로 입수가 가능하다. 시클로포스파미드는 악성 림프종, 다발성 골수종, 및 백혈병의 치료 시에, 단일 작용제로서 사용하거나 또는 다른 화학요법제와 조합하여 사용하도록 지시된다.

- [0733] 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]-L-페닐알라닌인 멜팔란은, 정제 및 주사액으로서 알케란(ALKERAN)®으로서 상업적으로 입수가 가능하다. 멜팔란은 다발성 골수종 및 절제불가능한 난소의 상피 암종의 완화적 치료에 대해 지시된다. 골수 억제제는 멜팔란의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0734] 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]벤젠부탄산인 클로람부실은, 류케란(LEUKERAN)® 정제로서 상업적으로 입수가 가능하다. 클로람부실은 만성 림프 백혈병, 및 악성 림프종 예컨대 림프육종, 거대 여포성 림프종, 및 호지킨병의 완화적 치료에 대해 지시된다.
- [0735] 1,4-부탄디올 디메탄술폰네이트인 부솔판은, 밀레란(MYLERAN)® 정제로서 상업적으로 입수가 가능하다. 부솔판은 만성 골수 백혈병의 완화적 치료에 대해 지시된다.
- [0736] 1,3-[비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아인 카르무스틴은, 동결건조된 물질의 단일 바이알로서 비크뉴(BiCNU)®로서 상업적으로 입수가 가능하다. 카르무스틴은 뇌 종양, 다발성 골수종, 호지킨병, 및 비-호지킨 림프종의 완화적 치료에 대해 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 조합되어 지시된다.
- [0737] 5-(3,3-디메틸-1-트리아제노)-이미다졸-4-카르복사미드인 다카르바진은, 물질의 단일 바이알로서 DTIC-돔(DTIC-Dome)®으로서 상업적으로 입수가 가능하다. 다카르바진은 전이성 악성 흑색종의 치료에 대해 지시되고, 호지킨병의 2차 치료에 대해 다른 작용제와 조합하여 사용하도록 지시된다.
- [0738] 항생 항신생물제는 DNA와 결합하거나 그에 삽입되는 비-기 특이적 작용제이다. 전형적으로, 이러한 작용은 안정한 DNA 복합체 또는 가닥 파괴를 유발하며, 이는 핵산의 통상의 기능을 방해하여 세포 사멸로 이어진다. 항생 항신생물제의 예는 악티노마이신 예컨대 닥티노마이신, 안트라시클린 예컨대 다우노루비신 및 독소루비신; 및 블레오마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0739] 악티노마이신 D로도 공지된 닥티노마이신은, 주사가 가능한 형태로 코스메겐(COSMEGEN)®으로서 상업적으로 입수가 가능하다. 닥티노마이신은 윌름스 종양 및 횡문근육종의 치료에 대해 지시된다.
- [0740] (8S-시스)-8-아세틸-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- $\alpha$ -L-릭소-헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드인 다우노루비신은, 리포솜 주사가 가능한 형태로서 다우녹솜(DAUNOXOME)®으로서, 또는 주사가 가능한 형태로서 세루비딘(CERUBIDINE)®으로서 상업적으로 입수가 가능하다. 다우노루비신은 급성 비립프구성 백혈병 및 및 진행성 HIV 연관 카포시 육종의 치료 시에 완화 유도에 대해 지시된다.
- [0741] (8S, 10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- $\alpha$ -L-릭소-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜로일, 7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드인 독소루비신은, 주사가 가능한 형태로서 루벡스(RUBEX)® 또는 아드리아마이신(ADRIAMYCIN) RDF®로서 상업적으로 입수가 가능하다. 독소루비신은 주로 급성 림프모구성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병의 치료에 대해 지시될 뿐만 아니라, 일부 고형 종양 및 림프종의 치료에 유용한 성분이다.
- [0742] 스트렙토미세스 베르티실루스(*Streptomyces verticillus*)의 균주로부터 단리된 세포독성 당펩티드 항생제의 혼합물인 블레오마이신은, 블레녹산(BLENOXANE)®으로서 상업적으로 입수가 가능하다. 블레오마이신은 편평 세포 암종, 림프종, 및 고환 암종의 완화적 치료에 대해 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 조합되어 지시된다.
- [0743] 토포이소머라제 II 억제제는 에피포도필로톡신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 에피포도필로톡신은 맨드레이크 식물 유래의 기 특이적 항신생물제이다. 에피포도필로톡신은 전형적으로, 토포이소머라제 II 및 DNA와 함께 3원 복합체를 형성하여 DNA 가닥 파괴를 유발함으로써 세포 주기의 S 및 G<sub>2</sub> 기에 있는 세포에 영향을 미친다. 가닥 파괴가 축적되고, 세포 사멸이 이어진다. 에피포도필로톡신의 예는 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0744] 4'-데메틸-에피포도필로톡신 9[4,6-O-(R)-에틸리덴- $\beta$ -D-글루코피라노시드]인 에토포시드는, 주사액 또는 캡슐로서 베페시드(VePESID)®로서 상업적으로 입수가 가능하며, 통상적으로 VP-16으로서 공지되어 있다. 에토포시드는 고환암 및 비소세포 폐암의 치료 시에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다.
- [0745] 4'-데메틸-에피포도필로톡신 9[4,6-O-(R)-테닐리덴- $\beta$ -D-글루코피라노시드]인 테니포시드는, 주사액으로서 부문

(VUMON)®으로서 상업적으로 입수가 가능하며, 통상적으로 VM-26으로서 공지되어 있다. 테니포시드는 소아 급성 백혈병의 치료 시에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다.

- [0746] 항대사물 신생물제는, DNA 합성을 억제하거나 또는 퓨린 또는 피리미딘 염기 합성을 억제하여 DNA 합성을 제한함으로써 세포 주기의 S 기 (DNA 합성)에서 작용하는 기 특이적 항신생물제이다. 결과적으로, S 기가 진행되지 않고, 세포 사멸이 이어진다. 항대사물 항신생물제의 예는 플루오로우라실, 메토틱세이트, 시타라빈, 메르캅토피린, 티오구아닌, 및 겐시타빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0747] 5-플루오로-2,4-(1H,3H) 피리미딘디온인 5-플루오로우라실은, 플루오로우라실로서 상업적으로 입수가 가능하다. 5-플루오로우라실의 투여는 티미딜레이트 합성의 억제로 이어지며, 또한 RNA 및 DNA 둘 다에 혼입된다. 그 결과는 전형적으로 세포 사멸이다. 5-플루오로우라실은 유방, 결장, 직장, 위 및 췌장의 암종의 치료 시에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 다른 플루오로피리미딘 유사체는 5-플루오로 데옥시우리딘 (플록수리딘) 및 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트를 포함한다.
- [0748] 4-아미노-1-β-D-아라비노푸라노실-2 (1H)-피리미딘인 시타라빈은, 시토사르-U(CYTOSAR-U)®로서 상업적으로 입수가 가능하며, 통상적으로 Ara-C로서 공지되어 있다. 시타라빈은 성장 중인 DNA 쇄의 시타라빈의 말단 혼입에 의해 DNA 쇄 신장을 억제함으로써 S-기에서 세포 기 특이성을 나타내는 것으로 여겨진다. 시타라빈은 급성 백혈병의 치료 시에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 다른 시티딘 유사체는 5-아자시티딘 및 2',2'-디플루오로데옥시시티딘 (겐시타빈)을 포함한다.
- [0749] 1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온 1수화물인 메르캅토피린은, 퓨린톨(PURINETHOL)®로서 상업적으로 입수가 가능하다. 메르캅토피린은 아직 상세불명의 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S-기에서 세포 기 특이성을 나타낸다. 메르캅토피린은 급성 백혈병의 치료 시에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 유용한 메르캅토피린 유사체는 아자티오프린이다.
- [0750] 2-아미노-1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온인 티오구아닌은, 타블로이드(TABLOID)®로서 상업적으로 입수가 가능하다. 티오구아닌은 아직 상세불명의 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S-기에서 세포 기 특이성을 나타낸다. 티오구아닌은 급성 백혈병의 치료 시에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 다른 퓨린 유사체는 펜토스타틴, 에리트로히드록시노닐아데닌 (EHNA), 플루다라빈 포스페이트, 및 클라드리빈을 포함한다.
- [0751] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 모노히드로클로라이드 (β-이성질체)인 겐시타빈은, 겐자르(GEMZAR)®로서 상업적으로 입수가 가능하다. 겐시타빈은 S-기에서 및 G1/S 경계를 통한 세포의 진행을 차단함으로써 세포 기 특이성을 나타낸다. 겐시타빈은 국부 진행성 비소세포 폐암의 치료 시에 시스플라틴과 조합되어 지시되고, 국부 진행성 췌장암의 치료 시에 단독으로 지시된다.
- [0752] N-[4[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노]벤조일]-L-글루탐산인 메토틱세이트는, 메토틱세이트 소듐으로서 상업적으로 입수가 가능하다. 메토틱세이트는 퓨린 뉴클레오티드 및 티미딜레이트의 합성에 필요한 디히드로폴산 리덕타제의 억제를 통해 DNA 합성, 복구 및/또는 복제를 억제함으로써 S-기에서 특이적으로 세포 기 효과를 나타낸다. 메토틱세이트는 용모막암종, 수막 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 유방, 두부, 경부, 난소 및 방광의 암종의 치료 시에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다.
- [0753] 캄프토테신 및 캄프토테신 유도체를 포함한 캄프토테신은, 토포이소머라제 I 억제제로서 입수가 가능하거나 또는 개발 중이다. 캄프토테신 세포독성 활성은 그의 토포이소머라제 I 억제 활성과 관련된 것으로 여겨진다. 캄프토테신의 예는 이리노테칸, 토포테칸, 및 하기 기재된 7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 광학적 형태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0754] (4S)-4,11-디에틸-4-히드록시-9-[(4-피페리디노피페리디노)카르보닐옥시]-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 히드로클로라이드인 이리노테칸 HCl은, 주사액 캄프토사르(CAMPTOSAR)®로서 상업적으로 입수가 가능하다. 이리노테칸은 그의 활성 대사물 SN-38과 함께 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 결합하는 캄프토테신의 유도체이다. 세포독성은 토포이소머라제 I : DNA : 이리노테칸 또는 SN-38 3원 복합체와 복제 효소의 상호작용에 의해 유발된 복구불가능한 이중 가닥 파괴의 결과로서 발생하는 것으로 여겨진다. 이리노테칸은 결장 또는 직장의 전이성 암의 치료에 대해 지시된다.
- [0755] (S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디히드록시-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-(4H,12H)-디온 모노히드로클로라이드인 토포테칸 HCl은, 주사액 하이캄틴(HYCAMTIN)®으로서 상업적으로 입수가 가능하다. 토포테칸은, 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 결합하고, DNA 분자의 비틀림 변형에 반응하여 토포이

소머라제 I에 의해 유발된 단일 가닥 파괴의 재라이게이션을 방지하는 캄프토테신의 유도체이다. 토포테칸은 난소암 및 소세포 폐암의 전이성 암종의 2차 치료에 대해 지시된다.

- [0756] 호르몬 및 호르몬 유사체는 호르몬(들)과 암의 성장 및/또는 성장 결여 사이의 관계가 있는 암을 치료하는데 유용한 화합물이다. 암 치료에 유용한 호르몬 및 호르몬 유사체의 예는 악성 림프종 및 소아 급성 백혈병의 치료에 유용할 수 있는 아드레노코르티코스테로이드 예컨대 프레드니손 및 프레드니솔론; 부신피질 암종 및 에스트로겐 수용체 함유 호르몬 의존성 유방 암종의 치료에 유용한 아미노글루테티미드 및 다른 아로마타제 억제제 예컨대 아나스트로졸, 레트로졸, 보로졸, 및 엑세메스탄; 호르몬 의존성 유방암 및 자궁내막 암종의 치료에 유용한 프로게스틴 예컨대 메게스트롤 아세테이트; 전립선 암종 및 양성 전립선 비대체의 치료에 유용한 에스트로겐, 및 항에스트로겐 예컨대 풀베스트란트, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 시프로테론 아세테이트 및 5 $\alpha$ -리덕타제 예컨대 피나스테리드 및 두타스테리드; 호르몬 의존성 유방 암종 및 다른 감수성 암의 치료에 유용한 항에스트로겐 예컨대 타목시펜, 토레미펜, 탈록시펜, 드물록시펜, 아이오독시펜, 뿐만 아니라 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM) 예컨대 미국 특허 번호 5,681,835, 5,877,219, 및 6,207,716에 기재된 것들; 및 전립선 암종의 치료를 위해 황체형성 호르몬 (LH) 및/또는 여포 자극 호르몬 (FSH)의 방출을 자극하는 고키나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 및 그의 유사체, 예를 들어 LHRH 효능제 및 길항제 예컨대 고세렐린 아세테이트 및 류프롤리드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0757] 신호 전달 경로 억제제는 세포내 변화를 유발하는 화학적 과정을 차단 또는 억제제이다. 본원에 사용된 이러한 변화는 세포 증식 또는 분화이다. 본 발명에 유용한 신호 전달 억제제는, 수용체 티로신 키나제, 비-수용체 티로신 키나제, SH2/SH3 도메인 차단제, 세린/트레오닌 키나제, 포스포티딜 이노시톨-3 키나제, 미오-이노시톨 신호전달, 및 Ras 종양유전자의 억제제를 포함한다.
- [0758] 여러 단백질 티로신 키나제가 세포 성장의 조절에 관여하는 다양한 단백질 내의 특정한 티로실 잔기의 인산화를 촉매한다. 이러한 단백질 티로신 키나제는 수용체 또는 비-수용체 키나제로서 광범위하게 분류될 수 있다.
- [0759] 수용체 티로신 키나제는, 세포의 리간드 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 티로신 키나제 도메인을 갖는 막횡단 단백질이다. 수용체 티로신 키나제는 세포 성장의 조절에 관여하며, 일반적으로 성장 인자 수용체로 명명된다. 예를 들어 과다발현 또는 돌연변이에 의한, 이들 키나제 중 다수의 부적절하거나 비제어된 활성화, 즉 이상 키나제 성장 인자 수용체 활성화는 비제어된 세포 성장을 유발하는 것으로 제시되었다. 따라서, 이러한 키나제의 이상 활성화는 악성 조직 성장과 연관되었다. 따라서, 이러한 키나제의 억제제는 암 치료 방법을 제공할 수 있다. 성장 인자 수용체는, 예를 들어 표피 성장 인자 수용체 (EGFr), 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFr), 이뮤노글로불린-유사 및 표피 성장 인자 상동성 도메인을 갖는 티로신 키나제 (TIE-2), 인슐린 성장 인자-I (IGFI) 수용체, 대식세포 콜로니 자극 인자 (cfms), BTK, ckit, cmet, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체, Trk 수용체 (TrkA, TrkB, 및 TrkC), 에프린 (eph) 수용체, 및 RET 원종양유전자를 포함한다. 여러 성장 수용체 억제제가 개발 중이며, 리간드 길항제, 항체, 티로신 키나제 억제제 및 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 성장 인자 수용체 및 성장 인자 수용체 기능을 억제하는 작용제는, 예를 들어 문헌 [Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al. DDT Vol 2, No. 2 February 1997; 및 Lofts, F. J. et al., "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London]에 기재되어 있다.
- [0760] 성장 인자 수용체 키나제가 아닌 티로신 키나제는, 비-수용체 티로신 키나제로 명명된다. 항암 약물의 표적 또는 잠재적 표적인 본 발명에 유용한 비-수용체 티로신 키나제는, cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (Focal adhesion 키나제), 브루톤 티로신 키나제, 및 Bcr-Abl을 포함한다. 이러한 비-수용체 키나제 및 비-수용체 티로신 키나제 기능을 억제하는 작용제는 문헌 [Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; 및 Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404]에 기재되어 있다.
- [0761] SH2/SH3 도메인 차단제는 PI3-K p85 서브유닛, Src 패밀리 키나제, 어댑터 분자 (Shc, Crk, Nck, Grb2) 및 Ras-GAP를 포함한 다양한 효소 또는 어댑터 단백질 내의 SH2 또는 SH3 도메인 결합을 방해하는 작용제이다. 항암 약물의 표적으로서의 SH2/SH3 도메인은 문헌 [Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32]에 논의되어 있다.
- [0762] Raf 키나제 (rafk), 미토젠 또는 세포의 조절 키나제 (MEK), 및 세포의 조절 키나제 (ERK)의 차단제; 및 PKC (알파, 베타, 감마, 엡실론, 뮤, 람다, 이오타, 제타)의 차단제를 포함한 단백질 키나제 C 패밀리 구성원 차단

제를 포함하는, MAP 키나제 캐스케이드 차단제를 포함한 세린/트레오닌 키나제의 억제제. IκB 키나제 패밀리 (IKKα, IKKβ), PKB 패밀리 키나제, akt 키나제 패밀리 구성원, 및 TGF 베타 수용체 키나제. 이러한 세린/트레오닌 키나제 및 그의 억제제는 문헌 [Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; 미국 특허 번호 6,268,391; 및 Martinez-Iacaci, L., et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52]에 기재되어 있다.

[0763] PI3-키나제, ATM, DNA-PK, 및 Ku의 차단제를 포함한 포스포티딜 이노시톨-3 키나제 패밀리 구성원의 억제제가 본 발명에 또한 유용하다. 이러한 키나제는 문헌 [Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; 및 Zhong, H. et al., *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545]에 논의되어 있다.

[0764] 미오-이노시톨 신호전달 억제제 예컨대 포스포리파제 C 차단제 및 미오이노시톨 유사체가 본 발명에 또한 유용하다. 이러한 신호 억제제는 문헌 [Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London]에 기재되어 있다.

[0765] 신호 전달 경로 억제제의 또 다른 군은 Ras 종양유전자의 억제제이다. 이러한 억제제는 파르네실트랜스퍼라제, 게라닐-게라닐 트랜스퍼라제, 및 CAAX 프로테아제의 억제제 뿐만 아니라 안티센스 올리고뉴클레오티드, 리보자임 및 번역요법을 포함한다. 이러한 억제제는 야생형 돌연변이체 ras를 함유하는 세포에서 ras 활성화를 차단하여, 항증식제로서 작용하는 것으로 제시되었다. Ras 종양유전자 억제제는 문헌 [Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; 및 *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30]에 논의되어 있다.

[0766] 상기와 같이, 수용체 키나제 리간드 결합에 대한 항체 길항제는 또한 신호 전달 억제제로서 기능할 수 있다. 이러한 신호 전달 경로 억제제의 군은 수용체 티로신 키나제의 세포의 리간드 결합 도메인에 대한 인간화 항체의 사용을 포함한다. 예를 들어 임클론(Imclone) C225 EGFR 특이적 항체 (문헌 [Green, M.C. et al., *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286] 참조); 헤르셉틴(Herceptin)® erbB2 항체 (문헌 [Tyrosine Kinase Signaling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183] 참조); 및 2CB VEGFR2 특이적 항체 (문헌 [Brekken, R.A. et al., *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124] 참조).

[0767] 비-수용체 MEK 혈관신생 억제제를 포함한 항혈관신생 치료제가 또한 유용할 수 있다. 항혈관신생제 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 항혈관신생제 (예를 들어 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맵 [아바스틴(Avastin)™], 및 다른 메카니즘에 의해 작용하는 화합물 (예를 들어 리노미드, 인테그린 αvβ3 기능의 억제제, 엔도스타틴 및 안지오스타틴).

[0768] 면역치료 요법에 사용되는 작용제가 또한 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물과 조합 시에 유용할 수 있다. 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체의 및 생체내 접근법, 예컨대 시토카인 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자로의 형질감염, T-세포 에너지를 감소시키는 접근법, 형질감염된 면역 세포 예컨대 시토카인-형질감염된 수지상 세포를 사용하는 접근법, 시토카인-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법, 및 항-이디오타입 항체를 사용하는 접근법을 포함한 면역요법 접근법.

[0769] 아폽토시스촉진 요법에 사용되는 치료제 (예를 들어, bc1-2 안티센스 올리고뉴클레오티드)가 또한 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다.

[0770] 세포 주기 신호전달 억제제는 세포 주기의 제어에 관여하는 분자를 억제한다. 시클린 의존성 키나제 (CDK)로 칭하는 단백질 키나제의 패밀리, 및 그와, 시클린으로 명명된 단백질의 패밀리와 상호작용은 진핵 세포 주기를 통한 진행을 제어한다. 상이한 시클린/CDK 착물의 배위 활성화 및 불활성화는 세포 주기를 통한 정상적인 진행을 위해 필요하다. 여러 세포 주기 신호전달 억제제가 개발 중이다. 예를 들어, CDK2, CDK4 및 CDK6을 포함한 시클린 의존성 키나제, 및 그에 대한 억제제는, 예를 들어 문헌 [Rosania et al., *Exp. Opin. Ther.*

Patents (2000) 10(2):215-230]에 기재되어 있다.

- [0771] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 및 항미세관제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사물, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 MEK 혈관신생 억제제, 면역요법제, 아포토시스촉진제, 및 세포 주기 신호전달 억제제로부터 선택된 적어도 1종의 항신생물제를 포함한다.
- [0772] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 및 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드로부터 선택된 항미세관제인 적어도 1종의 항신생물제를 포함한다.
- [0773] 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 디테르페노이드이다. 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 빈카 알칼로이드이다.
- [0774] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 및 백금 배위 착물인 적어도 1종의 항신생물제를 포함한다.
- [0775] 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 파클리탁셀, 카르보플라틴, 또는 비노렐빈이다. 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 카르보플라틴이다. 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 비노렐빈이다. 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 파클리탁셀이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염, 및 신호 전달 경로 억제제인 적어도 1종의 항신생물제를 포함한다.
- [0776] 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 성장 인자 수용체 키나제 VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFR, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC, 또는 c-fms의 억제제이다. 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 세린/트레오닌 키나제 rafk, akt, 또는 PKC-제타의 억제제이다. 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 키나제의 src 패밀리로부터 선택된 비-수용체 티로신 키나제의 억제제이다. 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 c-src의 억제제이다. 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 파르네실 트랜스퍼라제 및 게라닐 게라닐 트랜스퍼라제의 억제제로부터 선택된, Ras 종양유전자의 억제제이다. 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 PI3K로 이루어진 군으로부터 선택된 세린/트레오닌 키나제의 억제제이다.
- [0777] 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 이중 EGFR/erbB2 억제제, 예를 들어 N-{3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐}-6-[5-({[2-(메탄술포닐)에틸]아미노}메틸)-2-푸릴]-4-퀴나졸린아민이다.
- [0778] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염, 및 세포 주기 신호전달 억제제인 적어도 1종의 항신생물제를 포함한다. 추가 실시양태에서, 세포 주기 신호전달 억제제는 CDK2, CDK4 또는 CDK6의 억제제이다.
- [0779] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물과 조합 또는 공-투여하여 사용하기 위한 다른 치료제 (예를 들어, 항신생물제)의 추가의 예는 면역-조정제이다.
- [0780] 본원에 사용된 "면역-조정제"는 면역계에 영향을 미치는 모노클로날 항체를 포함한 임의의 물질을 지칭한다. 면역-조정제는 암의 치료를 위한 항신생물제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 면역-조정제는 항-CTLA-4 항체 예컨대 이필리무맙 (예르보이(YERVOY)) 및 항-PD-1 항체 (옵디보(Opdivo)/니볼루맙 및 키트루다(Keytruda)/팸브롤리주맙)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 면역-조정제는 ICOS 항체, OX-40 항체, PD-L1 항체, LAG3 항체, TIM-3 항체, 41BB 항체 및 GITR 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0781] 본 발명의 화합물과 조합 또는 공-투여하여 사용하기 위한 다른 치료제 (항신생물제)의 추가의 예는 항-PD-L1 작용제이다. 항-PD-L1 항체 및 그의 제조 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 이러한 PD-L1에 대한 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날, 및/또는 재조합 및/또는 인간화 항체일 수 있다. 예시적인 PD-L1 항체는 미국 특허 번호 8,217,149, 8,383,796, 8,552,154, 9,212,224, 및 8,779,108, 및 미국 특허 출원 공개 번호 20110280877, 2014/0341902 및 20130045201에 개시되어 있다. 추가의 예시적인 PD-L1 (CD274 또는 B7-H1로도 지칭됨)에 대한 항체 및 사용 방법은 미국 특허 번호 7,943,743, 8,168,179; 및 7,595,048 W02014055897, W02016007235 및 미국 특허 출원 공개 번호 20130034559, 20130034559 및 20150274835에 개시되어 있다. PD-L1 항체는 암의 치료를 위한 면역-조정 작용제 또는 면역-조정제로서 개발 중이다.
- [0782] 한 실시양태에서, PD-L1에 대한 항체는 미국 특허 번호 8,217,149에 개시된 항체이다. 또 다른 실시양태에서,

항-PD-L1 항체는 미국 특허 번호 8,217,149에 개시된 항체의 CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1에 대한 항체는 미국 특허 번호 8,779,108에 개시된 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 미국 출원 번호 8,779,108에 개시된 항체의 CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1에 대한 항체는 미국 특허 출원 공개 번호 20130045201에 개시된 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 미국 특허 출원 공개 번호 20130045201에 개시된 항체의 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 WO 2007/005874에 기재된 BMS-936559 (MDX-1105)이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MPDL3280A (RG7446)이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 WO 2011/066389 및 US 2013/034559에 기재된 항-PD-L1 모노클로날 항체인 MEDI4736이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는, 특정한 유형의 유방암에 대해 2016년 5월에 미국에서 승인된 항-PDL1 암 면역요법인 테센트릭(TECENTRIQ)<sup>TM</sup> (아테졸리주맙)이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 WO 2010/077634 및 미국 특허 번호 8,217,149에 기재된 항-PD-L1인 YW243.55.S70이다. 본 발명의 방법에 유용한 항-PD-L1 항체의 예, 및 그의 제조 방법은 PCT 특허 출원 WO 2010/077634, WO 2007/005874, WO 2011/066389, 미국 특허 번호 8,217,149, 및 US 2013/034559에 기재되어 있다.

[0783] 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에 유용한, 인간 PD-L1에 결합하는 mAb의 다른 예는 WO2013/019906, WO2010/077634 A1 및 US8383796에 기재되어 있다. 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 구체적 항-인간 PD-L1 mAb는 MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C를 포함한다.

[0784] 본 발명의 화합물과 조합 또는 공-투여하여 사용하기 위한 다른 치료제 (항신생물제)의 추가의 예는 PD-1 길항제이다.

[0785] "PD-1 길항제"는 암 세포 상에서 발현되는 PD-L1이 면역 세포 (T 세포, B 세포 또는 NKT 세포) 상에서 발현되는 PD-1에 결합하는 것을 차단하고, 바람직하게는 또한 암 세포 상에서 발현되는 PD-L2가 면역-세포 발현 PD-1에 결합하는 것을 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미한다. PD-1 및 그의 리간드에 대한 대안적 명칭 또는 동의어는, PD-1의 경우 PDCD1, PD1, CD279 및 SLEB2; PD-L1의 경우 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 및 B7-H; 및 PD-L2의 경우 PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc 및 CD273을 포함한다. 인간 개체를 치료하고자 하는 본 발명의 측면 또는 실시양태 중 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-L1이 인간 PD-1에 결합하는 것을 차단하고, 바람직하게는 인간 PD-L1 및 PD-L2 둘 다가 인간 PD-1에 결합하는 것을 차단한다. 인간 PD-1 아미노산 서열은 NCBI 로커스 번호 NP\_005009에서 찾아볼 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 각각 NCBI 로커스 번호 NP\_054862 및 NP\_079515에서 찾아볼 수 있다.

[0786] 본 발명의 측면 중 임의의 것에 유용한 PD-1 길항제는, PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 (mAb) 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 상기 mAb는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있으며, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직한 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0787] 본 발명의 다양한 측면 및 실시양태에 유용한 인간 PD-1에 결합하는 mAb의 예는 US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875, 및 US2011/0271358에 기재되어 있다.

[0788] 본 발명의 측면 및 실시양태 중 임의의 것에서 PD-1 길항제로서 유용한 구체적 항-인간 PD-1 mAb는 문헌 [WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)]에 기재된 구조를 가지며 도 6에 제시된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간화 IgG4 mAb인 MK-3475; 문헌 [WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)]에 기재된 구조를 가지며 도 7에 제시된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 human IgG4 mAb인 니볼루맙; WO2008/156712에 기재된 인간화 항체 h409A11, h409A16 및 h409A17, 및 메드이문 (Medimmune)에 의해 개발 중인 AMP-514를 포함한다.

[0789] 본 발명의 측면 및 실시양태 중 임의의 것에 유용한 다른 PD-1 길항제는 PD-1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 이뮤노어드헤신, 예를 들어 불변 영역 예컨대 이뮤노글로불린 분자의 Fc 영역에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 함유하는 융합 단백질을 포함한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 면역부착 분자의 예는 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기재되어 있다. 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 구체적 융합 단백질은, PD-L2-FC 융합 단백질이며 인간 PD-1에 결합하는 AMP-224 (B7-DCIg로도 공지됨)를 포함한다.

- [0790] 키트루다/펙브롤리주맵은 머크(Merck)에 의해 폐암의 치료를 위해 시판되는 항-PD-1 항체이다. 펙브롤리주맵의 아미노산 서열 및 사용 방법은 미국 특허 번호 8,168,757에 개시되어 있다.
- [0791] 옵디보/니볼루맵은 면역강화 활성을 갖는 음성 면역조절 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램화된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1/PCD-1)에 대해 지시되는, 브리스틀 마이어스 스콧(Bristol Myers Squibb)에 의해 시판되는 완전 인간 모노클로날 항체이다. 니볼루맵은 그의 리간드 PD-L1 및 PD-L2에 의해 Ig 슈퍼패밀리 막형 단 단백질인 PD-1에 결합하고, 그의 활성화를 차단하여, T-세포의 활성화 및 암 세포 또는 병원체에 대한 세포-매개 면역 반응을 유발한다. 활성화된 PD-1은 PI3K/Akt 경로 활성화의 억제를 통해 T-세포 활성화 및 이펙터 기능을 음성으로 조절한다. 니볼루맵에 대한 다른 명칭은 BMS-936558, MDX-1106, 및 ONO-4538을 포함한다. 니볼루맵에 대한 아미노산 서열 및 사용 및 제조 방법은 미국 특허 번호 US 8,008,449에 개시되어 있다.
- [0792] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물과 조합 또는 공-투여하여 사용하기 위한 다른 치료제 (항신생물제)의 추가의 예는 ICOS에 대한 항체이다.
- [0793] ICOS는 CD28/CTLA-4-Ig 슈퍼패밀리와 구조적 및 기능적 관계를 갖는 공동-자극 T 세포 수용체이다 (Hutloff, et al., "ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28", Nature, 397: 263-266 (1999)). ICOS의 활성화는 ICOS-L (B7RP-1/B7-H2)에 의한 결합을 통해 발생한다. B7-1 또는 B7-2 (CD28 및 CTLA4에 대한) 중 어떠한 것도 ICOS에 결합하지 않거나 또는 이를 활성화시키지 않는다. 그러나, ICOS-L은 CD28 및 CTLA-4 둘 다에 약하게 결합하는 것으로 제시된 바 있다 (Yao S et al., "B7-H2 is a costimulatory ligand for CD28 in human", Immunity, 34(5): 729-40 (2011)). ICOS의 발현은 T 세포에 제한되는 것으로 보인다. ICOS 발현 수준은 상이한 T 세포 하위세트 간에 및 T 세포 활성화 상태에 따라 달라진다. ICOS 발현은 휴지기 TH17, T 여포성 헬퍼 (TFH) 및 조절 T (Treg) 세포 상에서 제시되었지만; CD28과는 달리, 이는 나이브 T<sub>H</sub>1 및 T<sub>H</sub>2 이펙터 T 세포 집단 상에서는 고도로 발현되지 않는다 (Paulos CM et al., "The inducible costimulator (ICOS) is critical for the development of human Th17 cells", Sci Transl Med, 2(55): 55ra78 (2010)). ICOS 발현은 TCR 결속을 통한 활성화 후 CD4+ 및 CD8+ 이펙터 T 세포 상에서 고도로 유도된다 (Wakamatsu E, et al., "Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells", Proc Natl Acad Sci USA, 110(3): 1023-8 (2013)).
- [0794] 효능제 활성을 갖는 인간 ICOS에 대한 무린 항체의 CDR은 PCT/EP2012/055735 (WO 2012/131004)에 제시되어 있다. ICOS에 대한 항체는 또한 WO 2008/137915, WO 2010/056804, EP 1374902, EP1374901, 및 EP1125585에 개시되어 있다.
- [0795] ICOS에 대한 효능제 항체 또는 ICOS 결합 단백질은 WO2012/13004, WO 2014/033327, WO2016/120789, US20160215059, 및 US20160304610에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, ICOS에 대한 길항제 항체는, 서열식별 번호(SEQ ID NO): 1에 제시된 바와 같은 CDRH1; 서열식별번호: 2에 제시된 바와 같은 CDRH2; 서열식별번호: 3에 제시된 바와 같은 CDRH3; 서열식별번호: 4에 제시된 바와 같은 CDRL1; 서열식별번호: 5에 제시된 바와 같은 CDRL2, 및/또는 서열식별번호: 6에 제시된 바와 같은 CDRL3 중 1종 이상, 또는 각각의 CDR의 직접 등가물을 포함하는 ICOS 결합 단백질 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하며, 여기서 직접 등가물은 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO2016/120789에 개시된 바와 같이 상기 CDR 내에 2개 이하의 아미노산 치환을 갖는다. 한 실시양태에서, ICOS 결합 단백질 또는 그의 항원 결합 부분은 WO2016/120789에 제시된 바와 같은, 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 V<sub>H</sub> 도메인 및/또는 서열식별번호: 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 V<sub>L</sub> 도메인을 포함하는 ICOS에 대한 길항제 항체이며, 여기서 상기 ICOS 결합 단백질은 인간 ICOS에 특이적으로 결합한다. 한 실시양태에서, ICOS 결합 단백질은 WO2016/120789에 제시된 바와 같은, 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 V<sub>H</sub> 도메인 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 V<sub>L</sub> 도메인을 포함하는 ICOS에 대한 길항제 항체이다.
- [0796] 예르보이 (이필리무맵)는 브리스틀 마이어스 스콧에 의해 시판되는 완전 인간 CTLA-4 항체이다. 이필리무맵의 단백질 구조 및 사용 방법은 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 기재되어 있다.
- [0797] OX40으로도 공지된 CD134는, CD28과는 달리, 휴지기 나이브 T 세포 상에서 구성적으로 발현되지 않는 수용체의 TNFR-슈퍼패밀리의 구성원이다. OX40은 활성화 후 24 내지 72시간 후에 발현되는 2차 공동자극 분자이며; 그의 리간드인 OX40L은 또한 휴지기 항원 제시 세포 상에서는 발현되지 않지만, 그의 활성화 후에는 발현된다. OX40의 발현은 T 세포의 완전 활성화에 대해 의존적이며; CD28 없이는, OX40의 발현이 지연되고, 4배 더 낮은 수준

을 갖는다. OX-40 항체, OX-40 융합 단백질 및 이들의 사용 방법은 미국 특허 번호 US 7,504,101; US 7,758,852; US 7,858,765; US 7,550,140; US 7,960,515; WO2012027328; WO2013028231에 개시되어 있다.

[0798] 한 실시양태에서, OX40 항원 결합 단백질은 국제 출원일 2011년 8월 23일의 WO2012/027328 (PCT/US2011/048752)에 개시된 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 국제 출원일 2011년 8월 23일의 WO2012/027328 (PCT/US2011/048752)에 개시된 항체의 CDR, 또는 개시된 CDR 서열과 90% 동일성을 갖는 CDR을 포함한다. 추가 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 국제 출원일 2011년 8월 23일의 WO2012/027328 (PCT/US2011/048752)에 개시된 항체의 VH, VL 또는 이들 둘 다, 또는 개시된 VH 또는 VL 서열과 90% 동일성을 갖는 VH 또는 VL을 포함한다.

[0799] 또 다른 실시양태에서, OX40 항원 결합 단백질은 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원일 2012년 2월 9일의 WO2013/028231 (PCT/US2012/024570)에 개시되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 국제 출원일 2012년 2월 9일의 WO2013/028231 (PCT/US2012/024570)에 개시된 항체의 CDR, 또는 개시된 CDR 서열과 90% 동일성을 갖는 CDR을 포함한다. 추가 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 국제 출원일 2012년 2월 9일의 WO2013/028231 (PCT/US2012/024570)에 개시된 항체의 VH, VL 또는 이들 둘 다, 또는 개시된 VH 또는 VL 서열과 90% 동일성을 갖는 VH 또는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, OX40 항원 결합 단백질은, WO2013/028231에 제시된 바와 같은 서열식별번호: 10의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 WO2013/028231에 제시된 바와 같은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 OX40에 대한 길항제 항체이다. 한 실시양태에서, OX40 항원 결합 단백질은, WO2013/028231에 제시된 바와 같은 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 WO2013/028231에 제시된 바와 같은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

[0800] 따라서, 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 적어도 1종의 면역-조정제를 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 인간을 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 면역-조정제는 ICOS 길항제 항체, OX-40 항체 또는 PD-1 항체로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 인간을 암을 갖는다. 치료를 필요로 하는 인간의 치료를 위해 적어도 1종의 면역-조정제와 조합된, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염의 용도가 본원에 또한 제공된다.

[0801] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염과 조합 또는 공-투여하여 사용하기 위한 다른 치료제의 추가의 예는 면역자극제이다.

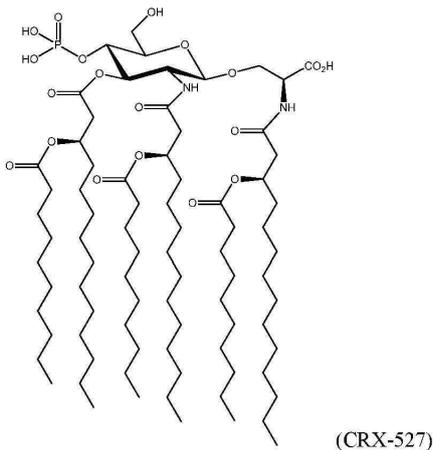
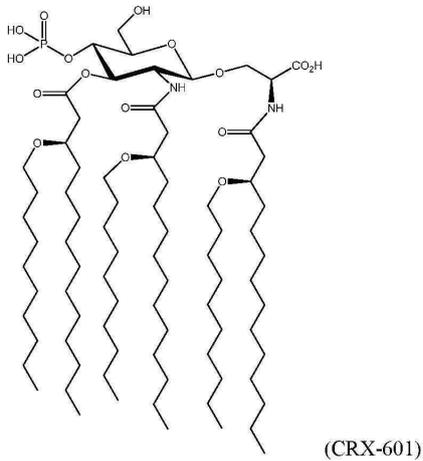
[0802] 본원에 사용된 "면역자극제"는 면역계를 자극할 수 있는 임의의 작용제를 지칭한다. 본원에 사용된 면역자극제는 백신 아주반트, 예컨대 툴-유사 수용체 효능제, T-세포 체크포인트 차단제, 예컨대 PD-1 및 CTL4에 대한 mAb, 및 T-세포 체크포인트 효능제, 예컨대 OX-40 및 ICOS에 대한 효능제 mAb를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 "면역자극제"는 면역계를 자극할 수 있는 임의의 작용제를 지칭한다. 본원에 사용된 면역자극제는 백신 아주반트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0803] 본원에 사용된 용어 "툴-유사 수용체" (또는 "TLR")는 미생물 산물을 감지하고/거나 적응 면역 반응을 개시하는 단백질 또는 그의 단편의 툴-유사 수용체 패밀리의 구성원을 지칭한다. 한 실시양태에서, TLR은 수지상 세포 (DC)를 활성화시킨다. 툴-유사 수용체 (TLR)는 미생물 병원체를 인식하는 선천성 면역계의 센서로서 최초 확인된 패턴 인식 수용체의 패밀리아이다. TLR인 종종 "PAMP" (병원체 연관 분자 패턴)로 지칭되는, 미생물 내 별개의 구조를 인식한다. TLR에 대한 리간드 결합은, 염증 및 면역에 관여하는 인자의 생산을 유도하는 세포내 신호전달 경로의 캐스케이드를 야기한다. 인간에서, 10종의 TLR이 확인되었다. 세포의 표면 상에 발현되는 TLR은 TLR-1, -2, -4, -5, 및 -6을 포함하며, TLR-3, -7/8, 및 -9은 ER 구획에 의해 발현된다. 인간 DC 하위세트는 별개의 TLR 발현 패턴에 기초하여 확인될 수 있다. 예로서, DC의 골수성 또는 "통상적인" 하위세트 (mDC)는 자극 시에 TLR 1-8을 발현시키고, 활성화 마커 (예를 들어 CD80, CD86, MHC 클래스 I 및 II, CCR7), 염증유발 시토카인, 및 케모카인의 캐스케이드를 유발한다. 이러한 자극 및 유발된 발현의 결과는, 항원-특이적 CD4+ 및 CD8+ T 세포 프라이밍이다. 이들 DC는, 항원을 흡수하여 항원을 적절한 형태로 T 세포에 제시하는 것에 대해 향상된 능력을 획득한다. 반면에, DC의 형질세포양 하위세트 (pDC)는 활성화 시에 단지 TLR7 및 TLR9만을 발현시키며, NK 세포 뿐만 아니라 T-세포의 활성화가 유발된다. 죽어가는 종양 세포는 DC 기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있기 때문에, TLR 효능제를 사용하여 DC를 활성화시키는 것은 암의 치료에 대한 면역요법 접근법에서 항종양 면역을 프라이밍하는데 유익할 수 있는 것으로 시사되었다. 또한, 방사선 및 화학요법을 사용하는 유방암의 성공적인 치료는 TLR4 활성화를 필요로 하는 것으로 시사되었다.

[0804] 관련 기술분야에 공지되고 본 발명에 사용되는 TLR 효능제는 하기: Pam3Cys, TLR1/2 효능제; CFA, TLR2 효능제; MALP2, TLR2 효능제; Pam2Cys, TLR2 효능제; FSL-I, TLR-2 효능제; Hib-OMPC, TLR-2 효능제; 폴리이노신산:폴리시티딜산 (폴리 I:C), TLR3 효능제; 폴리아데노신-폴리우리딜산 (폴리 AU), TLR3 효능제; 폴리-L-리신 및 카르복시메틸셀룰로스로 안정화된 폴리이노신산-폴리시티딜산 (힐토놀(Hiltonol)), TLR3 효능제; 박테리아 플라젤린 TLR5 효능제; 이미퀴모드, TLR7 효능제; 레시퀴모드, TLR7/8 효능제; 록소리빈, TLR7/8 효능제; 및 비메틸화 CpG 디뉴클레오티드 (CpG-ODN), TLR9 효능제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

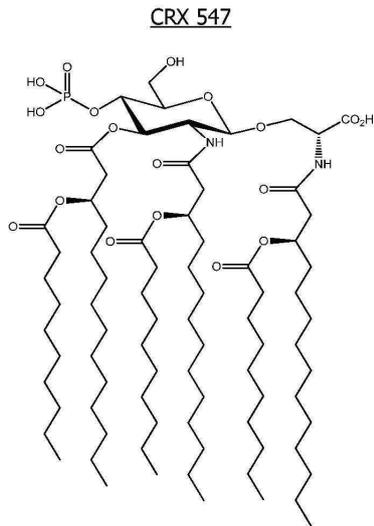
[0805] 관련 기술분야에 공지되고 본 발명에 사용되는 추가의 TLR 효능제는, 시토카인 생산을 자극하고 대식세포를 활성화시키고 선천성 면역 반응을 촉진하고 면역화 동물에서 항체 생산을 증진시키기 위한 백신 아주반트 및 면역 자극제로서 유용한 것으로 공지된, TLR4 수용체에 결합하는 아미노알킬 글루코사미니드 포스페이트 (AGP)를 추가로 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 자연 발생 TLR4 효능제의 예는 박테리아 LPS이다. 반합성 TLR4 효능제의 예는 모노포스포릴 지질 A (MPL)이다. AGP 및 그의 TLR4를 통한 면역조정 효과는 WO 2006/016997, WO 2001/090129, 및/또는 미국 특허 번호 6,113,918와 같은 특허 간행물에 개시되어 있으며, 문헌에 보고된 바 있다. 추가의 AGP 유도체는 미국 특허 번호 7,129,219, 미국 특허 번호 6,525,028 및 미국 특허 번호 6,911,434에 개시되어 있다. 특정 AGP는 TLR4의 효능제로서 작용하며, 다른 것들은 TLR4 길항제로서 인식된다.

[0806] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기 위한 면역자극제는 TLR4 효능제이다. 한 실시양태에서, TLR4 효능제는 CRX-601 및 CRX-527로 지칭된다. 그의 구조는 하기와 같이 제시된다.



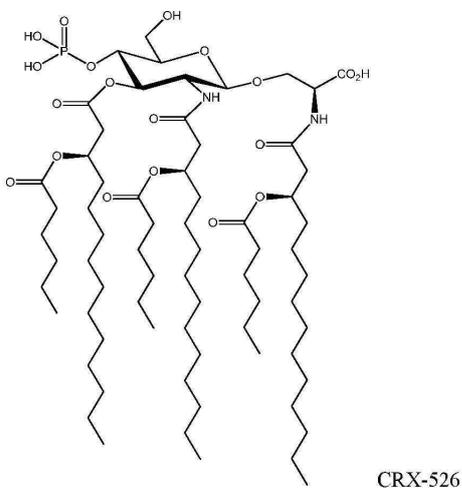
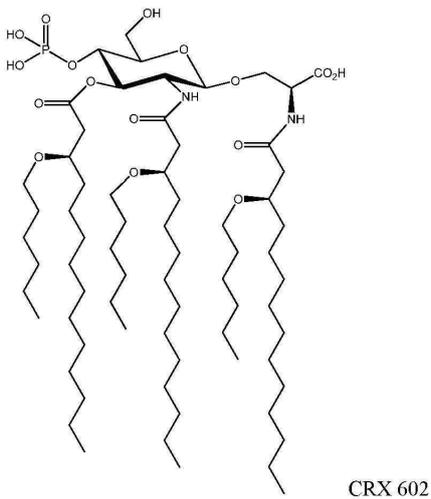
[0807]

[0808] 추가로, 또 다른 바람직한 실시양태는 하기 제시된 구조를 갖는 TLR4 효능제 CRX 547을 사용한다.



[0809]

[0810] 또 다른 실시양태는 더 짧은 2급 아실 또는 알킬 쇠를 갖는 AGP에 비해 증가된 안정성을 제공하는 AGP 예컨대 CRX 602 또는 CRX 526을 포함한다.



[0811]

[0812] 따라서, 한 실시양태에서, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 적어도 1종의 면역자극제를 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 인간을 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 면역자극제

는 TLR4 효능제이다. 한 실시양태에서, 면역자극제는 AGP이다. 또 다른 실시양태에서, TLR4 효능제는 화학식 CRX-601, CRX-527, CRX-547, CRX-602 또는 CRX-526을 갖는 화합물로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 인간을 암을 갖는다. 치료를 필요로 하는 인간의 치료를 위한, 적어도 1종의 면역자극제와 조합된 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염의 용도가 본원에 또한 제공된다.

[0813] 상기 기재된 면역자극제 이외에도, 본 발명의 조성물은, 그의 보조 성질 때문에, 면역계를 자극하여 불활성화된 암 세포(들) 상에 존재하는 암 항원에 대해 반응하도록 작용할 수 있는 다른 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 아주반트는 지질, 리포솜, 선천성 면역을 유도하는 불활성화된 박테리아 (예를 들어, 불활성화된 또는 약독화된 리스테리아 모노시토키네스(*Listeria monocytogenes*)), (NOD)-유사 수용체 (NLR), 레티노산 유도성 유전자-기반 (RIG)-I-유사 수용체 (RLR), 및/또는 C-유형 렉틴 수용체 (CLR)를 통해 선천성 면역 활성화를 매개하는 조성물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. PAMP의 예는 지단백질, 리포폴리펩티드, 펩티도글리칸, 지모산, 리포폴리사카라이드, 네이세리아 포린, 플라젤린, 프로필린, 갈락토세라미드, 뮤라밀 디펩티드를 포함한다. 펩티도글리칸, 지단백질, 및 리포테이코산은 그람-양성의 세포벽 구성요소이다. 리포폴리사카라이드는 대부분의 박테리아에 의해 발현되며, MPL이 한 예이다. 플라젤린은 병원성 및 공생 박테리아에 의해 분비되는 박테리아 편모의 구조적 구성요소를 지칭한다. rt.-갈락토실세라미드 (rt.-GalCer)는 자연 킬러 T (NKT) 세포의 활성화제이다. 뮤라밀 디펩티드는 모든 박테리아에 대해 공통인 생물활성 펩티도글리칸 모티프이다.

[0814] TLR 효능제는, 그의 아주반트 품질 때문에, 다른 백신, 아주반트 및/또는 면역 조정제와 조합되어 바람직하게 사용되며, 다양한 조합으로 조합될 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 STING에 결합하여 STING-의존성 TBKI 활성화를 유도하고, DC 유도, 동원 및/또는 성숙을 자극하는 1종 이상의 시토카인을 발현 및 분비하는 불활성화된 종양 세포를 유도하는 본원에 기재된 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물은, 치료 목적을 위해 1종 이상의 TLR 효능제와 함께 투여될 수 있다.

[0815] 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1 (IDO1)은, 조절 T 세포 생성을 촉진하고 이펙터 T 세포 활성화를 차단하여, 암 세포가 면역 감시를 피하도록 함으로써 종양 성장을 용이하게 하는 것에 의해 항종양 면역 반응을 조정하는 주요 면역억제 효소이다. (Lemos H, et al., *Cancer Res.* 2016 Apr 15;76(8):2076-81), (Munn DH, et al., *Trends Immunol.* 2016 Mar;37(3):193-207). 본 발명에 의해 발명된 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물과 조합 또는 공-투여하여 사용하기 위한 추가의 활성 성분 (항신생물제)은 IDO 억제제이다. 에파카도스타트, ((Z)-N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-N'-히드록시-4-[2-(술폰모일아미노)에틸아미노]-1,2,5-옥사디아졸-3-카르복사미딘)은, 종양-연관 면역 억제제를 역전시키고 효과적인 항종양 면역 반응을 회복시키는 IDO1 효소의 매우 강력한 선택적 경구 억제제이다. 에파카도스타트는 미국 특허 번호 8,034,953에 개시되어 있다.

[0816] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물과 조합 또는 공-투여하여 사용하기 위한 다른 치료제 (항신생물제)의 추가의 예는 CD73 억제제 및 A2a 및 A2b 아데노신 길항제이다.

[0817] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 감염성 질환을 치료하는 다른 치료 방법과 함께 사용될 수 있다. 특히, 항바이러스제 및 항박테리아제가 고려된다.

[0818] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 박테리아 및 바이러스 감염의 예방 또는 치료에 유용한 적어도 1종의 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 작용제의 예는, 비제한적으로 폴리머라제 억제제 예컨대 WO 2004/037818-A1에 개시된 것들, 뿐만 아니라 WO 2004/037818 및 WO 2006/045613에 개시된 것들; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, 뿐만 아니라 WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245에 개시된 것들 및 유사한 작용제; 복제 억제제 예컨대 아시클로비르, 팜시클로비르, 간시클로비르, 시도포비르, 라미부딘 및 유사한 작용제; 프로테아제 억제제 예컨대 HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 브레카나비르, 아타자나비르, 티프라나비르, 팔리나비르, 라시나비르, 및 HCV 프로테아제 억제제 BILN2061, VX-950, SCH503034; 및 유사한 작용제; 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 예컨대 지도부딘, 디다노신, 라미부딘, 잘시타빈, 아바카비르, 스타부딘, 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 포지부딘, 토독실, 엠트리시타빈, 알로부딘, 암독소비르, 엘부시타빈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트/헤미푸마레이트, 및 유사한 작용제; 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (항산화 활성을 갖는 작용제 예컨대 이뮤노칼, 울티프라즈 등 포함) 예컨대 네비라핀, 델라비르딘, 에파비렌즈, 로비리드, 이뮤노칼, 울티프라즈, 카프라비린, TMC-278, TMC-125, 에트라비린, 릴피비린 및 유사한 작용제; 진입 억제제

예컨대 엔푸비르티드 (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-헬릭스(Helix) 및 유사한 작용제; 인테그라제 억제제 예컨대 돌루테그라비르, 엘비테그라비르, 랄테그라비르 L-870,180 및 유사한 작용제; 출아 억제제 예컨대 PA-344 및 PA-457, 및 유사한 작용제; 케모카인 수용체 억제제 예컨대 비크리비록 (Sch-C), Sch-D, TAK779, 마라비록 (UK-427,857), TAK449, 뿐만 아니라 WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011, 및 WO 2004/054581에 개시된 것들, 및 유사한 작용제; 약동학적 인핸서 예컨대 코비시스타트; 뉴라미니다제 억제제 예컨대 CS-8958, 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르 및 유사한 작용제; 이온 채널 차단제 예컨대 아만타딘 또는 리만타딘 및 유사한 작용제; 및 간섭 RNA 및 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 예컨대 ISIS-14803 및 유사한 작용제; 불명의 작용 메커니즘을 갖는 항바이러스제, 예를 들어 WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011에 개시된 것들, 리바비린, 및 유사한 작용제를 포함한다.

[0819] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한, 비제한적으로 화학요법제 예컨대 블레오마이신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, 프레드니손, 알리트리레티노인 및 리포솜 안트라시클린 예컨대 독소루비신, 다우노루비신, 면역요법제 예컨대 리톡시맙, 토실리주맙, 실톡시맙 및 다른 것들 예컨대 파클리탁셀 및 라파마이신을 포함한, 카포시 육종-연관 헤르페스바이러스 감염 (KSHV 및 KSHV-관련)의 치료에 유용할 수 있는 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0820] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료제는 항미코박테리아제 또는 살박테리아 항생제이다. 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한, 비제한적으로 1차 경구 작용제 이소니아지드, 리팜피신, 피라진아미드, 에탐부톨, 스트렙토마이신, 리파부틴; 카나마이신, 아미카신, 카프레오마이신, 스트렙토마이신을 포함한 주사가능한 작용제; 레보플록사신 목시플록사신 오픈플록사신을 포함한 플루오로퀴놀론; 경구 정박테리아제 파라-아미노살리실산 시클로세린 테리지돈 티온아미드 프로티온아미드; SQ-109 PNU-100480, 리파펜틴 리네졸리드, PA-824 AZD5847, 가티플록사신 목시플록사신, 시르투로 (베다퀼린) 델라마니드 (OPC-67683), 및 클로파지민, 리네졸리드, 아목시실린/클라불라네이트 티오아세타존 이미페넴/실라스타틴 고용량 이소니아지드 클라리트로마이신, 시프로플록사신을 포함한 약물-내성 TB의 치료 시의 불명의 작용제를 포함한, TB 감염 (미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)) 및 야토병 (프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*))의 치료에 유용할 수 있는 적어도 1종의 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한, 항미코박테리아제 (예컨대 이소니아지드 (INH), 에탐부톨 (미암부톨(Myambutol)®), 리팜핀 (리파딘(Rifadin)®), 및 피라진아미드 (PZA)) 살박테리아 항생제 (예컨대 리파부틴 (미코부틴(Mycobutin)®) 또는 리파펜틴 (프리프틴(Priftin)®)), 아미노글리코시드 (카프레오마이신(Capreomycin)®), 플루오르퀴놀론 (레보플록사신, 목시플록사신, 오픈플록사신), 티오아미드 (에티온아미드), 시클로소포린 (산디뮴(Sandimmune)®), 파라-아미노살리실산 (페이서(Paser)®), 시클로세린 (세로마이신(Seromycin)®), 카나마이신 (칸트렉스(Kantrex)®), 스트렙토마이신, 비오마이신, 카프레오마이신 (카파스타트(Capastat)®)), 베다퀼린 푸마레이트 (시르투로(Sirturo)®), 옥사졸리디논 (수테졸리드(Sutezolid)®), PNU-100480, 또는 델라마니드 (OPC-67683)와 조합되어 사용될 수 있다.

[0821] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한, 비제한적으로 아지트로마이신, 독시시클린, 에리트로마이신, 레보플록사신, 오픈플록사신을 포함한, 클라미디아의 치료에 유용할 수 있는 적어도 1종의 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0822] 본 발명의 화합물은 또한, 비제한적으로 아토바쿠온-프로구아닐, 아르테메터-루메판트린, 메플로퀸, 퀴닌, 퀴니딘, 독소시클린, 신다마이신, 아르테수네이트, 프리마퀸을 포함한, 플라스모디움 감염의 치료에 유용할 수 있는 적어도 1종의 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0823] 근위축성 측삭 경화증 (ALS)의 치료 시에, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 글루타메이트 차단제 (릴루졸 (릴루텍(Rilutek)®)), 퀴니딘 (뉴덱스타(Nuedexta)®), 항콜린제 (아미트리립틸린( amitriptyline)®, 아르탄(Artane)®, 스코플라민 패치 (트랜스덤 스코프(Transderm Scop)®)), 교감신경 흥분제 (슈도에페드린), 점액용해제 (구아이페네신), 또는 진통제 (트라마돌 (울트람(Ultram)®); 케토롤락 (토라돌(Toradol)®); 모르핀; 펜타닐 패치 (두라게시크(Duragesic)®))와 조합되어 사용될 수 있다.

[0824] 다발성 경화증의 치료 시에, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 코르티코스테로이드 (프레드니손, 메틸프레드니솔론), 인터페론 베타-1A (아보넥스(Avonex)®, 엑스타비아(Extavia)®, 레비프(Rebif)®, 베타세론(Betaseron)®), 페그인터페론 베타-1A (플레그리디(Plegrityd)®), 글라티라머 아세테이트 (코팍손(Copaxone)®); 글라티라머 아세테이트 (글라토파(Glatopa)®-코팍손의 제네릭 등가물); 디메틸

푸마레이트 (텍피데라(Tecfidera)®); 핑글리모드 (길레니아(Gilenya)®)); 테리플루노미드 (오바지오(Aubagio)®); 달팜프리딘 (암피라(Ampyra)®); 다클리주맵 (진브리타(Zinbryta)); 알렘투주맵 (렘트라다(Lemtrada)®); 나탈리주맵 (티사브리(Tysabri)®); 또는 미톡산트론 히드로클로라이드 (노반트론(Novantone)®)와 조합되어 사용될 수 있다.

[0825] 본 발명의 화합물은 또한 임의의 주어진 항원에 대해 상승된 면역 반응을 개선시키고/거나 그를 필요로 하는 환자, 특히 인간에서 반응원성/독성을 감소시키기 위해 아주반트로서 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 보호의 수준 또는 지속기간을 증가시키고/거나 항원 용량의 감소를 가능하게 함으로써 면역 반응을 변형, 특히 증진시키기 위해 백신 조성물과 조합되어 사용될 수 있다.

[0826] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 바이러스 감염의 예방 또는 치료에 유용한 1종 이상의 백신 또는 면역원성 항원과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 백신 또는 면역원성 항원은, 비제한적으로 병원체 유래 단백질 또는 입자 예컨대 면역원성 물질로서 전형적으로 사용되는 약독화된 바이러스, 바이러스 입자, 및 바이러스 단백질을 포함한다. 바이러스 및 바이러스 항원의 예는, 비제한적으로 폴리오바이러스, 코로나비리다에(Coronaviridae) 및 코로나바이러스, 리노바이러스 (모든 하위유형), 아데노바이러스 (모든 하위유형), A형 간염, B형 간염, C형 간염, 간염 D, 인간 유두종바이러스 (모든 하위유형 포함), 광견병 바이러스, 인간 T-세포 림프항성 바이러스 (모든 하위유형), 풍진 바이러스, 볼거리 바이러스, 콕사키 바이러스 A (모든 하위유형), 콕사키 바이러스 B (모든 하위유형), 인간 엔테로바이러스, 헤르페스바이러스 예컨대 시토크갈로 바이러스, 엡스타인-바르 바이러스, 인간 헤르페스바이러스 (모든 하위유형), 단순 포진 바이러스, 수두 대상포진 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) (모든 하위유형), 엡스타인-바르 바이러스, 레오바이러스 (모든 하위유형), 필로바이러스 예컨대 마르부르크 바이러스 및 에볼라 바이러스 (모든 균주), 아레나바이러스 예컨대 림프구성 맥락수막염 바이러스, 라사 바이러스, 주닌 바이러스, 및 마추포 바이러스, 아르보바이러스 예컨대 웨스트 나일 바이러스, 땡기 바이러스 (모든 혈청형), 지카 바이러스, 콜로라도 진드기열 바이러스, 신드비스 바이러스, 토가비리다에(Togaviridae), 플라비비리다에(Flaviviridae), 분야비리다에(Bunyaviridae), 레오비리다에(Reoviridae), 람도비리다에(Rhabdoviridae), 오르토믹소비리다에(Orthomyxoviridae), 폭스바이러스 예컨대 오르토폭스바이러스 (두창 바이러스, 원두 바이러스, 백시니아 바이러스, 우두 바이러스), 야타폭스바이러스 (타나폭스 바이러스, 야마 원숭이 중앙 바이러스), 파라폭스바이러스, 몰루시폭스바이러스, 황열, 한타바이러스 예컨대 한탄, 서울, 도브라바, 신 놉브레, 푸말라, 및 도브라바-유사 사레마, 인간 파라 인플루엔자 바이러스 및 인플루엔자 바이러스 (모든 유형), H1N1 인플루엔자 및 돼지 인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 (모든 하위군), 로타바이러스 예컨대 인간 로타바이러스 A-E, 소 로타바이러스, 레서스 원숭이 로타바이러스, 폴리오마바이러스 예컨대 원숭이 바이러스 40, JC 바이러스, BK 바이러스, 콜티바이러스, 예악 바이러스, 칼시바이러스, 및 파르보비리다에( ) 예컨대 테렌도바이러스, 파르보바이러스 및 에리트로바이러스를 포함한다.

[0827] 따라서, 본 발명은 항원 또는 항원 조성물, 및 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물을 제공한다. 항원 또는 항원 조성물, 및 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물이 추가로 제공된다.

[0828] 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한, 바이러스 감염의 예방 또는 치료에 유용할 수 있는 적어도 1종의 다른 치료제 예를 들어 면역 요법 (예를 들어 인터페론 또는 다른 시토키인/케모카인, 시토키인/케모카인 수용체 조절제, 시토키인 효능제 또는 길항제 및 유사한 작용제); 및 치료 백신, 항섬유화제, 항염증제 예컨대 코르티코스테로이드 또는 NSAID (비-스테로이드성 항염증제) 및 유사한 작용제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0829] STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 경구 또는 국소 코르티코스테로이드, 항-TNF 작용제, 5-아미노살리실산 및 메살라민 제제, 히드록시클로로퀸, 티오프린, 메토타렉세이트, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 미코페놀산, mTOR 억제제, JAK 억제제, Syk 억제제, 항-IL6 생물체제, 항-IL1 작용제, 항-IL17 생물체제, 항-CD22, 항-인테그린 작용제, 항-IFN $\alpha$ , 항-CD20 또는 CD4 생물체제 및 다른 시토키인 억제제, 또는 T-세포 또는 B-세포 수용체 또는 인터류킨에 대한 생물체제를 포함한 항염증 생물학적 작용제를 포함한 다른 항염증제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0830] 예를 들어, 전신 흥반성 루푸스 및 관련 루푸스 장애의 치료 시에, STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 코르티코스테로이드 (예컨대 프레드니솔론 (델타손(Delatsone)®), 오라프레드, 밀리프레드, 움니프레드, 에코노프레드, 플로-프레드), 면역억제제 (예컨대 메

토티렉세이트 (루에마트렉스(Rheumatrex)®), 트렉살(Trexall)®, 텍사메타손 (데카드론(Decadron)®), 솔루렉스 (Solurex)®, 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(Cellcept)®), 타크롤리무스(Tacrolimus)®, 시롤리무스 (Sirolimus)®, B-세포 요법 (벨리무맙 (벤리스타(Benlysta)®), B-세포 억제제 (아타시셉트(Atacicept)®, 에프라투주맙(Apratuzumab)® (항-CD22), SBI-087 (항-CD20), 항-BAFF 항체 (LY2127399, A623), 벨케이드 (Velcade)®, 아자티오프린 (아자산(Azasan)®, 이무란(Imuran)®, 트리암시놀론 (클리나코르트(Clinacort)®), 케나로그-10(Kenalog-10)®, 히드록시클로로퀸 (플라퀼닐(Plaquenil)®), 탈리도미드 (이뮤노프린 (Immunoprin)®, 콘테르간(Contergan)®, 이뮤노글로불린 요법 (하이퀴바(HyQiva)®, 플레보감마(Flebogamma)®, 가무넥스(Gamunex)®, 프리비젠(Privigen)®, 감마가드(Gamunex)®, 항-인터페론-알파 요법 (론탈리주맙 (Rontalizumab)®, 시팔리무맙(Sifalimumab)®, AGS-009®, IFN 키노이드), TLR7 및 TLR9 차단제 (IMO-3100), 항-시토카인 요법 (항-IL6 (CNTO-136), 항-인터페론-감마 (AMG811), 면역조정 요법 (루푸조르(Lupuzor)™, 아바타셉트, 오렌시아(Orencia)®, AMG557, 라퀴니모드, 파퀴니모드, 레플루노미드, 항-ICOS (메디(Medi)-570), 항-CD40 리간드 항체 (CDP7657)), 및/또는 혈소판 응집 억제제 (아스피린)를 포함한 적어도 1종의 다른 치료제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0831] 혈관염, 및 소형 또는 중형 크기의 혈관의 염증을 갖는 질환의 치료 시에, STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 알킬화제 (시클로포스파미드, 시톡산 (Cytoxan)®, 항류마티스성 항-CD20 항체 (리툭산(Rituxan)®, 리툭시맙(Rituximab)®, 및 항-TNF α 억제제 (에타네르셉트(Etancept)®)와 조합되어 투여될 수 있다.

[0832] 건선의 치료 시에, STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 익세키주맙, 틸드라키주맙 (MK-3222), 또는 세쿠키누맙 (AIN457)과 조합되어 투여될 수 있다.

[0833] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료제는 흡입용 코르티코스테로이드, 장기 작용 베타 효능제, 흡입용 코르티코스테로이드와 장기 작용 베타 효능제의 조합, 단기 작용 베타 효능제, 류코트리엔 조절제, 항-IgE, 메틸크산틴 기관지확장제, 비만 세포 억제제, 및 장기 작용 무스카린성 길항제로부터 선택된다. 예를 들어, 천식의 치료 시에, STING를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 흡입용 코르티코스테로이드 ((ICS) 예컨대 플루티카손 프로프리오네이트 (플로벤트(Flovent)®), 베클로메타손 디프로피오네이트 (큐바르(QVAR)®), 부테소니드 (풀미코르트(Pulmicort)), 트림시놀론 아세트나이드 (아즈마코르트(Azmacort)®), 플루니솔리드 (에어로비드(Aerobid)®), 모메타손 푸로에이트 (아스마넥스(Asmanex)® 트위스트할러(Twisthaler)®), 또는 시클레소니드 (알베스코(Alvesco)®)), 장기 작용 베타 효능제 ((LABA) 예컨대 포르모테롤 푸마레이트 (포라딜(Foradil)®), 살메테롤 크시나포에이트 (세레벤트(Serevent)®)), ICS와 LABA의 조합 (예컨대 플루티카손 푸로에이트 및 빌란테롤 (브레오 엘립타(Breo Ellipta)®), 포르모테롤/부테소니드 흡입 (심비코르트(Symbicort)®), 베클로메타손 디프로피오네이트/포르모테롤 (이누베어(Inuvair)®), 및 플루티카손 프로피오네이트/살메테롤 (애드베어(Advair)®), 단기 작용 베타 효능제 ((SABA) 예컨대 알부테롤 술피에이트 (프로에어(ProAir)®, 프로벤틸 HFA(Proventil HFA)®, 벤토린 HFA(Ventolin HFA)®, 아쿠넵(AccuNeb)® 흡입 용액), 레발부테롤 타르테이트 (조페넥스(Xopenex)® HFA), 이프라트로피움 브로마이드/알부테롤 (콤비벤트(Combivent)® 레스피맷(Respimat)®, 이프라트로피움 브로마이드 (아트로벤트(Atrovent)® HFA), 류코트리엔 조절제 (예컨대 몬테루카스트 소듐 (싱글레이어(Singulair)®), 자피르루카스트 (아콜레이트(Accolate)®), 또는 질류론 (지플로(Zyflo)®), 및 항-IgE (예컨대 오말리주맙 (졸레이어(Xolair)®)), 메틸크산틴 기관지확장제 (예컨대 테오필린 (아큐르브론(Accurbron)®, 에어로레이트(Aerolate)®, 아쿠아필린(Aquaphyllin)®, 아스브론(Asbron)®, 브론코딜(Bronkodyl)®, 듀라필(Duraphyll)®, 엘릭시콘(Elixicon)®, 엘릭소민(Elixomin)®, 엘릭소필린(Elixophyllin)®, 라비드(Labid)®, 라노필린(Lanophyllin)®, 퀴브론-T(Quibron-T)®, 슬로-비드(Slo-Bid)®, 슬로-필린(Slo-Phyllin)®, 소모필린(Somophyllin)®, 수스테어(Sustaire)®, 시노필레이트(Synophyllate)®, T-필(T-Phyll)®, 테오-24(Theo-24)®, 테오-듀르(Theo-Dur)®, 테오비드(Theobid)®, 테오크론(Theochron)®, 테오클리어(Theoclear)®, 테오레이어(Theolair)®, 테올릭시르(Theolixir)®, 테오필(Theophyl)®, 테오벤트(Theovent)®, 유니-듀르(Uni-dur)®, 유니필(Uniphyll)®), 비만 세포 억제제 (예컨대 크로몰린 소듐 (나살크롬(Nasal crom)®) 및 네도크로밀 소듐 (틸레이드(Tilade)®)), 장기 작용 무스카린성 길항제 ((LAMA) 예컨대 모메타손 푸로에이트 / 포르모테롤 푸마레이트 2수화물 (둘레라(Dulera)®))와 조합되어 투여될 수 있다.

[0834] 천식의 치료 시에 조합 요법에 사용하기에 적합할 수 있는 다른 작용제는 단백질 티로신 키나제 억제제 (마시티닙), CRTH2/D-프로스타노이드 수용체 길항제 (AMG 853), 인다카테롤 (아르캡타(Arcapta)®)네오할러(Neohaler)®, 에피네프린 흡입 에어로졸 (E004), 플루티카손 푸로에이트/플루티카손 프로프리오네이트, 빌란테롤 흡입/

플루티카손 푸로에이트 분말 (렐로베어(Relovair)<sup>TM</sup>), 플루티카손 프로피오네이트/에포프로테롤 푸마레이트 탈수화물 (플루티포름(Flutiform)<sup>®</sup>), 레슬리주맘, 살부타몰 건조-분말 흡입, 티오토로피움 브로마이드 (스피리바(Spiriva)<sup>®</sup> 핸드할러(HandiHaler)<sup>®</sup>), 포르모테롤/부데소니드 (심비코르트(Symbicort)<sup>®</sup> 스마트(SMART)<sup>®</sup>), 플루티카손 푸로에이트 (베라미스트(Veramyst)<sup>®</sup>), 벡투라(Vectura) VR506, 레브리키주맘 (RG3637), 조합 포스포디에스테라제 (PDE)-3 및 (PDE)-4 억제제 (RPL554)를 포함한다.

[0835] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료제는 장기 작용 베타 효능제, 장기 작용 흡입용 항콜린제 또는 무스카린성 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 흡입용 코르티코스테로이드와 장기 작용 베타 효능제의 조합, 단기 작용 베타 효능제, 및 흡입용 코르티코스테로이드로부터 선택된다. 예를 들어, COPD의 치료 시에, STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, LABA (예컨대 살메테롤 크시나포에이트 (세레벳트), 우메클리디늄/빌란테롤 (아누로 엘립타(Anuro Ellipta)<sup>®</sup>), 우메클리디늄 (인크루스 엘립타(Incruse Ellipta)<sup>®</sup>), 아르포르모테롤 타르트레이트 (브로바나(Brovana)<sup>®</sup>), 포르모테롤 푸마레이트 흡입 분말 (포라딜<sup>®</sup>), 인다카테롤 말레에이트 (아르캡타<sup>®</sup> 네오할러<sup>®</sup>), 또는 플루티카손 프로피오네이트/에포프로테롤 푸마레이트 탈수화물 (플루티포름()<sup>®</sup>), 장기 작용 흡입용 항콜린제 (또는 무스카린성 길항제, 예컨대 티오토로피움 브로마이드 (스피리바<sup>®</sup>), 및 아클리디늄 브로마이드 (투도르자(Tudorza)<sup>®</sup> 프레세어(Pressair)<sup>®</sup>), 포스포디에스테라제 (PDE-r) 억제제 (예컨대 로플루밀라스트, 달리레스프(Daliresp)<sup>®</sup>), 조합 ICS/LABA (예컨대 플루티카손 푸로에이트 및 빌란테롤 (브레오 엘립타<sup>®</sup>), 플루티카손 프로피오네이트/살메테롤 (애드베어<sup>®</sup>), 부데소니드/포르모테롤 (심비코르트<sup>®</sup>), 모메타손/포르모테롤 (둘레라<sup>®</sup>), 이프라트로피움 브로마이드/알부테롤 술페이트 (듀오넵(Duoneb)<sup>®</sup>, 아트로벤트<sup>®</sup>), 알부테롤/이프라트로피움 (콤비넬트 레스피맷<sup>®</sup>), SABA (예컨대 이프라트로피움 브로마이드 (아트로벤트<sup>®</sup>), 및 알부테롤 술페이트(프로에어<sup>®</sup>, 프로벤틸<sup>®</sup>), 및 ICS (예컨대 부데소니드 (폴미코르트<sup>®</sup>) 및 플루티카손 프로피오네이트 (플로벤트<sup>®</sup>), 베클로메타손 디프로피오네이트 (큐바르<sup>®</sup>)와 조합되어 투여될 수 있다.

[0836] COPD의 치료 시에 조합 요법에 사용하기에 적합할 수 있는 다른 작용제는 SCH527123 (CXCR2 길항제), 글리코피로늄 브로마이드 ((NVA237) 시브리(Seebri)<sup>®</sup> 브리즈할러(Breezhaler)<sup>®</sup>), 글리코피로늄 브로마이드 및 인다카테롤 말레에이트 ((QVA149) 울티브로(Ultibro)<sup>®</sup> 브리즈할러<sup>®</sup>), 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 푸마레이트 (PT003), 인다카테롤 말레에이트 (QVA149), 올로다테롤 (스트리베르디(Striverdi)<sup>®</sup> 레스피맷<sup>®</sup>), 티오토로피움 (스피리바<sup>®</sup>)/올로다테롤 (스트리베르디<sup>®</sup> 레스피맷<sup>®</sup>), 및 아클리디늄/포르모테롤 흡입을 포함한다.

[0837] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료제는 경구 코르티코스테로이드, 항흥선세포 글로불린, 탈리도미드, 칼로람부실, 칼슘 채널 차단제, 국소 에몰리언트, ACE 억제제, 세로토닌 재흡수 억제제, 엔도텔린-1 수용체 억제제, 항섬유화제, 양성자-펌프 억제제 또는 이마티닙, ARG201, 및 토실리주맘으로부터 선택된다. 예를 들어, 전신 경피증의 치료 시에, STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 경구 코르티코스테로이드 (예컨대 프레드니솔론 (텔타손<sup>®</sup>, 오라프레드, 밀리프레드, 움니프레드, 에코노프레드, 플로-프레드), 면역억제제 (예컨대 메토트렉세이트 (루에마트렉스<sup>®</sup>, 트렉살<sup>®</sup>), 시클로스포린 (산디문<sup>®</sup>), 항흥선세포 글로불린 (아트감(Atgam)<sup>®</sup>), 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트<sup>®</sup>), 시클로포스파미드 (시복산<sup>®</sup>), FK506 (타크롤리무스), 탈리도미드 (탈로미드(Thalomid)<sup>®</sup>), 칼로람부실 (류케란(Leukeran)<sup>®</sup>), 아자티오프린 (이뮤란<sup>®</sup>, 아자산<sup>®</sup>), 칼슘 채널 차단제 (예컨대 니페디핀 (프로카르디아(Procardia)<sup>®</sup>, 아달라트(Adalat)<sup>®</sup>) 또는 니카르디핀 (카르덴(Cardene)<sup>®</sup>), 국소 에몰리언트 (니트로글리세린 연고), ACE 억제제 (예컨대 리시노프릴 (제스트릴(Zestril)<sup>®</sup>, 프리니빌(Prinivil)<sup>®</sup>), 딜티아젬 (카르디젬(Cardizem)<sup>®</sup>, 카르디젬 SR<sup>®</sup>, 카르디젬 CD<sup>®</sup>, 카르디아(Cardia)<sup>®</sup>, 딜라코르(Dilacor)<sup>®</sup>, 티아작(Tiazac)<sup>®</sup>), 세로토닌 재흡수 억제제 (예컨대 플루옥세틴 (프로작(Prozac)<sup>®</sup>), 엔도텔린-1 수용체 억제제 (예컨대 보센탄 (트라클리어(Tracleer)<sup>®</sup>) 또는 에포프로스테놀 (플로란(Flolan)<sup>®</sup>, 벨레트리(Veletri)<sup>®</sup>, 프로스타시클린(Prostacyclin)<sup>®</sup>) 항섬유화제 (예컨대 콜키신 (콜크리스(Colcrys)<sup>®</sup>), 파라-아미노벤조산 (PABA), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 및 D-페니실라민 (큐프리민(Cuprimine)<sup>®</sup>, 데펜(Depen)<sup>®</sup>), 인터페론 알파 및 인터페론 감마 (INF-g), 양성자-펌프 억제제 (예컨대 오메프라졸 (프릴로섹(Prilosec)<sup>®</sup>), 메토클로프라미드 (레글란(Reglan)<sup>®</sup>), 란소프라졸 (프레바시드(Prevacid)<sup>®</sup>), 에소메프라졸 (넥시움(Nexium)<sup>®</sup>), 판토프라졸 (프로토닉스(Protonix)<sup>®</sup>), 라베프라졸 (아시펙스(Aciphex)<sup>®</sup>) 또는 이마티닙 (글리벡(Gleevec)<sup>®</sup>) ARG201 (아르젠티스 파마슈티칼(arGentis Pharmaceutical)), 벨리무맘 (벤리스타(Benlysta)<sup>®</sup>), 토실리주맘 (악테마(Actema)<sup>®</sup>)과 조합되어 투여될 수 있다.

[0838] 쇼그렌 증후군의 치료 시에, STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 항류마티스제 (히드록시클로로퀸 및 플라케닐<sup>®</sup>, 리다우라(Ridaura)<sup>®</sup>, 키네레트

(Kineret®), 콜린성 효능제 (살라젠(Salagen®), 에복삭(Evoxac®), JAK 억제제 (크셀잔츠(Xelijanz®), 및 항-TNF α 치료 (레미케이드(Remicade®), 휴미라(Humira®), 엔브렐(Enbrel®), 심지아(Cimzia®), 심포니(Simponi®)와 조합되어 투여될 수 있다.

[0839] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료제는 섬모 신경영양 성장 인자 또는 유전자 전달 작용제이다. 예를 들어, 색소성 망막염의 치료 시에, STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 섬모 신경영양 성장 인자 (NT-501-CNTF) 또는 유전자 전달 작용제, 아쉬스타트(UshStat®)와 조합되어 투여될 수 있다.

[0840] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료제는 3가 (IIV3) 불활성화된 인플루엔자 백신, 4가 (IIV4) 불활성화된 인플루엔자 백신, 3가 재조합 인플루엔자 백신, 4가 생 약독화 인플루엔자 백신, 항바이러스제, 또는 불활성화된 인플루엔자 백신으로부터 선택된다. 예를 들어, 인플루엔자의 치료 시에, STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 3가 (IIV3) 불활성화된 인플루엔자 백신 (예컨대 아플루리아(Afluria®), 플루아릭스(Fluarix®), 플루셀박스(Flucelvax®), 플루라발(FluLaval®), 플루비린(Fluvirin®), 플루존(Fluzone®)), 4가 (IIV4) 불활성화된 인플루엔자 백신 (예컨대 플루아릭스® 4가, 플루라발® 4가, 플루존® 4가), 3가 재조합 인플루엔자 백신 (예컨대 플루블록(FluBlock®), 4가 생 약독화 인플루엔자 백신 (예컨대 플루미스트(FluMist®) 4가), 항바이러스제 (예컨대 오셀타미비르 (타미플루(Tamiflu®), 자나미비르 (렐렌자(Relenza®), 리만타딘 (플루마딘(Flumadine®), 또는 아만타딘 (시메트렐(Symmetrel®)), 또는 플루아드(Fluad®), 플루다제, 플루엔헨스(FluNhanse®), 프리플루셀(Preflucel), 또는 박시그립(VaxiGrip®)과 조합되어 투여될 수 있다.

[0841] 스타필로코쿠스 감염의 치료 시에, STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 항생제 (예컨대 β-락탐 세팔로스포린 (듀리세프(Duricef®), 케프졸(Kefzol®), 안세프(Ancef®), 바이오세프(Biocef®) 등), 나프실린 (유니펜(Unipen®), 숄폰아미드 (숄과메톡사졸 및 트리메토프림 (바크림(Bacrim®), 셉트라(Septra®),) 숄과살라진 (아줄피딘(Azulfidine®), 아세틸 숄프이속사졸 (간트리신(Gantrisin®) 등), 또는 반코마이신 (반코신(Vancocin®))와 조합되어 투여될 수 있다.

[0842] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료제는 국소 면역조절제 또는 칼시뉴린 억제제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드, 인터페론 감마, 항히스타민제, 또는 항생제로부터 선택된다. 예를 들어, 아토피성 피부염의 치료 시에, STING를 조정하는 화합물, 특히 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 국소 면역조절제 또는 칼시뉴린 억제제 (예컨대 피메크롤리무스 (엘리델(Elidel®) 또는 타크롤리무스 연고 (프로토픽(Protopic®)), 국소 코르티코스테로이드 (예컨대 히드로코르티손 (시나코르트(Synacort®), 웨스트코르트(Westcort®), 베타메타손 (디프로렌(Diprolene®), 플루란드레놀리드 (코르단(Cordan®), 플루티카손 (큐티베이트(Cutivate®), 트리암시놀론 (케나로그(Kenalog®), 플루오시노니드 (리덱스(Lidex®), 및 클로베타솔 (테모베이트(Temovate®)), 경구 코르티코스테로이드 (예컨대 히드로코르티손 (코르테프(Cortef®), 메틸프레드니솔론 (메드롤(Medrol®), 또는 프레드니솔론 (페디아프레드(Pediapred®), 프렐론(Prelone®), 면역억제제 (예컨대 시클로스포린 (네오랄(Neoral®) 또는 인터페론 감마 (알페론 N(Alferon N®), 인퍼젠(Infergen®), 인트론 A(Intron A), 로페론-A(Roferon-A®)), 항히스타민제 (가려움증용 예컨대 아타락스(Atarax®), 비스타릴(Vistaril®), 베나드릴(Benadryl®), 항생제 (예컨대 페니실린 유도체 플루클록사실린 (플록사펜(Floxapen®) 또는 디클록사실린 (디나펜(Dynapen®), 에리트로마이신 (에리크(Eryc®), T-스타트(T-Stat®), 에리트라-덤(Erythra-Derm®) 등)), 비-스테로이드성 면역억제제 (예컨대 아자티오프린 (이뮤란®, 아자산®), 메토티렉세이트 (루에마트렉스®, 트렉살®), 시클로스포린 (산디문®), 또는 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트®))와 조합되어 투여될 수 있다.

[0843] 본 발명의 화합물은 또한 백신의 활성을 조정하기 위해 아주반트로서 백신과 함께 제제화될 수 있다. 이러한 조성물은 단백질, DNA, 살아있는 또는 죽은 박테리아 및/또는 바이러스 또는 바이러스-유사 입자를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 항체(들) 또는 항체 단편(들) 또는 항원 성분들, 알루미늄 염, 오일 및 물 에멀전, 열 쇼크 단백질, 지질 A 제제 및 유도체, 당지질, 다른 TLR 효능제 예컨대 CpG DNA 또는 유사한 작용제, 시토카인 예컨대 GM-CSF 또는 IL-12 또는 유사한 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 아주반트 활성을 갖는 1종 이상의 성분과 함께 함유할 수 있다.

[0844] 본 발명의 추가 측면에서, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 백신 아주반트가 제공된다. 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항원

또는 항원 조성물을 포함하는 백신 조성물이 추가로 제공된다.

- [0845] 치료 "유효량"은, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에 투여 시에, 본원에 정의된 바와 같이 유효하게 치료 또는 예방하기에 충분한 화합물의 양을 의미하도록 의도된다. 예를 들어, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량은, 그를 필요로 하는 인간에게 투여 시에, STING의 활성화에 의해 매개되는 질환 상태가 감소, 완화 또는 예방되도록 상기 활성을 조정하기에 충분한 본 발명의 작용제의 양이다. 이러한 양에 상응하는 주어진 화합물의 양은, 특정한 화합물 (예를 들어, 특정한 화합물의 효력 (pIC<sub>50</sub>), 효능 (EC<sub>50</sub>), 및 생물학적 반감기), 질환 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 환자의 실제 (예를 들어, 연령, 크기 및 체중)와 같은 인자에 따라 변경될 것이지만, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 상용적으로 결정될 수 있다. 마찬가지로, 치료 지속기간, 및 화합물의 투여 시간 주기 (투여들 사이의 시간 주기 및 투여 시기, 예를 들어 식전/식간/식후)는 치료를 필요로 하는 포유동물의 실제 (예를 들어, 체중), 특정한 화합물 및 그의 특성 (예를 들어, 약동학적 특성), 질환 또는 장애 및 그의 중증도 및 사용되는 특정한 구체적 조성물 및 방법에 따라 변경될 것이지만, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.
- [0846] "치료하는" 또는 "치료"는 환자에서의 질환 또는 장애의 완화를 적어도 의미하도록 의도된다. 질환 또는 장애의 완화를 위한 치료 방법은, 본 발명의 화합물을 임의의 통상적으로 허용되는 방식, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 STING-매개 질환 또는 장애의 지연, 치료 또는 치유를 위해 사용하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 암과 관련하여 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 암을 완화하고, 암의 1종 이상의 증상을 제거 또는 감소시키고, 암의 진행을 저속화 또는 제거하고, 이전에 앓았거나 또는 진단되었던 환자 또는 대상체에서 상태의 재발을 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0847] "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 질환 또는 그의 생물학적 징후의 발병 가능성을 저하시키거나 또는 그의 발병을 지연시키기 위한, 약물의 예방적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 대상체가 암의 발병 위험이 높은 것으로 고려되는 경우, 예컨대 대상체가 암의 강한 가족력을 갖는 경우 또는 대상체가 발암물질에 대해 노출되었던 경우에는, 예방적 요법이 적절하다.
- [0848] 본 발명의 화합물은 전신 투여 및 국소 투여 둘 다를 포함한 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 전신 투여는 경구 투여, 비경구 투여, 경피 투여, 직장 투여, 및 흡입에 의한 투여를 포함한다. 비경구 투여는 경장, 경피 또는 흡입에 의한 것 이외의 투여 경로를 지칭하며, 전형적으로 주사 또는 주입에 의한 것이다. 비경구 투여는 정맥내, 근육내 및 피하 주사 또는 주입을 포함한다. 흡입은 구강을 통해 흡입되든지 비도를 통해 흡입되든지 간에, 환자의 폐 내로의 투여를 지칭한다. 국소 투여는 피부에의 적용을 포함한다.
- [0849] 종양학 치료에 적합한 상기 기재된 투여 경로 이외에도, 제약 조성물은 종양내 또는 종양주위 주사에 의한 투여에 대해 적합화될 수 있다. 단일 고형 종양 내로 직접 또는 그에 인접하게 본 발명의 화합물의 종양내 또는 종양주위 주사하는 것은, 신체 전반에 걸쳐 암 세포를 공격하여 파괴할 수 있는 면역 반응을 도출할 것으로 예상되며, 질환에 걸린 대상체로부터 종양을 실질적으로 감소시키고, 일부 경우에 영구적으로 제거한다. 원격 부위에서 종양을 죽이는 이러한 방식으로 면역계를 활성화시키는 것은 흔히 압스코팔 효과로 공지되어 있으며, 동물에서 다수의 치료 양식으로 입증된 바 있다 (van der Jeught, et al., *Oncotarget*, 2015, 6(3), 1359-1381). 국부 또는 종양내 또는 종양주위 투여의 추가의 이점은, 훨씬 더 낮은 용량으로 등가의 효능을 달성하여, 훨씬 더 높은 전신 용량에서 관찰될 수 있는 유해 사건을 최소화 또는 제거하는 능력이다 (Marabelle, A., et al., *Clinical Cancer Research*, 2014, 20(7), p1747-1756).
- [0850] 본 발명의 화합물은 1회 투여되거나, 또는 다수의 용량을 주어진 기간 동안 다양한 시간 간격으로 투여하는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 1일에 1, 2, 3, 또는 4회 투여될 수 있다. 용량은 원하는 치료 효과가 달성될 때까지 또는 원하는 치료 효과를 유지하기 위해 무기한으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물에 적합한 투여 요법은 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있는 그 화합물의 약동학적 특성, 예컨대 흡수, 분포 및 반감기에 따라 달라진다. 추가로, 본 발명의 화합물에 적합한, 이러한 요법이 투여되는 지속기간을 포함한 투여 요법은, 치료될 질환 또는 장애, 치료될 질환 또는 장애의 중증도, 치료될 환자의 연령 및 신체 상태, 치료될 환자의 의료 병력, 공동 요법의 성질, 원하는 치료 효과, 및 통상의 기술자의 지식 및 경험 내의 기타 인자에 따라 달라진다. 추가로, 이러한 통상의 기술자는, 적합한 투여 요법이 투여 요법에 대한 개별 환자의 반응을 고려하여 또는 시간이 경과하여 개별 환자의 필요가 변함에 따라 조정을 필요로 할 수 있음을 이해할 것이다. 총 1일 투여량은 1 mg 내지 2000 mg 범위이고, 바람직하게는 총 1일 투여량은 1 mg 내지 250 mg 범위이

다.

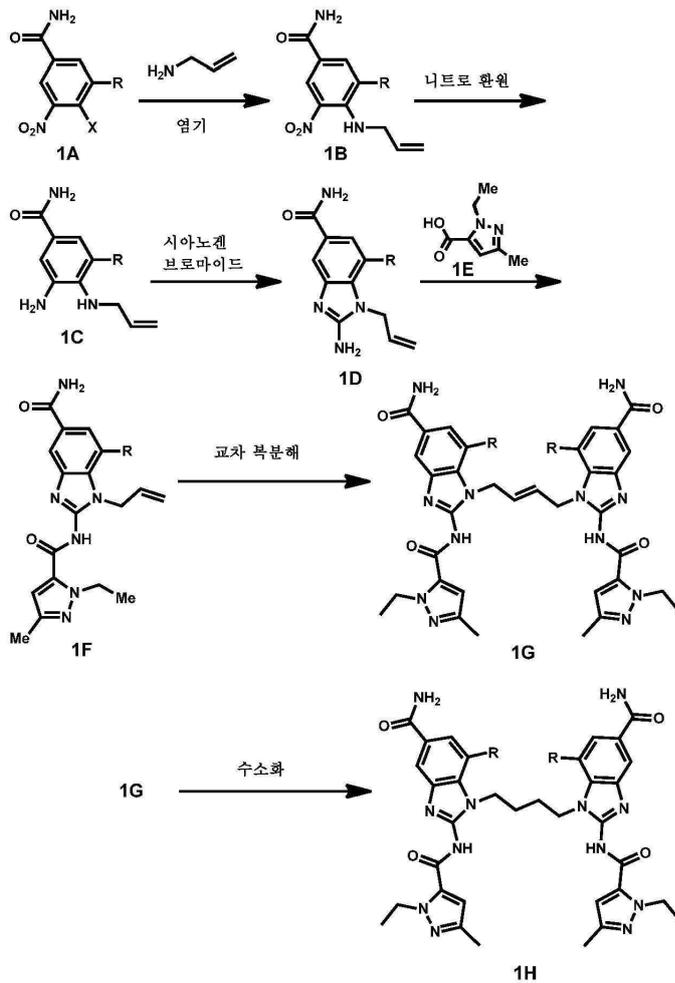
- [0851] 요법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물은 반드시 아니지만 통상적으로, 환자에게 투여하기 전에 제약 조성물로 제제화될 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0852] 본 발명의 제약 조성물은, 유효량의 본 발명의 화합물이 추출되고, 이어서 분말, 시럽, 및 주사를 위한 용액으로 환자에게 주어질 수 있는 벌크 형태로 제조 및 포장될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 제약 조성물은 단위 투여 형태로 제조 및 포장될 수 있다. 경구 적용을 위해, 예를 들어 1개 이상의 정제 또는 캡슐이 투여될 수 있다. 제약 조성물의 용량은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 (즉, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염)을 적어도 함유한다. 단위 투여 형태로 제조되는 경우, 제약 조성물은 1 mg 내지 1000 mg의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다.
- [0853] 본원에 제공된 바와 같이, 1 mg 내지 1000 mg의 본 발명의 화합물을 함유하는 단위 투여 형태 (제약 조성물)는 STING-매개 질환 또는 장애의 치료를 실시하기 위해 1일에 1, 2, 3, 또는 4회, 바람직하게는 1일에 1, 2, 또는 3회, 보다 바람직하게는 1일에 1 또는 2회 투여될 수 있다.
- [0854] 본 발명의 제약 조성물은 전형적으로 1종의 본 발명의 화합물을 함유한다. 그러나, 특정 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 1종 초과인 본 발명의 화합물을 함유한다. 추가로, 본 발명의 제약 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제 (예를 들어, 제약 활성 화합물)를 임의로 추가로 포함할 수 있다.
- [0855] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 제약 조성물에 대해 형태 또는 점조도를 제공하는데 수반되는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 지칭한다. 각각의 부형제는 혼합되는 경우, 환자에게 투여 시에 본 발명의 화합물의 효능을 실질적으로 감소시키는 상호작용 및 제약상 허용되지 않는 제약 조성물을 생성시키는 상호작용이 회피되도록, 제약 조성물의 다른 성분과 상용성이어야 한다. 추가로, 물론, 각각의 부형제는 제약상 허용되도록 하기에 충분히 높은 순도를 가져야 한다.
- [0856] 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제들은 전형적으로 원하는 투여 경로에 의한 환자에의 투여에 적합화된 투여 형태로 제제화될 것이다. 통상적인 투여 형태는 (1) 경구 투여에 적합화된 것 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 트로키, 분말, 시럽, 엘릭시르, 현탁액, 용액, 에멀전, 사체, 및 카체; (2) 비경구 투여에 적합화된 것 예컨대 멸균 용액, 현탁액, 및 제구성을 위한 분말; (3) 경피 투여에 적합화된 것 예컨대 경피 패치; (4) 직장 투여에 적합화된 것 예컨대 좌제; (5) 흡입에 적합화된 것 예컨대 에어로졸 및 용액; 및 (6) 국소 투여에 적합화된 것 예컨대 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 스프레이, 발포체, 및 겔을 포함한다.
- [0857] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 따라 변경될 것이다. 추가로, 적합한 제약상 허용되는 부형제는 이들이 조성물에 제공할 수 있는 특정한 기능을 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정의 제약상 허용되는 부형제는 균일한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 안정한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자에게 투여되면 1개의 기관 또는 신체 부분으로부터 또 다른 기관 또는 신체 부분으로 본 발명의 화합물 또는 화합물들을 운반 또는 수송하는 것을 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자 순응도를 증진시키는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다.
- [0858] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제: 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 운환제, 활택제, 과립화제, 코팅 작용제, 습윤제, 용매, 공-용매, 현탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미 차폐제, 착색제, 케이킹 방지제, 합습제, 킬레이트화제, 가스제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 및 완충제를 포함한다. 통상의 기술자는 특정의 제약상 허용되는 부형제가 1종 초과인 기능을 제공할 수 있으며, 얼마나 많은 부형제가 제제 중에 존재하는지 및 어떠한 다른 성분이 제제에 존재하는지에 따라 대안적 기능을 제공할 수 있음을 인지할 것이다.
- [0859] 통상의 기술자는, 본 발명에 사용하기에 적절한 양의 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택할 수 있도록 관련 기술분야의 지식 및 기술을 보유한다. 추가로, 제약상 허용되는 부형제를 설명하고 있으며 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택하는데 유용할 수 있는, 통상의 기술자가 이용가능한 다수의 자료가 존재한다. 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), 및 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)]을 포함한다.

- [0860] 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 제조된다. 관련 기술분야에서 흔히 사용되는 방법 중 일부가 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다.
- [0861] 한 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 및 희석제 또는 충전제를 포함하는 고체 경구 투여 형태 예컨대 정제 또는 캡슐에 관한 것이다. 적합한 희석제 및 충전제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분 (예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 및 예비-젤라틴화 전분), 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스), 황산칼슘, 및 이염기성 인산칼슘을 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 결합제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 결합제는 전분 (예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 및 예비-젤라틴화 전분), 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 트라카칸트, 구아 검, 포비돈, 및 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스)를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 붕해제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 붕해제는 크로스포비돈, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스, 알긴산, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 윤활제는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 및 활석을 포함한다. 예를 들어, 정제는 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있으며, 하기와 같이 제제화된다: 화합물, 5mg; 미세결정질 셀룰로스, 100mg; 락토스, 100mg; 소듐 전분 글리콜레이트, 30mg; 스테아르산마그네슘, 2mg; 총 중량 237mg. 캡슐은 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있으며, 하기와 같이 제제화된다: 화합물, 15mg; 건조된 전분, 178mg; 스테아르산마그네슘, 2mg; 총 중량 195mg.
- [0862] 본 발명의 화합물은 또한 백신의 활성을 조정하기 위해 아주반트로서 백신과 함께 제제화될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이러한 조성물은 단백질, DNA, 살아있는 또는 죽은 박테리아 및/또는 완전한, 불활성화된 또는 분할된 바이러스 또는 바이러스-유사 입자, 재조합 단백질 또는 그의 항원 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 항체 (항체) 또는 항체 단편(들) 또는 항원 성분들, 임의로 알루미늄 염, 오일 및 물 에멀전, 열 쇼크 단백질, 사포닌, 지질 A 제제 및 유도체, 당지질, 리포솜, TLR 효능제 예컨대 CpG DNA 또는 유사한 작용제, 시토키인 예컨대 GM-CSF 또는 IL-12, 또는 유사한 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 아주반트 활성을 갖는 1종 이상의 다른 성분과 함께 함유할 수 있다.
- [0863] 본 발명의 특정 화합물은 강력한 면역조정제일 수 있고, 따라서 그의 취급 시에 주의를 기울여야 한다.
- [0864] 실시예
- [0865] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 이들 실시예는 본 발명의 범주를 제한하도록 의도된 것은 아니며, 오히려 통상의 기술자에게 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 제조 및 사용하는 것에 대한 지침을 제공한다. 본 발명의 특정한 실시양태가 기재되어 있지만, 통상의 기술자는 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.
- [0866] 본 발명의 특정 화합물은 강력한 면역조정제일 수 있고, 따라서 그의 취급 시에 주의를 기울여야 하는 것으로 이해될 것이다.
- [0867] 본원에 기재된 반응은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 상이한 치환기 (예를 들어, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 등)를 갖는 본 발명의 화합물을 제조하는데 적용가능하다. 통상의 기술자는 특정한 치환기가 본원에 기재된 합성 방법과 상용성이 아닌 경우, 상기 치환기가 반응 조건에 대해 안정한 적합한 보호기로 보호될 수 있음을 인지할 것이다. 적합한 보호기 및 이러한 적합한 보호기를 사용하여 상이한 치환기를 보호 및 탈보호하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며; 그의 예는 문헌 [T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (4th edition, J. Wiley and Sons, 2006)]에서 찾아볼 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 출발 물질은 상업적 공급업체로부터 입수되고, 추가 정제 없이 사용되었다.
- [0868] 본원에 기재된 특정 중간체 화합물은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.
- [0869] 일반적 합성 방법
- [0870] 본 발명의 화합물은 하기 반응식에 예시된 합성 절차를 사용하여 제조될 수 있으며, 이는 통상의 유기 화학자의 지식에 따라 도출됨으로써 다른 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 용이하게 적합화될 수 있다. 이들 반응식에 제공된 합성은, 필요한 경우에 적합하게 보호되어 본원에 개략화된 반응과 상용성을 달성하는 적절한 전구체를 사용하여, 다양한 상이한 R 기를 갖는 본 발명의 화합물에 적용가능하다. 필요한 경우에, 후속 탈보호는 일반적으로 개시된 성질을 갖는 화합물을 제공한다. 반응식은 단지 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물을 사용하여 제시되어 있으며, 이들은 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 공정의 예시이다. 중간체

(본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 화합물)는 또한 염으로서 존재할 수 있다.

[0871] 방법 1: 적절한 니트로-할로 벤즈아미드 (1A)를 염기 또는 금속-매개 커플링 조건 하에 아민 (예로서 사용된 알릴아민)으로 처리하여 아닐린 (1B)를 제공할 수 있다. 적절한 조건을 통한 니트로 기의 후속 환원은 디아닐린 (1C)를 제공할 것이다. 시아노겐 브로마이드와의 반응은 아미노벤즈이미다졸 (1D)를 제공한다. 아미노벤즈이미다졸과 피라졸 산 (1E) 사이의 펩티드 커플링은 아미노벤즈이미다졸 단량체 (1F)를 생성시킨다. (1F)의 2개의 분자들 간의 교차 복분해 반응은 불포화 이량체 (1G)를 제공하며, 이를 수소화시켜 포화 이량체 1H를 제공할 수 있다.

[0872] 방법 1:

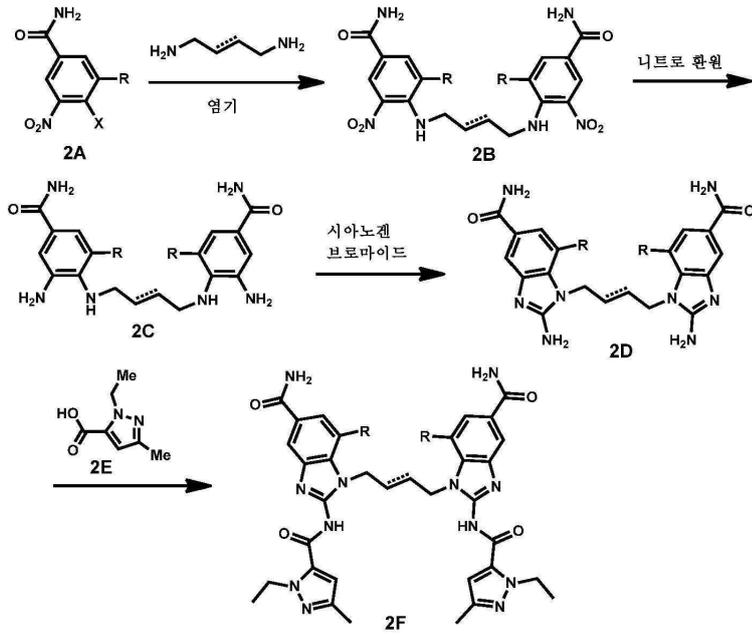


[0873]

[0874] 방법 2: 적절한 니트로-할로 벤즈아미드 (2A)의 2개의 분자를 염기 또는 금속-매개 커플링 조건 하에 디아민으로 처리하여 비스커플링된 아닐린 (2B)를 제공할 수 있다. 적절한 조건을 통한 니트로 기의 후속 비스-환원은 디아닐린 (2C)를 제공할 수 있다. 시아노겐 브로마이드와의 반응은 아미노벤즈이미다졸 이량체 (2D)를 제공한다. 비스 아민 (2D)과 피라졸 산 (2E)의 2개의 분자 사이의 펩티드 커플링은 아미노벤즈이미다졸 이량체 (2F)를 생성시킨다.

[0875]

방법 2:



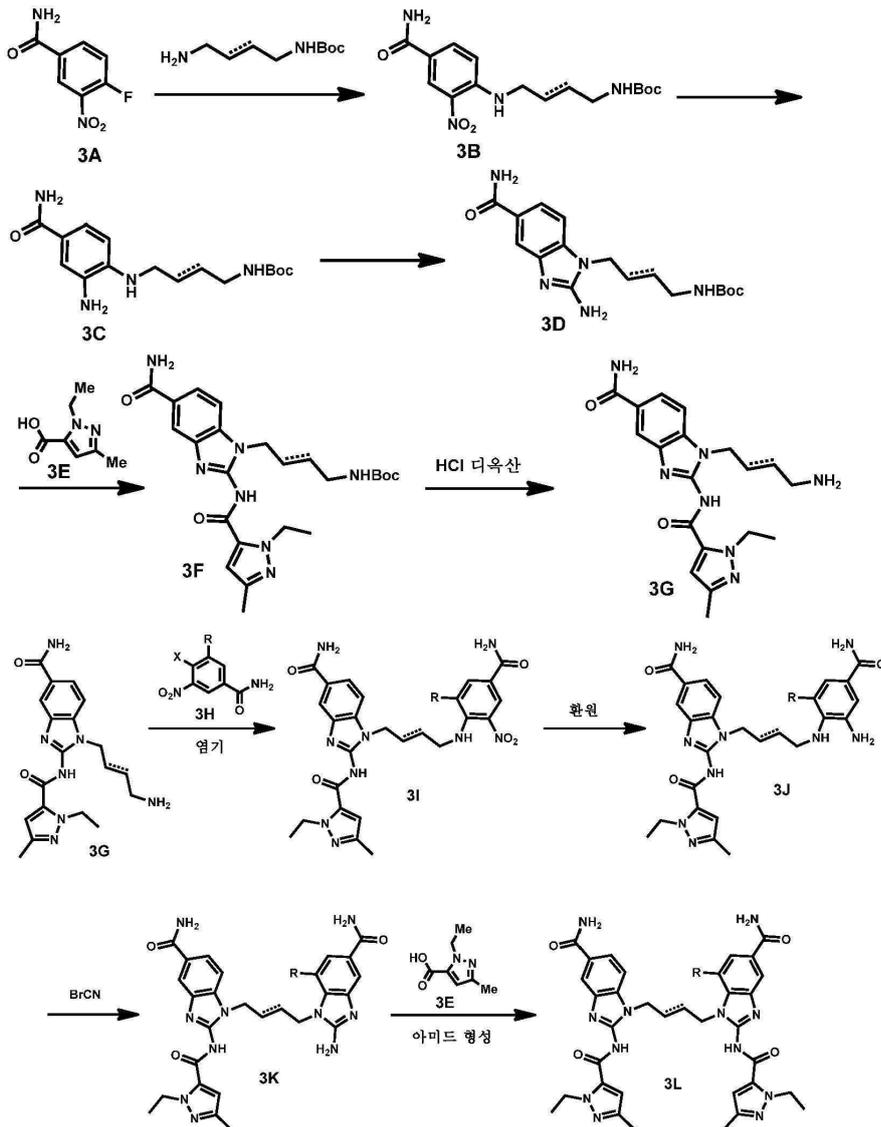
[0876]

[0877]

방법 3: 플루오로니트로벤즈아미드 (3A)를 염기 또는 금속-매개 커플링 조건 하에 단일보호된 디아민으로 처리하여 아닐린 (3B)를 제공한다. 적절한 조건을 통한 니트로 기의 후속 환원은 디아닐린 (3C)를 제공할 수 있다. 시아노겐 브로마이드와의 반응은 아미노벤즈이미다졸 (3D)를 제공한다. 아민 (3D)와 피라졸 산 (3E) 사이의 펩티드 커플링은 아미도벤즈이미다졸 (3I)를 생성시키며, 이를 아민 보호기에 적절한 조건 하에 탈보호시켜 아민 (3G)를 제공할 수 있다. 아민 (3G)를 적절한 할로니트로벤즈아미드 (3H)와 커플링시켜 (3I)를 제공할 수 있고; 니트로 기의 환원은 디아닐린 (3J)를 제공할 수 있다. (3J)의 시아노겐 브로마이드로의 처리는 아미노벤즈이미다졸 (3K)를 생성시키며, 이를 아마이드 커플링 조건 하에 피라졸 산 (3E)로 처리하여 비대칭 이량체 (3L)을 제공할 수 있다.

[0878]

방법 3:

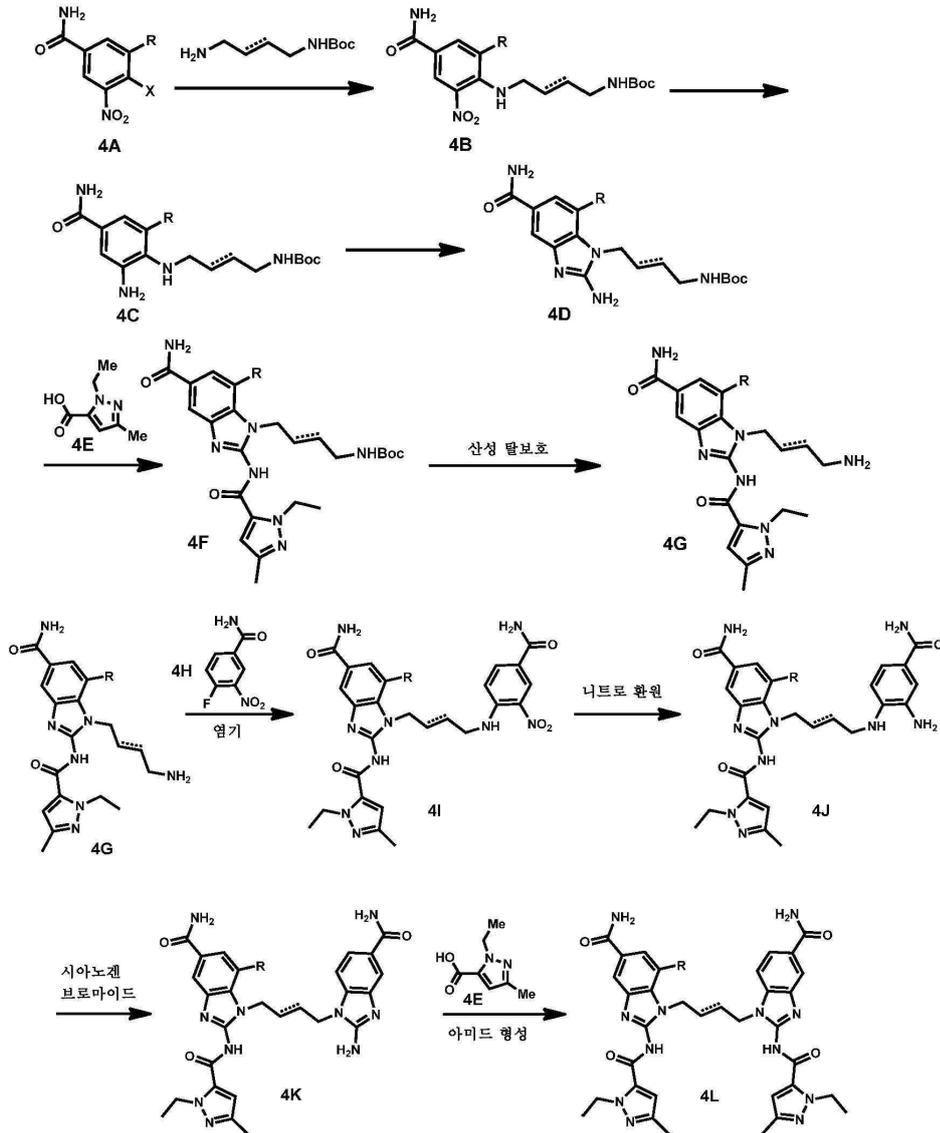


[0879]

[0880]

방법 4: 적절한 니트로-할로 벤즈아미드 (4A)를 염기 또는 금속-매개 커플링 조건 하에 단일보호된 디아민으로 처리하여 알릴아닐린 (4B)를 제공한다. 적절한 조건을 통한 니트로 기의 후속 환원은 디아닐린 (4C)를 제공할 것이다. 시아노겐 브로마이드와의 반응은 아미노벤즈이미다졸 (4D)를 제공한다. 아민 (4D)과 피라졸 산 (4E) 사이의 펩티드 커플링은 아미도벤즈이미다졸 (4F)를 생성시키며, 이를 아민 보호기에 적절한 조건 하에 탈보호시켜 아민 (4G)를 제공할 수 있다. 아민 (4G)를 플루오로니트로벤즈아미드 (4H)와 커플링시켜 (4I)를 제공할 수 있고, 이어서 니트로 기의 환원은 디아닐린 (4J)를 제공할 것이다. (4J)의 시아노겐 브로마이드로의 처리는 아미노벤즈이미다졸 (4K)를 생성시키며, 이를 amid 커플링 조건 하에 피라졸 산 (4E)로 처리하여 비대칭 이량체 (4L)을 제공할 수 있다.

[0881] 방법 4:

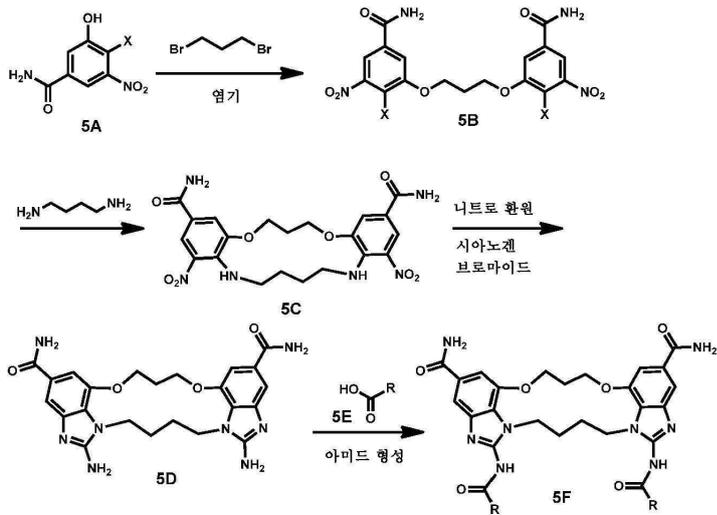


[0882]

[0883]

방법 5: 적절한 페놀 (5A)의 2개의 분자를 비스-친전자체 예컨대 디브로모프로판과 반응시켜 에테르 연결된 이량체 (5B)를 제공한다. 이어서, 이량체 (5B)를 적합한 디아민과 반응시켜 매크로사이클 (5C)를 제공한다. 니트로 기의 환원에 이어서 시아노겐 브로마이드로 처리는 비스아미노벤즈이미다졸 (5D)를 제공한다. 적절한 산 (5E)과의 아미드 커플링은 비스아미노벤즈이미다졸 매크로사이클 (5F)를 제공한다.

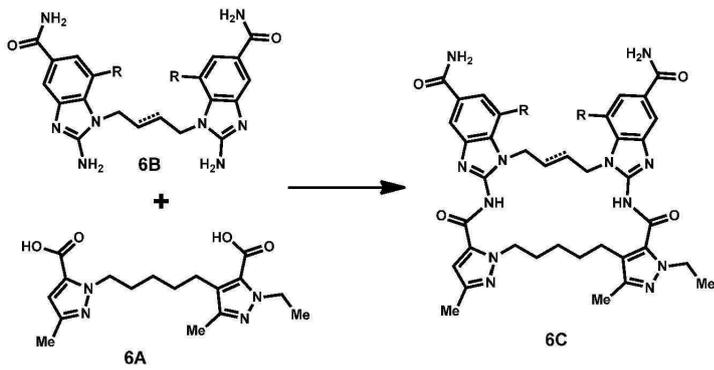
[0884] 방법 5:



[0885]

[0886] 방법 6: 비스피라졸 산 6A (방법 8)를 amid 커플링 조건 하에 아미노벤즈이미다졸 이량체 (6B)와 반응시켜 아미도벤즈이미다졸 마크로사이클 (6C)를 제공하며, 여기서 각각의 R은 동일하거나 상이할 수 있다.

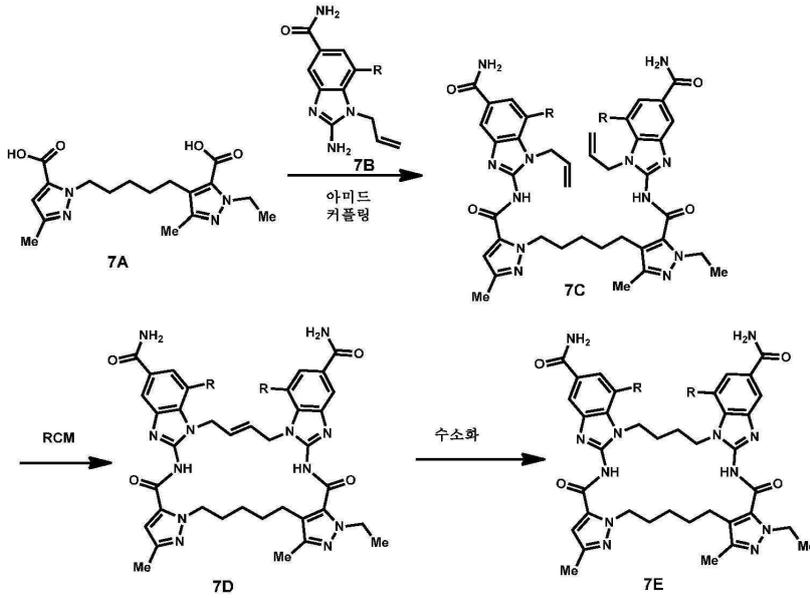
[0887] 방법 6:



[0888]

[0889] 방법 7: 비스피라졸 산 7A (방법 8)를 amid 커플링 조건 하에 아미노벤즈이미다졸 (7B)의 2개의 분자의 분자와 반응시켜 피라졸-연결된 이량체 (7C)를 제공한다. 폐환복분해 반응은 불포화 마크로사이클 (7D)를 제공할 것이며, 이를 수소화시켜 포화 아미도벤즈이미다졸 마크로사이클 (7E)를 제공할 수 있다.

[0890] 방법 7:



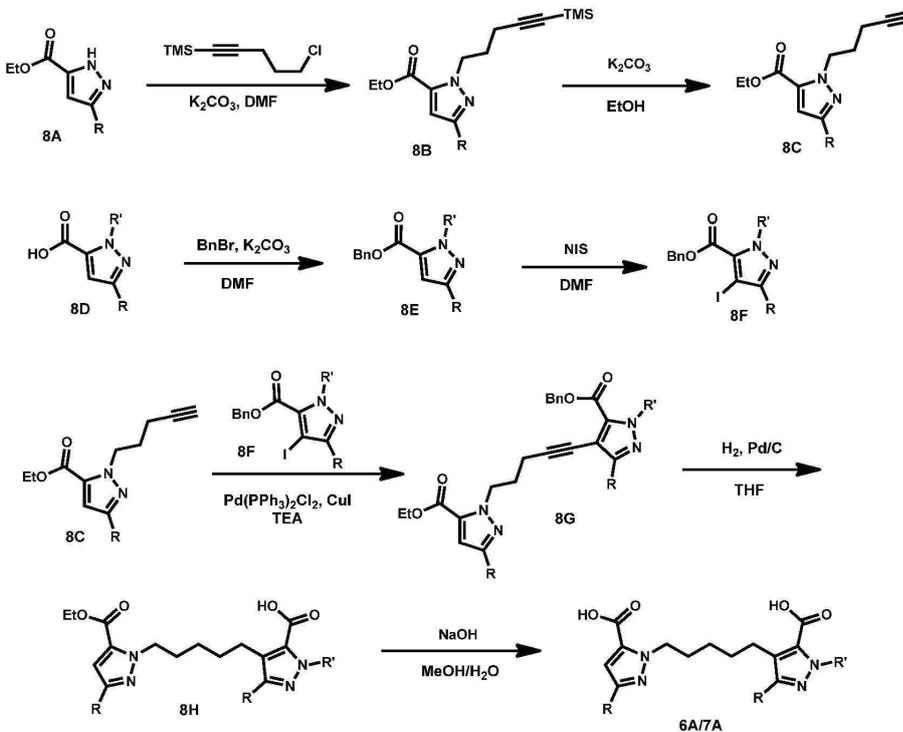
[0891]

[0892]

방법 8: 치환된 (펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-카르복실레이트 (8C)는, 치환된 1H-피라졸-카르복실레이트 (8A)를 (5-클로로펜트-1-인-1-일)트리메틸실란으로 N-알킬화시키고, 이어서 탈실릴화시킴으로써 형성될 수 있다. 4-아이오도-1H-피라졸-카르복실레이트 (8F)는, 상응하는 1H-피라졸-카르복실산 (8D)를 에스테르화시키고, 이어서 1-아이오도피롤리딘-2,5-디온을 사용하여 아이오딘화시킴으로써 형성될 수 있다. 치환된 (펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-카르복실레이트 (8C)와 4-아이오도-1H-피라졸-카르복실레이트 (8F)의 팔라듐 촉매된 커플링은 알키닐-연결된 비스피라졸 (8G)를 형성시킨다. 알키닐-연결된 비스피라졸의 수소화에 이어서 가수분해는 상기 방법 6 및 7 (6A/7A)에서 사용된 비스피라졸 산을 제공한다.

[0893]

방법 8:



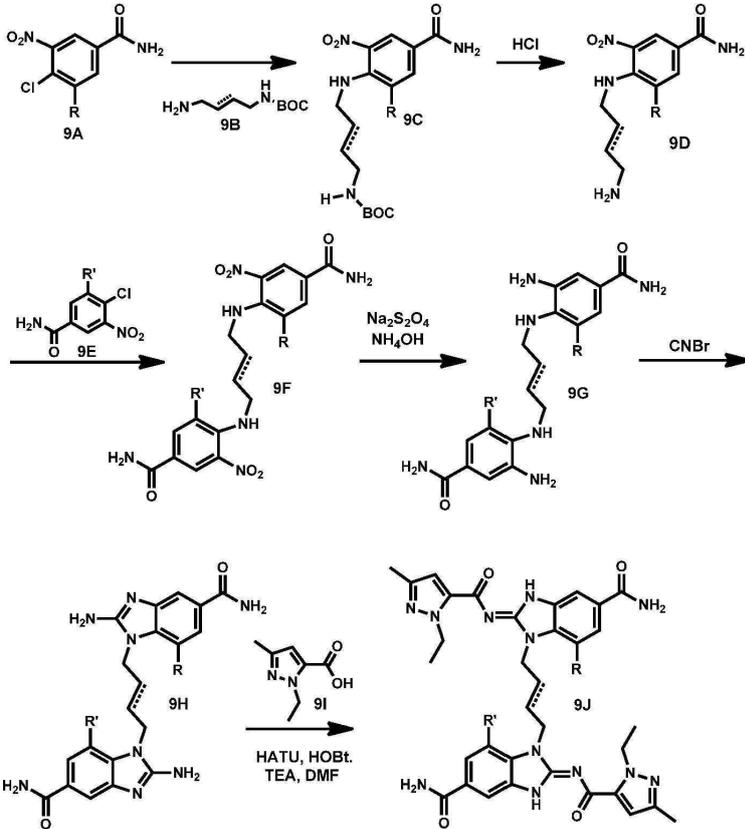
[0894]

[0895]

방법 9: 적절한 니트로-할로 벤즈아미드 (9A)를 염기 또는 금속-매개 커플링 조건 하에 단일보호된 디아민 (예컨대 9B)으로 처리하여 커플링된 아닐린 (9C)를 제공할 수 있다. 1급 아민의 후속 탈보호는 아민 9D를 제공할 것이다. 제2 니트로-할로 벤즈아미드 (9E)를 염기 또는 금속-매개 커플링 조건 하에 아민 9D와 반응시켜 비스-

니트로 이량체 벤즈아미드 (9F)를 제공할 수 있다. 적절한 조건을 통한 니트로 기의 이중 환원은 디아닐린 (9G)를 제공할 수 있다. 시아노겐 브로마이드와의 반응은 아미노벤즈이미다졸 이량체 (9H)를 제공한다. 비스아민 9H와 피라졸 산 (9I)의 2개의 분자 사이의 펩티드 커플링은 아미도벤즈이미다졸 이량체 (9J)를 생성시킨다.

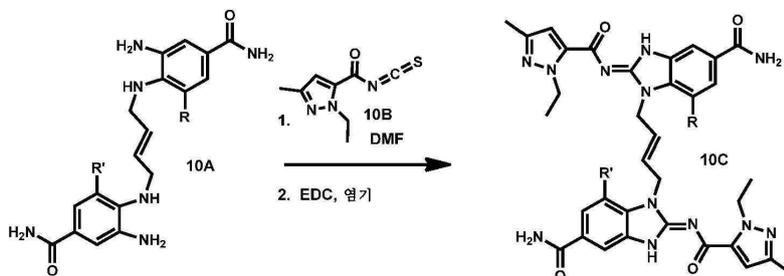
[0896] 방법 9:



[0897]

[0898] 방법 10: 테트라아닐린 (10A, 방법 9 또는 또 다른 일반적 방법에 의해 제조됨)을 반응이 완료될 때까지 이소티오시아네이트 (10B)로 처리할 수 있다. 단계 1의 완료 시에, EDC (또는 다른 적합한 커플링 시약) 및 트리에틸아민 (또는 다른 적합한 염기)을 첨가하고, 완료될 때까지 반응물을 교반하여 아미도벤즈이미다졸 이량체 (10C)를 제공한다.

[0899] 방법 10:

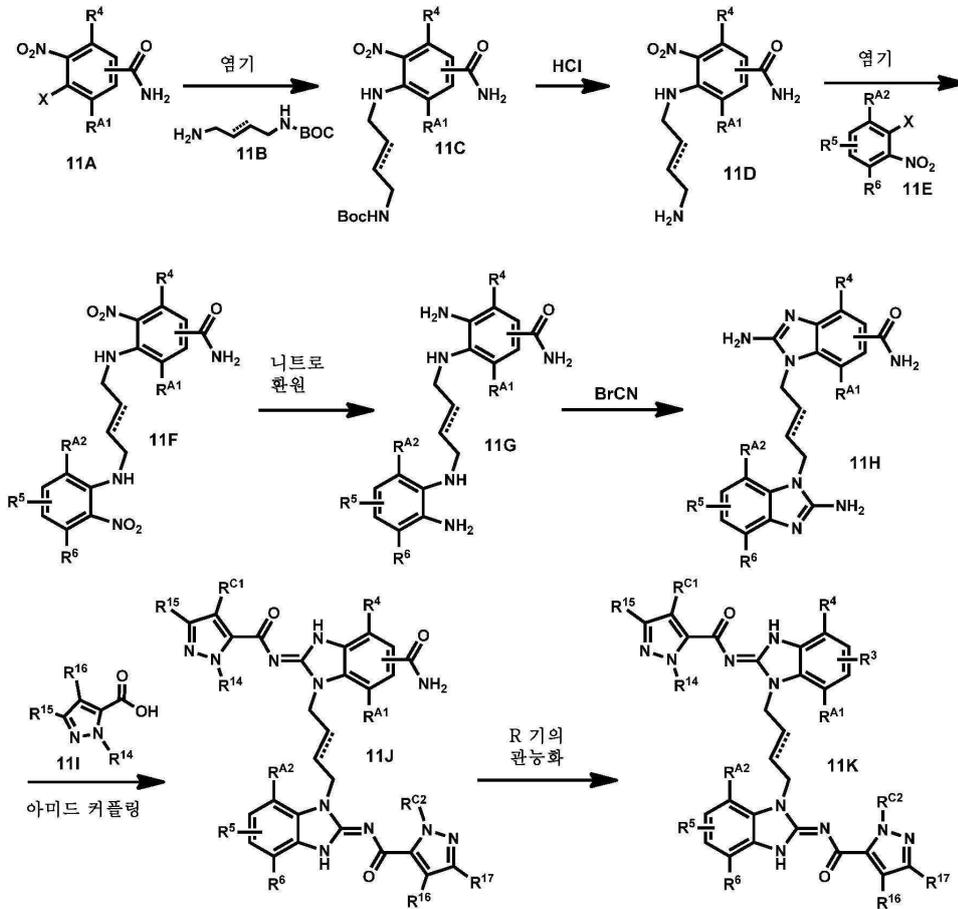


[0900]

[0901] 방법 11: 모든 가변기는 화학식 (I-N), (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 적합하게 치환된 할로니트로벤즈아미드 (11A)를 단일보호된 디아민 예컨대 11B와 반응시켜 니트로아닐린 11C를 제공한다. 아민 보호기의 탈보호는 아민 11D를 제공하며, 이를 할로-니트로페닐 화합물 11E와 반응시켜 비스-니트로 11F를 제공할 수 있다. 둘 다의 니트로 기의 환원은 비스-아닐린 11G를 제공할 것이며, 이를 시아노겐 브로마이드와 반응시켜 비스아미노벤즈이미다졸 11H를 제공한다. 피라졸 산 예컨대 11I와의 아미드 커플링은 치환된 아미도벤즈이미다졸 이량체 11J를 제공할 것이다. 11J 상에 적합한 관능기가 존재하는 경우, 이들 기를 추가로 관능화하여 추가의

화합물 예컨대 11K를 제공하는 것이 가능할 것이다.

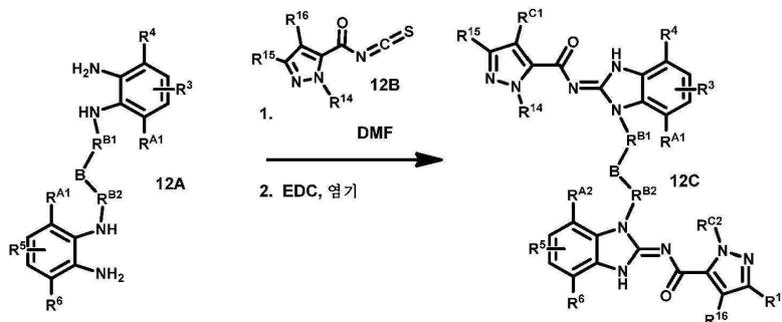
[0902] 방법 11:



[0903]

[0904] 방법 12: 방법 12에서,  $R^{C2} = R^{14}$  이고,  $R^{17} = R^{15}$  이고,  $R^{16} = R^{C1}$  이고, 모든 다른 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 테트라아닐린 (12A, 방법 11, 16 또는 또 다른 일반적인 방법에 의해 제조됨)을 반응이 완료될 때까지 이소티오시아네이트 예컨대 12B로 처리할 수 있다. 단계 1의 완료 시에, EDC (또는 다른 적합한 커플링 시약) 및 트리에틸아민 (또는 다른 적합한 염기)을 첨가하고, 완료될 때까지 반응물을 교반하여 아미도벤즈이미다졸 이량체 (12C)를 제공한다.

[0905] 방법 12:

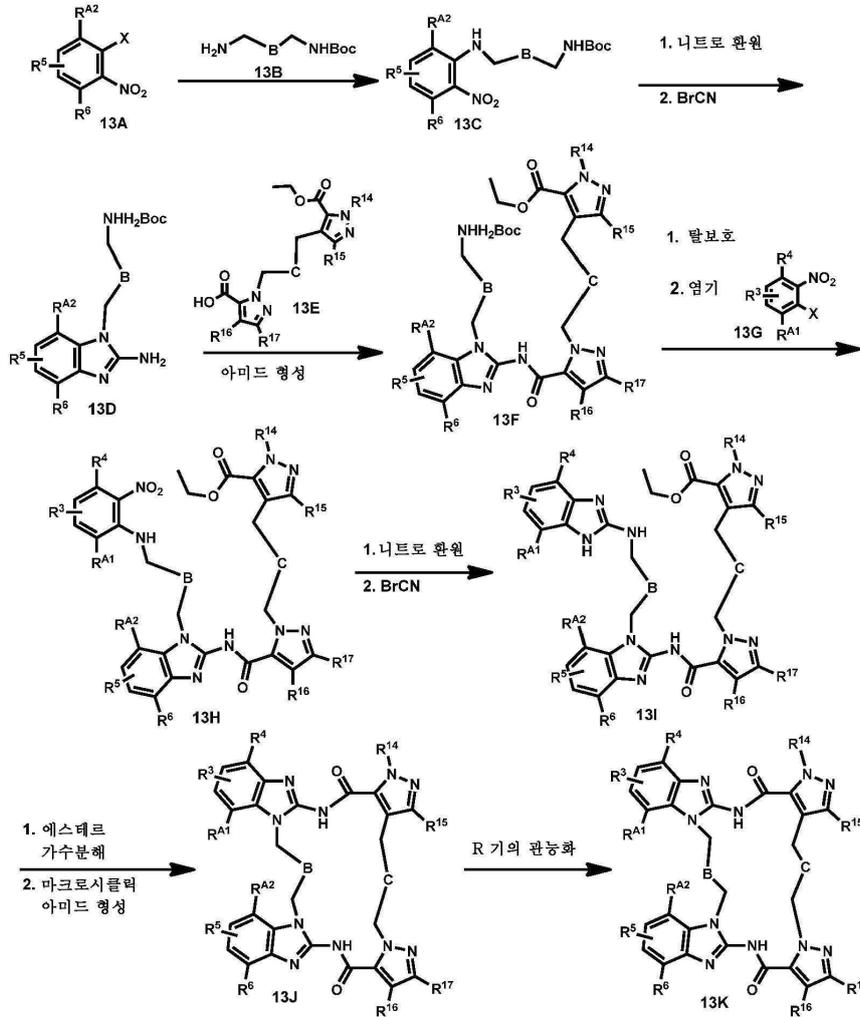


[0906]

[0907] 방법 13: 방법 13에서, 모든 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 본 방법을 통해, 치환을 갖는 마크로시클릭 화합물이 제조될 수 있다. 치환된 할로니트로페닐 화합물 (13A)를, 2개의 아민 기들 사이에 링커 기 (B)를 함유하는 적합한 디아민 (13B)로 처리하여 아민 13C를 제공한다. 니트로기의 환원에 이어서 시아노겐 브로마이드로의 처리는 아미도벤즈이미다졸 13D를 제공할 수 있다. 13D와, 2개의

피라졸들 사이에 링커 기 (C)를 함유하는 모노-카르복실산 비스-피라졸 (예컨대 13E) 사이의아미드 커플링은 아미도벤즈이미다졸 (13F)를 제공할 것이다. 아민 기의 탈보호는 제2 치환된 할로-니트로-페닐 (13G)에 대한 첨가를 가능하게 하여 니트로-에스테르 13H를 제공한다. 13H의 니트로 기의 환원에 이어서 시아노젠 브로마이드로의 처리는 아미도벤즈이미다졸 13I를 제공할 것이다. 이어서, 피라졸 에스테르의 가수분해는 마크로시클릭 아미드 형성을 가능하게 하여 마크로시클릭 아미도벤즈이미다졸 13J를 제공한다. 13J 상에 적합한 관능기가 존재하는 경우, 이들 기를 추가로 관능화하여 추가의 화합물 예컨대 13K를 제공하는 것이 가능할 것이다.

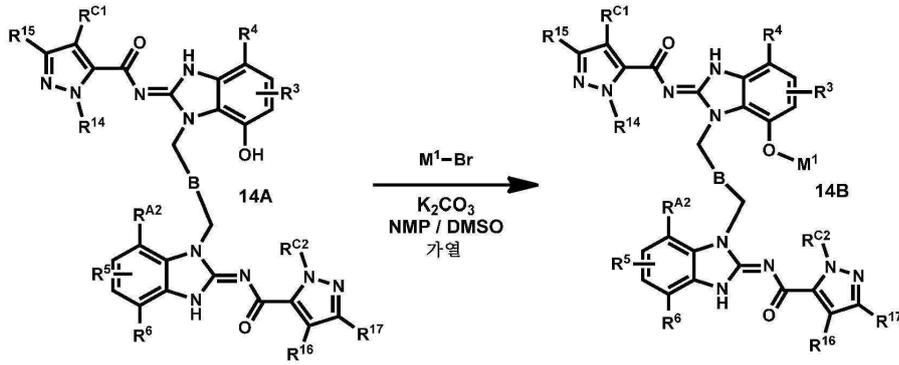
[0908] 방법 13:



[0909]

[0910] 방법 14:  $-O-M^1$ 은, 화학식 (I), 화학식 (I-N), 또는 화학식 (I-P)에서 q가 0인 경우에  $R^{A1}$ 에 대해 정의된 바와 같은 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ 알킬)옥시로 정의된다. 모든 다른 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 본원에 기재된 일반적 합성 방법 중 1종을 통해 제조된, 페놀을 함유하는 이량체 아미도벤즈이미다졸, 예컨대 14A를, 적합한 알킬화제 예컨대 알킬 브로마이드 및 염기 예컨대 탄산칼륨의 사용을 통해 페놀 상에서 알킬화시킬 수 있다. 14B 상에 적합한 관능기가 존재하는 경우, 이들 기를 추가로 관능화하여 추가의 화합물을 제공하는 것이 가능할 것이다.

[0911] 방법 14:



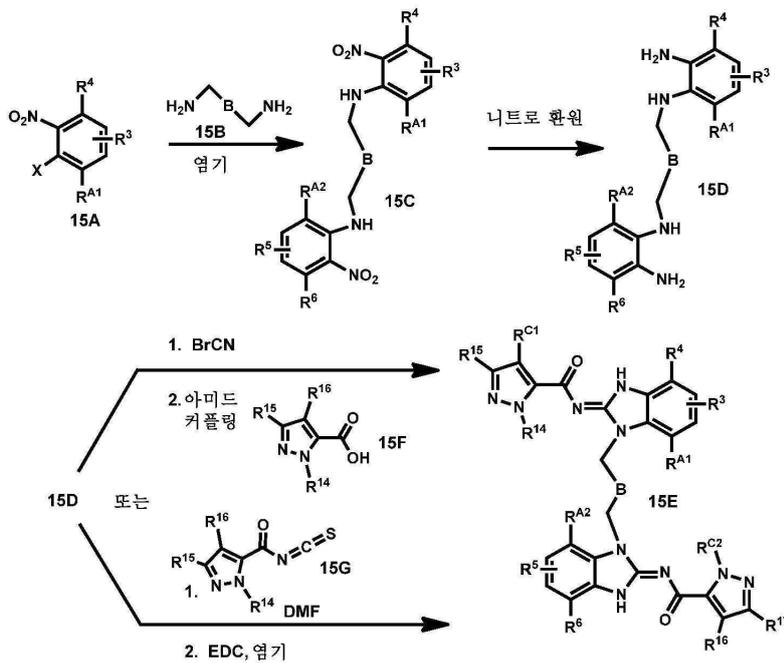
[0912]

[0913]

방법 15: 모든 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 적합하게 치환된 할로-니트로페닐 화합물 (15A)를, 링커 기 (B)를 함유하는 디아민 예컨대 15B와 반응시켜 비스-니트로 이량체 15C를 제공한다. 둘 다의 니트로 기의 환원은 테트라아닐린 15D를 제공할 것이며, 이를 2종의 방법: 1) 시아노겐 브로마이드로 처리하여 비스아미노벤즈이미다졸을 제공하고, 이어서 피라졸 산 예컨대 15F로 amid 커플링 시키는 방법; 또는 2) 반응이 완료될 때까지 이소티오시아네이트 (15G)로 처리하고, 이어서 EDC (또는 다른 적합한 커플링 시약) 및 트리에틸아민 (또는 다른 적합한 염기)을 첨가하고, 완결될 때까지 반응물을 교반하는 방법 중 1종을 통해 아미도벤즈이미다졸 이량체 (15E)로 전환시킬 수 있다. 15E 상에 적합한 관능기가 존재하는 경우, 이들 기를 추가로 관능화하여 추가의 화합물을 제공하는 것이 가능할 것이다.

[0914]

방법 15:



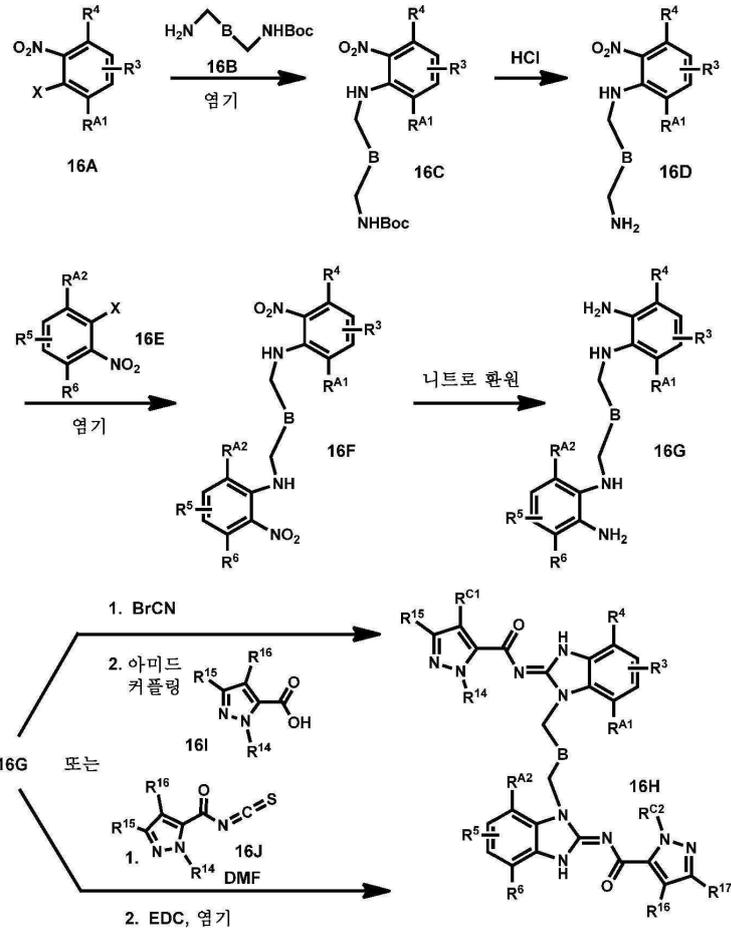
[0915]

[0916]

방법 16: 모든 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 적합하게 치환된 할로-니트로페닐 화합물 (16A)를, 링커 기 (B)를 함유하는 단일보호된 디아민 예컨대 16B와 반응시켜 니트로-아닐린 16C를 제공한다. 아민 보호기의 탈보호는 아민 16D를 제공하며, 이를 할로-니트로페닐 화합물 16E와 반응시켜 비스-니트로 이량체 16F를 제공할 수 있다. 둘 다의 니트로 기의 환원은 테트라아닐린 16G를 제공할 것이며, 이를 2종의 방법: 1) 시아노겐 브로마이드로 처리하여 비스아미노벤즈이미다졸을 제공하고, 이어서 피라졸 산 예컨대 16I와 amid 커플링시키는 방법; 또는 2) 반응이 완료될 때까지 이소티오시아네이트 (16J)로 처리하고, 이어서 EDC (또는 다른 적합한 커플링 시약) 및 트리에틸아민 (또는 다른 적합한 염기)을 첨가하고, 완결될 때까지 반응물을 교반하는 방법 중 1종을 통해 아미도벤즈이미다졸 이량체 (16H)로 전환시킬 수 있다. 16H 상에 적합한 관능기가 존재하는 경우, 이들 기를 추가로 관능화하여 추가의 화합물을 제공하는 것이 가능할 것이다.

다.

[0917] 방법 16:

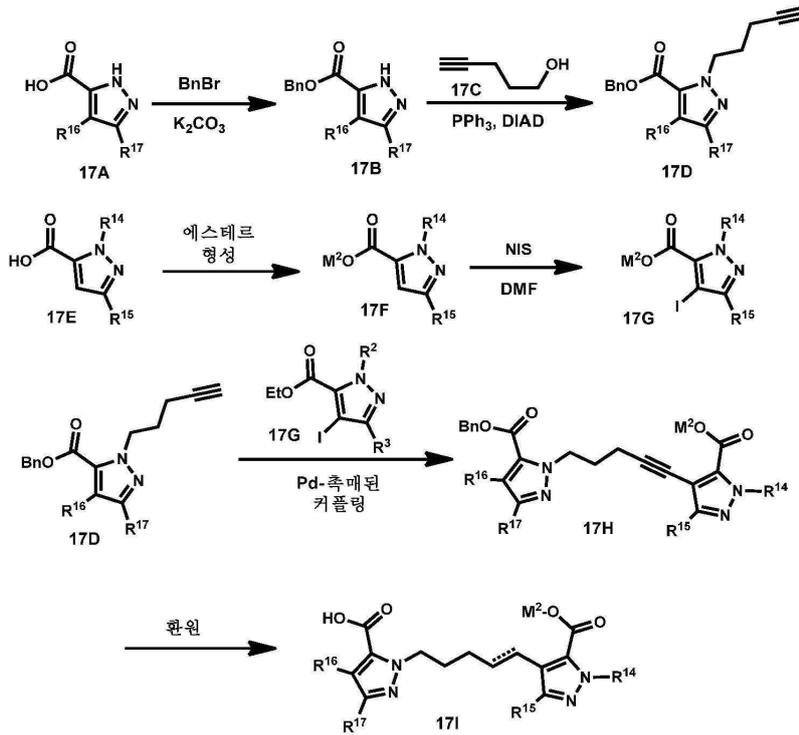


[0918]

[0919]

방법 17: M<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이거나, 또는 COOM<sup>2</sup>는 벤질 에스테르의 가수분해에 대해 불활성인 임의의 에스테르일 수 있다. 모든 다른 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 치환된 피라졸 에스테르 예컨대 (펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-카르복실레이트 (17D)는, 치환된 1H-피라졸-카르복실레이트 (17A)를 에스테르화시켜 에스테르 17B를 제공하고, 이어서 미츠노부 조건 하에 N-알킬화시킴으로써 형성될 수 있다. 4-아이오도-피라졸 에스테르 (17G)는, 상응하는 피라졸-카르복실산 (17E)를 에스테르화시키고, 이어서 1-아이오도피롤리딘-2,5-디온 (NIS)을 사용하여 아이오딘화시킴으로써 형성될 수 있다. 알킬화 피라졸 예컨대 17D과, 4-아이오도-피라졸-에스테르 (17G)의 팔라듐-촉매된 커플링은 연결된 비스피라졸 (17H)를 형성시킨다. 연결된 비스피라졸의 환원 및 가수분해는 비스피라졸 일산 (17I)를 제공할 것이다.

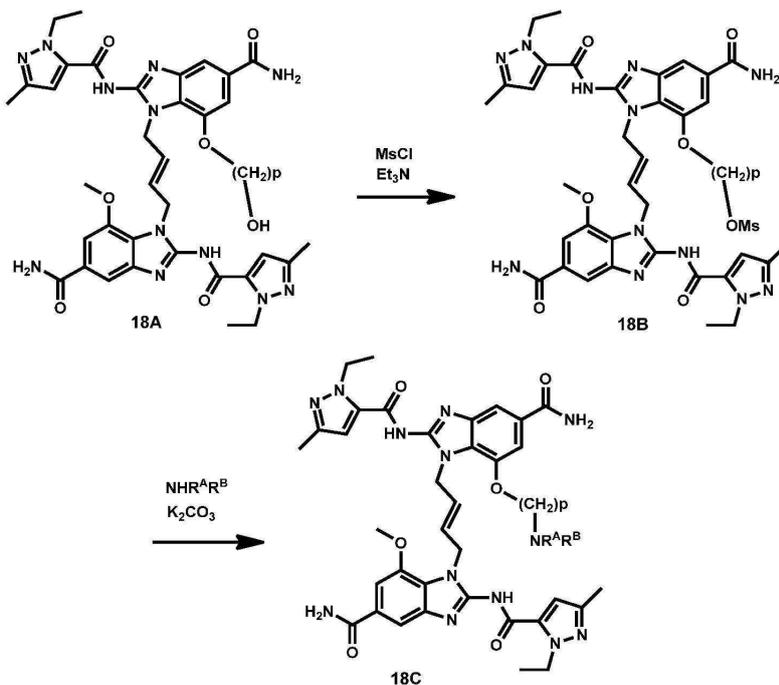
[0920] 방법 17:



[0921]

[0922] 방법 18: 모든 가변기는 화학식 (A)에 정의된 바와 같다. (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-(3-히드록시-프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (18A)를 메탄술폰닐 클로라이드 및 트리에틸아민을 처리할 수 있다. 단계 1의 완료 시에, 생성된 메실레이트 (18B)를 아민 (NHR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 처리하고, 완료될 때까지 반응물을 50-80°C에서 가열하여 목적 화합물 (18C)를 제공한다.

[0923] 방법 18:

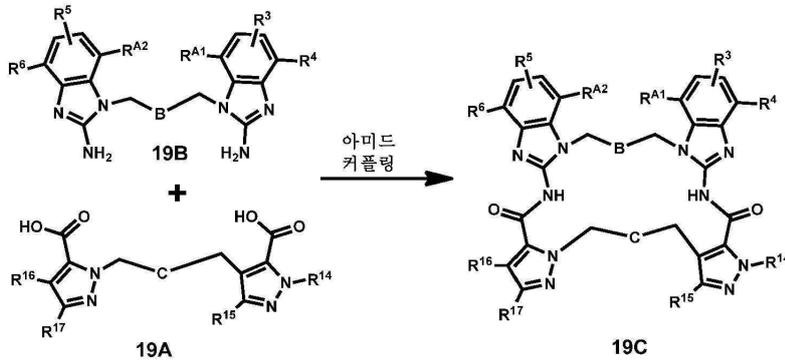


[0924]

[0925] 방법 19: 모든 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 본원에 기재된 방

법 중 1종을 통해 제조된, 링커 기 (B)를 함유하는 적합하게 치환된 비스-아미노벤즈이미다졸 (19B)를, 링커 기 (C)를 포함하는 비스피라졸 (19A) 및 아마이드 커플링 시약과 반응시켜 마크로시클릭 비스아미도벤즈이미다졸을 제공한다.

[0926] 방법 19:

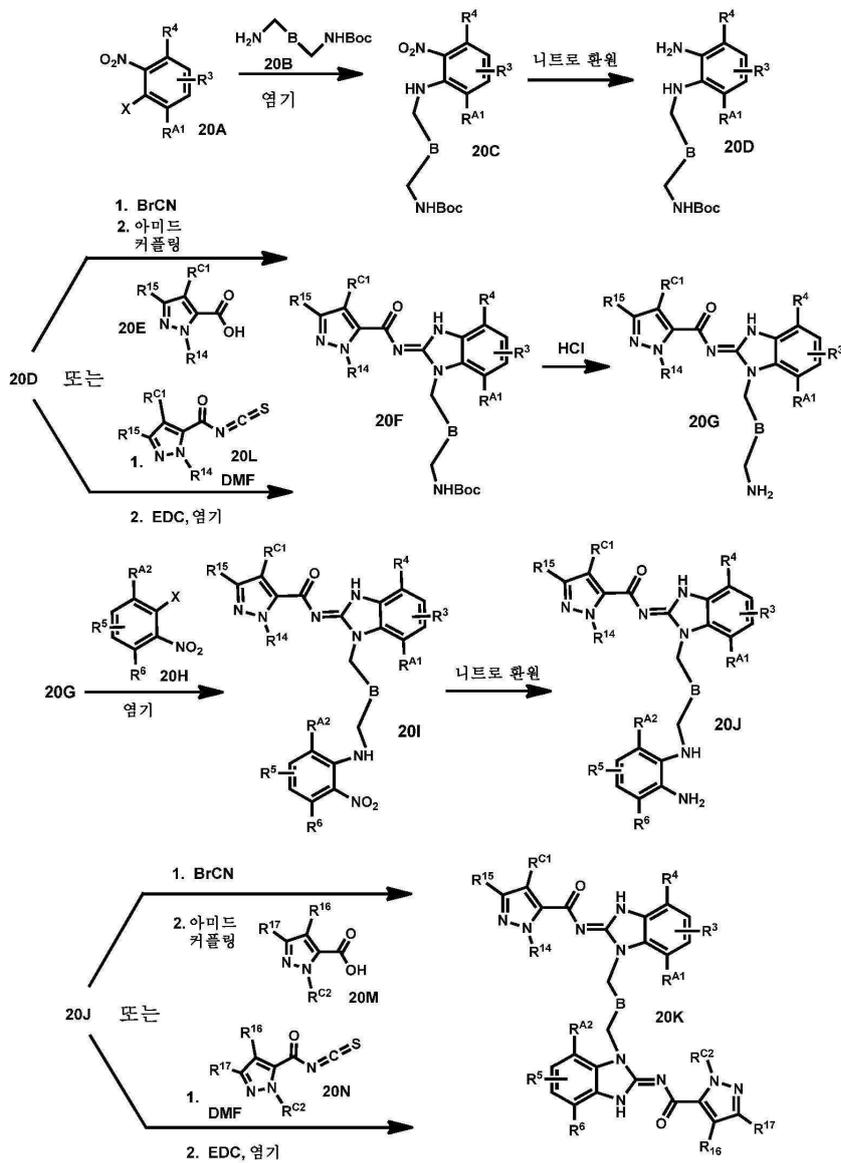


[0927]

[0928]

방법 20: 모든 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 적합하게 치환된 할로-니트로페닐 화합물 (20A)를, 링커 기 (B)를 함유하는 단일보호된 디아민 예컨대 20B와 반응시켜 니트로-아닐린 20C를 제공한다. 적절한 조건 하의 니트로 기의 환원은 디아닐린 20D를 제공할 것이며, 이를 2종의 방법: 1) 시아노겐 브로마이드로 처리하고, 이어서 피라졸 산 예컨대 20E와 아마이드 커플링시키는 방법; 또는 2) 반응이 완료될 때까지 이소티오시아네이트 (20L)로 처리하고, 이어서 EDC (또는 다른 적합한 커플링 시약) 및 트리 에틸아민 (또는 다른 적합한 염기)을 첨가하고, 완결될 때까지 반응물을 교반하는 방법 중 1종을 통해 아미도벤즈이미다졸 20F로 전환시킬 수 있다. 아민 보호기의 탈보호는 아민 20G를 제공하며, 이를 할로-니트로페닐 화합물 20H와 반응시켜 이량체 니트로 아닐린 20I를 제공할 수 있다. 니트로 기의 환원은 비스-아닐린 20J를 제공할 것이며, 이를 2종의 방법: 1) 시아노겐 브로마이드로 처리하여 비스아미노벤즈이미다졸을 제공하고, 이어서 피라졸 산 예컨대 20M과 아마이드 커플링시키는 방법; 또는 2) 반응이 완료될 때까지 이소티오시아네이트 (20N)로 처리하고, 이어서 EDC (또는 다른 적합한 커플링 시약) 및 트리 에틸아민 (또는 다른 적합한 염기)을 첨가하고, 완결될 때까지 반응물을 교반하는 방법 중 1종을 통해 아미도벤즈이미다졸 이량체 (20K)로 전환시킬 수 있다. 20K 상에 적합한 관능기가 존재하는 경우, 이들 기를 추가로 관능화하여 추가의 화합물을 제공하는 것이 가능할 것이다.

[0929] 방법 20:

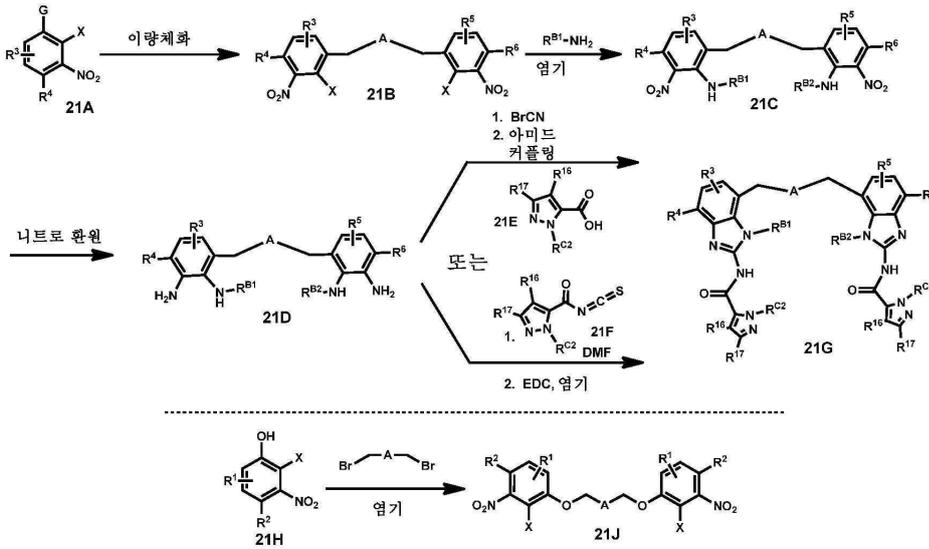


[0930]

[0931]

방법 21: 모든 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 적절한 관능화 니트로-할로-페닐 (21A)의 2개의 분자를 이량체화시켜 링커 기 (A)를 함유하는 비스-니트로 이량체 21B를 제공한다. 이어서, 21B를 아민 또는 디아민과 반응시켜 디아닐린 21C를 제공한다. 니트로 기의 환원은 테트라닐린 21C를 제공하며, 이를 2종의 방법: 1) 시아노겐 브로마이드로 처리하여 비스아미노벤즈이미다졸을 제공하고, 이어서 피라졸 산 예컨대 21E와 아미드 커플링시키는 방법; 또는 2) 반응이 완료될 때까지 이소티오시아네이트 (21F)로 처리하고, 이어서 EDC (또는 다른 적합한 커플링 시약) 및 트리에틸아민 (또는 다른 적합한 염기)을 첨가하고, 완결될 때까지 반응물을 교반하는 방법 중 1종을 통해 아미도벤즈이미다졸 이량체 (21G)로 전환시킬 수 있다. 21G 상에 적합한 관능기가 존재하는 경우, 이들 기를 추가로 관능화하여 추가의 화합물을 제공하는 것이 가능할 것이다. 이량체화의 일반적 예는, 적합한 니트로-페놀 (21H)과 비스-할라이드 및 염기를 반응시켜 비스-페놀 이량체 21J를 제공하는 것일 것이다.

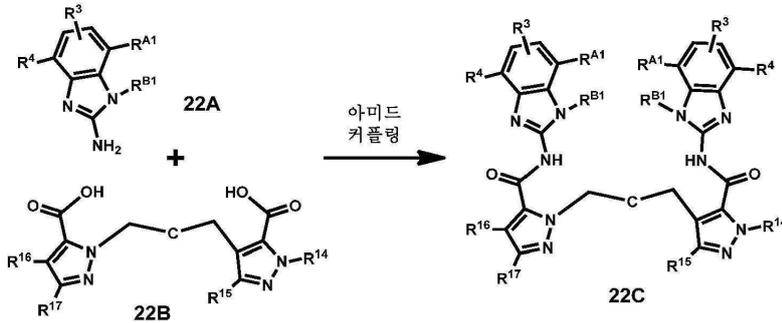
[0932] 방법 21:



[0933]

[0934] 방법 22: 모든 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 본원에 기재된 방법 중 1종을 통해 제조된, 적합하게 치환된 아미노벤즈이미다졸 (22A)를, 링커 기 (C)를 포함하는 비스피라졸 (22B) 및 아미드 커플링 시약과 반응시켜 이량체 비스아미도벤즈이미다졸을 제공한다. 22C 상에 적합한 관능기가 존재하는 경우, 이들 기를 추가로 관능화하여 추가의 화합물을 제공하는 것이 가능할 것이다.

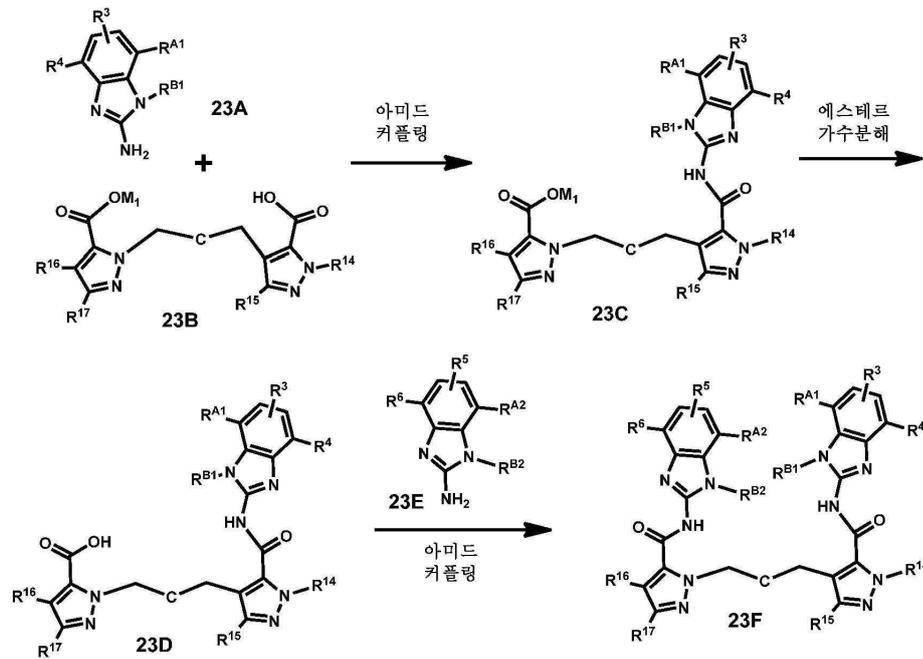
[0935] 방법 22:



[0936]

[0937] 방법 23: 모든 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 본원에 기재된 방법 중 1종을 통해 제조된, 적합하게 치환된 아미노벤즈이미다졸 (23A)를, 링커 기 (C)를 포함하는 모노-카르복실산 비스피라졸 (23B) 및 아미드 커플링 시약과 반응시켜 아미도벤즈이미다졸 에스테르 예컨대 23C를 제공한다. 피라졸 에스테르의 가수분해는 산 23D를 제공할 것이며, 이를 제2 아미노벤즈이미다졸 (23E)과 커플링시켜 이량체 비스아미도벤즈이미다졸 (23F)를 제공할 수 있다. 23F 상에 적합한 관능기가 존재하는 경우, 이들 기를 추가로 관능화하여 추가의 화합물을 제공하는 것이 가능할 것이다.

[0938] 방법 23:

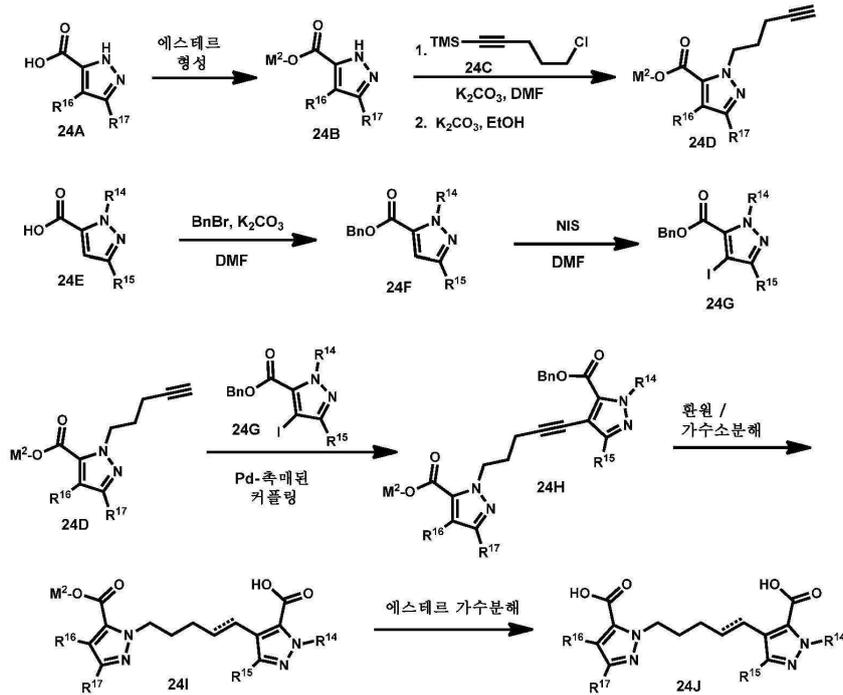


[0939]

[0940]

방법 24:  $M^2$ 는  $C_1-C_6$ 알킬이거나, 또는  $COOM^2$ 는 벤질 에스테르의 가수소분해에 대해 불활성인 임의의 에스테르일 수 있다. 모든 다른 가변기는 화학식 (I-N), 화학식 (I-P) 또는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. 치환된 피라졸 에스테르 예컨대 (펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-카르복실레이트 (24D)는, 치환된 1H-피라졸-카르복실레이트 (24A)를 에스테르화시켜 에스테르 24B를 제공하고, 이어서 적합한 조건 예컨대 알킬 할라이드 및 염기 하에 N-알킬화시킴으로써 형성될 수 있다. (5-클로로펜트-1-인-1-일)트리메틸실란과 함께 사용하는 경우에는, 후속 탈실릴화는 피라졸 에스테르 24D를 제공할 것이다. 4-아이오도-피라졸 에스테르 (24G)는, 상응하는 피라졸-카르복실산 (24E)를 에스테르화시키고, 이어서 1-아이오도피롤리딘-2,5-디온 (NIS)을 사용하여 아이오딘화시킴으로써 형성될 수 있다. 알킬화 피라졸 예컨대 24D와 4-아이오도-피라졸-에스테르 (24G)의 팔라듐-촉매된 커플링은 연결된 비스피라졸 (24H)를 형성시킨다. 연결된 비스피라졸의 환원 및 가수소분해는 비스피라졸 일산 (24I)를 제공할 것이며, 이를 추가로 가수분해시켜 비스피라졸 이산 24J를 제공할 수 있다.

[0941] 방법 24:



[0942]

[0943]

상기 기재된 경로 중 임의의 것에서, 다양한 기 및 모이어티를 분자 내에 도입하는 합성 단계의 정확한 순서는 변경될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 공정의 한 단계에서 도입되는 기 또는 모이어티가 후속 변환 및 반응에 의해 영향을 받지 않는 것을 보장하고, 이에 따라 합성 단계의 순서를 선택하는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 기술 내일 것이다.

[0944]

본원에 기재된 중간체 및 최종 화합물에 대한 명칭은 소프트웨어 명명 프로그램인, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) E-노트북(E-Notebook) 내부의 켐드로우 프로(ChemDraw Pro) 12.0.2.1076 플러그-인, 또는 마빈스케치(MarvinSketch) 5.11.4\_b82 (캠액손(Chemaxon))를 사용하여 생성되었다.

[0945]

관련 기술분야의 통상의 기술자에 의하면, 특정 경우에 이들 프로그램은 구조적으로 도시된 화합물을 그 화합물의 호변이성질체 또는 이성질체로서 명명할 수 있는 으로 인지될 것이다. 명명된 화합물 또는 구조적으로 도시된 화합물에 대한 임의의 언급은, 이러한 화합물의 모든 호변이성질체 또는 이성질체 및 그의 호변이성질체 및/또는 이성질체의 임의의 혼합물을 포괄하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.

[0946]

LCMS 분석 조건에 대한 정의를 하기에 열거하였으며, 이는 모든 화합물에 적용된다.

LCMS 방법	LCMS 방법 A		
파장	214 nm 및 254 nm		
기기	에질런트 1200-6110		
칼럼	할로 C18 4.6 × 50 um		
유량	1.8 mL/min		
구배 방법			
	시간 (min)	ACN (0.05% FA)	H <sub>2</sub> O (0.05% FA)
	0	5	95
	1	95	5
	2	95	5
	2.5	5	95

[0947]

LCMS 방법	LCMS 방법 B		
파장	214 nm 및 254 nm		
기기	시마즈 2020		
칼럼	할로 C18 4.6 × 50 um		
유량	1.5 mL/min		
구배 방법			
	시간 (min)	ACN (0.05% FA)	H <sub>2</sub> O (0.05% FA)
	0	5	95
	1	95	5
	4	95	5
	4.5	5	95
	5	5	95

[0948]

[0949] LCMS 방법: LCMS 방법 C

[0950] 장비

[0951] LC: 시마즈(Shimadzu) 10Avp (컨트롤러, 펌프, 및 UV 검출기)

[0952] UV: 시마즈 10AVp (214nm)

[0953] ELS: 세데레 세텍스(Sedere Sedex) 75C (45C)

[0954] MS: PE 사이엑스(PE Sciex) 단일 사중극자 150EX

[0955] 극성 (양성); 모드 (프로파일); 스캔 시간 (0.33s); 스텝 (0.2 m/z)

[0956] 모세관 V (5500); 콘 V (25-45)

[0957] -----

[0958] 또는 워터스(Waters) ZQ 단일 사중극자

[0959] 극성 (양성); 모드 (연속체); 스캔 시간 (0.25s)

[0960] 모세관 V (3500); 콘 V (25-35)

[0961] 오토샘플러: CTC 립(CTC Leap); 3uL 루프; 디폴트 주사 부피 = 2uL (디폴트)

[0962] 칼럼: 써모 하이퍼실 골드(Thermo Hypersil Gold) (C18, 20x2.1 mm, 1.9 u 입자 직경)

[0963] 가열기: 페노메텍스 50-55℃

[0964] 용매 A: H<sub>2</sub>O, 0.02% TFA

[0965] 용매 B: MeCN, 0.02% TFA

[0966] 구배:

시간 (min)	유량 (mL/min)	Sol. B
0.02	1.4	4.0
1.90		95.0
1.91		4.0
2.00	정지	

[0967]

[0968] LCMS 방법: LCMS 방법 D

[0969] 장비

- [0970] LC: 워터스 액퀴티(Acquity) 바이너리 솔벤트 매니저(Binary Solvent Manager), 칼럼 매니저(Column Manager) 55C
- [0971] 오토샘플러: CTC 립 PAL 오토샘플러
- [0972] UV: 워터스 액퀴티 PDA (210-360nm)
- [0973] ELS: 워터스 액퀴티 ELSD (50C) 또는 세테레 세텍스 75C (45C)
- [0974] MS: 워터스 액퀴티 SQD
- [0975] 극성 (양성 또는 음성); 모드 (연속체); 스캔 시간 (0.15s)
- [0976] 모세관 V (3500); 콘 V (25-35);
- [0977] 칼럼: 써모 하이퍼실 골드 (C18, 20x2.1 mm, 1.9 u 입자 직경)
- [0978] 용매 A: H<sub>2</sub>O, 0.02% TFA
- [0979] 용매 B: MeCN, 0.02% TFA
- [0980] 구배:
- | 시간 (min) | 유량 (mL/min) | Sol. B |
|----------|-------------|--------|
| 0.02     | 1.6         | 2.0    |
| 1.90     |             | 95.0   |
| 1.91     | 정지          | 4.0    |
- [0981]
- [0982] LCMS 방법: LCMS 방법 E
- [0983] 장비
- [0984] LC: 워터스 액퀴티 I-클래스 바이너리 솔벤트 매니저, 칼럼 매니저 55C
- [0985] 오토샘플러: CTC 립 PAL 3 오토샘플러
- [0986] UV: 워터스 액퀴티 PDA (210-360nm)
- [0987] ELS: 워터스 액퀴티 ELSD (50C) 또는 세테레 세텍스 85C (45C)
- [0988] MS: 워터스 액퀴티 QDa 질량 검출기
- [0989] 극성 (양성 또는 음성); 모드 (연속); 스캔 시간 (10Hz)
- [0990] 모세관 kV (0.8); 콘 V (12);
- [0991] 칼럼: 써모 하이퍼실 골드 (C18, 20x2.1 mm, 1.9 u 입자 직경)
- [0992] 용매 A: H<sub>2</sub>O, 0.02% TFA
- [0993] 용매 B: MeCN, 0.02% TFA
- [0994] 구배:
- | 시간 (min) | 유량 (mL/min) | Sol. B% |
|----------|-------------|---------|
| 0.02     | 1.6         | 0.5     |
| 1.90     |             | 90에서 95 |
| 1.91     | 정지          | 0.5     |
- [0995]
- [0996] LCMS 방법: LCMS 방법 F
- [0997] 장비
- [0998] LC: 워터스 액퀴티 바이너리 솔벤트 매니저, 칼럼 매니저 55C

- [0999] 오토샘플러: CTC 립 PAL 오토샘플러
- [1000] UV: 워터스 액퀴티 PDA (210-360nm)
- [1001] ELS: 워터스 액퀴티 ELSD (50C) 또는 세테레 세텍스 75C (45C)
- [1002] MS: 워터스 액퀴티 SQD
- [1003] 극성 (양성 또는 음성); 모드 (연속); 스캔 시간 (0.15s)
- [1004] 모세관 V (3500); 콘 V (25-35);
- [1005] 칼럼: 워터스 BEH (C18, 30x2.1 mm, 1.7 u 입자 직경)
- [1006] 용매 A: H<sub>2</sub>O, 0.02% TFA
- [1007] 용매 B: MeCN, 0.02% TFA
- [1008] 구배:
- | 시간 (min) | 유량 (mL/min) | Sol. B |
|----------|-------------|--------|
| 0.02     | 1.5         | 1.0    |
| 4.90     |             | 85.0   |
| 4.91     |             | 1.0    |
| 5.00     | 정지          | 1.0    |
- [1009]
- [1010] LCMS 방법: LCMS 방법 G
- [1011] UPLC 분석을 액퀴티 UPLC CSH C18 칼럼 (50mm x 2.1mm i.d. 1.7 μm 충전 직경) 상에서 40°C에서 수행하였다.
- [1012] 사용된 용매는 하기와 같았다:
- [1013] A = 물 중 포름산의 0.1% v/v 용액.
- [1014] B = 아세트니트릴 중 포름산의 0.1% v/v 용액.
- [1015] 사용된 구배는 하기와 같았다:
- | 시간 (min) | 유량 (mL/min) | %A | %B |
|----------|-------------|----|----|
| 0        | 1           | 97 | 3  |
| 1.5      | 1           | 5  | 95 |
| 1.9      | 1           | 5  | 95 |
| 2.0      | 1           | 97 | 3  |
- [1016]
- [1017] UV 검출치는 210nm 내지 350nm의 파장으로부터의 합계 신호였다.
- [1018] 주입 부피: 0.5ul
- [1019] MS 조건
- [1020] MS: 워터스 ZQ
- [1021] 이온화 모드: 교호-스캔 양성 및 음성 전기분무 스캔
- [1022] LCMS 방법: LCMS 방법 H
- [1023] UPLC 분석을 액퀴티 UPLC CSH C18 칼럼 (50mm x 2.1mm, i.d. 1.7 μm 충전 직경) 상에서 40°C에서 수행하였다.
- [1024] 사용된 용매는 하기와 같았다:
- [1025] A = 암모니아 용액을 사용하여 pH 10으로 조정된, 물 중 10 mM 중탄산암모늄.
- [1026] B = 아세트니트릴.

[1027] 사용된 구배는 하기와 같았다:

시간 (min)	유량 (mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

[1028]

[1029] UV 검출치는 210nm 내지 350nm의 파장으로부터의 합계 신호였다.

[1030] 주입 부피 : 0.3ul

[1031] MS 조건

[1032] MS: 워터스 ZQ

[1033] 이온화 모드: 교호-스캔 양성 및 음성 전기분무

[1034] LCMS 방법: LCMS 방법 I

[1035] UPLC 분석을 액쿼티 UPLC CSH C18 칼럼 (50mm x 2.1mm, i.d. 1.7 μm 충전 직경) 상에서 40℃에서 수행하였다.

[1036] 사용된 용매는 하기와 같았다:

[1037] A = 25% 수산화암모늄 용액을 사용하여 pH 10으로 조정된, 물 중 10 mM 중탄산암모늄.

[1038] B = 아세토니트릴

[1039] 사용된 구배는 하기와 같았다:

시간 (min)	유량 (mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

[1040]

[1041] UV 검출치는 210nm 내지 350nm의 파장으로부터의 합계 신호였다.

[1042] 주입 부피: 0.5 uL

[1043] MS 조건

[1044] MS: 워터스 액쿼티 SQD 또는 QDa 질량 검출기

[1045] 이온화 모드: 교호-스캔 양성 및 음성

[1046] LCMS 방법: LCMS 방법 J

[1047] UPLC 분석을 액쿼티 UPLC CSH C18 칼럼 (50mm x 2.1mm, i.d. 1.7 μm 충전 직경) 상에서 40℃에서 수행하였다.

[1048] 사용된 용매는 하기와 같았다:

[1049] A = 물 중 포름산의 0.1% v/v 용액.

[1050] B = 아세토니트릴 중 포름산의 0.1% v/v 용액.

[1051] 사용된 구배는 하기와 같았다:

시간 (min)	유량 (mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

[1052]  
[1053] UV 검출치는 210nm 내지 350nm의 파장으로부터의 합계 신호였다.

[1054] 주입 부피: 0.5  $\mu$ L

[1055] MS 조건

[1056] MS: 워터스 액퀴티 SQD 또는 QDa 질량 검출기

[1057] 이온화 모드: 교호-스캔 양성 및 음성

[1058] LCMS 방법: LCMS 방법 K

[1059] UPLC 분석을 액퀴티 UPLC CSH C18 칼럼 (50mm x 2.1mm, i.d. 1.7  $\mu$ m 충전 직경) 상에서 40°C에서 수행하였다.

[1060] 사용된 용매는 하기와 같았다:

[1061] A = 물 중 TFA의 0.1% v/v 용액.

[1062] B = 아세토니트릴 중 TFA의 0.1% v/v 용액.

[1063] 사용된 구배는 하기와 같았다:

시간 (min)	유량 (mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

[1064]  
[1065] UV 검출치는 210nm 내지 350nm의 파장으로부터의 합계 신호였다.

[1066] 주입 부피: 0.5  $\mu$ L

[1067] MS 조건

[1068] MS: 워터스 액퀴티 SQD 또는 QDa 질량 검출기

[1069] 이온화 모드: 교호-스캔 양성 및 음성 전기분무

[1070] LCMS 방법: LCMS 방법 L

[1071] 장비

[1072] LC: 워터스 액퀴티 I-클래스 바이너리 솔벤트 매니저, I-클래스 칼럼 매니저 55C

[1073] 오토샘플러: CTC PAL 3 오토샘플러

[1074] UV: 워터스 액퀴티 PDA (210-360nm)

[1075] ELS: 세데레 세텍스 85C (45C)

[1076] MS: 워터스 액퀴티 QDa 질량 검출기

[1077] 극성 (양성 또는 음성); 모드 (연속); 스캔 시간 (10Hz)

[1078] 모세관 kV (0.8); 콘 V (12);

[1079] 칼럼: 써모 하이퍼실 골드 (C18, 20x2.1 mm, 1.9  $\mu$  입자 직경)

[1080] 용매 A: H<sub>2</sub>O, 0.02% TFA

[1081] 용매 B: MeCN, 0.02% TFA

[1082] 구배:

시간 (min)	유량 (mL/min)	Sol. B %
0.02	1.6	0.5
1.90		95
1.91		0.5
2.00	정지	

[1083]

[1084] LCMS 방법: LCMS 방법 M

[1085] LCMS 분석을 워터스 선파이어 C18 칼럼 (50mm x 3.0mm, i.d. 5 μm 충전 직경) 상에서, 주위 온도에서 모델 6140 쿼드(Quad) MS를 갖춘 애질런트(Agilent) 1200 HPLC 상에서 수행하였다.

[1086] 사용된 용매는 하기와 같았다:

[1087] A = 물 중 TFA의 0.1% v/v 용액.

[1088] B = 아세토니트릴 중 TFA의 0.1% v/v 용액.

[1089] 사용된 구배는 하기와 같았다:

시간	유량	%A	%B
0	1mL	90	10
2.5	1mL	0	100
4.2	1mL	0	100

[1090]

[1091] UV 검출 파장 (밴드폭 8): 220nm 및 254nm.

[1092] 주입 부피: 1ul

[1093] MS 조건

[1094] MS: 애질런트 6140 쿼드 MS

[1095] 이온화 모드: 양성

[1096] LCMS 방법: LCMS 방법 N

[1097] LCMS 분석을 애질런트 조르박스 이클립스(Zorbax Eclipse) XDB-C18 (150mm x 4.6 mm, i.d. 5 μm 충전 직경) 상에서, 주위 온도에서 모델 6140 쿼드 MS를 갖춘 애질런트 1200 HPLC 상에서 수행하였다.

[1098] 사용된 용매는 하기와 같았다:

[1099] A = 물 중 TFA의 0.1% v/v 용액.

[1100] B = 아세토니트릴 중 TFA의 0.1% v/v 용액.

[1101] 사용된 구배는 하기와 같았다:

시간	유량	%A	%B
0	1mL	90	10
12	1mL	0	100
13	1mL	0	100

[1102]

[1103] UV 검출 파장 (밴드폭 8): 220nm 및 254nm.

- [1104] 주입 부피: 1ul
- [1105] MS 조건
- [1106] MS: 애질런트 6140 쿼드 MS
- [1107] 이온화 모드: 양성
- [1108] 하기 약어가 본 명세서에서 사용될 수 있다:

약어	의미
AcOH	아세트산
aq.	수성
BBr <sub>3</sub>	삼브로민화붕소
BOC, tBOC	<i>tert</i> -부톡시카르보닐
염수	포화 수성 염화나트륨
BuOH	부탄올
CDCl <sub>3</sub>	중수소화 클로로포름
CDI	1,1'-카르보닐디이미다졸
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 또는 DCM	메틸렌 클로라이드 또는 디클로로메탄
CH <sub>3</sub> CN 또는 MeCN	아세토니트릴
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	메틸아민
d	일
DAST	디에틸아미노황 트리플루오라이드
DCE	1,2-디클로로에탄
DIEA 또는 DIPEA	디이소프로필 에틸아민
DMA	디메틸아세트아미드
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭사이드
EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
equiv	당량
Et	에틸
Et <sub>3</sub> N 또는 TEA	트리에틸아민
Et <sub>2</sub> O	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
FCC	플래쉬 칼럼 크로마토그래피
h, hr	시간

[1109]

HATU	<i>O</i> -(7-아자벤조트리아졸-1yl)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HCl	염산
HOAt	1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
HOBt	히드록시벤조트리아졸
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
ICI	일염화아이오딘
IPA	이소프로필 알콜
<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	<i>N,N'</i> -다이소프로필에틸아민
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산칼륨
KHMDS	포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드
KO <sup>t</sup> Bu	포타슘 <i>tert</i> -부톡사이드
KOH	수산화칼륨
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광분석법
LiAlH <sub>4</sub>	수소화알루미늄리튬
LiHDMS	리튬 헥사메틸디실라지드
LiOH	수산화리튬
Me	메틸
MeOH 또는 CH <sub>3</sub> OH	메탄올
MgSO <sub>4</sub>	황산마그네슘
min	분
MS	질량 스펙트럼
μw	마이크로웨이브
NaBH <sub>4</sub>	수소화붕소나트륨
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산나트륨
NaHCO <sub>3</sub>	중탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	황산나트륨
NBS	<i>N</i> -브로모숙신이미드
N <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	히드라진
NH <sub>4</sub> Cl	염화암모늄
NH <sub>4</sub> OH	수산화암모늄

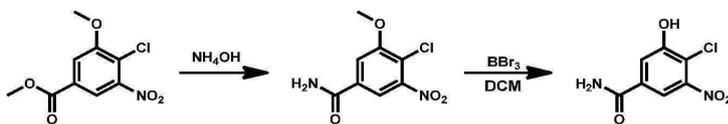
[1110]

NiCl <sub>2</sub> •6H <sub>2</sub> O	염화니켈(II) 6수화물
NMP	<i>N</i> -메틸-2-피롤리돈
NMR	핵 자기 공명
Pd/C	탄소 상 팔라듐
Ph	페닐
POCl <sub>3</sub>	포스포릴 클로라이드
PSI	제곱 인치당 파운드 힘
RB	등근 바닥
rm 또는 rxn 혼합물	반응 혼합물
rt/ RT	실온
satd.	포화
sm	출발 물질
TBAF	테트라- <i>n</i> -부틸암모늄 플루오라이드
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TMEDA	테트라메틸에틸렌디아민
TMSI	트리메틸실릴 아이오다이드
TMSN <sub>3</sub>	트리메틸실릴 아지드
T3P	2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드
τ 또는 Rf 또는 Rt	체류 시간
TsOH	<i>p</i> -톨루엔술폰산

[1111]

[1112]

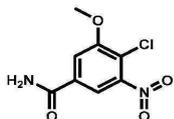
중간체 1



[1113]

[1114]

단계 1: 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드

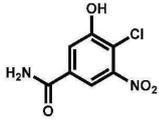


[1115]

[1116]

메틸 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤조에이트 (1000 mg, 4.07 mmol)를 NH<sub>4</sub>OH (10 mL, 77 mmol) 중에서 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 온도를 2시간 동안 50°C로 증가시켰다. 추가의 NH<sub>4</sub>OH 2 mL (~ 3.7 당량)를 용기에 첨가하였다. 50°C에서 추가로 2시간 동안 교반한 후 (총 4시간), 반응을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 냉수로 행구었다. 고체를 하우스 진공 하에 건조시키고 동결건조시켜 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드 (710 mg, 2.99 mmol, 73% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.31 (br. s., 1 H), 8.06 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.71분, [M+H]<sup>+</sup> = 230.9.

[1117] 단계 2: 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤즈아미드



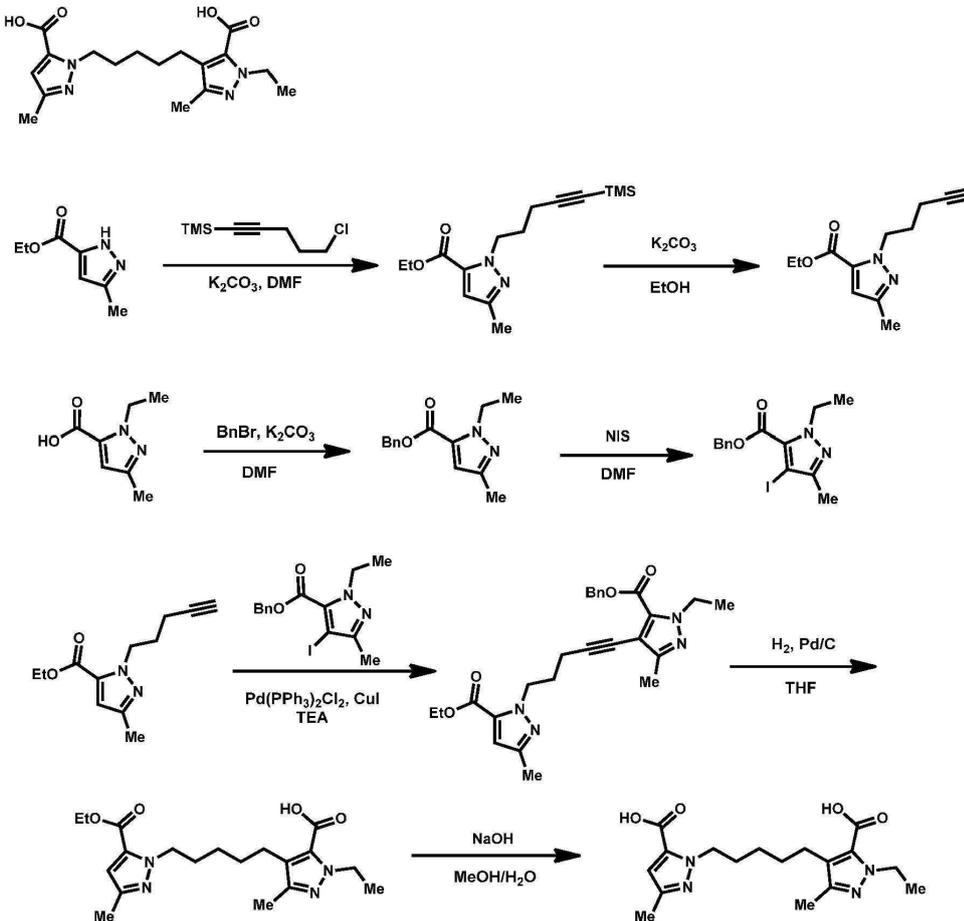
[1118]

[1119] 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드 (1 g, 4.34 mmol)를 건조 DCM (15 mL) 중에 현탁시키고, 실온에서 교반하였다. 반응물에 BBr<sub>3</sub> (17.4 mL, DCM 중 1M)을 적가하였다. 급속하게 형성된 슬러리를 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 빙수 (300 mL)에 붓고, 30분 동안 격렬히 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 건조시켜 표제 화합물 (610 mg, 2.82 mmol, 65% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.53 (br. s., 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.66 (br. s., 1 H). LC-MS (LCMS 방법 D) Rt = 0.60분, [M+H]<sup>+</sup> = 217.

[1120] 중간체 2

[1121] 4-(5-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산

[1122]

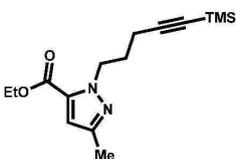


[1123]

[1124] 단계 1:

[1125] 에틸 3-메틸-1-(5-(트리메틸실릴)펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트

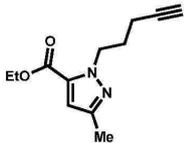
[1126]



[1127] 에틸 3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (22 g, 143 mmol), (5-클로로펜트-1-인-1-일)트리메틸실란 (24.94 g, 143 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39.4 g, 285 mmol), 및 DMF의 혼합물 (4 mL)을 질소 기체 분위기 하에 60°C에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 (석유 에테르/EtOAc = 10:1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 3-메틸-1-(5-(트리메틸실릴)펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (12.5 g, 42.7 mmol, 30% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 2.43분, [M+H]<sup>+</sup> = 293.

[1128] 단계 2:

[1129] 에틸 3-메틸-1-(펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트

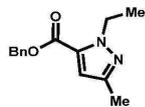


[1130]

[1131] 에틸 3-메틸-1-(5-(트리메틸실릴)펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (37.7 g, 129 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44.5 g, 322 mmol), 및 EtOH의 혼합물 (800 mL)을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 3-메틸-1-(펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (20 g, 91 mmol, 70.4% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 2.08분, [M+H]<sup>+</sup> = 221.

[1132] 단계 3:

[1133] 벤질 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트

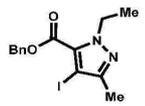


[1134]

[1135] 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (20 g, 130 mmol), (브로모메틸)벤젠 (22.2 g, 130 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26.9 g, 195 mmol), 및 DMF의 혼합물 (200 mL)을 60°C에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 실리카 겔 (석유 에테르/EtOAc = 10:1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 1-에틸-3-메틸-피라졸-5-카르복실레이트 (31.4 g, 129 mmol, 99% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 2.09분, [M+H]<sup>+</sup> = 245.

[1136] 단계 4:

[1137] 벤질 1-에틸-4-아이오도-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트

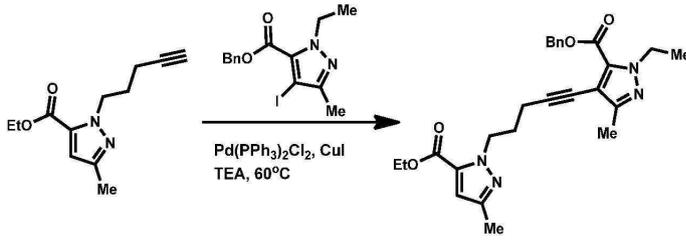


[1138]

[1139] 벤질 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (31.6 g, 129 mmol), 1-아이오도피롤리딘-2,5-디온 (34.9 g, 155 mmol) 및 DMF의 혼합물 (400 mL)을 90°C에서 2일 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, DCM 중에 용해시키고, 포화 수성 티오황산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc = 10:1)에 의해 정제하여 벤질 1-에틸-4-아이오도-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (42.6 g, 115 mmol, 89% 수율)를 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 2.31분, [M+H]<sup>+</sup> = 371.

[1140] 단계 5:

[1141] 벤질 4-(5-(5-(에톡시카르보닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜트-1-인-1-일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트

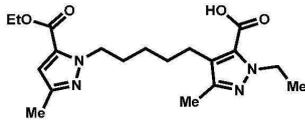


[1142]

[1143] 에틸 3-메틸-1-(펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (10.0 g, 45.4 mmol), 벤질 1-에틸-4-아이오도-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (16.8 g, 45.4 mmol), 아이오딘화구리 (I) (0.864 g, 4.54 mmol), 비스(트리페닐포스핀)염화팔라듐 (II) (0.319 g, 0.454 mmol), 및 Et<sub>3</sub>N의 혼합물 (200 mL)을 질소 기체 분위기 하에 60 °C에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 (석유 에테르/EtOAc = 5:1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 4-(5-(5-(에톡시카르보닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜트-1-인-1-일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (9.5 g, 20.5 mmol, 45.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 B): Rt = 2.66분, [M+H]<sup>+</sup> = 463.

[1144] 단계 6:

[1145] 4-(5-(5-(에톡시카르보닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산

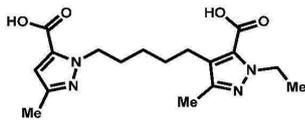


[1146]

[1147] 벤질 4-(5-(5-(에톡시카르보닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜트-1-인-1-일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (19.0 g, 41.10 mmol), 10% Pd/C (0.22 g, 2.05 mmol), 및 THF의 혼합물 (500 mL)을 수소 기체 분위기 (4 atm) 하에 실온에서 2일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 EtOAc/석유 에테르 (1:5, v/v)로부터 재결정화하여 4-(5-(5-(에톡시카르보닐)-3-메틸-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-피라졸-5-카르복실산 (10.5 g, 27.90 mmol, 67.9% 수율)을 수득하였다. 수득한 4-(5-(5-(에톡시카르보닐)-3-메틸-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-피라졸-5-카르복실산 (10.5 g, 27.90 mmol, 67.9% 수율) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, v/v). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.63 (s, 1H), 4.57-4.48 (m, 4H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 8H). LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.59분, [M+H]<sup>+</sup> = 377.

[1148] 단계 7:

[1149] 4-4-(7-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)헵틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산



[1150]

[1151] 실온에서 교반하는 MeOH (120 mL) 및 물 중 4-(5-(5-(에톡시카르보닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (9.0 g, 23.9 mmol)의 현탁액 (120 mL)에 2 M 수성 NaOH 용액 (60 mL, 119.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 6 M HCl 용액을 첨가하여 혼합물을 pH 4로 산성화시키고 그 후에 고체가 반응 혼합물로부터 침전하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 4-(5-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)헵틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (6.5 g, 18.7 mmol, 78.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6.57 (s,

1H), 4.40-4.34 (m, 4H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 5H). LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.40분, [M+H]<sup>+</sup> = 349.

[1152] 중간체 3

[1153] (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란



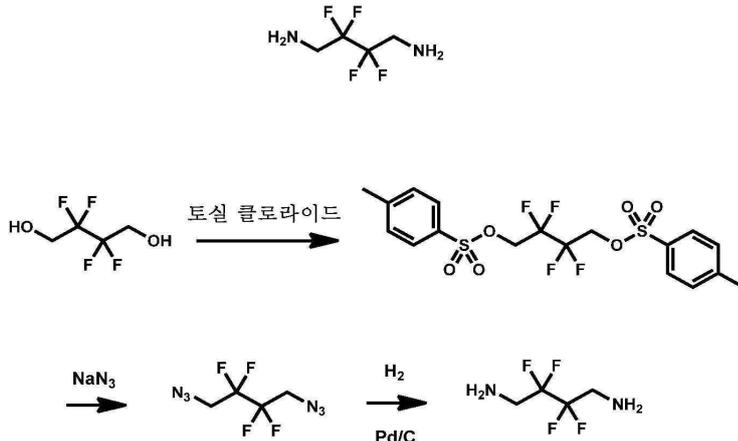
[1154]

[1155] DCM (100 mL) 중 1H-이미다졸 (13.4 g, 197 mmol)에 3-브로모프로판-1-올 (13.7 g, 99 mmol)에 이어서 천천히 DCM (20 ml) 중 tert-부틸클로로디메틸실란 (17.8 g, 118 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 후, 반응물을 ~100 mL로 농축시키고, EtOAc (800 mL)에 붓고, 5% 수성 시트르산 (2 x 200 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (10.0 g, 39.5 mmol, 40% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.78 (t, J=5.70 Hz, 2 H), 3.56 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 2.07 (t, J=5.83 Hz, 2 H), 0.94 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H).

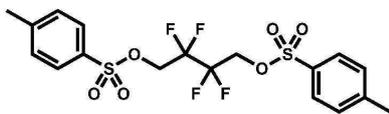
[1156] 중간체 4

[1157] 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디아민



[1158]

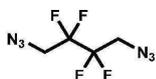
[1159] 단계 1: 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일 비스(4-메틸벤젠설포네이트)



[1160]

[1161] 0°C에서 피리딘 (150 mL) 중 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디올 (10.0 g, 61.7 mmol)에 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (29.4 g, 154 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가한 다음, 반응물을 55°C로 가열하였다. 1일 후, 반응물을 빙수로 퀀칭하고, 생성된 고체를 DCM (200 mL) 중에 용해시킨 여과에 의해 수집하고, 5% 수성 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 mL X 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (27.3 g, 58.0 mmol, 94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.750분, [M+H]<sup>+</sup> = 470.9

[1162] 단계 2: 1,4-디아지도-2,2,3,3-테트라플루오로부탄

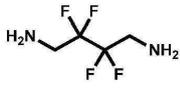


[1163]

[1164] DMF (40 mL) 중 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일 비스(4-메틸벤젠설포네이트) (10.0 g, 21.3 mmol) 및 아지드화나트륨 (5.53 g, 85.0 mmol)을 110°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NaClO(수성)로 퀀칭하고, DCM (5

mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (3.5 g, 16.5 mmol, 78% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.520분, [M+H]<sup>+</sup> = 213.1

[1165] 단계 3: 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디아민

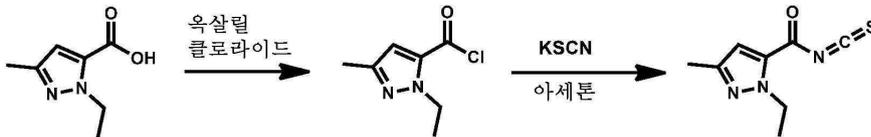


[1166]

[1167] MeOH (350 mL) 중 1,4-디아지도-2,2,3,3-테트라플루오로부탄 (36.0 g, 170 mmol)의 용액에 탄소 상 10% Pd (18.1 g, 17.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 (4 atm) 하에 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (22.0 g, 124 mmol, 73% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.12 - 3.37 (m, 4 H), 1.43 (br. s., 4 H).

[1168] 중간체 5

[1169] 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐 이소티오시아네이트



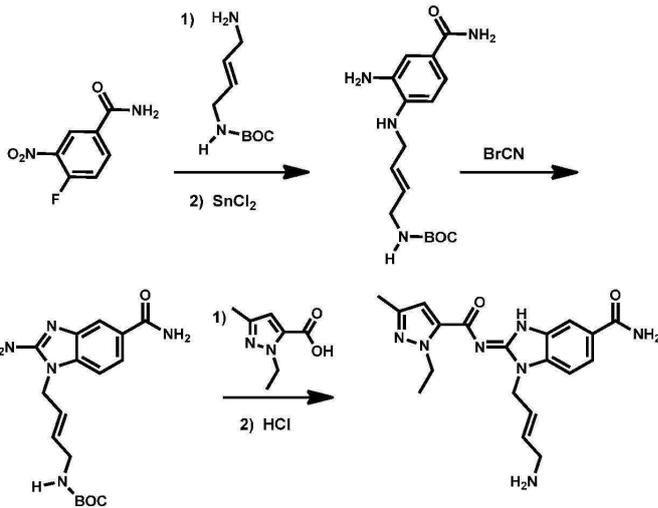
[1170]

[1171] 1L 둥근 바닥 플라스크에 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (25 g, 162 mmol) 및 DCM (500 mL)을 첨가하였다. 이 불균질 용액에 DMF (0.1 mL, 1.291 mmol)를 첨가하고, 이어서 옥살릴 클로라이드 (15.61 mL, 178 mmol)를 천천히 첨가하였다. 첨가 동안, 버블링을 관찰하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 디클로로메탄으로 2회 (각각 100 mL) 공증발시켰다. 100% 수율을 가정하고 조 (1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐 클로라이드 (28.0 g, 162 mmol, 100% 수율))를 그대로 후속 반응에 직접 사용하였다.

[1172] 건조 1L 둥근 바닥 플라스크에 KSCN (18.92 g, 195 mmol) 및 아세톤 (463 mL)을 첨가하였다. 이 투명한 균질 용액을 0°C로 냉각시켰다. 0°C에서 5분 동안 교반한 후, 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐 클로라이드 (28 g, 162 mmol)를 아세톤 중 용액 (25 mL)으로서 첨가하였다. 첨가가 완결되면, 반응물을 0°C에서 교반되도록 하였다. 1분 후에, 추가의 KSCN을 첨가 (~2 g)하고, 반응물을 추가로 20분 동안 교반하였다. 이 때, 헥산 (200 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 조 불균질 용액을 진공 하에 부피의 3분의 1로 농축시켰다. 헥산 첨가 및 농축의 과정을 2회 (각각 300 mL의 헥산) 반복하였다. 마지막 농축 후, 헥산 (200 mL)을 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거하고, 헥산 (100 mL)으로 행구었다. 생성된 투명한 담황색 여과물을 농축시키고, 크로마토그래피 (330g 골드 실리카 칼럼; 0-20% EtOAc / 헥산으로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 ~7% EtOAc / 헥산에서 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐 이소티오시아네이트 (27.5 g, 139 mmol, 86% 수율)를 투명한 무색 액체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 6.77 (s, 1 H), 4.54 (q, J=7.10 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.44 (t, J=7.22 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.16분, [M+H]<sup>+</sup> = 196.1. 아실이소티오시아네이트 생성물은 시간이 지나면서 분해되므로 따라서 ~0.4 M 1,4-디옥산 용액을 제조하고 분해를 회피/지연시키기 위해 동결시켰다. 이 용액을 해동시키고 후속 반응에 직접 사용하였다.

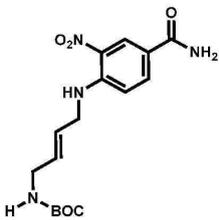
[1173] 중간체 6

[1174] (E)-1-(4-아미노부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 히드로클로라이드



[1175]

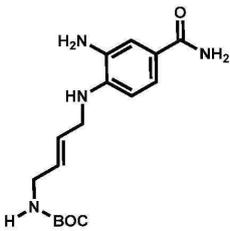
[1176] 단계 1: (E)-tert-부틸 (4-((4-카르바모일-2-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)카르바메이트



[1177]

[1178] DMSO (200 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤즈아미드 (10.0 g, 54.3 mmol), (E)-tert-부틸 (4-아미노부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (10.62 g, 57.0 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.01 g, 109 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (2000 mL)에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (18.3 g, 52.2 mmol, 96% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.38분, [2M+H]<sup>+</sup> = 700.5

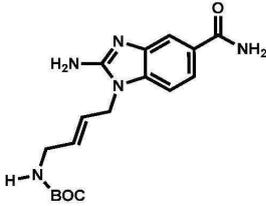
[1179] 단계 2: (E)-tert-부틸 (4-((2-아미노-4-카르바모일페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)카르바메이트



[1180]

[1181] DMF (300 mL) 중 (E)-tert-부틸 (4-((4-카르바모일-2-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (18.3 g, 52.2 mmol)에 염화제1주석 2수화물 (58.9 g, 261 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (2000 mL)에 적가하고, EtOAc (5 X 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (16.5 g, 51.5 mmol, 99% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.275분, [M-BOC+H]<sup>+</sup> = 221.1

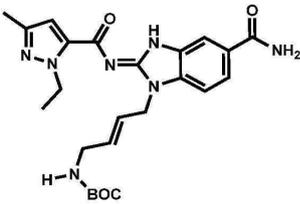
[1182] 단계 3: (E)-tert-부틸 (4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)카르바메이트



[1183]

[1184] THF (200 mL) 중 (E)-tert-부틸 (4-((2-아미노-4-카르바모일페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (16.5 g, 51.5 mmol) 및 시아노겐 브로마이드 (8.18 g, 77 mmol)의 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (500 mL)으로 희석하고, EtOAc (5 X 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 50:1에서 20:1 MeOH 중 DCM (+ 3% NH<sub>4</sub>OH)으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (13.7 g, 39.7 mmol, 77% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.150분, [M+H]<sup>+</sup> = 346.1

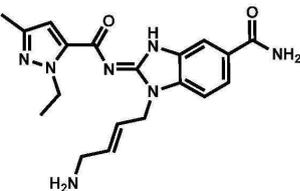
[1185] 단계 4: (E)-tert-부틸 (4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)카르바메이트



[1186]

[1187] 0°C에서 DCM (500 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (9.17 g, 59.5 mmol)에 EDC (20.53 g, 107 mmol) 및 HOBt (18.22 g, 119 mmol)를 첨가하였다. 15분 후에, DMF 중 (E)-tert-부틸 (4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (13.7 g, 39.7 mmol)의 혼합물 (50 mL)을 첨가한 후에 이어서 TEA (27.6 mL, 198 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (500 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 X 300 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 50:1에서 20:1 DCM:MeOH로 용리시키면서 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 DCM (300 mL)으로 세척하고, 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (14.0 g, 29.1 mmol, 73% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (s, 1 H), 8.00 - 7.97 (m, 2 H), 7.80 - 7.78 (m, 1 H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.95 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.73 - 5.65 (m, 2 H), 4.83 (d, J=4.3 Hz, 2 H), 4.62 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.38 - 1.33 (m, 12 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.409분, [M+H]<sup>+</sup> = 482.0

[1188] 단계 5: (E)-1-(4-아미노부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 히드로클로라이드



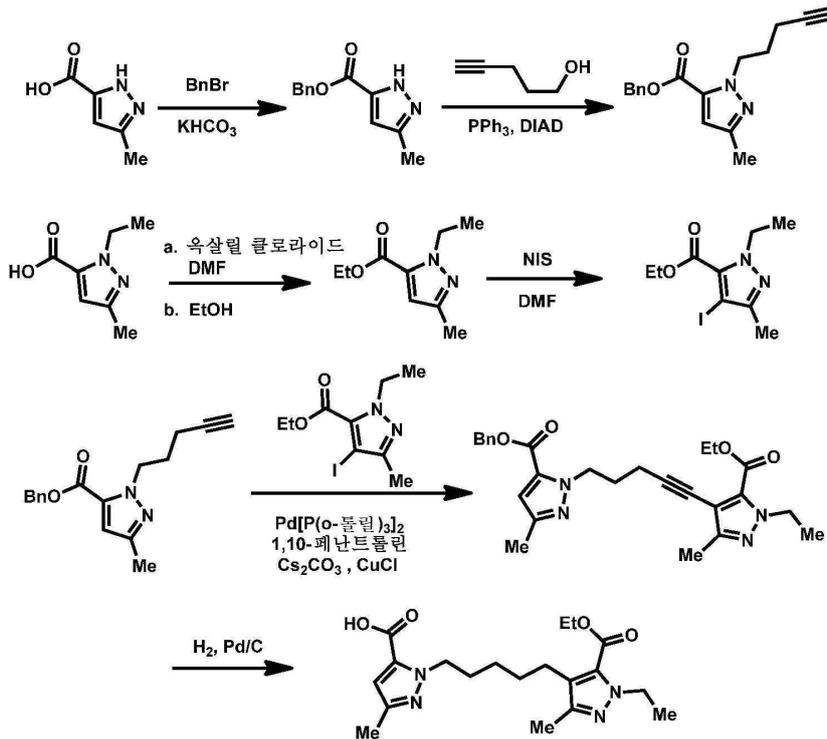
[1189]

[1190] 디옥산 중 (E)-tert-부틸 (4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (3.00 g, 6.23 mmol)의 현탁액 (60 mL)에 디옥산 중 4N HCl (15.6 mL, 62.3 mmol)에 이어서 MeOH (15 mL)를 첨가하여 일부 나머지 고체를 용해시켰다. 실온에서 30분 후, 반응 혼합

물이 탁해졌고 이를 대략 3일 동안 교반되도록 하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM으로 세척하여 표제 화합물 (2.0 g, 4.8 mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.97 - 8.09 (br. s., 1 H), 7.82 (d,  $J=8.11$  Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J=8.11$  Hz, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H), 6.70 (s, 1 H), 5.97 - 6.08 (m, 1 H), 5.68 - 5.80 (m, 1 H), 4.91 (d,  $J=4.31$  Hz, 2 H), 4.60 (q,  $J=6.67$  Hz, 2 H), 3.42 (br. s., 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.36 (t,  $J=6.97$  Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 D):  $R_t = 0.53$ 분,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.2$

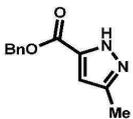
[1191] 중간체 7

[1192] 1-(5-(5-(에톡시카르보닐)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산



[1193]

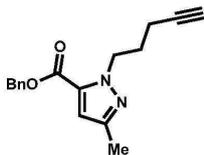
[1194] 단계 1: 벤질 3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[1195]

[1196] DMSO (2 mL) 중 3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (50 mg, 0.396 mmol) 및  $\text{KHCO}_3$  (47.6 mg, 0.476 mmol)의 혼합물을 30분 동안 교반하고, (브로모메틸) 벤젠 (0.045 mL, 0.377 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, EtOAc (20 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (콤비플래쉬, 헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (66 mg, 0.305 mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 13.19 (br. s., 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 5 H) 6.52 (s, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 2.27 (s, 3 H). LCMS (LCMS 방법 D):  $R_t = 0.86$ 분,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216.9$ .

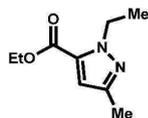
[1197] 단계 2: 벤질 3-메틸-1-(펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[1198]

[1199] 테트라히드로푸란 (THF) (600 mL) 중 DIAD (25.9 mL, 133 mmol) 및 트리페닐포스핀 (34.9 g, 133 mmol)의 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 펜트-4-인-1-올 (11.36 mL, 122mmol)을 이어서 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 벤질 3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (24 g, 111 mmol)를 첨가하였다. 이를 실온으로 가온 되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (1000 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 유성 잔류물을 헥산 (500 mL) 중 10% EtOAc로 처리하고, 백색 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과하고, 헥산 중 10% EtOAc로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (콤비플래쉬, 헥산 중 0-15% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (27.5 g, 97 mmol, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.34 - 7.47 (m, 5 H) 6.68 (s, 1 H) 5.33 (s, 2 H) 4.63 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.19 - 2.26 (m, 2 H) 2.09 (quin, J=7.09 Hz, 2 H) 1.97 (br. s., 1 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.21분, [M+H]<sup>+</sup> = 283.0.

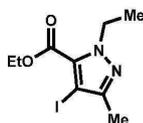
[1200] 단계 3: 에틸 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[1201]

[1202] 옥살릴 클로라이드 (5.68 mL, 64.9 mmol)를 DCM 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (5 g, 32.4 mmol)의 현탁액 (40 mL)에 N<sub>2</sub> 하에 실온에서 첨가하고, 두 방울의 DMF을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 에탄올 (50 mL, 856 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 담황색 오일을 수득하였으며, 이를 EtOAc (100 mL) 중에 녹이고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (5.5 g, 30.2 mmol, 93% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 6.63 (s, 1 H) 4.56 (q, J=7.11 Hz, 2 H) 4.35 (q, J=7.11 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 1.44 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.39 (t, J=7.28 Hz, 3 H). LCMS (LCMS 방법 E): Rt = 0.81분, [M+H]<sup>+</sup> = 183.1.

[1203] 단계 4: 에틸 1-에틸-4-아이오도-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트

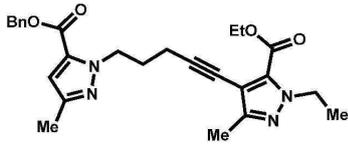


[1204]

[1205] DMF (100 mL) 중 에틸 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (5.5 g, 30.2 mmol) 및 NIS (8.15 g, 36.2 mmol)의 혼합물을 90°C로 가열하고, N<sub>2</sub> 하에 3일 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (200 mL)로 희석하고, 포화 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 5% LiCl, 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (콤비플래쉬, 헥산 중 0-7% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.1 g, 29.5 mmol, 98% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 4.57 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.43 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 1.45 - 1.50 (m, 3 H) 1.39 - 1.45 (m, 3 H). LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.12분, [M+H]<sup>+</sup> = 308.9.

[1206] 단계 5: 1 에틸 4-(5-(5-((벤질옥시)카르보닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜트-1-인-1-일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라

졸-5-카르복실레이트



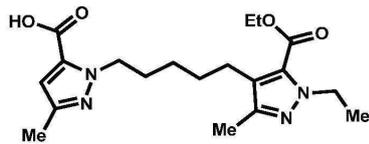
[1207]

[1208]

사전에 질소로 퍼징된 플라스크에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.08 g, 70.8 mmol), 1,10-페난트롤린 (1.915 g, 10.63 mmol), 염화구리 (I) (0.175 g, 1.771 mmol), 벤질 3-메틸-1-(펜트-4-인-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (10 g, 35.4 mmol), 에틸 1-에틸-4-아이오도-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (13.10 g, 42.5 mmol), Pd[P(o-톨릴)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (0.760 g, 1.063 mmol), 및 탈기된 톨루엔 (100 mL)을 충전하였다. 혼합물을 15분 동안 탈기하고, 100℃로 가열하고, 밤새 (18시간) N<sub>2</sub> 하에 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 무기 고체를 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 합한 유기부를 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 0-25%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.38 g, 24.60 mmol, 69.5% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.34 - 7.47 (m, 5 H) 6.68 (s, 1 H) 5.31 (s, 2 H) 4.67 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 4.51 (q, J=7.19 Hz, 2 H) 4.39 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 2.51 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.17 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 1.40 (t, J=7.03 Hz, 6 H). LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.43분, [M+H]<sup>+</sup> = 463.3.

[1209]

단계 6: 1-(5-(5-(에톡시카르보닐)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산



[1210]

[1211]

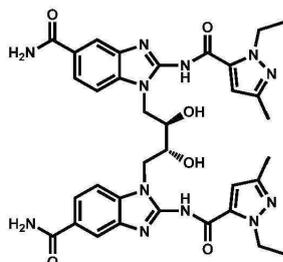
에틸 4-(5-(5-(벤질옥시)카르보닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜트-1-인-1-일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (11.3 g, 24.43 mmol) 및 Pd/C (2.60g, 2.443 mmol)를 충전한 플라스크에 에탄올 (200 mL)을 첨가하였다. 플라스크를 N<sub>2</sub>에 이어서 수소 (풍선을 포함)로 퍼징하고, 혼합물을 H<sub>2</sub>분위기 하에 밤새 (18시간) 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (8.89 g, 23.62 mmol, 97% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.14 (br. s., 1 H) 6.57 (s, 1 H) 4.33 - 4.43 (m, 4 H) 4.28 (m, J=7.09 Hz, 2 H) 2.51 - 2.56 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.72 (m, J=7.34 Hz, 2H) 1.41 (m, J=7.58 Hz, 2 H) 1.25 - 1.31 (m, 6 H) 1.16 - 1.24 (m, 2 H). LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.07분, [M+H]<sup>+</sup> = 377.2.

[1212]

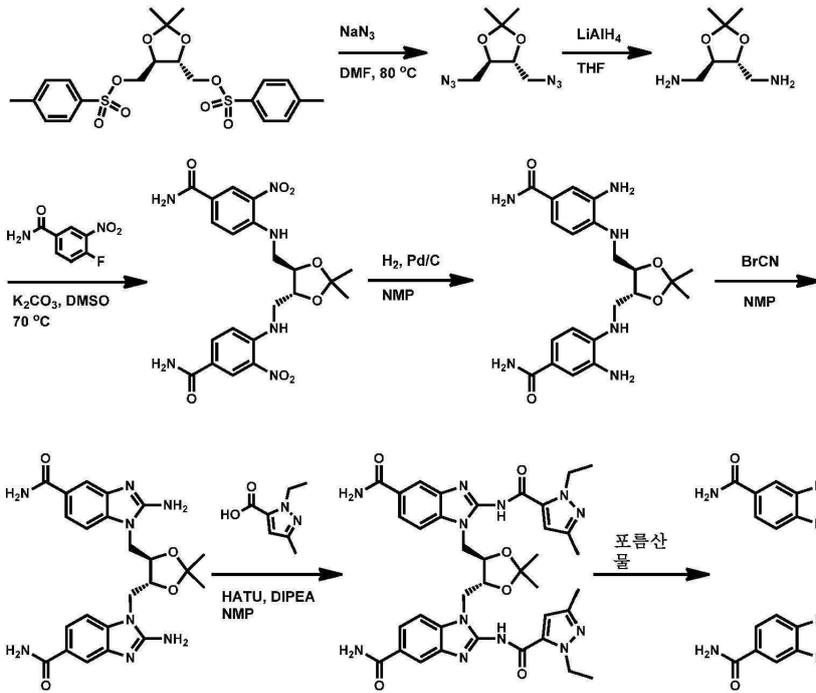
실시예 1

[1213]

1,1'-((2R,3R)-2,3-디히드록시부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2 트리플루오로아세트산 염

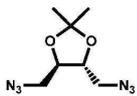


[1214]



[1215]

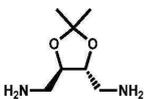
[1216] 단계 1: (4R,5R)-4,5-비스(아지도메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란



[1217]

[1218] DMF (20 mL) 중 ((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)비스(메틸렌)비스(4-메틸벤젠설포네이트) (3.874 g, 8.23 mmol) 및 아지드화나트륨 (1.338 g, 20.58 mmol)의 혼합물을 80°C에서 15시간 동안 가열하였다. 반응물을 진공 하에 농축시켜 DMF를 제거하고, 잔류물을 DCM/물 중에 용해시켰다. 2상 용액을 분리 깔때기로 옮기고, 층을 분리하였다. DCM 층을 물로 2회, 염수로 1회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 연황색 액체 (1.564 g; 7.37 mmol, 90% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 4.10 (dd, J=2.78, 1.26 Hz, 2 H) 3.55 - 3.66 (m, 2 H) 3.32 - 3.44 (m, 2 H) 1.51 (s, 6 H). LCMS (LCMS 방법 C): Rt.=0.89분, [M+H]<sup>+</sup> = 214.0

[1219] 단계 2: ((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)디메탄아민

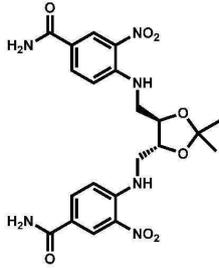


[1220]

[1221] 개방 250 mL RB 플라스크에 들은 건조 THF (30 mL) 중 (4R,5R)-4,5-비스(아지도메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 (1.561 g, 7.36 mmol)의 용액에 실온에서 THF (3.68 mL, 7.36 mmol) 중 2M LiAlH<sub>4</sub>을 10분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응물을 THF (30 mL)로 희석하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 용액 1.24 mL을 반응물에 적가하여 켄칭하였다. 켄칭한 황색 반응물을 10분 동안 교반한 다음, 침강되도록 하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 연황색 오일 (977 mg, 6.1 mmol, 83% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.72 - 3.91 (m, 2 H) 2.71 - 3.11 (m, 4 H) 1.18 - 1.65 (m, 6 H). LCMS (LCMS 방법 C): Rt.=0.11분, [M+H]<sup>+</sup> = 161.0

[1222] 단계 3: 4,4'-((((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(3-니트로벤즈아

미드)



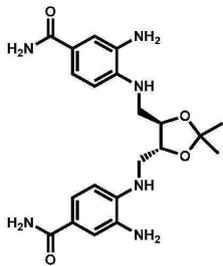
[1223]

[1224]

DMSO 중 4-플루오로-3-니트로벤즈아미드 (2.233 g, 12.13 mmol), ((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)디메탄아민 (0.9713 g, 6.06 mmol), 및  $K_2CO_3$  (1.843 g, 13.34 mmol)의 혼합물 (20 mL)을 70°C에서 90분 동안 교반하였다. 반응물을 약간 냉각시키고, 물 200 mL로 희석시켰다. 생성된 오렌지색 현탁액을 60분 동안 격렬히 교반하고, 여과에 의해 단리하고, 여과된 고체를 부흐너 깔때기에서 20분 동안 건조시켰다. 약간 습윤 고체를  $Et_2O$ 가 든 비커로 옮기고, 고체로부터 과량의 물을 제거하기 위해 고체를 추가로 스페튬라로 분쇄하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 250 mL RB 플라스크로 옮기고, 진공 오븐에서 56°C에서 3일 동안 건조시켜 표제 생성물 (2.31 g, 4.73 mmol, 78% 수율)을 황색 분말로써 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.66 (d,  $J=2.27$  Hz, 2 H) 8.50 (t,  $J=5.56$  Hz, 2 H) 7.98 - 8.10 (m, 4 H) 7.34 (br. s., 2 H) 7.19 (d,  $J=9.09$  Hz, 2 H) 4.22 (br. s., 2 H) 3.64 - 3.86 (m, 4 H) 1.38 (s, 6 H). LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.78분,  $[M+H]^+$  = 489.2

[1225]

단계 4: 4,4'-((((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(3-아미노벤즈아미드)



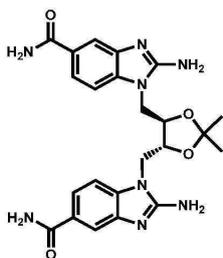
[1226]

[1227]

250 mL RB 플라스크에서 NMP (25 mL) 중 4,4'-((((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(3-니트로벤즈아미드) (2.293 g, 4.69 mmol) 및 10% 습윤 Pd/C (230 mg)의 혼합물을 배기시키고 수소 풍선 하에 실온에서 18시간 동안 두고 이어서 80°C에서 20시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, NMP 4 mL로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 생성물을 함유하는 여과물을 NMP 중 용액으로서 후속 반응에 직접 사용하였다. LCMS (LCMS 방법 C): Rt.=0.50분,  $[M+H]^+$  = 429.2

[1228]

단계 5: 1,1'-((((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)비스(메틸렌))비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2히드로브로마이드



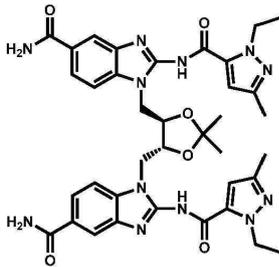
[1229]

[1230]

NMP (16 mL) 중 4,4'-((((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)비스(메틸렌)))-비스(아잔디일))비스(3-아미노벤즈아미드) (1.0 g, 2.334 mmol)의 용액을 시아노젠 브로마이드 (0.618 g, 5.83 mmol)로 처리하고, 균질

반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 추가의 시아노겐 브로마이드 (0.618 g)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 시아노겐 브로마이드 (1.236 gm, 5.0 당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 5.5시간 후, 반응물을 72°C에서 55분 동안 가열하고, 냉각시키고, 160 mL EtOAc로 희석하였다. 생성된 현탁액을 20분 동안 교반하고, 고체를 여과에 의해 단리시키고, EtOAc로 세척하였다. 생성된 암녹색의 흡습성 고체를 바이알로 옮기고, 진공 오븐에서 40°C에서 3일 동안 건조시켜 표제 생성물 (1.35 g, 2.11 mmol, 90% 수율)을 암갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.99 (br. s., 1 H) 8.87 (br. s., 3 H) 8.10 (br. s., 2 H) 7.85 - 7.91 (m, 4 H) 7.68 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 7.49 (br. s., 2 H) 4.69 - 4.76 (m, 2 H) 4.55 - 4.63 (m, 2 H) 4.36 (br. s., 2 H) 1.25 (s, 6 H). LCMS (LCMS 방법 C): Rt.=0.40분, [M+H]<sup>+</sup> = 479.2

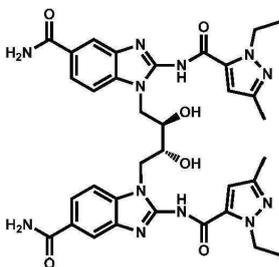
[1231] 단계 6: 1,1'-(((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)비스(메틸렌))비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2 트리플루오로아세트산 염



[1232]

[1233] NMP 중 1,1'-(((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)비스(메틸렌))비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2 히드رو브로마이드 (0.6647 g, 1.038 mmol), 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.32 g, 2.076 mmol), HATU (0.868 g, 2.284 mmol), 및 DIPEA (1.088 mL, 6.23 mmol)의 혼합물 (4 mL)을 마이크로웨이브 반응기 내에서 140°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 역상 HPLC (길슨®, 13-43% MeCN/0.1%TFA 물, 15분 구배, 루나 칼럼)를 통해 직접 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 고진공 하에 15시간 동안 두어 표제 생성물 (140.0 mg, 0.143 mmol, 13.7% 수율)을 암녹색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.94 (br. s., 2 H) 7.98 (s, 4 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.47 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.38 (br. s., 2 H) 6.86 (s, 2 H) 4.75 (d, J=10.11 Hz, 2 H) 4.55 - 4.69 (m, 6 H) 4.40 (br. s., 2 H) 2.05 (s, 6 H) 1.37 (t, J=7.20 Hz, 6 H) 1.14 (s, 6 H). LCMS (LCMS 방법 C): Rt.=0.84분, [M+H]<sup>+</sup> = 751.6

[1234] 단계 7: 1,1'-(((2R,3R)-2,3-디히드록시부탄-1,4-디일)비스(메틸렌))비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2 트리플루오로아세트산 염



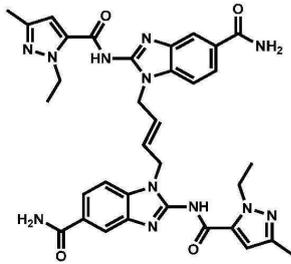
[1235]

[1236] 1,1'-(((4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)비스(메틸렌))비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2 트리플루오로아세트산 염 (113.8 mg, 0.116 mmol)을 포름산 (3.0 mL) 및 물 (0.3 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 4일 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 실온에서 농축시켜 녹색 고체를 수득하였다. 조 고체를 DMSO 1.4 mL로 희석하고, HPLC (길슨® 자동정제, 산성 루나 칼럼, 5-35% MeCN: 0.1%TFA 물, 7분 구배)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 진공 하에 농축시키고, 고진공 하에 3일 동안 두어 1,1'-(((2R,3R)-2,3-디히드록시부탄-1,4-디일)비스(메틸렌))비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2 트리플루오로아세트산 염 (27 mg, 0.029mmol, 24.7% 수율)을 회백색 고체로서

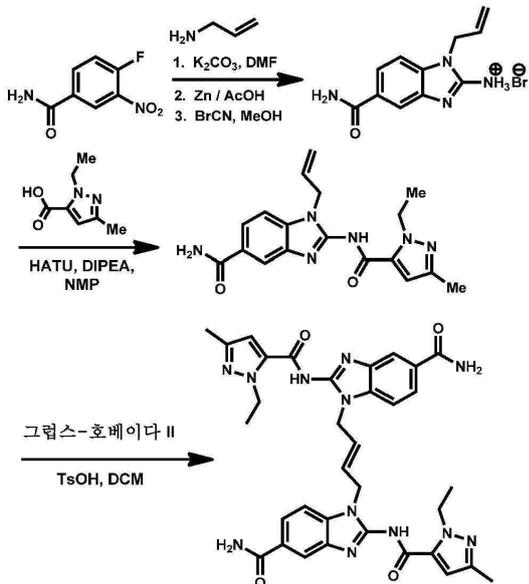
수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.89 (br. s., 2 H) 8.00 (s, 4 H) 7.79 (d,  $J=8.34$  Hz, 2 H) 7.55 (d,  $J=8.34$  Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.59 (s, 2 H) 5.50 (br. s, 2H), 4.51 - 4.67 (m, 4 H) 4.27 - 4.47 (m, 4 H) 4.09 (br. s., 2 H) 2.09 (s, 6 H) 1.32 (t,  $J=7.07$  Hz, 6 H). LCMS (LCMS 방법 C):  $rt=0.67$ 분,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 711.6$ .

[1237] 실시예 2

[1238] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-다이)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드)

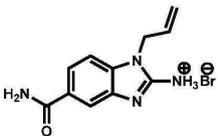


[1239]



[1240]

[1241] 단계 1: 1-알릴-2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 히드로브로마이드



[1242]

[1243] DMF (60 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤즈아미드 (10.0 g, 54.3 mmol)의 용액에 알릴아민 (36.6 mL, 489 mmol)을 실온에서 적가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이 기간 후,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15.01 g, 109 mmol)을 1 부분으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, DMF를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물 500 mL 중에 현탁시키고, 생성된 오렌지색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다.

[1244]

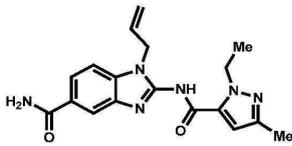
상기 침전물을 AcOH (600.0 mL) 중에 용해시키고, 플라스크를 20°C 수조에 두고, 아연 (10.65 g, 163 mmol)을 작은 부분으로 조심스럽게 첨가하였다. 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하고 추가의 아연 (대략 3 당량)을 환원이 완결될 때까지 필요에 따라 작은 부분으로 첨가하였다. LCMS에 의해 반응이 완결된 후, 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 증발 잔류물을 DCM (500 mL) 및 EtOH (150 mL) 중에 녹이고, 15% 수성  $\text{K}_2\text{CO}_3$

(100 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

[1245] 상기 증발 잔류물을 MeOH (200.0 mL) 중에 용해시키고, CH<sub>3</sub>CN 중 5.0 M 시아노젠 브로마이드 (11.95 mL, 59.7 mmol)를 1 부분으로 급속하게 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이 기간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음 MeOH (200.0 mL) 중에 다시 용해시켰다. 톨루엔 (100 mL) 및 CH<sub>3</sub>CN의 혼합물 (100 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 40°C (0-1 mbar)에서 농축 건조시키고, 진공 하에 16시간 동안 건조시켜 1-알릴-2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 히드로브로마이드 (11.3 g, 38.0 mmol, 70.0% 수율)를 암자색 분말로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.83 (s, 2 H), 8.07 (br. s., 1 H), 7.88 (d, J=1.00 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=8.41, 1.38 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.43 (br. s., 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 1 H), 5.25 (dd, J=10.42, 0.88 Hz, 1 H), 5.17 (dd, J=17.32, 1.00 Hz, 1 H), 4.84 (d, J=5.02 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.38분, [M+H]<sup>+</sup> = 216.9.

[1246] 단계 2: 1-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드

[1247]

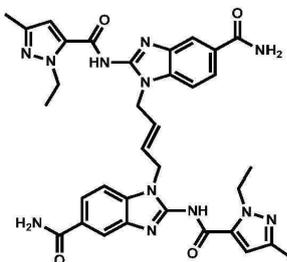


[1248] 100 mL RB 플라스크에 1-알릴-2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 히드로브로마이드 (2.5 g, 8.41 mmol), HATU (3.52 g, 9.25 mmol), 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (1.427 g, 9.25 mmol), 및 NMP (25 mL)을 충전하였다. 실온에서 1분 동안 교반한 후, DIPEA (7.33 mL, 42.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 이 기간 후, 물 2.0 mL를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 빙냉수 500 mL에 붓고, 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 암자색 고체를 여과하고, 염수 (100 mL)를 첨가하고, 다소 보다 열린 침전물의 다음 수확물을 여과하였다. 생성된 투명한 분홍색 여과물을 실온에서 4일 동안 정지되도록 하고 그 후에 가장 열린 분홍색 침전물이 용액으로부터 석출되었다. 이 최종 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 1-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (1.88 g, 5.33 mmol, 63.4% 수율)을 연분홍색 분말로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (br. s., 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.78 (dd, J=8.44, 1.59 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.94 - 6.05 (m, 1 H), 5.21 (dd, J=10.27, 1.22 Hz, 1 H), 5.15 (dd, J=17.12, 1.22 Hz, 1 H), 4.86 (d, J=5.14 Hz, 2 H), 4.61 (q, J=6.93 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.35 (t, J=7.09 Hz, 3 H) LCMS (LCMS 방법 E): Rt = 0.75분, [M+H]<sup>+</sup> = 353.2.

[1249] 단계 3

[1250] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드)

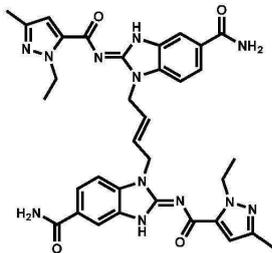
[1251]



[1252] DCM (1.0 mL) 및 MeOH (1.0 mL) 중 1-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (70 mg, 0.199 mmol)의 용액에 MeOH (1.0 mL) 중 p-톨루엔술폰산 1수화물 (37.8 mg, 0.199 mmol)의 용액을 적가하고, 생성된 투명한 용액을 진공 하에 농축시켰다. 유리질 증발 잔류물을 우윳빛 현탁액이 수득될 때까지 DCM (4.0 mL)과 함께 교반하였다. 호베이다-그립스 제2 세대 촉매 (18.67 mg, 0.030 mmol)를 5 mL 바이오타지® 밀봉 튜브에 N<sub>2</sub> 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, 상기 우윳빛 현탁액을 첨가하고, 혼합

물을 마이크로웨이브 반응기에서 80°C로 4시간 동안 가열하였다. 이 기간 후, MeOH 5.0 mL를 첨가하고, 이어서 MeOH (1.0 mL) 중 THF 중 1.0 M KHMDS (0.25 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 정상 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오타지® 울트라 스텝 25 g 실리카 겔 카트리지; 0-40% 구배 MeOH/DCM)로 처리하여 녹색빛-백색 고체를 수득하였다. 이어서, 고체를 MeOH 0.2 mL로 세척하여 암녹색 루테늄 잔류물을 제거하여 (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (14 mg, 0.02 mmol, 19.8% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.82 (br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.94 (br. s, 2 H), 7.71 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.55 (s, 2 H), 5.93 (br. s., 2 H), 4.83 (br. s., 4 H), 4.53 (q, J=6.82 Hz, 4 H), 2.12 (s, 6 H), 1.27 (t, J=7.07 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.79분, [M+H]<sup>+</sup> = 677.5.

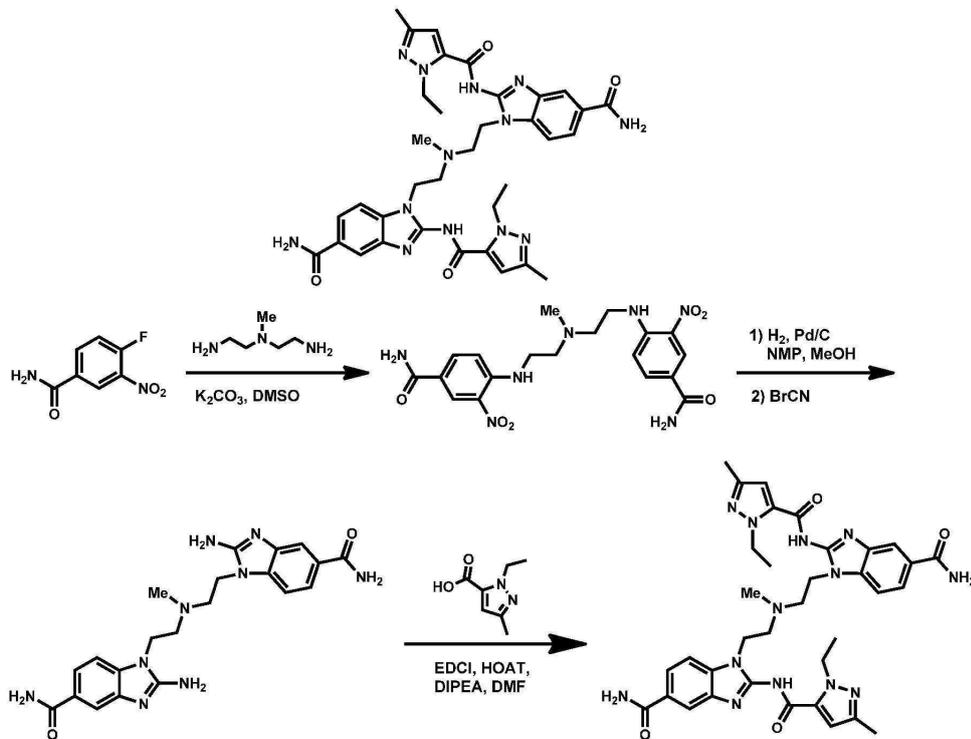
[1253] 상기 과정에 의해 제조된 화합물은 호변이성질체 또는 이성질체 형태, 예를 들어 (2E,2'E)-1,1'-((E)-부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)로 존재할 수 있다.



[1254]

[1255] 실시예 3

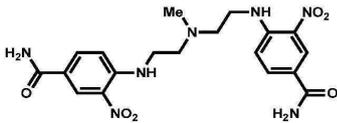
[1256] 1,1'-((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 트리플루오로아세트산 염



[1257]

[1258] 단계 1:

[1259] 4,4'-(((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(아잔디일))비스(3-니트로벤즈아미드)

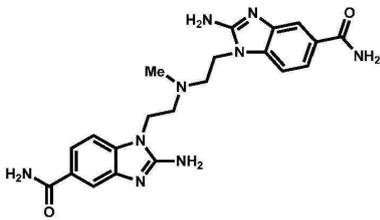


[1260]

[1261] DMSO (20 mL) 중  $N^1$ -(2-아미노에틸)- $N^1$ -메틸에탄-1,2-디아민 (0.318 g, 2.72 mmol),  $K_2CO_3$  (1.501 g, 10.86 mmol) 및 4-플루오로-3-니트로벤즈아미드 (1 g, 5.43 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 4,4'-(((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(아잔디일))비스(3-니트로벤즈아미드) (800 mg, 1.62 mmol, 59.6% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A):  $R_t$  = 1.01분,  $[M+H]^+$  = 446.

[1262] 단계 2:

[1263] 1,1'-(((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)

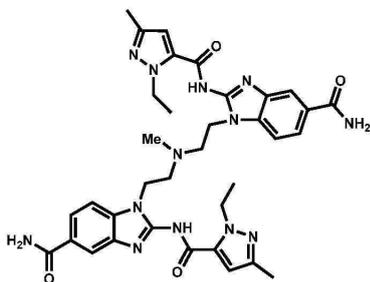


[1264]

[1265] NMP (20 mL) 및 MeOH (30 mL) 중 4,4'-(((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(아잔디일))비스(3-니트로벤즈아미드) (700 mg, 1.572 mmol) 및 10% Pd/C (84 mg, 0.079 mmol)를 실온에서 수소 기체 분위기 하에 밤새 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, MeOH을 감압 하에 제거하였다. 이어서, 시아노겐 브로마이드 (416 mg, 3.93 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다.  $Et_2O$ 를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 1,1'-(((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (500 mg, 1.03 mmol, 65.8% 수율)를 적색 고체로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A):  $R_t$  = 0.94분,  $[M+H]^+$  = 435.8.

[1266] 단계 3:

[1267] 1,1'-(((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) 트리플루오로아세트산 염



[1268]

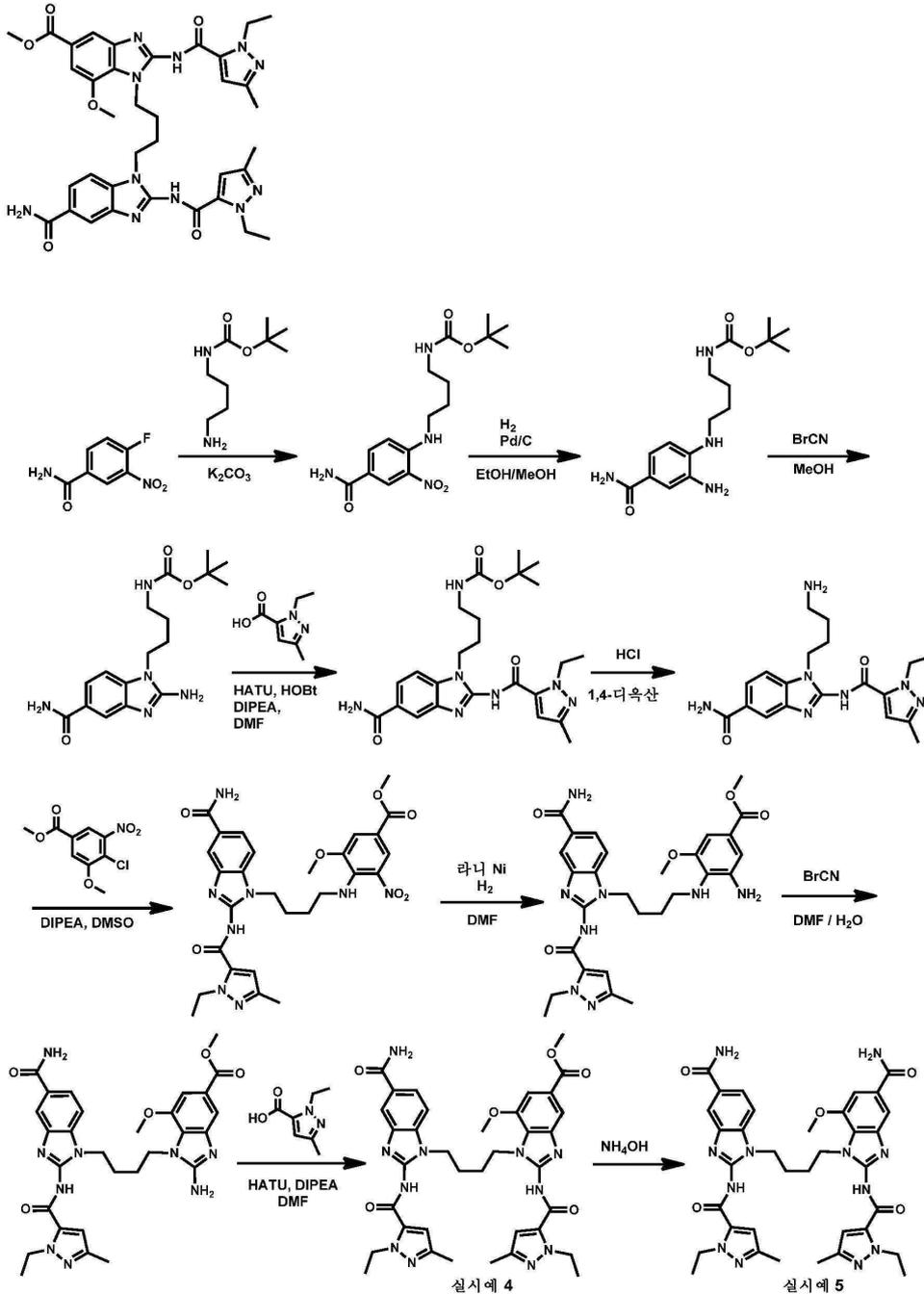
[1269] DMF (25 mL) 중 1,1'-(((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (300 mg, 0.689 mmol), 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (212 mg, 1.378 mmol), HOAt (281 mg, 2.067 mmol) 및 EDC 히드록로라이드 (396 mg, 2.067 mmol)의 혼합물에 DIPEA (267 mg, 2.067 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)로 쉐킹하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (길슨®, 제미니® C18 칼럼, 구배 35-95% MeCN:H<sub>2</sub>O 0.1%TFA)에 의해 정제하여 1,1'-(((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) 트리플루오로아세트산 염을 수득하였다.

(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드) 트리플루오로아세트산 염 (130 mg, 0.18 mmol, 26% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.82 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 4.18 (s, 4H), 3.35 (s, 8H), 2.09 (s, 6H), 1.32 -1.25 (m, 6H). LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.14분, [M+H]<sup>+</sup> = 708.

[1270] 실시예 4

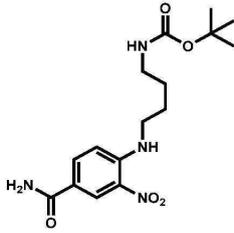
[1271] 메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트

[1272]



[1273]

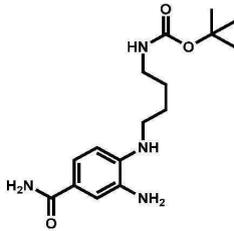
[1274] 단계 1: tert-부틸 (4-((4-카르바모일-2-니트로페닐)아미노)부틸)카르바메이트



[1275]

[1276] DMSO 중 tert-부틸 (4-아미노부틸)카르바메이트 (5.00 g, 26.6 mmol), 4-플루오로-3-니트로벤즈아미드 (4.89 g, 26.6 mmol), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.04 g, 29.2 mmol)의 혼합물 (25mL)을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 첨가 깔때기를 통해 물 125 mL로 천천히 희석시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 부흐너 깔때기에서 건조시키고, 진공 오븐에서 56℃에서 3일 동안 두어 표제 화합물 (9.2 g, 26.1mmol, 98% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.67 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.40 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.12 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 6.87 (br. s., 1 H) 3.42 (q, J=6.57 Hz, 2 H) 2.91 - 3.01 (m, 2 H) 1.60 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 1.43 - 1.54 (m, 2 H) 1.38 (s, 9 H). LCMS (LCMS 방법 C): Rt.=0.86분, [M+H]<sup>+</sup> = 353.

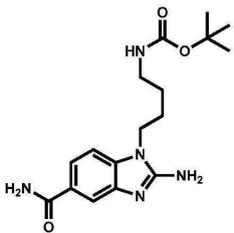
[1277] 단계 2: tert-부틸 (4-((2-아미노-4-카르바모일페닐)아미노)부틸)카르바메이트



[1278]

[1279] 500 mL RB 플라스크에 tert-부틸 (4-((4-카르바모일-2-니트로페닐)아미노)부틸)카르바메이트 (9.2 g, 26.1 mmol), 10% Pd/C (0.920 g, 8.64 mmol) (테구사 습윤형), EtOH (100 mL) 및 MeOH (100 mL)를 충전하였다. 플라스크를 배기시키고 수소 풍선 하에 교반하면서 두었다. 응축기를 플라스크의 상단에 두고 수소 풍선을 응축기의 위에 두었다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 플라스크를 배기시키고 현탁액을 EtOH를 사용하여 행구면서 셀라이트®의 층을 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 고진공 하에 두어 표제 화합물 (8.4 g, 26.1 mmol, 100% 수율)을 흑색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.44 (br. s., 1 H) 7.04 - 7.15 (m, 2 H) 6.85 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 6.74 (br. s., 1 H) 6.37 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.89 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 4.60 (br. s., 2 H) 3.07 (q, J=6.48 Hz, 2 H) 2.97 (q, J=6.40 Hz, 2 H) 1.45 - 1.64 (m, 4 H) 1.39 (s, 9 H). LCMS (LCMS 방법 C): Rt.=0.68분, [M+H]<sup>+</sup> = 323.1

[1280] 단계 3: tert-부틸 (4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)카르바메이트, 히드로브로마이드

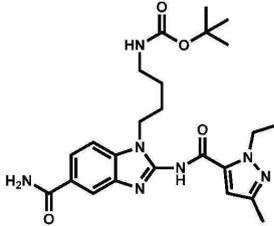


[1281]

[1282] tert-부틸 (4-((2-아미노-4-카르바모일페닐)아미노)부틸)카르바메이트 (8.40 g, 26.1 mmol)를 MeOH (110 mL) 중에 용해시키고, CH<sub>3</sub>CN 중 5M 시아노젠 브로마이드의 용액 (5.73 mL, 28.7 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 암색 반응물을 마개를 막고, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 고진공 하에

두어 표제 화합물 (11.17 g, 26.1 mmol, 100% 수율)을 암색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.74 (br. s., 2 H) 8.08 (br. s., 1 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H) 7.64 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.44 (br. s., 1 H) 6.89 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 4.15 (t, J=7.20 Hz, 2 H) 2.96 (q, J=6.32 Hz, 2 H) 1.66 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 1.42 - 1.50 (m, 2 H) 1.38 (s, 9 H). LCMS (LCMS 방법 C): Rt.=0.62분, [M+H]<sup>+</sup> = 348.1

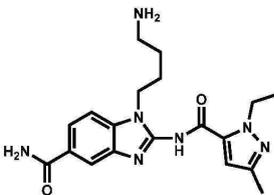
[1283] 단계 4: tert-부틸 (4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)카르바메이트



[1284]

[1285] DMF 중 tert-부틸 (4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)카르바메이트 (11.17 g, 26.1 mmol), 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (4.82 g, 31.3 mmol), HATU (11.90 g, 31.3 mmol), DIPEA (18.22 mL, 104 mmol), 및 HOBt (1.997 g, 13.04 mmol)의 혼합물 (100 mL)을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 300 mL 및 EtOAc 300 mL로 희석하고, 분리 깔때기로 옮기고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (2 x 200 mL), 물 (1 x 200 mL), 및 염수 (2 x 200 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 고진공 하에 두었다. 고체를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (이스코® 콤비플래쉬, 0-20% MeOH: DCM, 330 gm 칼럼, DCM 50 mL 중에 로딩함)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 고진공 하에 두어 표제 화합물을 자주색 고체, (9.53 g, 19.71 mmol, 76% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (s, 1 H) 8.01 (br. s., 2 H) 7.81 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.36 (br. s., 1 H) 6.80 - 6.86 (m, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.64 (q, J=6.82 Hz, 2 H) 4.23 (t, J=6.44 Hz, 2 H) 2.98 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 1.76 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 1.40 - 1.48 (m, 2 H) 1.30 - 1.40 (m, 13 H). LCMS (LCMS 방법 C): Rt.=0.89분, [M+H]<sup>+</sup> = 484.3

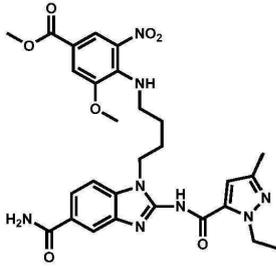
[1286] 단계 5: 1-(4-아미노부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2 히드로클로라이드



[1287]

[1288] tert-부틸 (4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)카르바메이트 (9.53 g, 19.71 mmol)가 들은 빙냉된 500 mL RB 플라스크를 1,4-디옥산 (42.0 mL, 168 mmol) 중에서 4M HCl로 처리하였다. 빙조를 제거하고, 자주색 슬러리를 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 진공 하에 농축시키고, 고진공 하에 두고, 생성된 고체를 진공 오븐에서 50°C에서 15시간 동안 두고 고진공 하에 냉각시켜 1,4-디옥산을 함유하는 불순한 표제 화합물 (11.89 g, 19.7 mmol로 가정됨, 100% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.91 (br. s., 1 H) 8.03 (d, J=1.26 Hz, 2 H) 7.77 - 7.87 (m, 4 H) 7.62 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.38 (br. s., 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6-5 ppm (br. s., 1H), 4.63 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.28 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 2.77 - 2.87 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 1.52 - 1.60 (m, 2 H) 1.38 (t, J=7.07 Hz, 3 H). LCMS (LCMS 방법 C): Rt.=0.60분, [M+H]<sup>+</sup> = 384.2

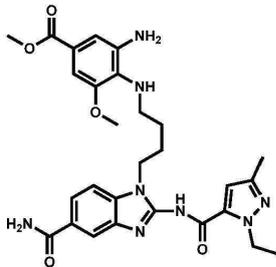
[1289] 단계 6: 메틸 4-((4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)아미노)-3-메톡시-5-니트로벤조에이트



[1290]

[1291] 응축기, 큰 교반 막대, 및 내부 온도계가 구비된 250 mL 3구 RB 플라스크에 1-(4-아미노부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2 히드록로라이드 (9.38 g, 20.55 mmol) 및 메틸 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤조에이트 (5.048 g, 20.55 mmol)를 충전하였다. DMSO (50 mL)를 첨가하고, 이어서 DIPEA (17.95 mL, 103 mmol)를 첨가하고, 암색 현탁액을 100°C에서 대략 24시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 500 mL의 교반 물에 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 오렌지색 현탁액을 20분 동안 교반하고, 여과하였다. 단리된 오렌지색-적색 페이스트를 물 및 헥산으로 세척하고, 부호너 깔때기에 이어서 진공 오븐에서 56°C에서 20시간 동안 건조시켰다. 이어서, 적색빛 고체를 Et<sub>2</sub>O (60mL)로 연화처리하고 여과에 의해 단리시켰다. 연화처리 및 여과를 반복하였다. 생성된 고체를 진공 오븐에서 56°C에서 3일 동안 두어 표제 화합물 (11.17 g, 18.85 mmol, 92% 수율)을 적색빛 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.78 (br. s., 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.93 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 6.60 (s, 1 H) 4.60 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.23 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.53 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 1.82 (br. s., 2 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.35 (t, J=7.03 Hz, 3 H). LCMS (LCMS 방법 D): Rt.=0.67분, [M+H]<sup>+</sup> = 711.6

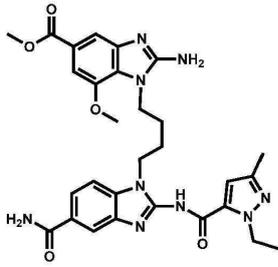
[1292] 단계 7: 메틸 3-아미노-4-((4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)아미노)-5-메톡시벤조에이트



[1293]

[1294] 메틸 4-((4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d] 이미다졸-1-일)부틸)아미노)-3-메톡시-5-니트로벤조에이트 (5.0 g, 8.44 mmol)를 250 mL RB 플라스크에서 실온에서 교반하면서 DMF (50 mL) 중에 대부분 용해시켰다. 라니 니켈 (물 중 라니 2800 니켈, 약 10 mL의 슬러리, 알드리치)을 첨가하고, 응축기를 플라스크 위에 두었다. 3-방식 스톱콕 어댑터를 부착된 수소 풍선과 함께 응축기 상단에 두고 장비를 배기시키고, 수소로 채우고, 배기시키고, 최종적으로 수소로 채웠다. 반응물을 70°C에서 7시간 동안 가열하였다. 추가로 라니 니켈 슬러리 8 mL를 첨가하고, 반응물을 70°C에서 14시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, DMF로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 목적 생성물을 함유하는, 여과물, 약 100 mL DMF 및 라니 니켈 슬러리로부터의 20 mL 물의 용액을 후속 반응에 용액으로 직접 사용하였다. 정량적 수율을 가정하였다. LCMS (LCMS 방법 D): Rt.=0.73분, [M+H]<sup>+</sup> = 563.4

[1295] 단계 8: 메틸 2-아미노-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트, 히드로브로마이드



[1296]

[1297]

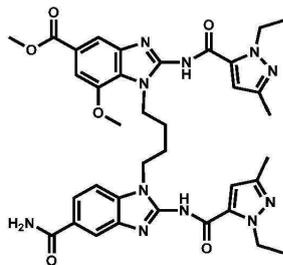
메틸 3-아미노-4-((4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)아미노)-5-메톡시벤조에이트 (이전 단계로부터의 DMF/물 중 용액)을 CH<sub>3</sub>CN (1.875 mL, 9.37 mmol) 중 5M 시아노젠 브로마이드로 처리하고, 생성된 용액을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 고진공 하에 두어 갈색 반고체를 수득하였다. 반고체를 EtOAc로 연화처리하고, 30분 동안 격렬히 교반하고, 생성된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 부호너 깔때기에서 건조시켜 불순한 표제 생성물을 황갈색 고체 (5.08 g)로서 수득하였다. 이 불순한 물질을 정제 없이 사용하였다. LCMS (LCMS 방법 D): Rt.=0.72분, [M+H]<sup>+</sup> = 588.5.

[1298]

실시예 4

[1299]

단계 9: 메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트



[1300]

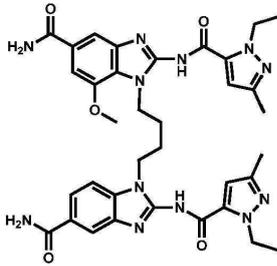
[1301]

DMF 중 메틸 2-아미노-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트, 히드로브로마이드 (5.073 g, 7.59 mmol), 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (1.287 g, 8.35 mmol), HATU (3.46 g, 9.11 mmol), 및 DIPEA (3.98 mL, 22.76 mmol)의 혼합물 (30 mL)을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시킨 다음, 생성된 잔류물을 물 (100 mL)로 연화처리하고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고 부분적으로 부호너 깔때기에서 건조시켜 암황갈색 고체를 수득하였다. 고체를 150 mL의 10% IPA: 클로로포름 중에 대부분 용해시키고, 물로 희석시키고, 여과하였다. 이어서, 여과물 층을 분리하고, 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 고진공 하에 두어 황갈색 고체를 수득하였다. 고체를 따뜻한 10% IPA: 클로로포름 (100 mL)으로 연화처리하고, 여과하였다. 여과물 층을 분리하고, 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 원래 황갈색 고체에 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 고진공 하에 두었다. 고체를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (바이오타지® 이슬레라, 120 gm 골드 칼럼, 30분에 걸쳐 0-10% MeOH: DCM, DCM/MeOH 중 용액으로 로딩함)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 두어 담황갈색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM (50 mL)로 연화처리하고 여과에 의해 단리시키고, 진공 오븐에서 56°C에서 30시간 동안 두어 메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트를 백색 고체 (1.0 g, 1.4 mmol, 18% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.89 (s, 1 H) 12.82 (s, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 7.70 - 7.81 (m, 2 H) 7.53 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 2 H) 6.59 (d, J=5.02 Hz, 2 H) 4.50 - 4.64 (m, 4 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.27 (br. s., 2 H) 3.87 (d, J=3.76 Hz, 6 H) 2.10 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.23 - 1.39 (m, 6 H). LCMS (LCMS 방법 D): Rt.=1.00분, [M+H]<sup>+</sup> = 724.5.

[1302]

실시예 5

[1303] 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 2 트리플루오로아세트산 염

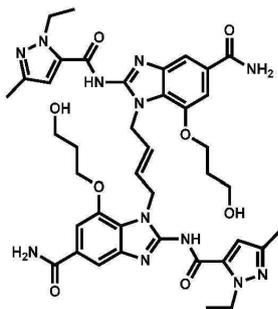


[1304]

[1305] 메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d] 이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (0.1624 g, 0.224 mmol)를 NH<sub>4</sub>OH (50 mL, 725 mmol) 중에 현탁시키고, 반응을 실온에서 6일 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC (길슨® 자동정제, 산성 루나 칼럼, DMSO 중 용액으로 로딩됨, 20%-50% MeCN:물, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체를 다시 정제하고 (길슨® 자동정제, 산성 루나 칼럼, DMSO 중 용액으로 로딩됨, 20-50% MeCN:물, 0.1% TFA 함유) 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 두고, 진공 오븐에서 56°C에서 15시간 동안 건조시켜 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 2 트리플루오로아세트산 염을 백색 고체 (76 mg, 0.081 mmol, 36% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.79 (br. s., 1 H) 7.97 (d, J=1.47 Hz, 3 H) 7.76 (dd, J=8.56, 1.47 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 3 H) 6.60 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 4.57 (quin, J=7.09 Hz, 4 H) 4.37 (br. s., 2 H) 4.28 (br. s., 2 H) 3.82 (s, 3H) 2.11 (d, J=4.16 Hz, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.31 (td, J=7.03, 4.52 Hz, 6 H). LCMS (LCMS 방법 E): Rt.=0.85분, [M+H]<sup>+</sup> = 709.5

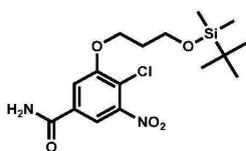
[1306] 실시예 6

[1307] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드), 2 트리플루오로아세트산 염



[1308]

[1309] 단계 1: 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-클로로-5-니트로벤즈아미드

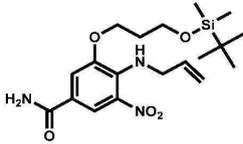


[1310]

[1311] (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란 (7.3 g, 28.8 mmol)을 건조 DMF (75 mL) 중에 용해시키고, 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤즈아미드 (4.8 g, 22.16 mmol)에 이어서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.13 g, 44.3 mmol)를 첨가하고 100°C에서 2시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (600 mL)에 붓고, 물 (600 mL),

염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 20-80% 헥산/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (7.43 g, 19.1 mmol, 86% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.29 (br. s., 1 H), 8.05 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 4.30 (t, J=5.99 Hz, 2 H), 3.80 (t, J=5.99 Hz, 2 H), 1.98 (quin, J=5.99 Hz, 2 H), 0.80 - 0.90 (m, 9 H), 0.02 (s, 6 H). LCMS (LCMS 방법 E): Rt = 1.40분, [M + H]<sup>+</sup> = 389.

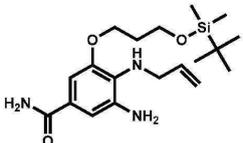
[1312] 단계 2: 4-(알릴아미노)-3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-5-니트로벤즈아미드



[1313]

[1314] 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-클로로-5-니트로벤즈아미드 (2.05 g, 5.27 mmol)를 건조 NMP (12 mL) 중에 용해시키고, 알릴아민 (1.204 g, 21.08 mmol)을 첨가하고, 반응물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응물에 추가의 알릴아민 (900 mg, 15.8 mmol)을 첨가하고, 120℃에서 추가로 20분 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc (150 mL)에 붓고, 물 (150 mL), 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 20-80% 헥산/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (1.99 g, 4.86 mmol, 92% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (s, 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 7.74 (t, J=6.02 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.31 (br. s., 1 H), 5.89 (ddt, J=16.53, 10.89, 5.36, 5.36 Hz, 1 H), 5.05 - 5.19 (m, 2 H), 4.09 - 4.22 (m, 4 H), 3.79 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 1.99 (t, J=5.77 Hz, 2 H), 0.87 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H). LC-MS (LCMS 방법 D): Rt = 1.41분, [M + H]<sup>+</sup> = 410.

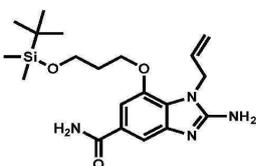
[1315] 단계 3: 4-(알릴아미노)-3-아미노-5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)벤즈아미드



[1316]

[1317] 4-(알릴아미노)-3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-5-니트로벤즈아미드 (1.91 g, 4.66 mmol)를 AcOH (13.3 mL) 중에 용해시키고, 아연 분말 (1.220 g, 18.65 mmol)을 첨가 (1 부분으로)하고, 반응물을 질소 하에 실온에서 교반하였다. 45분 후, 추가의 부분의 아연을 첨가하고 (610 mg, 9.32 mmol) 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 EtOAc (125 mL)에 붓고, 10% 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125 mL), 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.60 (br. s., 1 H), 6.93 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 6.78 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 5.82 - 5.95 (m, 1 H), 5.14 (dd, J=17.12, 1.96 Hz, 1 H), 4.95 - 5.08 (m, 1 H), 4.68 (br. s., 1 H), 3.97 - 4.07 (m, 2 H), 3.71 - 3.86 (m, 2 H), 3.60 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 1.84 - 1.96 (m, 4 H), 0.75 - 0.92 (m, 9 H), -0.02 - 0.08 (m, 6 H). LC-MS (LCMS 방법 D): Rt = 1.04분, [M + H]<sup>+</sup> = 380.

[1318] 단계 4: 1-알릴-2-아미노-7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 히드로브로마이드



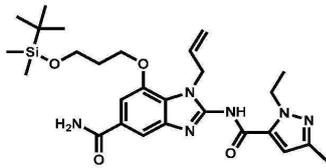
[1319]

[1320] 4-(알릴아미노)-3-아미노-5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)벤즈아미드 (1.769 g, 4.66 mmol)를 건조

MeOH (25 mL) 중에 용해시키고, 시아노젠 브로마이드 (0.543 g, 5.13 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL)와 함께 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 건조시켜 표제 화합물 (1.56 g, 3.21 mmol, 69% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.94 (br. s., 1 H), 8.60 (br. s., 2 H), 8.08 (br. s., 1 H), 7.51 (d, J=0.98 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=0.98 Hz, 2 H), 5.92 - 6.08 (m, 1 H), 5.21 (dd, J=10.51, 0.98 Hz, 1 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 4.92 (d, J=4.65 Hz, 1 H), 4.16 - 4.29 (m, 2 H), 3.74 - 3.81 (m, 2 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 0.81 - 0.91 (m, 9 H), -0.04 - 0.07 (m, 6 H). LC-MS (LCMS 방법 D): Rt = 1.02분, [M + H]<sup>+</sup> = 405.

[1321] 단계 5: 1-알릴-7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

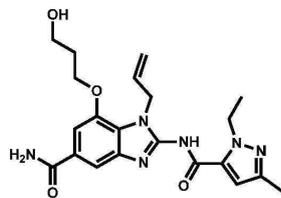
[1322]



[1323] 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.579 g, 3.76 mmol), HATU (1.429 g, 3.76 mmol) 및 HOBt (0.240 g, 1.565 mmol)를 건조 DMF (12 mL)와 혼합하였다. Et<sub>3</sub>N (1.7 mL, 12.52 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응물에 1-알릴-2-아미노-7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드رو브로마이드 (1.52 g, 3.13 mmol)를 첨가하고, 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (120 mL)에 붓고, 물 (120 mL), 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 80-100% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (1.07 g, 1.98 mmol, 63% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (br. s., 1 H), 7.91 - 8.05 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 6.63 (s, 1 H), 5.96 - 6.13 (m, 1 H), 5.14 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 4.91 - 5.03 (m, 3 H), 4.61 (q, J=7.01 Hz, 2 H), 4.24 (t, J=5.87 Hz, 2 H), 3.81 (t, J=6.11 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 1.34 (t, J=7.09 Hz, 3 H), 0.80 - 0.92 (m, 9 H), 0.04 (s, 6 H). LC-MS (LCMS 방법 D): Rt = 1.40분, [M + H]<sup>+</sup> = 541.

[1324] 단계 6: 1-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

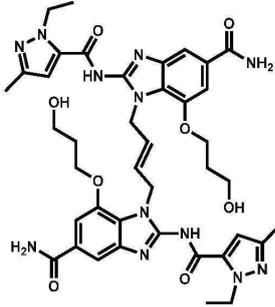
[1325]



[1326] 1-알릴-7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (700 mg, 1.30 mmol)를 건조 THF (6 mL) 중에 용해시키고, AcOH (0.15 mL, 2.60 mmol)를 첨가하고, 이어서 TBAF (2.6 mL, THF 중 1M)을 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하고 EtOAc 및 물 (각각 40 mL)에 붓고 격렬히 진탕시켰다. 불용성 물질을 여과하고, 건조시켜 1-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (460 mg, 1.08 mmol, 83%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (br. s., 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.98 - 6.12 (m, 1 H), 5.15 (d, J=9.05 Hz, 1 H), 4.92 - 5.04 (m, 3 H), 4.54 - 4.68 (m, 3 H), 4.24 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 3.63 (q, J=6.11 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.97 (quin, J=6.17 Hz, 2 H), 1.35 (t, J=7.09 Hz, 3 H). LC-MS (LCMS 방법 D): Rt = 0.79분, [M + H]<sup>+</sup> = 427.

[1327] 실시예 6

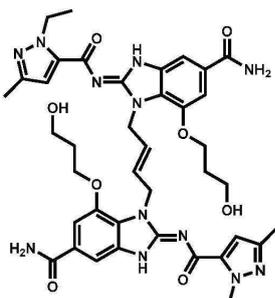
[1328] 단계 7: (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2 트리플루오로아세트산 염



[1329]

[1330] 1-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (100 mg, 0.23 mmol)를 1:1 DCM:MeOH (5 mL) 중에 용해시켰다. 용액에 MeOH (1.5 mL) 중 용액으로서 TsOH-H<sub>2</sub>O (45 mg, 0.23 mmol)를 첨가하고, 반응물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물에 DCM (5 mL)을 첨가하고, 미세 현탁액을 (1,3-디메틸이미다졸리딘-2-일리덴)(2-이소프로폭시 벤질리덴)루테늄(VI) 클로라이드 (22 mg, 0.035 mmol)를 함유하는 마이크로웨이브 바이알로 옮겼다. 플라스크를 탈기하고, 마이크로웨이브 반응기에서 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 MeOH (3 mL)로 처리하고, 질소 하에 증발시켰다. 잔류물을 HPLC (길슨®, 10-60% ACN/물/0.1% TFA로 용리)을 사용하여 정제하고, 생성물-함유 분획을 수집하고, 동결건조시켜 (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2 트리플루오로아세트산 염 (57 mg, 23% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (br. s., 2 H) 7.99 (br. s., 2 H) 7.64 (s, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.31 (s, 2 H) 6.52 (s, 2 H) 5.81 (br. s., 2 H) 4.91 (br. s., 4 H) 4.52 (q, J=6.93 Hz, 5 H) 4.02 (t, J=6.36 Hz, 5 H) 3.41 (t, J=5.99 Hz, 4 H) 2.06 - 2.15 (m, 6 H) 1.59 - 1.70 (m, 4 H) 1.27 (t, J=7.09 Hz, 6 H). LC-MS (LCMS 방법 D): Rt = 0.81분, [M + H]<sup>+</sup> = 825.

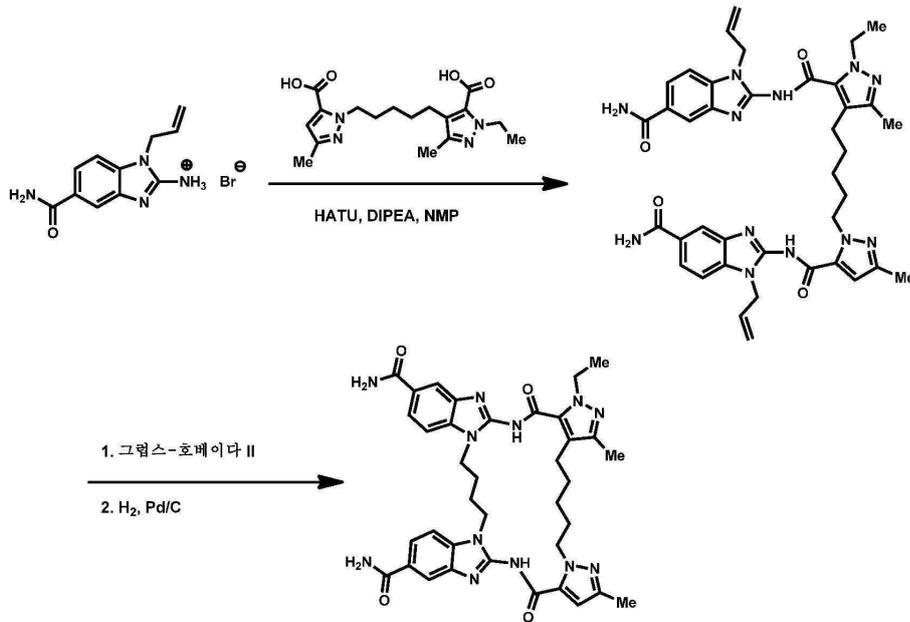
[1331] 상기 과정에 의해 제조된 화합물은 호변이성질체 또는 이성질체 형태, 예를 들어 (2E,2'E)-1,1'-(E)-부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2 트리플루오로아세트산 염으로 존재할 수 있다.



[1332]

[1333] 실시예 7

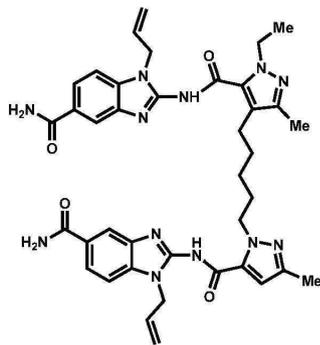
[1334] 8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드



[1335]

[1336]

단계 1: 1-알릴-2-(1-(5-(5-((1-알릴-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



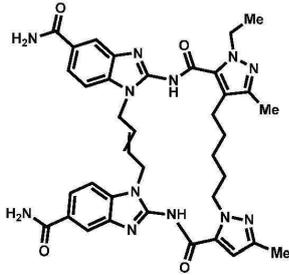
[1337]

[1338]

5.0 mL 바이오타지® 밀봉 튜브에 4-(5-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (634 mg, 1.820 mmol), 1-알릴-2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드로브로마이드 (1352 mg, 4.55 mmol), HATU (1730 mg, 4.55 mmol), 및 NMP (13 mL)를 충전하였다. 실온에서 1분 동안 교반한 후, DIPEA (3.17 mL, 18.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 마이크로웨이브 반응기에서 140°C에서 1시간 동안 가열하였다. 이 기간 후, 물 5.0 mL를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 빙냉수 250 mL에 붓고, 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, MeOH/DCM을 사용하여 필터로부터 용해시키고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오타지® 울트라 스프링 100 g SiO<sub>2</sub> 칼럼: 0-40% MeOH/EtOAc)로 처리하여 1-알릴-2-(1-(5-(5-((1-알릴-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (840 mg, 1.128 mmol, 62% 수율)를 분홍색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.88 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H), 7.99 - 8.02 (m, 2 H), 7.97 (br. s., 2 H), 7.77 (ddd, J=8.34, 3.66, 1.39 Hz, 2 H), 7.41 (dd, J=16.93, 8.34 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.65 (s, 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 2 H), 4.99 - 5.22 (m, 4 H), 4.82 (dd, J=11.62, 4.80 Hz, 4 H), 4.50 - 4.61 (m, 4 H), 2.73 (t, J=7.45 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 1.27 - 1.34 (m, 5 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.93분, [M+H]<sup>+</sup> = 745.7.

[1339]

단계 2: 8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-도데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드



[1340]

[1341]

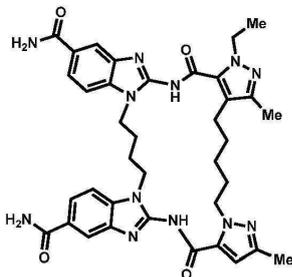
4개의 20 mL 바이오타지® 마이크로웨이브 밀봉 튜브에 총 1-알릴-2-(1-(5-(5-((1-알릴-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (160 mg, 0.215 mmol), 호베이다-그립스 II 촉매 (26.9 mg, 0.043 mmol) 및 새로이 탈기된 1,2-디클로로에탄 (DCE) (80 mL)을 충전하였다. 밀봉 튜브를 마이크로웨이브 반응기에서 100°C에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, MeOH (1.0 mL)를 각각의 튜브에 첨가하고, 생성된 투명한 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 칼륨 2-이소시아노아세테이트의 용액 (MeOH 1.5 mL 중 15 mg)을 각각의 튜브에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 튜브를 합하고, 진공 하에 농축시키고 이어서 증발 잔류물을 최소량의 부피의 DCM/MeOH 중에 녹이고, 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오타지® 울트라 스냅 100 g SiO<sub>2</sub> 칼럼; 0-40% MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 목적 생성물 (61 mg)을 연녹색 고체로서 알켄 이성질체의 혼합물과 함께 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하여 (바이오타지® 울트라 스냅 25 g SiO<sub>2</sub> 칼럼; 0-20% MeOH/DCM 구배) 8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-도데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드를 7:1 트랜스:시스 혼합물 (54 mg, 0.075 mmol, 35% 수율)로서 수득하였다. 트랜스 이성질체의 특징화: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.87 (s, 1 H), 12.84 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 4 H), 7.77 (dd, J=7.71, 3.16 Hz, 2 H), 7.33 - 7.48 (m, 4 H), 6.55 (s, 1 H), 5.89 - 5.98 (m, 1 H), 5.66 - 5.75 (m, 1 H), 4.90 (d, J=7.83 Hz, 4 H), 4.73 (t, J=6.95 Hz, 2 H), 4.47 (q, J=6.99 Hz, 2 H), 2.72 - 2.80 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 1.44 (br. s., 2 H), 1.30 (t, J=7.07 Hz, 5 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.82분, [M+H]<sup>+</sup> = 717.6.

[1342]

실시예 7

[1343]

단계 3: 8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드



[1344]

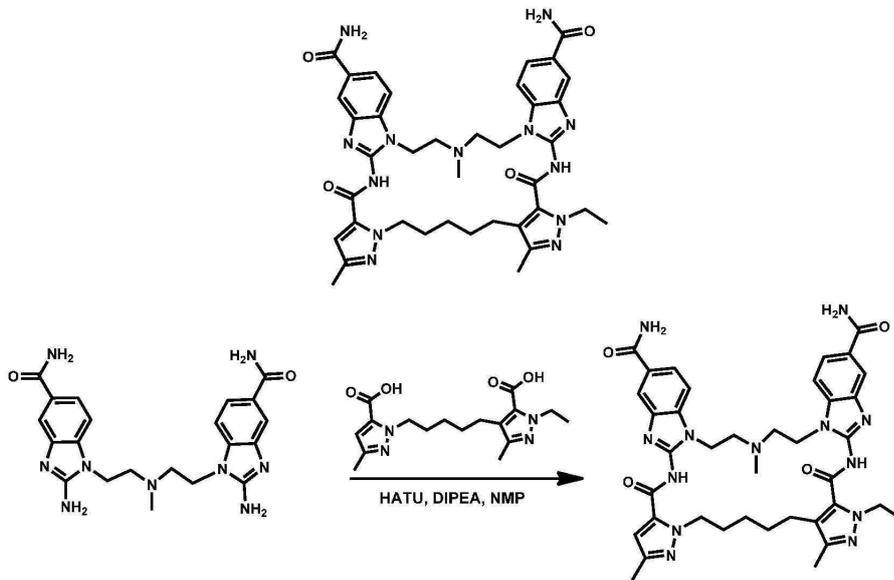
[1345]

RB 플라스크에 10% Pd/C (200 mg, 0.188 mmol)를 충전하고 질소로 퍼징하였다. MeOH (20.0 mL) 및 THF (20.0 mL)의 혼합물 중 8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-도데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드 (100 mg, 0.140 mmol, 7:1 트랜스:시스 혼합물)의 용액을 첨가하고, 플라스크를 수소로 퍼징하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 (1 atm) 하에 23시간 동안 교반하였다. 이어서, 플라스크를 공기 개방하고, 15분 동안 격렬히 교반하고 여과하고, Pd/C를 MeOH/THF로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오타지® 울트라 스냅 25 g SiO<sub>2</sub> 칼럼; 0-20% MeOH/DCM)로 처리하여 8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-

a) 벤조[4,5]이미다조[2,1-p]피라졸로[5,1-e':3'-1][1,3,6,15,17]헵타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드 (56 mg, 0.078 mmol, 55.8% 수율)을 연분홍색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.88 (br. s., 2 H), 8.02 (s, 4 H), 7.79 - 7.87 (m, 2 H), 7.67 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.37 (br. s., 2 H), 6.57 (s, 1 H), 4.74 (t, J=6.57 Hz, 2 H), 4.48 (q, J=6.99 Hz, 2 H), 4.19 - 4.31 (m, 4 H), 2.78 - 2.86 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 1.44 - 1.54 (m, 2 H), 1.35 - 1.42 (m, 2 H), 1.29 (t, J=7.07 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.81분, [M+H]<sup>+</sup> = 719.7.

[1346] 실시예 8

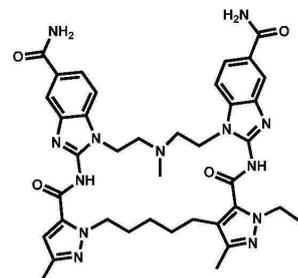
[1347] 8-에틸-10,18,30-트리메틸-7,20-디옥소-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-테트라테카히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b]벤조[4,5]이미다조[1,2-i]디피라졸로[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]헥사아자시클로도코신-3,24-디카르복스아미드



[1348]

[1349] 실시예 8

[1350] 8-에틸-10,18,30-트리메틸-7,20-디옥소-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-테트라테카히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-b]벤조[4,5]이미다조[1,2-i]디피라졸로[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]헥사아자시클로도코신-3,24-디카르복스아미드



[1351]

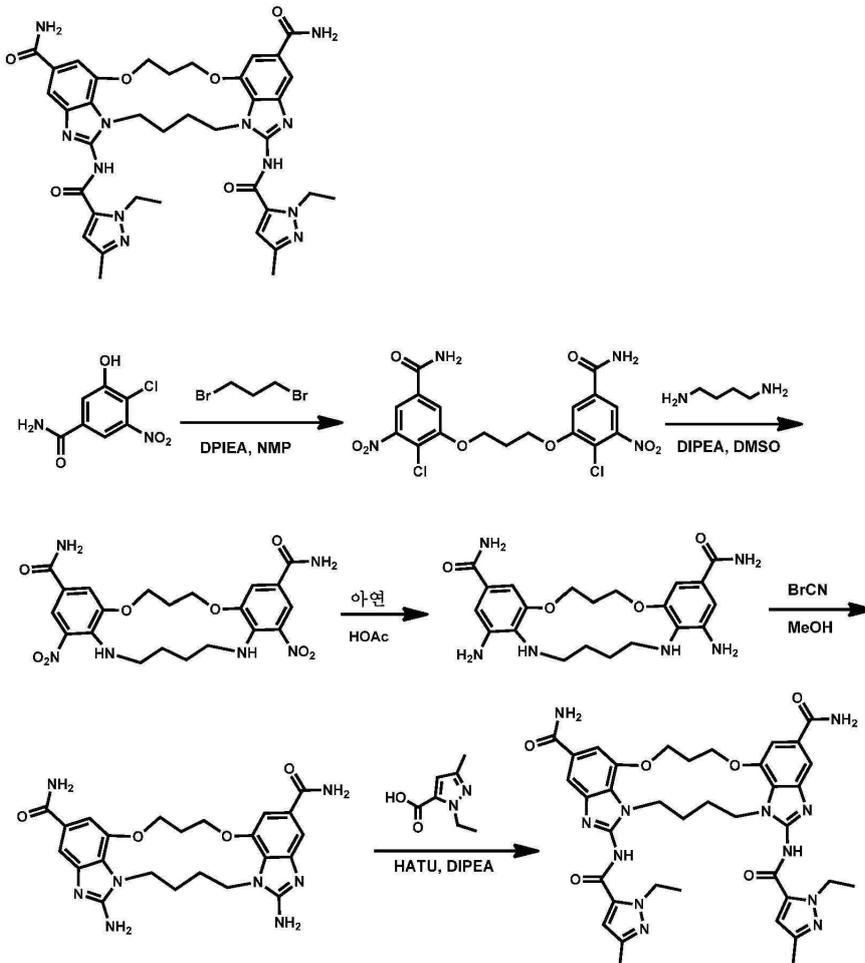
[1352] NMP (10 mL) 중 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (576 mg, 1.516 mmol), 1,1'-((메틸아잔디일)비스(에탄-2,1-디일))비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (300 mg, 0.689 mmol, 실시예 3으로부터임) 및 4-(5-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)헵틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (240 mg, 0.689 mmol)의 용액에 DIPEA (267 mg, 2.067 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 반응물을 마이크로웨이브 반응기 (150 W)에서 140°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 물 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물

을 정제용 HPLC (길슨®, 제미니® C18 칼럼, 구배 2-95% MeCN:H<sub>2</sub>O 0.1%TFA)에 의해 정제하여 8-에틸-10,18,30-트리메틸-7,20-디옥소-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-테트라데카히드로-벤조[4,5]이미다조[2,1-b]벤조[4,5]이미다조[1,2-i]디피라졸로[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]헥사아자시클로도코신-3,24-디카르복스아미드 (25 mg, 0.03 mmol, 4.56% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.00 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.79 - 4.77 (m, 2H), 4.70 - 4.67 (m, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.78 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.18 - 2.15 (m, 6H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 6H), 1.17 - 1.07 (s, 2H). LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.26분, [M+H]<sup>+</sup> = 748.

[1353] 실시예 9

[1354] 1,15-비스(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드)-8,9,16,17,18,19-헥사히드로-7H-6,10-디옥사-2,14,15a,19a-테트라아자시클로펜타테카[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']디인덴-4,12-디카르복스아미드

[1355]



[1356]

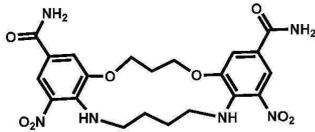
[1357] 단계 1: 5,5'-(프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(4-클로로-3-니트로벤즈아미드)

[1358]

[1359] 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤즈아미드 (2 g, 9.23 mmol), 1,3-디브로모프로판 (932 mg, 4.62 mmol), DIPEA (3.23 mL, 18.47 mmol)를 20 mL 마이크로웨이브 바이알에서 NMP (5 mL) 중에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 15분 동안 가열하였다. 물 (30 mL)을 반응물에 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 단리시키고, 물로 세척하였다. 이어서, 고체를 진공 하에 55℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (3 g,

5.71 mmol, 61.8% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 D) Rt = 0.99분, [M+H]<sup>+</sup> = 473.1.

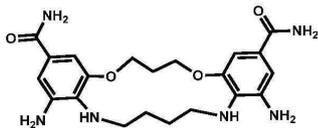
[1360] 단계 2: 1,13-디니트로-7,8,14,15,16,17,18,19-옥타히드로-6H-디벤조[b,j][1,12,4,9]디옥사디아자시클로펜타데신-3,11-디카르복스아미드



[1361]

[1362] 5,5'-(프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(4-클로로-3-니트로벤즈아미드) (2700 mg, 5.71 mmol), 부탄-1,4-디아민 (503 mg, 5.71 mmol), DIPEA (2.491 mL, 14.26 mmol)를 20 mL 마이크로웨이브 바이알에서 DMSO (8 mL) 중에서 교반하였다. 이어서, 이를 마이크로웨이브에서 120℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물로 희석하고, 여과하여 목적 생성물을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 이어서, 고체를 진공 하에 55℃에서 밤새 건조시켜 오렌지색 고체 (대략 2.5 g, 5.12 mmol, 90% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.20 - 8.16 (m, 2 H), 8.05 - 7.95 (m, 4 H), 7.62 (d, J=1.71 Hz, 2 H), 4.32 (t, J=5.26 Hz, 4 H), 3.56 - 3.42 (m, 4 H), 2.47 - 2.38 (m, 2 H), 1.65 (br. s., 4 H). LCMS (LCMS 방법 D) Rt = 0.93분, [M+H]<sup>+</sup> = 489.2.

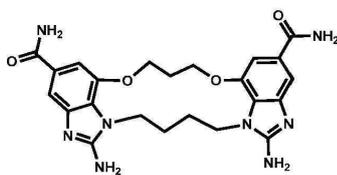
[1363] 단계 3: 1,13-디아미노-7,8,14,15,16,17,18,19-옥타히드로-6H-디벤조[b,j][1,12,4,9]디옥사디아자시클로펜타데신-3,11-디카르복스아미드



[1364]

[1365] 50 mL RB 플라스크에서, 1,13-디니트로-7,8,14,15,16,17,18,19-옥타히드로-6H-디벤조[b,j][1,12,4,9] 디옥사디아자시클로펜타데신-3,11-디카르복스아미드 (2.5 g, 5.12 mmol)를 AcOH (14.7 mL, 256 mmol) 중에서 교반하였다. 이어서, 아연 (1.67 g, 25.6 mmol)을 조금씩 첨가하고, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 물질을 HPLC (길슨®, 제미니® 칼럼: CH<sub>3</sub>CN, 0.1% NH<sub>4</sub>OH/물 구배 2-20%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 0.2 mmol, 3.9% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 D) Rt = 0.39분, [M+H]<sup>+</sup> = 429.3.

[1366] 단계 4: 1,15-디아미노-8,9,16,17,18,19-헥사히드로-7H-6,10-디옥사-2,14,15a,19a-테트라아자시클로펜타데카[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']다인덴-4,12-디카르복스아미드



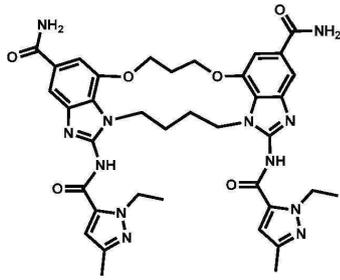
[1367]

[1368] 20 mL 반응 바이알에서, 1,13-디아미노-7,8,14,15,16,17,18,19-옥타히드로-6H-디벤조[b,j][1,12,4,9]디옥사디아자시클로펜타데신-3,11-디카르복스아미드 (140 mg, 0.327 mmol)를 MeOH (5 mL) 중에서 교반하고, 시아노젠 브로마이드 (69.2 mg, 0.653 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 물 (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 고체를 여과에 의해 단리시키고, 진공 하에 밤새 건조시켜 표제 화합물 (100 mg, 0.188 mmol, 57.6% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.04 (d, J=2.01 Hz, 2 H), 6.97 (d, J=1.76 Hz, 2 H), 4.30 (s, 4 H), 3.04 (br. s., 4 H), 2.46 - 2.33 (m, 2 H), 1.45 (br. s., 4 H). LCMS (LCMS 방법 D) Rt = 0.47분, [M+H]<sup>+</sup> = 479.3.

[1369] 실시예 9

[1370] 단계 5: 1,15-비스(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-8,9,16,17,18,19-헥사히드로-7H-6,10-디옥사-

2,14,15a,19a-테트라아자시클로펜타데카[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']디인덴-4,12-디카르복스아미드



[1371]

[1372]

20 mL 반응 바이알에 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (90 mg, 0.581 mmol), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로-포스페이트(V) (221 mg, 0.581 mmol), DIPEA (0.135 mL, 0.775 mmol), DMF (5 mL)를 첨가하고, 이어서 1,15-디아미노-8,9,16,17,18,19-헥사히드로-7H-6,10-디옥사-2,14,15a,19a-테트라아자시클로펜타데카[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']디인덴-4,12-디카르복스아미드 (90 mg, 0.194 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 140°C로 30분 동안 가열하였다. 물 (20 mL)을 용액에 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 공기 중에서 건조시켜 갈색 고체를 수득하였다. 이어서, 조생성물을 DMSO (6 mL) 중에 용해시키고, 물을 첨가하였다 (20mL). 생성된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 진공 하에 건조시켜 1,15-비스(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-8,9,16,17,18,19-헥사히드로-7H-6,10-디옥사-2,14,15a,19a-테트라아자시클로펜타데카[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']디인덴-4,12-디카르복스아미드

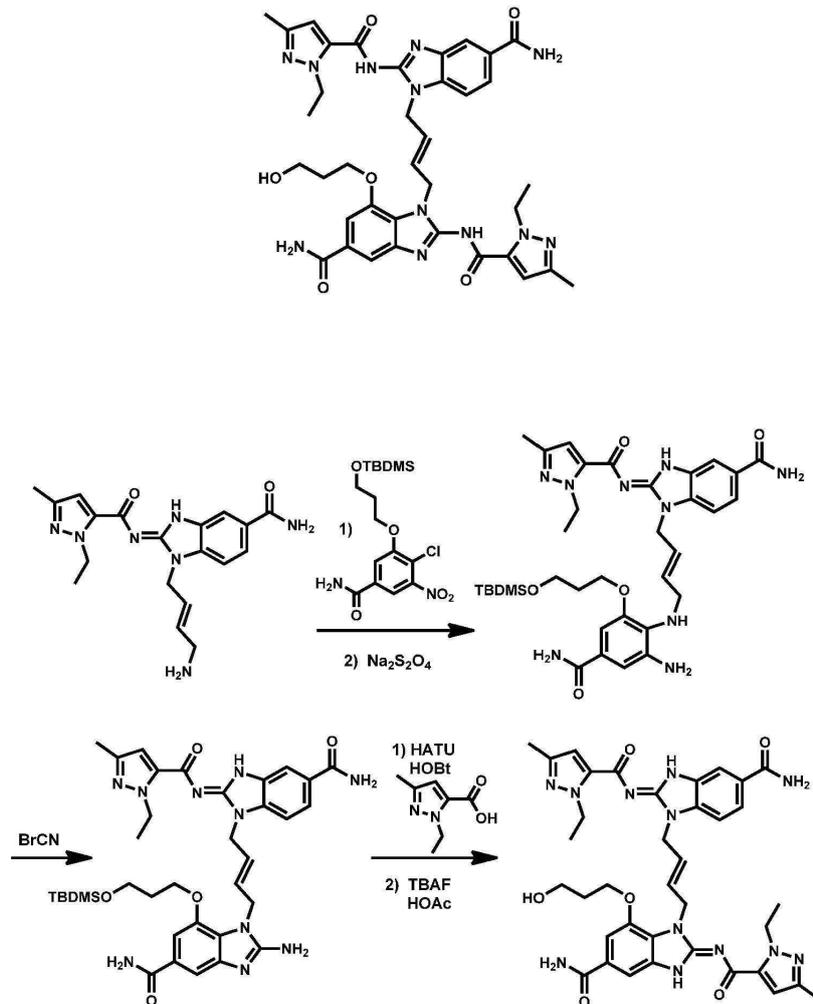
(50 mg, 0.063 mmol, 32.7% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (br. s., 2 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.67 (s, 2 H), 7.46 (s, 2 H), 7.37 (br. s., 2 H), 6.59 (s, 2 H), 4.60 (d, J=6.78 Hz, 4 H), 4.48 (d, J=4.52 Hz, 4 H), 4.38 (br. s., 4 H), 2.55 (s, 6 H), 2.12 (s, 4 H), 2.06 (d, J=6.02 Hz, 2 H), 1.33 (t, J=7.03 Hz, 6 H) LCMS (LCMS 방법 D) Rt = 0.92분, [M+H]<sup>+</sup> = 751.5.

[1373]

실시예 10

[1374]

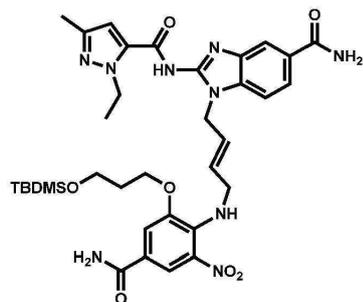
(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1375]

[1376]

단계 1: (E)-1-(4-((2-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-카르바모일-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1377]

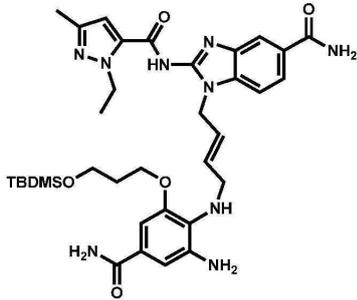
[1378]

DMSO (10 mL) 중 (E)-1-(4-아미노부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 히드록로라이드 (517 mg, 1.24 mmol)가 들은 마이크로웨이브 튜브를 TEA (0.28 mL, 2.0 mmol)에 이어서  $K_2CO_3$  (274 mg, 1.98 mmol) 및 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-클로로-5-니트로벤즈아미드 (385 mg, 0.990 mmol)로 처리하였다. 반응물을 75°C로 가열하였다. 7시간 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 10 - 90% EtOAc로 용리시켜 불순물을 제거하고 이어서 DCM 중 0 - 10% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 0.273 mmol, 28% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.16 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.94 - 8.08 (m, 3 H), 7.74 (d, J=8.11 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.31 - 7.43 (m, 3 H), 6.62 (s, 1 H), 5.74 - 5.81 (m, 2 H), 4.80 (br. s., 2 H), 4.59 (d, J=6.84 Hz, 2 H), 4.13 (br. s., 2 H), 4.01 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.63 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 1.33 (t, J=7.10 Hz, 3 H), 0.74 - 0.82 (m, 9 H), -0.06 (s, 6 H); LCMS (LCMS

방법 D): Rt = 1.23분, [M+H]<sup>+</sup> = 734.6

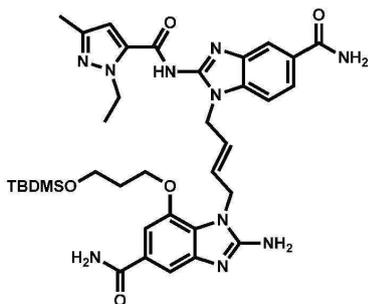
[1379] 단계 2: (E)-1-(4-((2-(아미노-6-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-카르바모일페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1380]

[1381] (E)-1-(4-((2-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-카르바모일-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (1 g, 1.363 mmol)를 MeOH (20 mL) 중에 현탁시키고, 수산화암모늄 (4.62 mL, 34.1 mmol)을 첨가하고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 물 (5 mL) 중 차아황산나트륨 (1.675 g, 8.18 mmol)을 첨가하였다. 60분 후, EtOAc (300 mL)를 첨가하고, 혼합물을 물 (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (710 mg, 1.009 mmol, 74.0% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.80 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.75 (dd, J=8.49, 1.14 Hz, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.28 - 7.41 (m, 2 H), 7.00 (br. s., 1 H), 6.84 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.79 - 5.96 (m, 1 H), 5.64 - 5.78 (m, 1 H), 4.81 (d, J=4.82 Hz, 2 H), 4.68 (br. s., 2 H), 4.61 (d, J=7.10 Hz, 2 H), 3.92 (t, J=5.83 Hz, 2 H), 3.84 (br. s., 1 H), 3.63 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.57 (br. s., 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H), 1.34 (t, J=7.10 Hz, 3 H), 0.68 - 0.83 (m, 9 H), -0.06 (s, 6 H); LCMS (LCMS 방법 J): Rt = 1.05분, [M+H]<sup>+</sup> = 704.3

[1382] 단계 3: (E)-2-아미노-7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

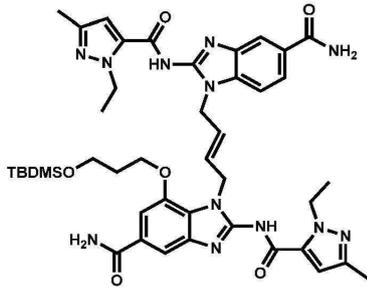


[1383]

[1384] MeOH (5 mL) 중 (E)-1-(4-((2-(아미노-6-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-카르바모일페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (120 mg, 0.170 mmol)의 용액에 실온에서 시아노젠 브로마이드 (36 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 농축시키고, EtOAc을 첨가하였다 (10 mL). 30분 동안 교반한 후, 고체를 여과에 의해 단리시키고, EtOAc로 세척하여 표제 화합물 (120 mg, 0.165 mmol, 97% 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.00 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.36, 1.77 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.36 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 5.82 - 5.99 (m, 2 H), 4.96 - 5.01 (m, 2 H), 4.56 - 4.65 (m, 2 H), 4.12 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.62 - 3.75 (m, 2 H), 2.18 - 2.29 (m, 3 H), 1.79 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 1.24 - 1.54 (m, 5 H), 0.84 - 0.98 (m, 9 H), -0.01 - 0.11 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.97분, [M+H]<sup>+</sup> = 729.5

[1385] 단계 4: (E)-7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



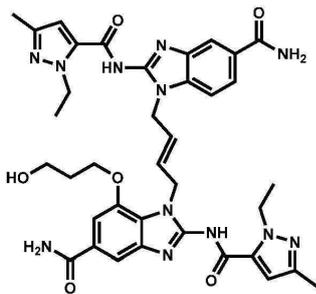
[1386]

[1387]

DMF (3 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (33 mg, 0.21 mmol)의 용액에 HATU (75 mg, 0.20 mmol) 및 HOBt (12.6 mg, 0.082 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반 후, 트리에틸아민 (0.09 mL, 0.66 mmol)에 이어서 (E)-2-아미노-7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (120 mg, 0.165 mmol)를 첨가하고 반응을 실온에서 계속하였다. 3일 후, 물을 적가하여 반응물로부터 고체를 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 물로 세척하였다. 이어서, 고체를 DCM 중 0-20% MeOH로 용리시키면서 실리카 겔 (12g HP 골드 칼럼) 상에서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (29 mg, 0.034 mmol, 20% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 12.53 (br. s., 2 H), 8.00 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.36, 1.52 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=6.84 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 6.83 (br. s., 2 H), 6.66 (d, J=2.28 Hz, 2 H), 6.06 (dt, J=15.46, 5.58 Hz, 1 H), 5.87 (dt, J=15.46, 5.83 Hz, 1 H), 5.09 (d, J=5.32 Hz, 2 H), 4.89 (d, J=5.58 Hz, 2 H), 4.59 - 4.72 (m, 4 H), 3.97 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.69 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.20 (s, 6 H), 1.73 - 1.78 (m, 2 H), 1.40 (td, J=7.03, 1.14 Hz, 6 H), 0.82 - 0.94 (m, 9 H), -0.03 - 0.09 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.21분,  $[\text{M}/2+\text{H}]^+ = 433.6$

[1388]

단계 5: (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

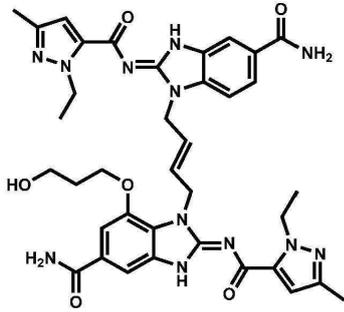


[1389]

[1390]

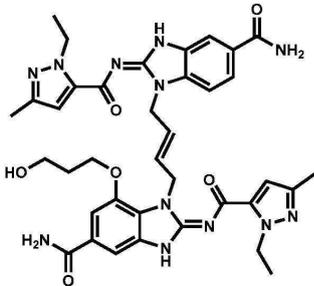
실온에서 THF (2 mL) 중 (E)-7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (25 mg, 0.029 mmol) 및 THF 중 1M TBAF (0.058 mL, 0.058 mmol)의 용액에 아세트산 (3.3  $\mu\text{L}$ , 0.058 mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 반응물을 농축시키고, 디에틸 에테르 및 EtOAc로 연화처리하고, 실리카 겔 (12g 골드 칼럼) 상에서 DCM 중 0 - 25% 메탄올로 용리시키면서 추가로 정제하였다. 목적 분획을 농축시켜 표제 화합물 (7 mg, 9  $\mu\text{mol}$ , 32% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 12.51 (br. s., 2 H), 8.01 (d, J=1.01 Hz, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H), 7.33 (d, J=1.01 Hz, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 6.00 - 6.15 (m, 2 H), 5.82 - 5.96 (m, 2 H), 5.05 - 5.13 (m, 4 H), 4.04 (t, J=6.59 Hz, 4 H), 3.78 - 3.90 (m, 5 H), 2.19 (d, J=2.03 Hz, 6 H), 1.87 - 2.00 (m, 2 H), 1.36 - 1.44 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.79분,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 751.4$ .

[1391] 상기 과정에 의해 제조된 화합물은 호변이성질체 또는 이성질체 형태, 예를 들어 (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1392]

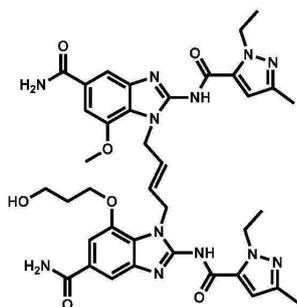
[1393] 또는 (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드로 존재할 수 있다.



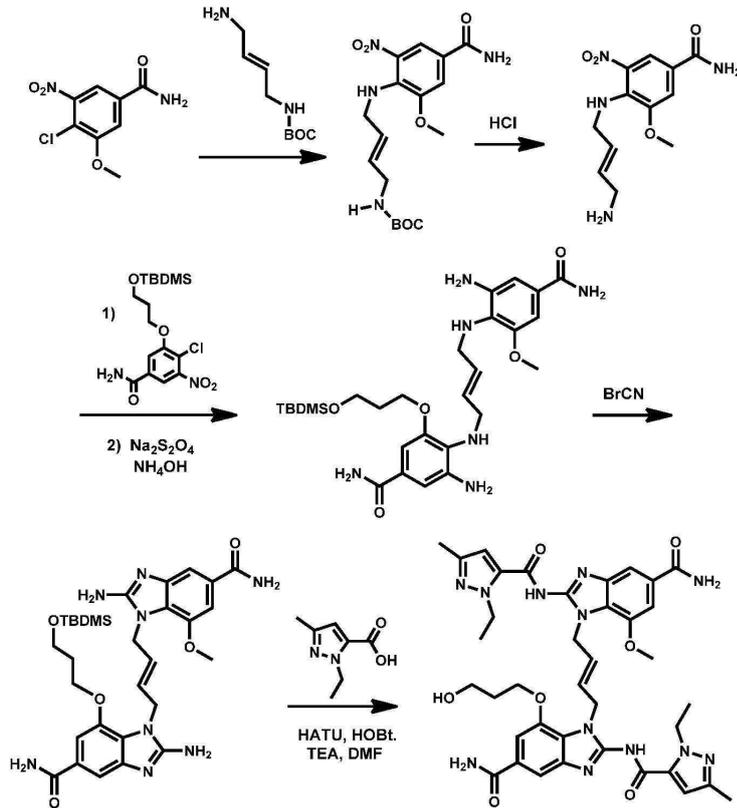
[1394]

[1395] 실시예 11

[1396] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

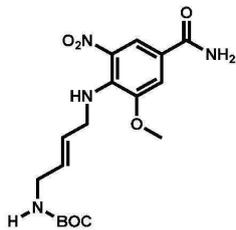


[1397]



[1398]

[1399] 단계 1: (E)-tert-부틸 (4-((4-카르바모일-2-메톡시-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)카르바메이트

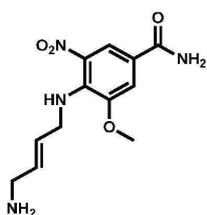


[1400]

[1401] EtOH 중 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드 (1.50 g, 6.50 mmol)의 현탁액 (25 mL)에 (E)-tert-부틸 (4-아미노부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (1.454 g, 7.81 mmol) 및 DIEA (3.4 mL, 20 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉 튜브에서 120°C에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 생성된 오렌지색 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOH로 세척하여 표제 화합물 (2.10 g, 5.52 mmol, 85% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.03 (br. s., 1 H) 7.76 (t, J=6.08 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.34 (br. s., 1 H) 6.95 (t, J=5.45 Hz, 1 H) 5.53 (br. s., 2 H) 4.09 (br. s., 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.48 (br. s., 2 H) 1.35 (s, 9 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.89분, [M-t-Bu+H]<sup>+</sup> = 325.1

[1402]

단계 2: (E)-4-((4-아미노부트-2-엔-1-일)아미노)-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드, 히드로클로라이드

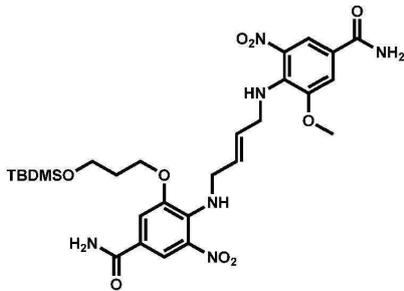


[1403]

[1404] 메탄올 중 tert-부틸 (E)-(4-((4-카르바모일-2-메톡시-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (20 g, 47.3 mmol)의 현탁액 (50 mL)에 디옥산 중 4M HCl (100 mL, 400 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물

을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 생성된 고체를 여과에 의해 단리시키고, Et<sub>2</sub>O (100ml X3)으로 3회 세척하고, 고진공 칼럼 하에 건조시켜 표제 화합물 (13.90 g, 43.9 mmol, 93% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.22 (d, J=2.03 Hz, 1 H), 7.76 - 8.16 (br. m., 5 H), 7.60 (d, J=2.03 Hz, 1 H), 7.37 (br. s., 1 H), 5.87 (dt, J=15.52, 5.80 Hz, 1 H), 5.62 (dt, J=15.65, 6.37 Hz, 1 H), 4.18 (d, J=5.32 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.40 (t, J=5.70 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.41분, [M+H]<sup>+</sup> = 281.1

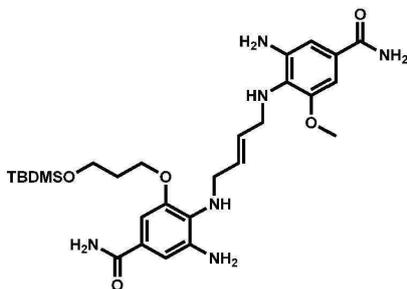
[1405] 단계 3: (E)-3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-((4-((4-카르바모일-2-메톡시-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-니트로벤즈아미드



[1406]

[1407] 1-부탄올 중 (E)-4-((4-아미노부트-2-엔-1-일)아미노)-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드, 히드록로라이드 (9.77 g, 30.9 mmol)의 현탁액 (90 mL)에 중탄산나트륨 (5.18 g, 61.7 mmol) 및 DIEA (22.45 mL, 129 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-클로로-5-니트로벤즈아미드 (10 g, 25.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120°C에서 밤새 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각되도록 하고, 생성된 암오렌지색 고체를 여과에 의해 단리시키고, EtOH (15ml)로 세척하였다. 이어서, 조물질을 물 (100mL) 중에서 10분 동안 교반하고, 여과하고, 다시 물 (100 mL), EtOAc (50mL) 및 EtOH (20 mL)로 세척하였다. 물질을 진공 오븐 하에 건조시켜 표제 화합물 (10 g, 14.54 mmol, 56.5% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.16 (t, J=1.77 Hz, 2 H), 8.04 (br. s., 2 H), 7.72 (d, J=5.83 Hz, 2 H), 7.53 (s, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 5.53 - 5.68 (m, 2 H), 3.99 - 4.16 (m, 6 H), 3.74 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.43 (br. s., 3 H), 1.92 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 0.74 - 0.88 (m, 9 H), 0.00 (s, 6 H); LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 1.32분, [M+H]<sup>+</sup> = 633.4

[1408] 단계 4: (E)-3-아미노-4-((4-((2-아미노-4-카르바모일-6-메톡시페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)벤즈아미드

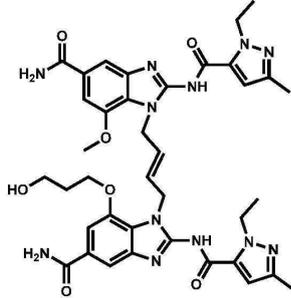


[1409]

[1410] 0°C에서 메탄올 (120 mL) 중 (E)-3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-((4-((4-카르바모일-2-메톡시-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-니트로벤즈아미드 (5 g, 7.90 mmol)의 용액에 물 (50 mL) 및 수산화암모늄 (25.6 mL, 198 mmol) 중 차아황산나트륨 (16.19 g, 79 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 10분 후, 혼합물을 EtOAc (100 x 3)로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코 칼럼)에 의해 2% NH<sub>4</sub>OH 첨가제와 함께 핵산: (EtOH:EtOAc 3:1) (0-100% 구배)으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (2.1 g, 3.34 mmol, 42.2% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.63 (br. s., 2 H), 6.99 (d, J=5.58 Hz, 2 H), 6.72 - 6.91 (m, 6 H), 5.62 - 5.73 (m, 2 H), 4.66 (d, J=8.36 Hz, 4 H), 4.00 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 3.69 - 3.84

(m, 4 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 1.90 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 0.79 - 0.91 (m, 9 H), -0.03 - 0.07 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.46분, [M+H]<sup>+</sup> = 573.3

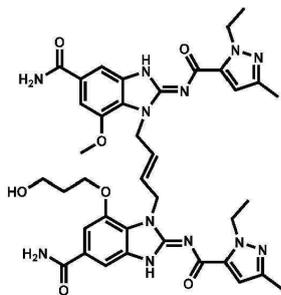
[1411] 단계 5: (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1412]

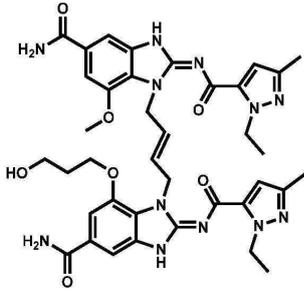
[1413] MeOH (15 mL) 중 (E)-3-아미노-4-((4-((2-아미노-4-카르바모일-6-메톡시페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)벤조아미드 (1.02 g, 1.78 mmol)의 용액에 시아노젠 브로마이드 (943 mg, 8.90 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 담황색 고체가 침전하였으며, 이를 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하고 LCMS에 의해 ~2/3의 TBDMS-보호된 화합물 (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 및 ~1/3의 탈보호된 알콜 (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드의 혼합물인 것을 결정하였다. TEA (1.07 mL, 7.7 mmol) 후, 혼합물 (약 900mg)을 DMF (10 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.89 g, 5.78 mmol), HATU (2.2 g, 5.78 mmol) 및 HOBt (443 mg, 2.89 mmol)의 용액에 첨가하고 실온에서 15분 동안 교반하였다. 20시간 후, 5N 수성 NaOH (3 mL)를 첨가하였다. 실온에서 30분 후에, 물 (30 mL)을 첨가하고, 생성된 백색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 실리카 겔 (40 g 이스코 칼럼) 상에서 DCM 중 0 - 30% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (545 mg, 0.684 mmol, 38% 수율, 2 단계에 대해서 임)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.83 (br. s., 2 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.64 (d, J=3.04 Hz, 2 H), 7.28 - 7.42 (m, 4 H), 6.52 (s, 2 H), 5.84 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.53 (d, J=6.34 Hz, 4 H), 4.06 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.45 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.10 (d, J=2.53 Hz, 6 H), 1.71 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 1.27 (td, J=7.03, 1.90 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.85분, [M/2+H]<sup>+</sup> = 391.3833

[1414] 상기 과정에 의해 제조된 화합물은 호변이성질체 또는 이성질체 형태, 예를 들어 (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1415]

[1416] 또는 (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드로 존재할 수 있다.



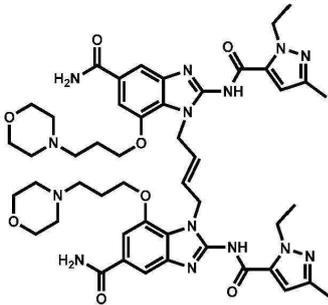
[1417]

[1418]

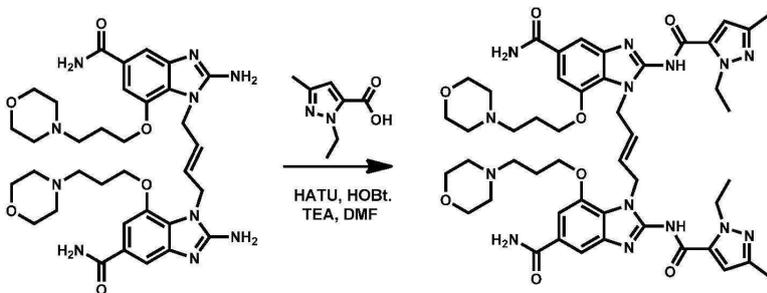
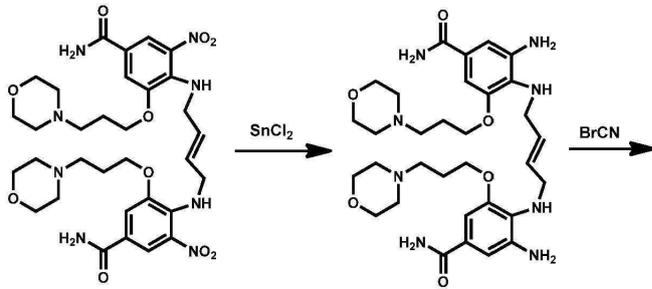
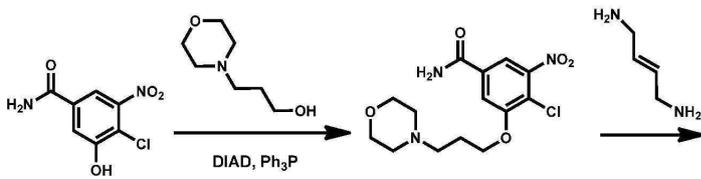
실시예 12

[1419]

(E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드)

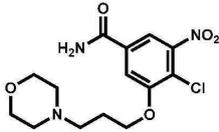


[1420]



[1421]

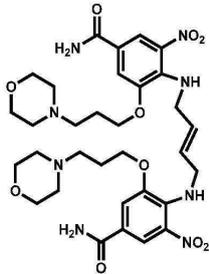
[1422] 단계 1: 4-클로로-3-(3-모르폴리노프로폭시)-5-니트로벤즈아미드



[1423]

[1424] DCM 중 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤즈아미드 (1.00 g, 4.62 mmol), 3-모르폴리노프로판-1-올 (1.00 g, 6.89 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.82 g, 6.93 mmol)의 현탁액 (46 mL)에 DIAD (1.35 mL, 6.93 mmol)를 첨가하였다. 1시간 교반 후에, 추가의 트리페닐포스핀 (480 mg, 1.83 mmol)을 첨가한 후, 추가의 30분 후에, DIAD (0.40 mL, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 포화 수성 염화암모늄과 DCM 사이에 분배하였다. 유기 층을 건조 로딩하고 실리카 겔 (이스코-Rf 4g 칼럼) 상에서 hexan 중 0 -100% (3:1 EtOAc:EtOH)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (630 mg, 1.83 mmol, 40% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.30 (s, 1 H), 8.05 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.28 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.57 (t, J=4.56 Hz, 4 H), 2.41 - 2.47 (m, 2 H), 2.37 (br. s., 4 H), 1.97 (dd, J=13.94, 7.35 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.51분, [M+H]<sup>+</sup> = 344.1

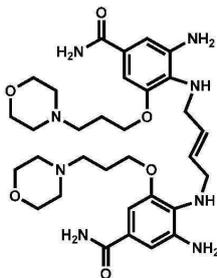
[1425] 단계 2: (E)-4,4'-(부트-2-엔-1,4-디일비스(아잔디일))비스(3-(3-모르폴리노프로폭시)-5-니트로벤즈아미드)



[1426]

[1427] EtOH 중 (E)-부트-2-엔-1,4-디아민 디히드로클로라이드 (171 mg, 1.07 mmol) 및 4-클로로-3-(3-모르폴리노프로폭시)-5-니트로벤즈아미드 (630 mg, 1.65 mmol)의 현탁액 (4 mL)에 DIEA (1.0 mL, 5.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 가열 블록에서 120°C에서 가열하고, 47시간 후에, 추가의 (E)-부트-2-엔-1,4-디아민 디히드로클로라이드 (30 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 가열을 120°C에서 대략 3일 동안 계속한 다음, 반응물을 건조 로딩하고 실리카 겔 (이스코-Rf 120 g 칼럼) 상에서 DCM 중 0 - 40% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (130 mg, 0.186 mmol, 11% 수율)을 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (d, J=1.77 Hz, 2 H), 8.04 (br. s., 2 H), 7.76 - 7.85 (m, 2 H), 7.51 (d, J=1.52 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 5.63 (br. s., 2 H), 4.13 (br. s., 4 H), 4.01 (t, J=6.34 Hz, 4 H), 3.55 (t, J=4.56 Hz, 8 H), 2.27 - 2.42 (m, 12 H), 1.86 (t, J=6.72 Hz, 4 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.53분, [M+H]<sup>+</sup> = 701.4623

[1428] 단계 3: (E)-4,4'-(부트-2-엔-1,4-디일비스(아잔디일))비스(3-아미노-5-(3-모르폴리노프로폭시)벤즈아미드) 디히드로클로라이드

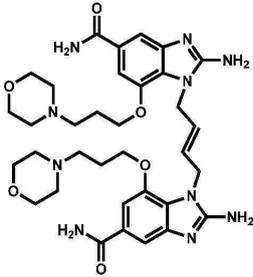


[1429]

[1430] 진한 수성 HCl (892 μL, 10.7 mmol) 중 염화주석 (II) (40.6 mg, 0.214 mmol)에 (E)-4,4'-(부트-2-엔-1,4-디일비스(아잔디일))비스(3-(3-모르폴리노프로폭시)-5-니트로벤즈아미드) (15 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 20분 후, 반응물을 냉각고에서 냉각되도록 하고 15분 후에 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (12

mg, 0.017 mmol, 79% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.07 (br. s., 2 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.41 (br. s., 2 H), 7.05 (s, 2 H), 6.91 (br. s., 2 H), 5.94 (br. s., 2 H), 3.97 - 4.08 (m, 8 H), 3.78 - 3.88 (m, 8 H), 3.48 (d, J=12.17 Hz, 4 H), 3.35 - 3.43 (m, 4 H), 3.05 - 3.19 (m, 4 H), 2.21 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.34분, [M/2+H]<sup>+</sup> = 321.3990

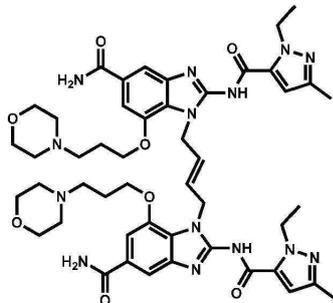
[1431] 단계 4: (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-아미노-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) 디히드로브로마이드



[1432]

[1433] 물 (1.4 mL) 중 (E)-4,4'-(부트-2-엔-1,4-디일비스(아잔디일))비스(3-아미노-5-(3-모르폴리노프로폭시)벤즈아미드) 디히드로클로라이드 (102 mg, 0.143 mmol)의 용액에 시아노겐 브로마이드 (136 mg, 1.29 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2일 후, 반응물을 아세토니트릴 (~100 mL)에 적가하고, 생성된 백색 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (76 mg, 0.09 mmol, 62% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.21 (br. s., 2 H), 11.16 (br. s., 2 H), 8.88 (br. s., 2 H), 8.13 (br. s., 2 H), 7.55 (s, 2 H), 7.50 (br. s., 2 H), 7.42 (s, 2 H), 5.71 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.13 (br. s., 4 H), 3.97 (br. s., 4 H), 3.82 (br. s., 4 H), 3.29 - 3.40 (m, 4 H), 3.17 (br. s., 4 H), 2.99 - 3.09 (m, 4 H) 2.08 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.28분, [M+H]<sup>+</sup> = 691.6058

[1434] 단계 5: (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미드-아졸-5-카르복스아미드)



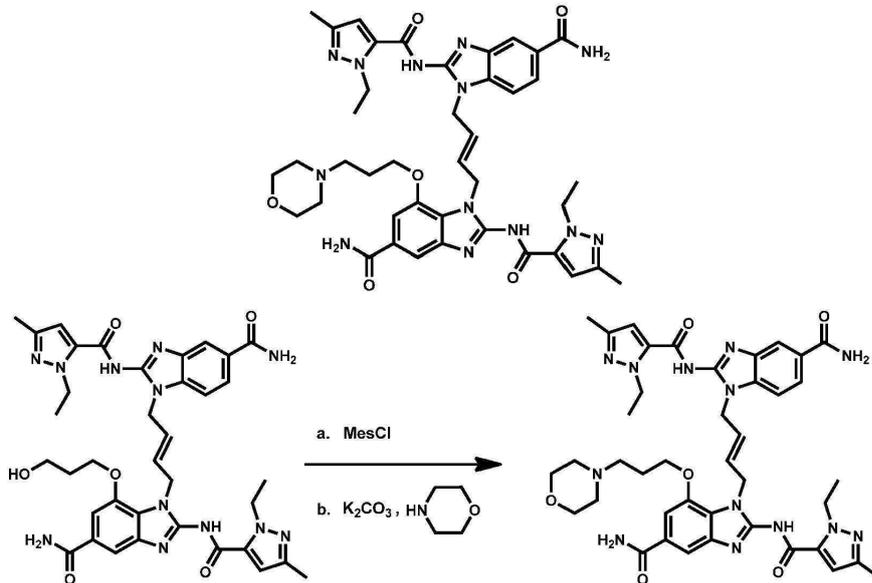
[1435]

[1436] N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (1150 μL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (133 mg, 0.862 mmol), HATU (328 mg, 0.862 mmol) 및 HOBt (66.0 mg, 0.431 mmol)의 용액에 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (4598 μL) 중 (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-아미노-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 디히드로브로마이드 (209 mg, 0.245 mmol) 및 TEA (240 μL, 1.724 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 질소의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고 실리카 겔 상에 건조 로딩하여 이스코-Rf, 40g, 0%-50% 메탄올, DCM에 의해 정제하였다. 목적 분획을 농축 건조시켜 (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미드-아졸-5-카르복스아미드) (112 mg, 0.115 mmol, 47% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (br. s., 2 H), 7.98 (br. s., 2 H), 7.66 (d, J=1.01 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 2 H), 7.25 (s, 2 H), 6.58 (s, 2 H), 5.82 (br. s., 2 H), 4.92 (br. s., 4 H), 4.57 (q, J=7.10 Hz, 4 H), 3.85 (t, J=5.96 Hz, 4 H), 3.45 (t, J=4.18 Hz, 8 H), 2.09 - 2.24 (m, 18 H), 1.54 (t, J=6.72 Hz, 4 H), 1.32 (t, J=7.10 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.65분, [M+H]<sup>+</sup>

= 963.938

[1437] 실시예 13

[1438] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

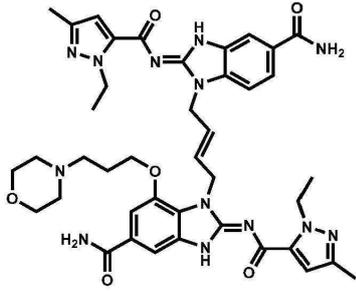


[1439]

[1440] 단계 1: THF (3 mL) 중 (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시-프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (17 mg, 0.023 mmol)에 트리에틸아민 (9.5  $\mu$ L, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분 후, 메탄술포닐 클로라이드 (2.1  $\mu$ L, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, LCMS는 (E)-3-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 메탄술포네이트의 존재를 나타내고, 반응 혼합물을 직접 후속 반응에 사용하였다. LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.80분,  $[M+H]^+$  = 751.6010.

[1441] 단계 2: THF (5 mL) 중 (E)-3-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 메탄술포네이트 (18 mg, 0.022 mmol)의 용액에 모르폴린 (9.5  $\mu$ L, 0.11 mmol) 및  $K_2CO_3$  (9.0 mg, 0.065 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5시간 후, 반응물을 45°C로 2시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 DCM 중 0-20% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 9  $\mu$ mol, 39% 수율)을 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.99 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=8.36, 1.52 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.62 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 5.92 - 6.05 (m, 1 H), 5.73 - 5.88 (m, 1 H), 4.51 - 4.71 (m, 4 H), 4.00 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.56 - 3.67 (m, 8 H), 2.27 - 2.46 (m, 6 H), 2.22 (d, J=10.39 Hz, 6 H), 1.83 (dt, J=14.19, 6.84 Hz, 2 H), 1.26 - 1.44 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.73분,  $[M/2+H]^+$  = 410.9876

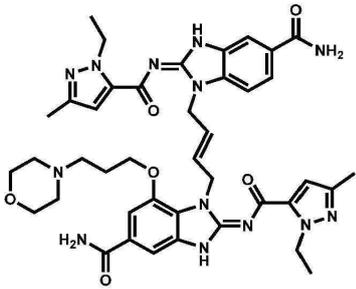
[1442] 상기 과정에 의해 제조된 화합물은 호변이성질체 또는 이성질체 형태, 예를 들어 (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1443]

[1444]

또는 (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드로 존재할 수 있다.



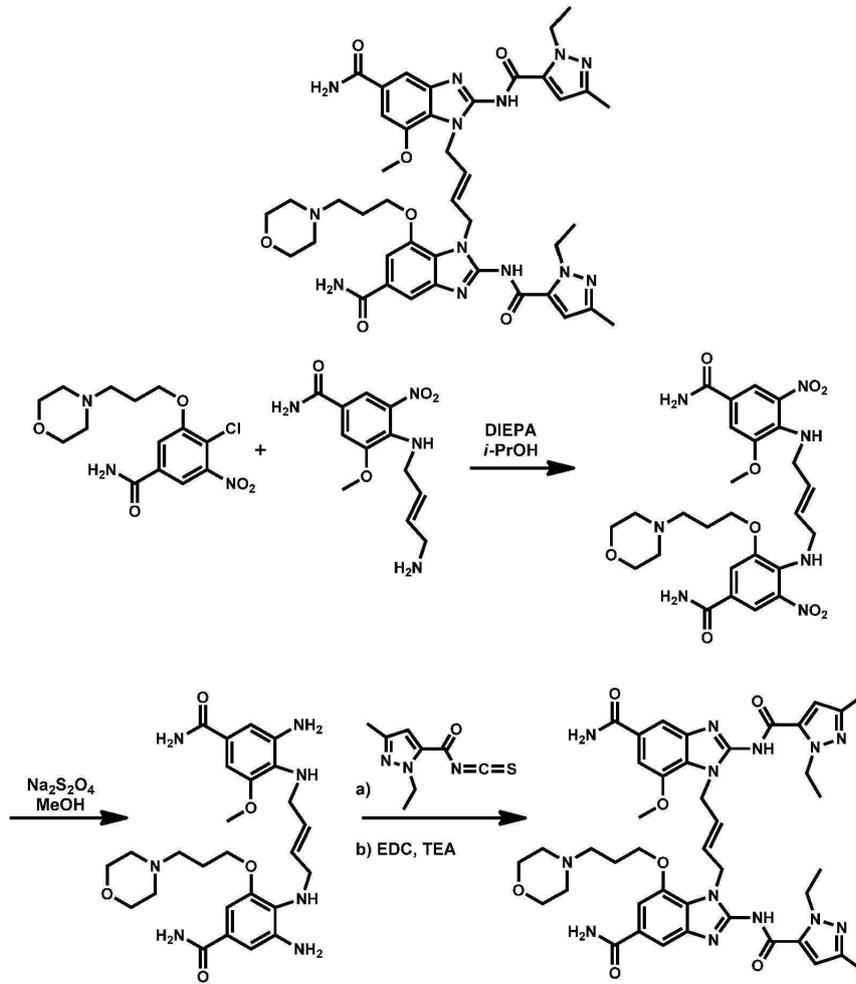
[1445]

[1446]

실시예 14

[1447]

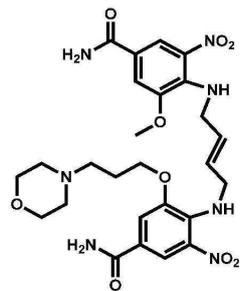
(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 트리스 히드록실로라이드



[1448]

[1449] 단계 1: (E)-4-((4-((4-카르바모일-2-(3-모르폴리노프로폭시)-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드

[1450]

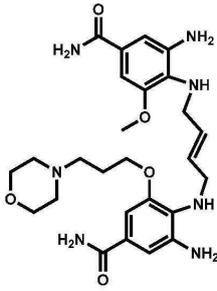


[1451]

(E)-4-((4-아미노부트-2-엔-1-일)아미노)-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드, 히드로클로라이드 (1.7g, 5.37 mmol), 4-클로로-3-(3-모르폴리노프로폭시)-5-니트로벤즈아미드 (1.655 g, 4.81 mmol) i-PrOH (15 ml) 및 DIPEA (2.94 ml, 16.85 mmol)를 2개의 24 mL 바이알에 분할하고 이어서 바이알을 마개를 막고 120°C로 42시간 동안 가열하였다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, i-PrOH (2 x 3 mL)로 행귀 (E)-4-((4-((4-카르바모일-2-(3-모르폴리노프로폭시)-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드 (1.95 g, 2.79 mmol, 51.9% 수율)를 적벽돌색 고체로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.60분, [M+H]<sup>+</sup> = 588.2

[1452]

단계 2: (E)-3-아미노-4-((4-((2-아미노-4-카르바모일-6-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-메톡시벤즈아미드



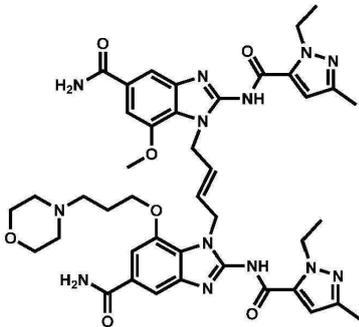
[1453]

[1454]

실온에서 MeOH (83.0 mL) 중 (E)-4-((4-((4-카르바모일-2-(3-모르폴리노프로폭시)-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드 (4.6 g, 6.65 mmol)에 물 (70 mL) 중 차아황산나트륨 (19.08 g, 93.0 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 고체 중탄산나트륨 (24 g)을 첨가하였다. 10분 후, 반응물을 여과하고, 고체를 MeOH (4 X 20 mL)로 행구었다. 합한 여과물을 셀라이트 상에서 농축시키고, 실리카 겔 (80 g 골드 칼럼) 상에서 건조 로딩에 의해 DCM 중 2 - 40% (10:1 MeOH:수성 NH<sub>4</sub>OH)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (1.81 g, 3.26 mmol, 49% 수율)을 암황색 필름으로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.64 (br. s., 2 H), 6.99 (br. s., 2 H), 6.85 (dd, J=5.07, 1.77 Hz, 2 H), 6.78 (dd, J=4.31, 1.77 Hz, 2 H), 5.63 - 5.72 (m, 2 H), 4.66 (d, J=8.11 Hz, 4 H), 3.96 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.51 - 3.60 (m, 6 H), 3.17 (br. s., 4 H), 2.43 (t, J=7.10 Hz, 2 H), 2.35 (br. s., 4 H), 1.87 (t, J=6.72 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.37분, [M+H]<sup>+</sup> = 528.4

[1455]

단계 3: (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 트리스 히드로클로라이드

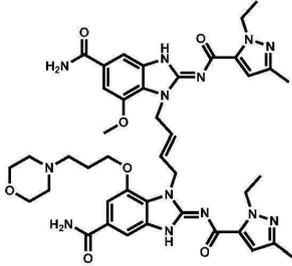


[1456]

[1457]

0°C에서 DMF (6.97 mL) 중 (E)-3-아미노-4-((4-((2-아미노-4-카르바모일-6-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)아미노)-부트-2-엔-1-일)아미노)-5-메톡시벤즈아미드 (368 mg, 0.697 mmol)에 디옥산 (2.0 mL, 0.80 mmol) 중 0.4 M 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐 이소티오시아네이트를 첨가하였다. ~10분 후, 디옥산 (0.5 mL, 0.20 mmol) 중 0.4 M 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐 이소티오시아네이트의 또 다른 부분을 첨가한 후, 이어서 ~15분 후에 최종 부분 (0.5 mL, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 총 반응 시간 35분 후, EDC (334 mg, 1.74 mmol)를 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (0.486 mL, 3.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다 (~14시간). 반응물을 3:1 물:포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (40 mL)으로 켄칭하고, 3:1 클로로포름:에탄올 (2 X 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 (40 g 골드 칼럼) 상에서 DCM 중 2 - 40% (10:1 MeOH:수성 NH<sub>4</sub>OH)로 용리시키면서 정제하여 순수한 물질을 유리 염기로서 수득하였다. 이 생성물을 MeOH 중에 부분적으로 용해시키고 디옥산 중 4M HCl (0.35 mL, 1.40 mmol)로 처리하고 농축시켰다. 잔류물을 MeCN-물 중에 녹이고, 동결건조시켜 표제 화합물 (403.6 mg, 0.421 mmol, 60% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.70 (dd, J=2.66, 1.14 Hz, 2 H), 7.42 (d, J=1.27 Hz, 2 H), 6.72 (d, J=3.04 Hz, 2 H), 5.79 - 6.12 (m, 2 H), 5.19 (dd, J=11.03, 5.45 Hz, 4 H), 4.61 - 4.81 (m, 4 H), 4.00 - 4.25 (m, 4 H), 3.79 - 3.96 (m, 5 H), 3.45(d, J=12.42 Hz, 2

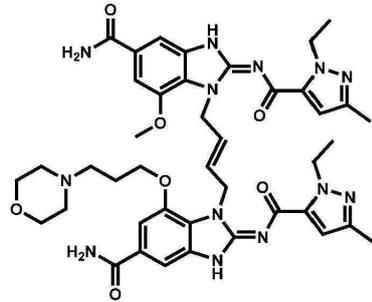
H), 3.28 - 3.36 (m, 2 H), 3.14 (td, J=12.23, 3.68 Hz, 2 H), 2.28 (s, 6 H), 2.07 - 2.25 (m, 2 H), 1.46 (td, J=7.10, 3.80 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.68분, [M+H]<sup>+</sup> = 850.6. 상기 과정에 의해 제조된 화합물은 호변이성질체 또는 이성질체 형태, 예를 들어 (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 트리스 히드로클로라이드



[1458]

[1459]

또는 (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 트리스 히드로클로라이드로 존재할 수 있다.



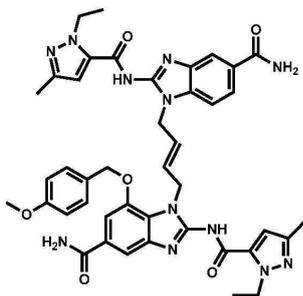
[1460]

[1461]

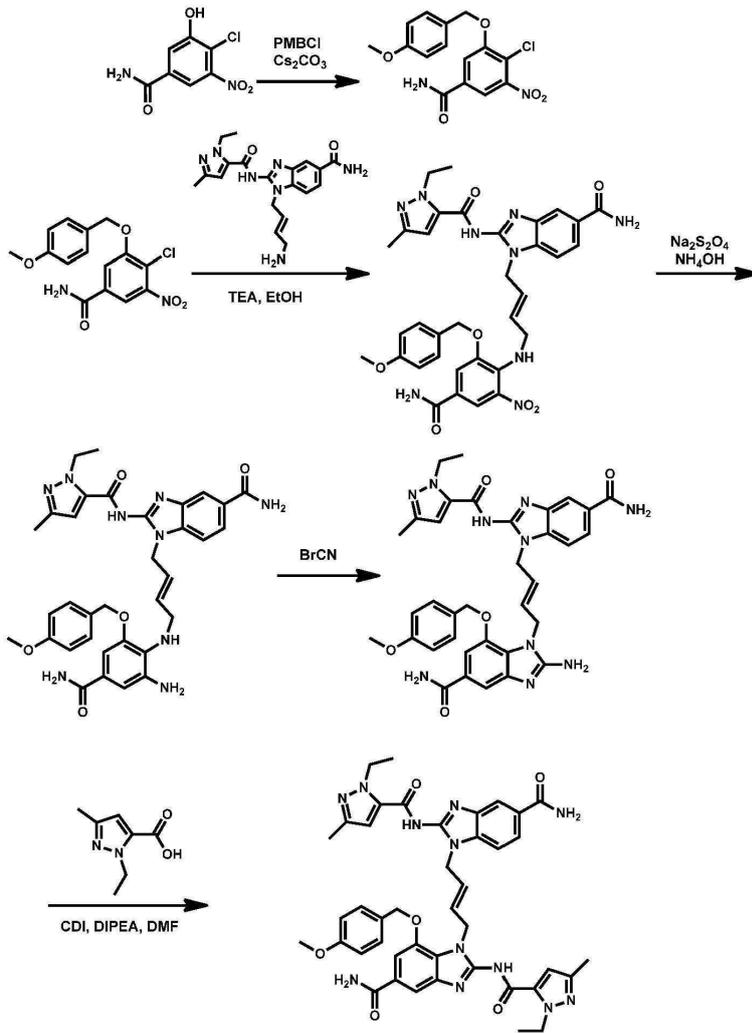
실시예 15

[1462]

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-((4-메톡시벤질)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드

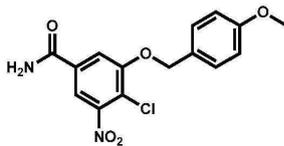


[1463]



[1464]

[1465] 단계 1: 4-클로로-3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-니트로벤즈아미드

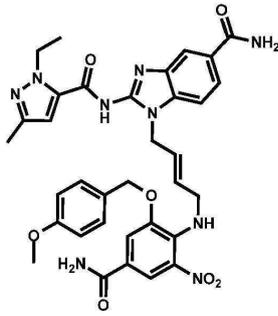


[1466]

[1467] 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤즈아미드 (942 mg, 4.35 mmol)를 DMF (7 mL) 중에 용해시키고, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.559 g, 4.78 mmol)을 첨가하고, 이어서 4-메톡시벤질 클로라이드 (0.622 mL, 4.57 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 격렬한 교반 하에, 물 (15 mL)을 적가하고, 생성된 고체를 5분 동안 교반하고, 여과에 의해 수집하고, 물로 행구어 표제 화합물 (1.26 g, 3.74 mmol, 82% 수율)을 담오렌지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.13 (br. s., 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.25 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.03, [M+H]<sup>+</sup> = 337.1.

[1468]

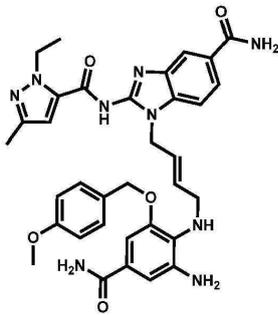
단계 2: (E)-1-(4-((4-카르바모일-2-((4-메톡시벤질)옥시)-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1469]

[1470] EtOH (7 mL) 중 (E)-1-(4-아미노부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드로클로라이드 (1.543 g, 3.69 mmol, 중간체 6) 및 TEA의 혼합물 (1.871 mL, 13.42 mmol)의 5분 동안의 교반 혼합물에 4-클로로-3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-니트로벤즈아미드 (1.13 g, 3.36 mmol)를 첨가하고 혼합물을 밀봉 마이크로웨이브 바이알에서 120°C에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, 암색 잔류물이 나타났다. 층을 분리하고, 잔류물을 유기부와 합하고, 농축시켰다. 조 혼합물에 DCM 중 10% MeOH를 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 DCM으로 행구었다. 농축 여과물에 DCM 중 10% MeOH를 다시 첨가하고 및 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM으로 행구었다. 고체의 배치를 둘 다 합하여 표제 화합물 (559 mg, 0.82 mmol, 22% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.86 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.93-8.05 (m, 3H), 7.86 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.49-5.58 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.75 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.58 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.98, [M+H]<sup>+</sup> = 682.5.

[1471] 단계 3: (E)-1-(4-((2-아미노-4-카르바모일-6-((4-메톡시벤질)옥시)페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

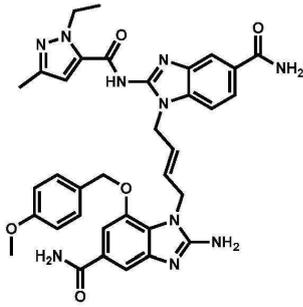


[1472]

[1473] DMF (10 mL) 중 (E)-1-(4-((4-카르바모일-2-((4-메톡시벤질)옥시)-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (557 mg, 0.817 mmol)에 물 (5 mL) 중 차아황산나트륨 (837 mg, 4.09 mmol)을 첨가하고 이어서 수산화암모늄 (1.136 mL, 8.17 mmol)을 적가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기부를 포화 NH<sub>4</sub>Cl 및 염수로 세척하고, 농축시켜 표제 화합물 (335 mg, 0.51 mmol, 57% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.85 (br. s., 1H), 8.00 (s, 2H), 7.75 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.36 (br. s., 2H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.03 (br. s., 1H), 6.83-6.91 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 5.75-5.84 (m, 1H), 5.64-5.73 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.78 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.69 (br. s., 2H), 4.59 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (br. m., 2H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.76, [M+H]<sup>+</sup> = 652.5.

[1474] 단계 4

[1475] (E)-2-아미노-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-((4-메톡시벤질)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 디히드로브로마이드



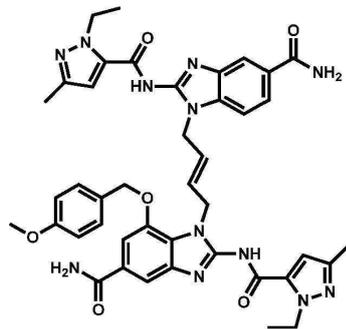
[1476]

[1477]

MeOH 중 (E)-1-(4-((2-아미노-4-카르바모일-6-((4-메톡시-벤질)옥시)페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (333 mg, 0.460 mmol)의 현탁액 (3 mL)에 시아노겐 브로마이드 (97 mg, 0.920 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, MeOH로 행구어 표제 화합물 (235 mg, 0.28 mmol, 58% 수율)을 담오렌지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 13.07 (br. s., 1H), 12.90 (s, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.83-5.92 (m, 1H), 5.53-5.62 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.53 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.72, [M+H]<sup>+</sup> = 677.5.

[1478]

단계 5: (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-((4-메톡시벤질)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1479]

[1480]

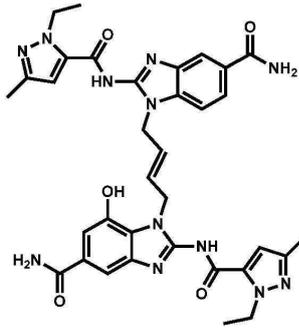
DMF (3 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (51.4 mg, 0.333 mmol) 및 CDI (63.1 mg, 0.389 mmol)의 용액을 60°C에서 10분 동안 교반한 다음, (E)-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-((4-메톡시벤질)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 디히드록시브로마이드 (233 mg, 0.278 mmol) 및 DIPEA (0.194 mL, 1.111 mmol)를 첨가하였다. 90°C에서 4시간 동안 가열한 후, 추가의 CDI (20 mg) 및 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (20 mg)을 첨가하고, 가열을 1.5시간 동안 계속하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 교반하면서 작은 얼음 덩어리를 첨가하고, 물 (5 mL)을 적가하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 행구어 표제 화합물 (225 mg, 0.27 mmol, 95% 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.88 (br. s., 2H), 8.00 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.94 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.85 (br. s., 2H), 4.78 (br. s., 2H), 4.53 (br. m., 4H), 3.65 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.22-1.33 (m, 6H); LCMS (LCMS 방법 F): Rt = 2.27분, [M+H]<sup>+</sup> = 813.9.

[1481]

실시예 16

[1482]

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-히드록시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 디히드록시브로마이드



[1483]

[1484]

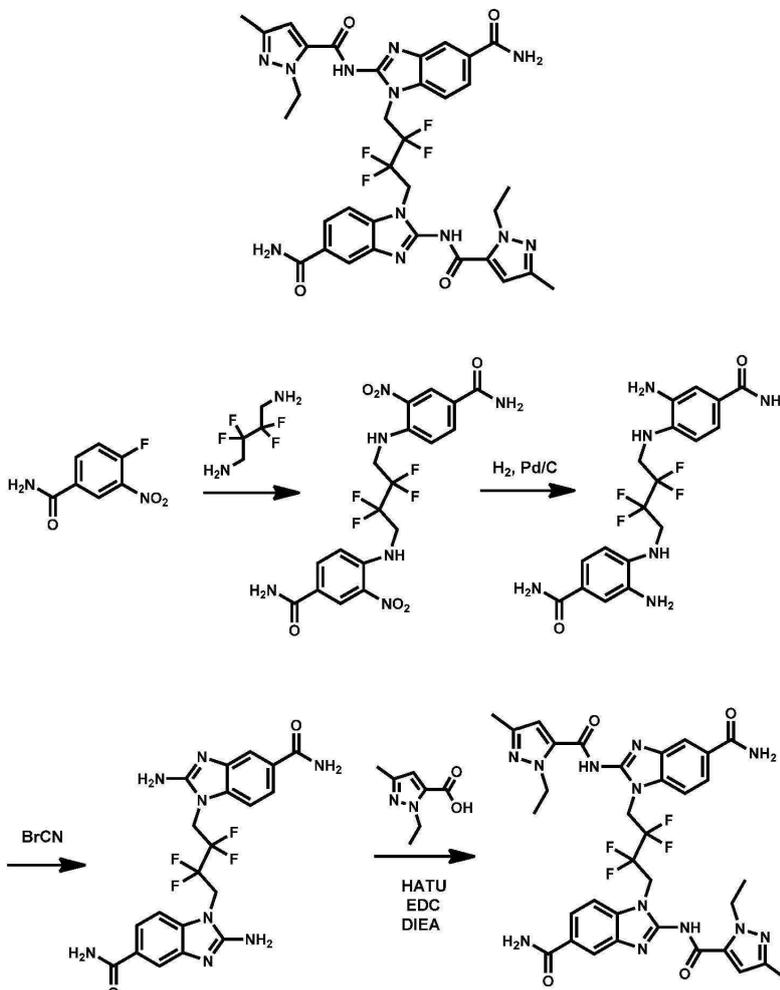
디옥산 (2 mL) 중 (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-((4-메톡시-벤질)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (210 mg, 0.258 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (0.258 mL, 1.03 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 후, 반응물을 50°C로 18시간 동안 가열하였다. 디옥산 중 추가의 4N HCl (0.2 mL)을 첨가하고, 추가로 5시간 동안 가열한 후, 반응물을 냉각시키고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM으로 행구어 표제 화합물 (168 mg, 0.219 mmol, 81% 수율)을 담황갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.01 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.29 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.08- 6.18 (m, 1 H), 5.89 - 5.99 (m, 1 H), 5.30 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 4.98-5.04 (m, 2 H), 4.65 (dq, J=14.6, 7.2 Hz, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.37 - 1.46 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 F): Rt = 1.73분, [M+H]<sup>+</sup> = 693.4.

[1485]

실시예 17

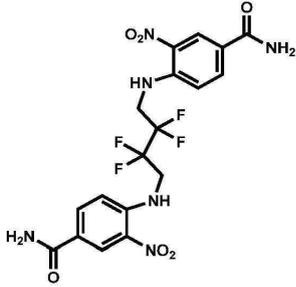
[1486]

1,1'-(2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)



[1487]

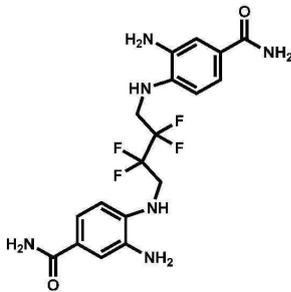
[1488] 단계 1: 4,4'-((2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일)비스(아잔디일))비스(3-니트로벤즈아미드)



[1489]

[1490] 실온에서 DMF (50 mL) 중 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디아민 (중간체 4) (1.25 g, 7.81 mmol), 및 탄산칼륨 (3.24 g, 23.4 mmol)에 4-플루오로-3-니트로벤즈아미드 (3.59 g, 19.5 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, MeOH로 연화처리하여 표제 화합물 (600 mg, 1.23 mmol, 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.367분,  $[M+H]^+$  = 489.0

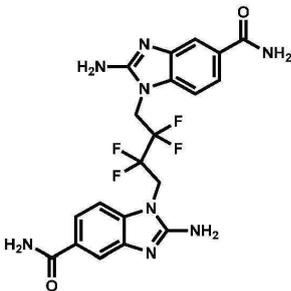
[1491] 단계 2: 4,4'-((2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일)비스(아잔디일))비스(3-아미노벤즈아미드)



[1492]

[1493] MeOH (100 mL) 중 4,4'-((2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일)비스(아잔디일))비스(3-니트로벤즈아미드) (1.15 g, 2.36 mmol) 및 탄소 상 Pd (0.251 g, 2.36 mmol)를 30°C에서 H<sub>2</sub> 하에 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (250 mg, 0.584 mmol, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.165분,  $[M+H]^+$  = 429.1

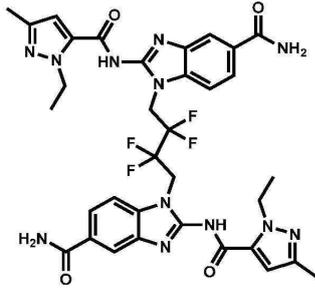
[1494] 단계 3: 1,1'-((2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일)비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드))



[1495]

[1496] MeOH (1 mL) 및 물 (2 mL) 중 4,4'-((2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일)비스(아잔디일))비스(3-아미노벤즈아미드) (20 mg, 0.047 mmol)에 시아노젠 브로마이드 (29.7 mg, 0.280 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30°C에서 밤새 교반하였다. MeOH을 진공 하에 제거하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (15 mg, 0.031 mmol, 67% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 0.629분,  $[M+H]^+$  = 479.0

[1497] 단계 4: 1,1'-((2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드))



[1498]

[1499]

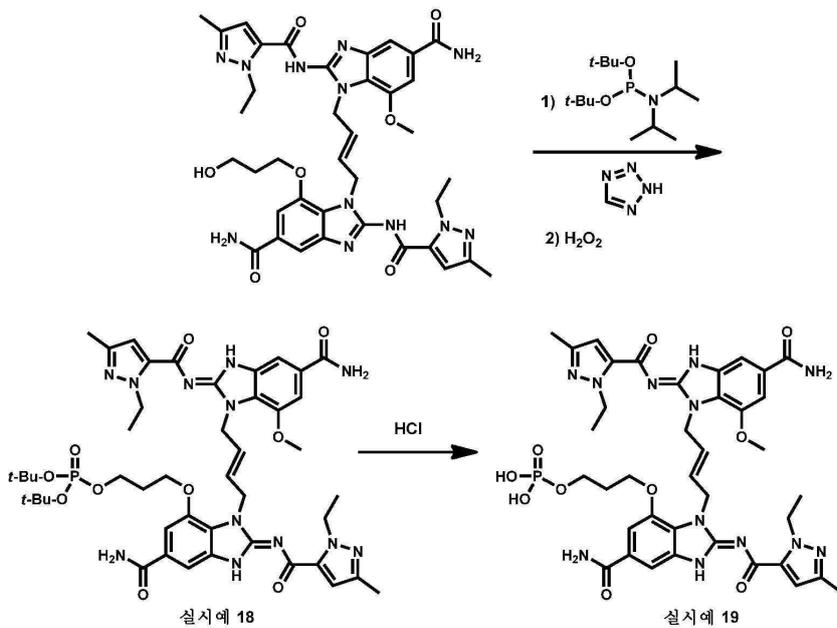
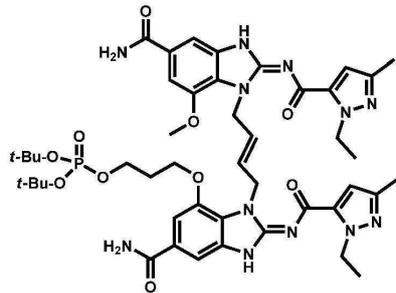
실온에서 DMF (20 mL) 중 HATU (763 mg, 2.01 mmol) 및 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (227 mg, 1.47 mmol)에 EDC (385 mg, 2.01mmol), 1,1'-(2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디일)비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (320 mg, 0.667 mmol) 및 DIEA (0.467 mL, 2.68 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응물을 70°C로 12시간 동안 가열하고, 농축시키고 정제하여 표제 화합물 (8 mg, 0.01 mmol, 2% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.05 (s, 2 H), 8.01 (d, J=8.6 Hz, 4 H), 7.81 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.38 (s, 2 H), 6.73 (s, 2 H), 5.32 (t, J=16.0 Hz, 4 H), 4.59 (dd, J=14.0, 6.9 Hz, 4 H), 2.06 (s, 6 H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.367분, [M+H]<sup>+</sup> = 751.1

[1500]

실시예 18

[1501]

디-tert-부틸 (3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필) 포스페이트

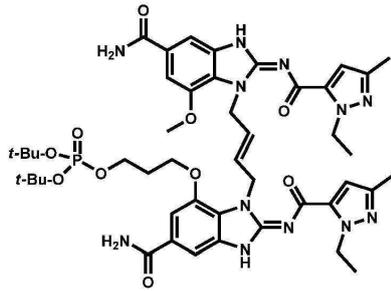


[1502]

[1503]

디-tert-부틸 (3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필) 포스페이트

미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필) 포스페이트



[1504]

[1505]

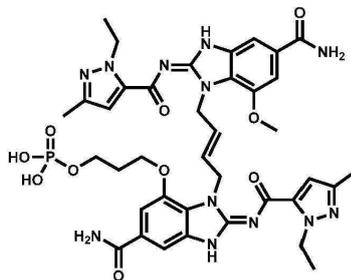
DMF 중 아세트니트릴 중 (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (1.00 g, 1.28 mmol) 및 0.45 M 2H-테트라졸 (14.2 mL, 6.40 mmol)의 현탁액 (5 mL)을 회전 증발기로 농축시켜 아세트니트릴을 제거하였다. DMF 중 생성된 불균질 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 5 mL DMF 중 di-tert-부틸 디소프로필포스포아미다이트 (1.617 mL, 5.12 mmol)의 용액을 첨가하였다. 첨가 직후, 용액이 균질해지나 반응물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반함에 따라 다시 불균질해진다. 온도를 0°C로 낮추고, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (물 중 30%wt, 2.62 mL, 25.6 mmol)을 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후, 추가의 10 당량의 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 첨가하고, 반응물을 균질해질 때까지 교반하였다 (30분). 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>의 2 mL 부분 (NaHCO<sub>3</sub> 중 0.4M, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 중 2M)을 200 mL 물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 용액에 붓고, 침전물이 형성되었다. 이어서, 침전물을 필터 상에서 수집하고, 200 mL THF 중에 용해시키고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 희박색 고체 (1.1 g, 1.13 mmol, 88% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.8 (s, 2 H), 10.2 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.65 (d, J=2.5 Hz, 2H), 7.34 (m, 4H), 6.51 (d, J=2.5 Hz, 2H), 5.83 (m, 2H), 4.91 (m, 4H), 4.52 (m, 4H), 4.09 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.4-1.3 (m, 18H), 1.27 (m, 6H); LCMS (LCMS 방법 I): Rt = 1.09분, [M+H]<sup>+</sup> = 973.3.

[1506]

실시예 19

[1507]

3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트



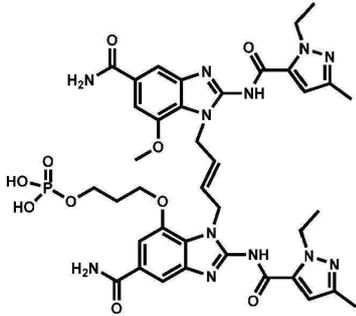
[1508]

[1509]

디옥산 (1 mL) 중에 현탁시킨 di-tert-부틸 3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필) 포스페이트 (18 mg, 0.018 mmol)에 실온에서 디옥산 중 4N HCl (0.028 mL, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 일부 침전물이 즉시 형성되었다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 추가의 디옥산 중 4N HCl (0.028 mL, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 동결기에 넣고, 16시간 후, 반응을 디에틸 에테르로 희석하였다. 혼합물을 진한 수산화암모늄을 사용하여 2-3의 pH로 조정하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세척하여 표제 화합물 (15 mg, 0.017 mmol, 92% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (br s,

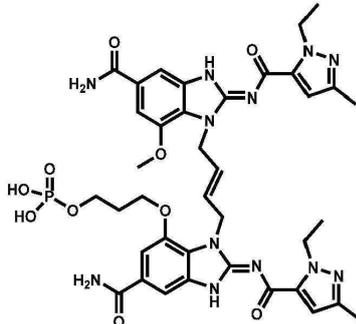
1H), 8.02 (br, d, J=6.6 Hz, 2 H), 7.65 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.34 (br. d, J=10.6 Hz, 2 H), 6.51 (d, J=12.8 Hz, 2 H), 5.74 - 5.89 (m, 2 H), 4.92 (br. dd, J=12.0, 4.9 Hz, 4 H), 4.50 (quin, J=7.0 Hz, 4 H), 4.10 (br. t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.91 - 3.94 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.10 (d, J=3.1 Hz, 6 H), 1.84 - 1.93 (m, 2 H), 1.22 - 1.28 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 I): Rt = 0.68분, [M+H]<sup>+</sup> = 861.2

[1510] 상기 과정에 의해 제조된 화합물은 호변이성질체 또는 이성질체 형태, 예를 들어 (E)-3-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트



[1511]

[1512] 또는 3-(((E)-6-카르바모일-3-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트로 존재할 수 있다.



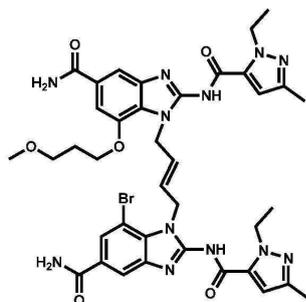
[1513]

[1514] 실시예 20

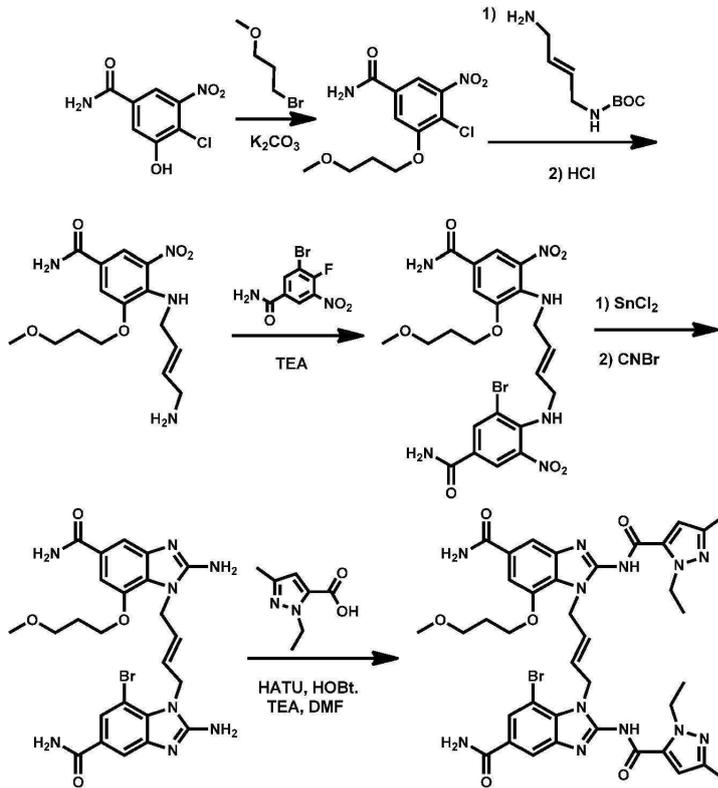
[1515] 단계

8:

(E)-7-브로모-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드

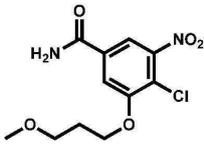


[1516]



[1517]

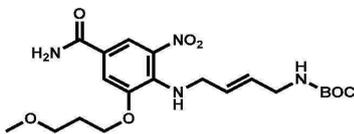
[1518] 단계 1: 4-클로로-3-(3-메톡시프로폭시)-5-니트로벤즈아미드



[1519]

[1520] DMF 중 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤즈아미드 (1.00 g, 4.62 mmol)의 현탁액 (15 mL)에 1-브로모-3-메톡시프로판 (1.06 g, 6.93 mmol) 및  $K_2CO_3$  (1.91 mg, 13.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 튜브에서 60°C에서 교반하였다. 3시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물에 부었다. 생성된 담황색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물 (1.1 g, 3.8 mmol, 83% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 D):  $R_t = 0.84$ 분,  $[M+H]^+ = 289.0$

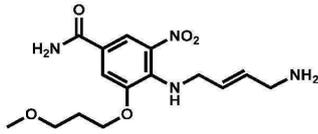
[1521] 단계 2: (E)-tert-부틸 (4-((4-카르바모일-2-(3-메톡시프로폭시)-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)카르바메이트



[1522]

[1523] EtOH 중 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드 (1.50 g, 6.50 mmol)의 현탁액 (25 mL)에 (E)-tert-부틸 (4-아미노부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (1.45 g, 7.81 mmol) 및 DIEA (3.41 mL, 19.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉 튜브에서 120°C로 밤새 가열하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 생성된 오렌지색 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOH로 세척하여 표제 화합물 (2.1 g, 5.5 mmol, 85% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 D):  $R_t = 0.96$ 분,  $[M+H]^+ = 439.2$

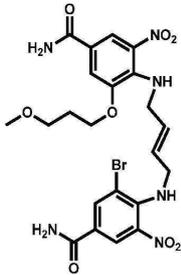
[1524] 단계 3: (E)-4-((4-아미노부트-2-엔-1-일)아미노)-3-(3-메톡시프로폭시)-5-니트로벤즈아미드 디히드로클로라이드



[1525]

[1526] 디옥산 (10 mL) 중 (E)-tert-부틸 (4-((4-카르바모일-2-(3-메톡시프로폭시)-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (1.43 g, 3.26 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (12.2 mL, 48.9 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 후에, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물 (1.3 g, 3.1 mmol, 96% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.52분, [M+H]<sup>+</sup> = 339.2

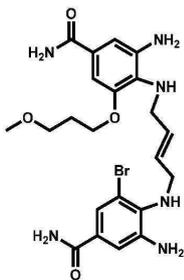
[1527] 단계 4: (E)-3-브로모-4-((4-((4-카르바모일-2-(3-메톡시프로폭시)-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-니트로벤즈아미드



[1528]

[1529] DMF (5 mL) 중 (E)-4-((4-아미노부트-2-엔-1-일)아미노)-3-(3-메톡시프로폭시)-5-니트로벤즈아미드 디히드로클로라이드 (361 mg, 0.878 mmol)의 용액에 3-브로모-4-플루오로-5-니트로벤즈아미드 (220 mg, 0.836 mmol) 및 TEA (0.47 mL, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 물 (20 mL)을 첨가하고, 생성된 담갈색 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (475 mg, 0.719 mmol, 86% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.91분, [M+H]<sup>+</sup> = 583.2

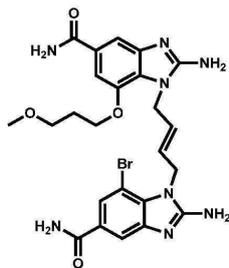
[1530] 단계 5: (E)-3-아미노-4-((4-((2-아미노-4-카르바모일-6-(3-메톡시프로폭시)페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-브로모벤즈아미드



[1531]

[1532] 진한 수성 12M HCl (5 mL, 60 mmol) 중 (E)-3-브로모-4-((4-((4-카르바모일-2-(3-메톡시프로폭시)-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-니트로벤즈아미드 (400 mg, 0.585 mmol)의 용액에 염화주석 (II) (665 mg, 3.51 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5분 후, 6N 수성 NaOH를 첨가하여 반응을 중화시키고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (150 mg, 0.288 mmol, 49% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.55분, [M+H]<sup>+</sup> = 521.2

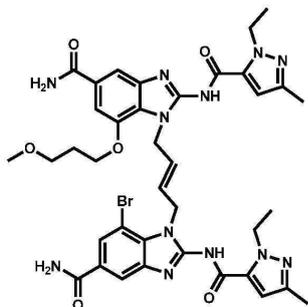
[1533] 단계 6: (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-브로모-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[1534]

[1535] MeOH (3 mL) 및 DMSO (1 mL) 중 (E)-3-아미노-4-((4-((2-아미노-4-카르바모일-6-(3-메톡시프로폭시)페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-브로모벤즈아미드 (150 mg, 0.288 mmol)의 용액에 시아노겐 브로마이드 (183 mg, 1.73 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이 시간 동안 고체가 침전되었다. 이 고체를 여과에 의해 수집하여 조 표제 화합물 (120 mg, 0.210 mmol, 73% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.47분, [M+H]<sup>+</sup> = 573.2

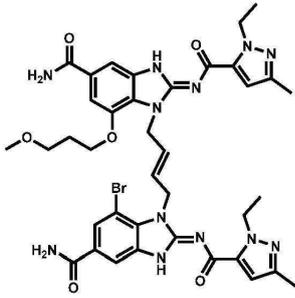
[1536] 단계 8:  
(E)-7-브로모-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[1537]

[1538] DMF (2 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (97 mg, 0.63 mmol)에 HATU (240 mg, 0.630 mmol) 및 HOBt (48 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 15분 후에, TEA (0.18 mL, 1.3 mmol)를 첨가하고 이어서 (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-브로모-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (120 mg, 0.210 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 물 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 담황색 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 이 조 물질을 실리카 겔 (이스코 Rf 25 g 칼럼, DCM 중 0 -20% MeOH으로 용리) 상에서 정제하여 표제 화합물 (45 mg, 0.050 mmol, 24% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.06 (br. s., 1 H), 12.83 (br. s., 1 H), 8.07 (br. s., 1 H), 8.00 (d, J=8.62 Hz, 2 H), 7.88 - 7.96 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 6.49 - 6.59 (m, 2 H), 5.70 - 5.92 (m, 2 H), 5.09 (br. s., 2 H), 4.93 (br. s., 2 H), 4.44 - 4.60 (m, 4 H), 4.03 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.11 (d, J=12.17 Hz, 6 H), 1.71 - 1.83 (m, 2 H), 1.27 (q, J=7.10 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.96분, [M/2+H]<sup>+</sup> = 422.1.

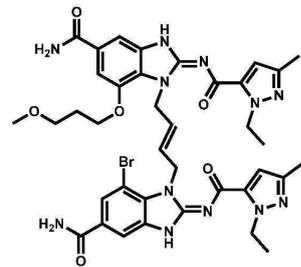
[1539] 상기 과정에 의해 제조된 화합물은 호변이성질체 또는 이성질체 형태, 예를 들어 (E)-7-브로모-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-메톡시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드



[1540]

[1541]

또는 (Z)-7-브로모-1-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-메톡시프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드로 존재할 수 있다.



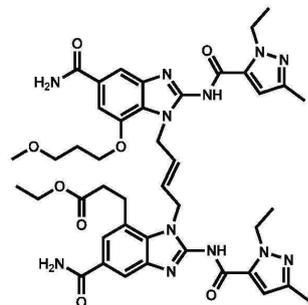
[1542]

[1543]

실시예 21

[1544]

단계 9: 에틸 (E)-3-(5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)프로파노에이트



[1545]

[1546]

(E)-7-브로모-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (50 mg, 0.059 mmol), Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0.028 mmol) 및 (3-에톡시-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드 (1.5 ml, 0.750 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 100°C에서 가열하였다. 15분 후, 반응물을 냉각시키고, 농축하고 조 물질을 역상 HPLC (길슨 HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 10에서 60%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 0.023 mmol, 38.2% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.85 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 6.61 (d, J=7.10 Hz, 2 H), 5.92 (d, J=15.72 Hz, 1 H), 5.61 - 5.77 (m, 1 H), 4.99 - 5.23 (m, 4 H), 4.50 - 4.69 (m, 4 H), 4.08 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 4.00 (q, J=7.18 Hz, 2 H), 3.41 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.12 (t, J=7.86 Hz, 2 H), 2.53 - 2.65 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.85 (quin, J=6.27 Hz, 2 H), 1.24 - 1.47 (m, 9 H), 1.15 (t, J=7.10 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.87분, [M+H]<sup>+</sup> = 865.2

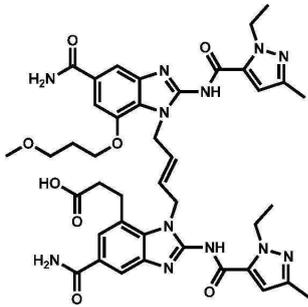
[1547]

실시예 22

[1548]

단계 10: 에틸 (E)-3-(5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-

메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)프로판산



[1549]

[1550]

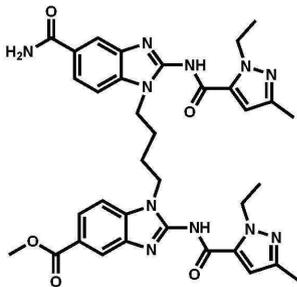
THF (0.3 mL) 중 (E)-에틸 3-(5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)프로파노에이트 (15 mg, 0.014 mmol, 실시예 21)에 물 (0.3 mL) 중 1M 수성 LiOH (0.042 mL, 0.042 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 후에, THF을 진공 하에 제거하고, 5N 수성 HCl을 첨가하여 반응물을 중화시켰다. 생성된 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 이 조 물질을 HPLC (길슨, 선파이어 C18 OBD 30 x 100mm 칼럼, 구배 10-60% 아세트니트릴 (0.1%TFA)/물 (0.1%TFA) 및 유량 30 mL/분, 구배 시간:15분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.4 mg, 3 μmol, 20% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.86 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=3.55, 1.27 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=5.83 Hz, 2 H), 5.92 (d, J=15.46 Hz, 1 H), 5.69 (d, J=15.46 Hz, 1 H), 5.12 (br. s., 2 H), 5.06 (d, J=4.82 Hz, 2 H), 4.60 (dq, J=14.61, 7.21 Hz, 4 H), 4.09 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.42 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.09 - 3.18 (m, 2 H), 2.56 - 2.65 (m, 2 H), 2.21 (d, J=4.82 Hz, 6 H), 1.86 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 1.35 (dt, J=12.42, 7.10 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.90분, [M+H]<sup>+</sup> = 838.0

[1551]

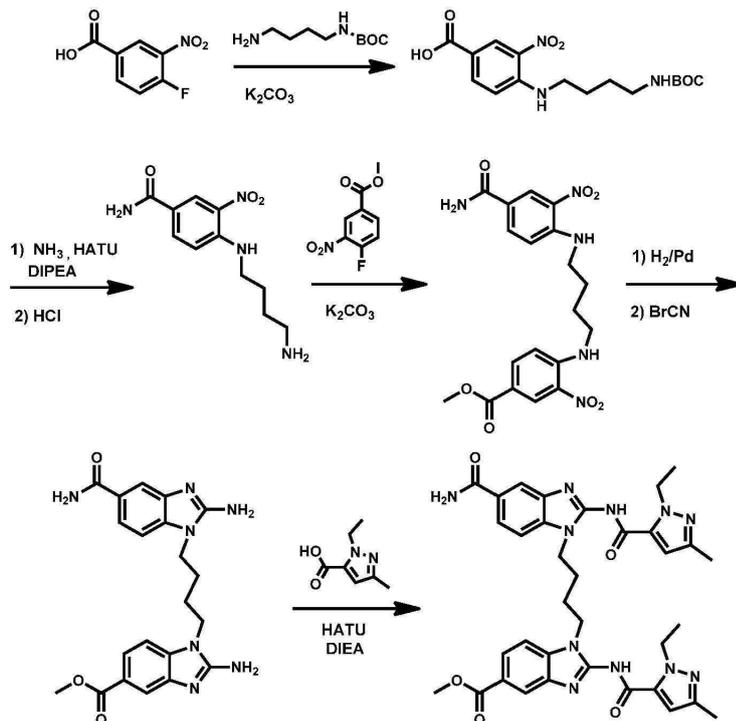
실시예 23

[1552]

메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트, 비스 트리플루오로아세트산 염

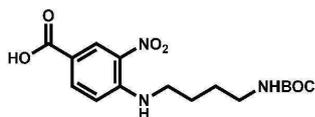


[1553]



[1554]

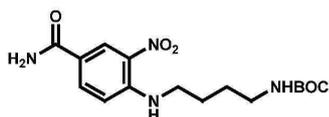
[1555] 단계 1: 4-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부틸)아미노)-3-니트로벤조산 히드록로라이드



[1556]

[1557] 실온에서 DMSO (70.8 ml) 중 tert-부틸 (4-아미노부틸)카르바메이트 (4.00 g, 21.3 mmol) 및 탄산칼륨 (8.81 g, 63.7 mmol)에 4-플루오로-3-니트로벤조산 (3.93 g, 21.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80°C로 18시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 혼합물을 격렬히 교반하고 HCl로 조심스럽게 pH 5로 만들었다. 유기 층을 분리시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 표제 화합물 (11.86 g, 21.3 mmol, 정량적 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.89 (br. s., 1 H), 8.63 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.50 - 8.60 (m, 1 H), 7.97 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=9.35 Hz, 1 H), 6.88 (br. s., 1 H), 3.44 (q, J=6.57 Hz, 2 H), 3.38 (br. s., 1 H), 2.98 (d, J=6.06 Hz, 2 H), 1.61 (d, J=6.57 Hz, 2 H), 1.43 - 1.54 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.91분, [M+H]<sup>+</sup> = 354.1

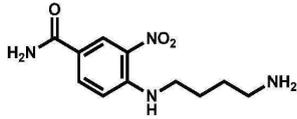
[1558] 단계 2: tert-부틸 (4-((4-카르바모일-2-니트로페닐)아미노)부틸)카르바메이트



[1559]

[1560] 실온에서 DCM (91 ml) 중 4-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부틸)아미노)-3-니트로벤조산 히드록로라이드 (10.7 g, 27.4 mmol) 및 HATU (12.5 g, 32.9 mmol)에 DIEA (10.5 ml, 60.3 mmol)에 이어서 MeOH 중 7 M 암모니아 (7.83 ml, 54.8 mmol)를 첨가하였다. 3시간 후, 생성된 황색 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM으로 세척하여 표제 화합물 (8.52 g, 21.8 mmol, 79% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.41 (t, J=5.68 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J=4.04, 1.26 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1 H), 7.31 (br. s., 2 H), 7.07 - 7.15 (m, 1 H), 3.39 - 3.46 (m, 2 H), 3.36 (br. s., 1 H), 2.97 (q, J=6.57 Hz, 2 H), 1.55 - 1.67 (m, 2 H), 1.42 - 1.53 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.84분, [M+H]<sup>+</sup> = 353.1

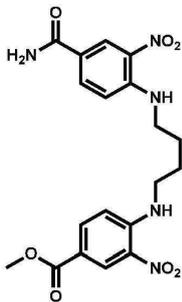
[1561] 단계 3: 4-((4-아미노부틸)아미노)-3-니트로벤즈아미드 디히드로클로라이드



[1562]

[1563] 실온에서 디옥산 (126 ml) 중 tert-부틸 (4-((4-카르바모일-2-니트로페닐)아미노)부틸)카르바메이트 (4.42 g, 12.6 mmol)에 디옥산 중 4 M HCl (62.8 ml, 251 mmol)을 첨가하였다. 24시간 후, 반응물을 농축시켜 표제 화합물 (4.08 g, 11.9 mmol, 95% 수율)을 황색빛 오렌지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.78 (dd, J=4.42, 1.39 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.55 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 2 H), 7.90 (br. s., 3 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 3.46 (d, J=6.06 Hz, 2 H), 2.78 - 2.91 (m, 2 H), 1.67 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.40분, [M+H]<sup>+</sup> = 253.0

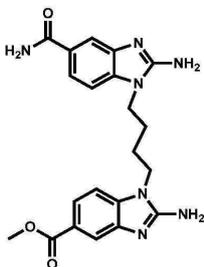
[1564] 단계 4: 메틸 4-((4-((4-카르바모일-2-니트로페닐)아미노)부틸)아미노)-3-니트로벤조에이트



[1565]

[1566] 23°C에서 DMSO (11.32 ml) 중 4-((4-아미노부틸)아미노)-3-니트로벤즈아미드 디히드로클로라이드 (1.84 g, 5.66 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.346 g, 16.97 mmol)의 현탁액에 메틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트 (1.13 g, 5.66 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 밝은 황색 침전물이 형성되었다. 반응물을 물 (25 mL)로 희석하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (4.1 g, 5.6 mmol, 99% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (d, J=2.28 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=2.28 Hz, 2 H), 8.42 (t, J=5.70 Hz, 1 H), 7.93 - 8.03 (m, 3 H), 7.30 (br. s., 1 H), 7.17 (d, J=9.38 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=9.12 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.48 (d, J=6.08 Hz, 4 H), 1.73 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.97분, [M+H]<sup>+</sup> = 432.2

[1567] 단계 5: 메틸 2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복실레이트 디히드로브로마이드



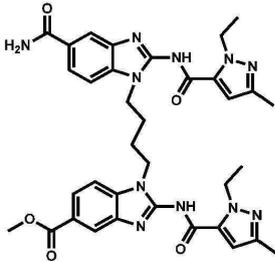
[1568]

[1569] 실온에서 메틸 4-((4-((4-카르바모일-2-니트로페닐)아미노)부틸)아미노)-3-니트로벤조에이트 (3.18 g, 7.37 mmol) 및 10% Pd/C (1.2 g, 1.128 mmol)에 NMP (35 ml)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고 질소를 충전하고 이어서 1회 더 배기시키고 풍선을 통해 전달된 1 atm H<sub>2</sub>를 충전하였다. 혼합물을 70°C에서 18시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 가운을 통해 여과하였다. 여과물을 실온으로 냉각시키고, 시안산 브로마이드 (2.95 ml, 14.7 mmol)로 처리하였다. 2시간 후, 반응물을 70°C로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 격렬한 교반 하에 EtOAc (120 mL)로 희석하였다. 생성된 회색 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (4.91 g, 5.90

mmol, 80% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (br. s., 2 H), 8.91 (br. s., 2 H), 8.78 (s, 2 H), 8.08 (br. s., 1 H), 7.82 - 7.99 (m, 4 H), 7.60 - 7.75 (m, 2 H), 7.47 (br. s., 1 H), 4.13 - 4.28 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 1.74 - 1.84 (m, 4 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.49분, [M+H]<sup>+</sup> = 422.2

[1570] 실시예 23

[1571] 단계 6: 메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트, 비스 트리플루오로 아세트산 염

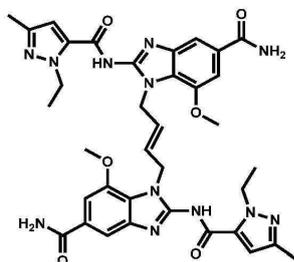


[1572]

[1573] NMP (5.71 ml) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.502 g, 3.26 mmol), HATU (1.27 g, 3.34 mmol) 및 DIEA (1.497 ml, 8.57 mmol)의 마이크로웨이브 바이알을 실온에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 최소량의 양의 NMP 중에 용해시킨 메틸 2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 디히드로브로마이드의 개별 용액 (1.0 g, 1.7 mmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고 140°C에서 마이크로웨이브처리하였다. 30분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (~50 mL)로 희석하였다. 생성된 회색 고체를 여과에 의해 수집하고, 최소량의 DMSO 중에 용해시키고, 역상 HPLC (C18 50x30 mm 루나 칼럼, 47 mL/분)에 의해 물 중 10 - 40% 아세트오닐트릴 (0.1% TFA)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (400 mg, 0.412 mmol, 24% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.89 (s, 1 H), 12.83 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.93 - 8.01 (m, 2 H), 7.84 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=17.68, 8.34 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 1 H), 6.60 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 4.58 (q, J=6.74 Hz, 4 H), 4.22 - 4.34 (m, 4 H), 3.88 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H), 1.82 - 1.94 (m, 4 H), 1.31 (t, J=6.82 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.86분, [M+H]<sup>+</sup> = 694.6

[1574] 실시예 24

[1575] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)



[1576]

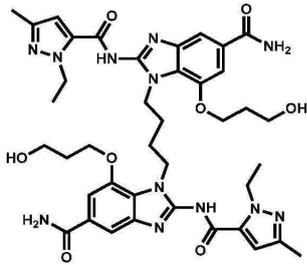
[1577] 실시예 24를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 1에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1578] 1,2-디클로로에탄 (2.1 ml) 중 1-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (20 mg, 0.052 mmol)의 용액을 90°C (용해를 위해 열이 필요함)에서 N<sub>2</sub>로 5분 동안 탈기 한 다음, 잔 촉매 1B (CAS 918870-76-5, 5.76 mg, 7.84 μmol)을 첨가하였다. 18시간 동안 가열 후, 반응물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 추가로 10 mg 잔 촉매 1B를 첨가하고, 반응물을 90°C로 재가열하였다. 1시간

후, 혼합물을 냉각시키고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (4 mg, 5  $\mu$ mol, 10% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 12.84 (s, 2 H), 7.91 - 8.24 (m, 2 H), 7.64 (s, 2 H), 7.33 (s, 4 H), 6.53 (s, 2 H), 5.70 - 6.16 (m, 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.29 - 4.64 (m, 4 H), 3.77 (s, 6 H), 2.10 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H); LCMS (LCMS 방법 L):  $R_t$  = 0.85분,  $[\text{M}+\text{H}]^{\dagger}$  = 737.5.

[1579] 실시예 25

[1580] 1,1'-(부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 디히드로클로라이드



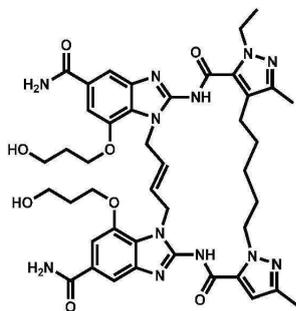
[1581]

[1582] 실시예 25를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 2에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1583] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 1,1'-(부탄-1,4-디일)비스(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (12 mg, 0.011 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (0.011 mL, 0.045 mmol)을 첨가하였다. 60분 후, 반응물을 농축시키고 EtOAc로 연화처리하고 이어서 고체를 여과에 의해 단리시키고, 건조시켜 표제 화합물 (10 mg, 0.011 mmol, 98% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 12.77 (br. s., 2 H), 8.02 (br. s., 2 H), 7.57 (s, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 4 H), 6.58 (s, 2 H), 4.56 (d,  $J=7.10$  Hz, 4 H), 4.36 (br. s., 4 H), 4.15 (t,  $J=6.21$  Hz, 4 H), 3.48 - 3.54 (m, 6 H), 2.10 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.74 - 1.83 (m, 4 H), 1.30 (t,  $J=7.10$  Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D):  $R_t$  = 0.78분,  $[\text{M}+\text{H}]^{\dagger}$  = 827.4.

[1584] 실시예 26

[1585] (E)-8-에틸-1,26-비스(3-히드록시프로폭시)-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,31-도데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로-[5,1-e':4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드, 비스 히드로클로라이드



[1586]

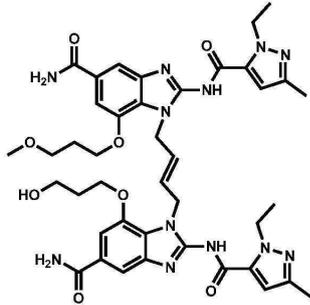
[1587] 실시예 26을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 6에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1588] 0 $^{\circ}$ C에서 THF (20 mL) 중 (E)-4,26-비스(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-도데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로-[5,1-e':4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-2,24-디카르복스아미드 (269 mg, 0.246 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (0.31mL, 1.23 mmol)을 적가하였다. 2시간 후, 생성된 백색 고체를 여과에 의해 수집하고,

Et<sub>2</sub>O로 세척하여 표제 화합물 (226 mg, 0.241 mmol, 98% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.71-7.74 (m, 2 H), 7.38 - 7.41 (m, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 5.00 - 5.07 (m, 4 H), 4.77 - 4.83 (m, 2 H), 4.67 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.88 - 3.98 (m, 4 H), 3.39 - 3.44 (m, 4 H), 2.85 - 2.92 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.93 - 2.02 (m, 2 H), 1.67 (br. t., J = 7.6 Hz, 2 H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 5 H), 1.34 - 1.44 (m, 4 H); LCMS (LCMS 방법 L): Rt = 0.73분, [M+H]<sup>+</sup> = 865.7017.

[1589] 실시예 27

[1590] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 디히드로클로라이드



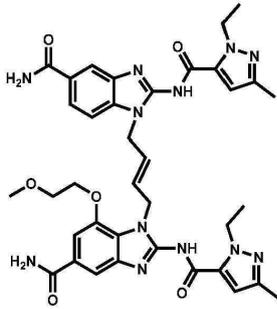
[1591]

[1592] 실시예 27을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 2, 3, 4의 조합에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1593] 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (216 mg, 1.40 mmol) 및 CDI (227 mg, 1.40 mmol)를 DMF (0.7 mL) 중에서 100°C에서 교반하였다. 10분 후, (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 디히드로브로마이드 (255 mg, 0.350 mmol)를 첨가하고 반응물을 110°C에서 가열하였다. 18시간 후, 10M NaOH의 용액 (350 μL, 3.50 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 75°C에서 가열하여 소량의 에스테르 부산물 (~ 15%)을 가수분해하였다. 이어서, 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL)에 붓고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 뜨거운 MeOH 중에 현탁시키고, 여과하여 백색 분말을 수득하였다. 이 고체를 디옥산 (10 mL) 중에 현탁시키고, 디옥산 중 4N HCl (74 μL, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물 (110 mg, 0.121 mmol, 35% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.66 (dd, J=5.32, 1.01 Hz, 2 H), 7.39 (dd, J=13.18, 1.27 Hz, 2 H), 6.68 (d, J=17.24 Hz, 2 H), 5.93 (br. s., 2 H), 5.17 (br. s., 4 H), 4.61 - 4.75 (m, 4 H), 4.06 - 4.22 (m, 4 H), 3.61 - 3.72 (m, 2 H), 3.45 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.28 (d, J=4.06 Hz, 6 H), 1.88 (td, J=6.21, 2.28 Hz, 4 H), 1.35 - 1.50 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 L): Rt = 0.78분, [M+H]<sup>+</sup> = 839.6204.

[1594] 실시예 28

[1595] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



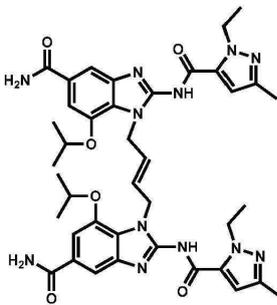
[1596]

[1597] 실시예 28을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 2 및 3의 조합에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1598] DMF (8 mL) 중 HATU (894 mg, 2.35 mmol), DIEA (425 mg, 3.29 mmol), (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (450 mg, 0.940 mmol) 및 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (362 mg, 2.35 mmol)의 혼합물을 65°C에서 교반하였다. 12시간 후, 반응물을 냉각시키고, 물로 처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, HPLC에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (350 mg, 0.466 mmol, 50% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (s, 2 H), 7.95 - 7.99 (m, 4 H), 7.65 - 7.67 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 - 7.48 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 6.55 (d, J=4.0 Hz, 2 H), 5.99 (dd, J=13.2, 7.7 Hz, 1 H), 5.85 (dd, J=13.3, 7.5 Hz, 1 H), 4.94 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.83 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 4.58 - 4.49 (m, 4 H), 4.15 - 4.12 (m, 2 H), 3.58 - 3.49 (m, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 2.12 (s, 6 H), 1.26 - 1.35 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.353분, [M+H]<sup>+</sup> = 751.1.

[1599] 실시예 29

[1600] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-이소프로폭시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)



[1601]

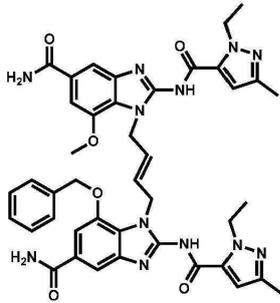
[1602] 실시예 29를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 2에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1603] DMF (2 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (89 mg, 0.58 mmol) 및 CDI (107 mg, 0.659 mmol)를 10분 동안 교반하였다. (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-아미노-7-이소프로폭시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) 디히드록시브로마이드 (180 mg, 0.264 mmol) 및 DIEA (0.18 mL, 1.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 90°C에서 가열하였다. 3시간 후에, 얼음을 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc 중에서 3시간 동안 격렬히 교반하고 단리시켰다. LC/MS에 의해 고체가 ~ 5% 모노-아미드를 함유하는 것을 발견했고, 이를 DMF (1.5 mL) 중 CDI (14 mg, 0.086 mmol), 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (12 mg, 0.078 mmol) 및 DIEA (0.1 mL, 0.6 mmol)로 처리하였다. 반응물을 90°C로 2시간 동안 가열하고, 시약의 또 다른 부분을 첨가하였다. 추가의 4시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 얼음을 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (122 mg, 0.154 mmol, 58% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.80 (s, 2 H), 7.94 (br. s., 2 H), 7.59 (s, 2 H), 7.32 (s, 2 H), 7.28 (s, 2 H), 6.55 (s, 2 H), 5.85 (br. s., 2 H), 4.94 (br. s., 4 H), 4.74 (dt, J=12.0, 5.8 Hz, 2 H), 4.55 (q, J=7.0 Hz, 4 H), 2.14 (s, 6 H),

1.28 (t, J=7.0 Hz, 6 H), 1.10 (d, J=6.1 Hz, 12 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.03분,  $[M/2+H]^+ = 397.4557$ .

[1604] 실시예 30

[1605] (E)-7-(벤질옥시)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



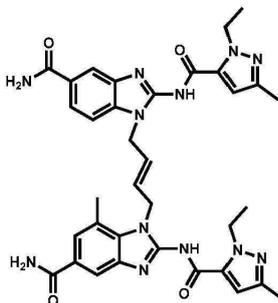
[1606]

[1607] 실시예 30을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 2, 3, 4의 조합에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1608] DMF (1 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (20.2 mg, 0.131 mmol) 및 CDI (23.1 mg, 0.142 mmol)를 10분 동안 교반하였다. (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-(벤질옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 디히드로브로마이드 (40 mg, 0.057 mmol) 및 DIEA (0.07 mL, 0.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 90°C에서 가열하였다. 22시간 후, 얼음을 격렬한 교반 하에 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 헹구고 에틸 아세테이트 및 메탄올로 순차적으로 연화처리하여 표제 화합물 (10 mg, 0.012 mmol, 21% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.86 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.67 (d, J=2.3 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.37 (br. s., 2 H), 7.19 - 7.30 (m, 6 H), 6.53 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 5.74 - 5.84 (m, 1 H), 5.53 - 5.62 (m, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.86 (dd, J=11.8, 4.9 Hz, 4 H), 4.44 - 4.58 (m, 4 H), 3.64 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.19 - 1.31 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.02분,  $[M/2+H]^+ = 407.4811$ .

[1609] 실시예 31

[1610] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1611]

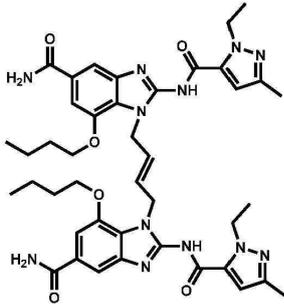
[1612] 실시예 31을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 2 및 4의 조합에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1613] NMP (5 mL) 중 HATU (568 mg, 1.49 mmol), DIEA (0.31 mL, 1.8 mmol) 및 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (203 mg, 1.31 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (250 mg, 0.597 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 처리하고, 생성된 고체를 여과에

의해 수집하고 HPLC (제미니-C18, 150x21.2 mm, 5 μm, H<sub>2</sub>O 중 20-50% CH<sub>3</sub>CN, 0.1% TFA)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (3 mg, 4 μmol, 0.7% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.08 - 12.70 (m, 2 H), 7.97 (d, J=10.4 Hz, 2 H), 7.87 (d, J=13.0 Hz, 2 H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=17.7 Hz, 2 H), 6.54 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 5.96 (d, J=15.3 Hz, 1 H), 5.52 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 4.53 (d, J=4.7 Hz, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 2.12 (d, J=2.8 Hz, 6 H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.321분, [M+H]<sup>+</sup> = 691.3.

[1614] 실시예 32

[1615] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(7-부톡시-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)



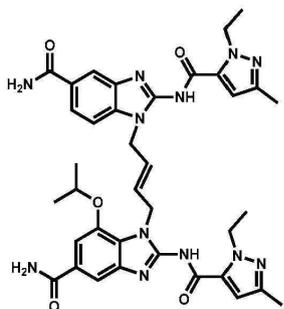
[1616]

[1617] 실시예 32를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 2에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1618] 60°C에서 DMF (650 μL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (17.4 mg, 0.113 mmol) 및 CDI (18.3 mg, 0.113 mmol)에 (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-아미노-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (25 mg, 0.045 mmol) 및 TEA (38 μL, 0.27 mmol)을 첨가하고, 반응물을 120°C로 가열하였다. 18시간 후, 추가의 CDI (30 mg, 0.19 mmol) 및 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (30 mg, 0.19 mmol)의 용액 (60°C에서 DMF 중에서 10분 동안 가열)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 냉각시키고, 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 뜨거운 MeOH (1 mL)로 연화처리하여 표제 화합물 (6.9 mg, 8.4 μmol, 13% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.87 (s, 2 H), 7.96 (br. s., 2 H), 7.65 (s, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 7.26 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 5.81 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.49 - 4.62 (m, 4 H), 3.84 (t, J=6.46 Hz, 4 H), 2.14 (s, 6 H), 1.37 - 1.48 (m, 5 H), 1.30 (t, J=6.97 Hz, 6 H), 1.20 (dd, J=14.95, 7.60 Hz, 4 H), 0.74 (t, J=7.48 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 L): Rt = 1.06분, [M+H]<sup>+</sup> = 821.7039.

[1619] 실시예 33

[1620] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-이소프로폭시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



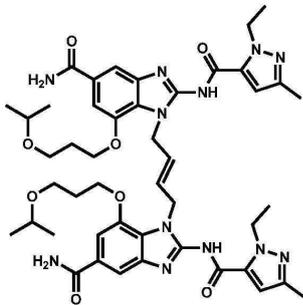
[1621]

[1622] 실시예 33를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 2 및 4의 조합에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1623] NMP (3 mL) 중 HATU (190 mg, 0.500 mmol), DIEA (0.16 mL, 0.93 mmol) 및 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (70 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 15분 후에, (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-이소프로폭시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (86 mg, 0.19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 처리하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, HPLC (제미니-C18, 150x21.2 mm, 5 um, H<sub>2</sub>O 중 30-50% CH<sub>3</sub>CN, 0.1% TFA, 15분 실행)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 0.031 mmol, 17% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.82 (s, 2 H), 7.96 (d, J=14.3 Hz, 3 H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=11.6 Hz, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 5.96 (dd, J=13.5, 7.7 Hz, 1 H), 5.80 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.94 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 4.84 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 4.73 - 4.79 (m, 1 H), 4.54 (td, J=14.3, 7.1 Hz, 4 H), 2.13 (d, J=5.8 Hz, 6 H), 1.28 (dt, J=12.1, 7.1 Hz, 6 H), 1.14 (d, J=6.0 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.413분, [M+H]<sup>+</sup> = 735.2.

[1624] 실시예 34

[1625] (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-이소프로폭시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) 디히드로클로라이드



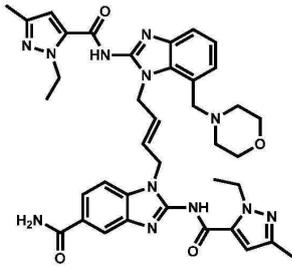
[1626]

[1627] 실시예 34를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 2에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1628] DMF (0.9 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (110 mg, 0.711 mmol), HATU (271 mg, 0.711 mmol) 및 HOBt (54.5 mg, 0.356 mmol)의 용액에 DMF (3.8 mL) 중 (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-아미노-7-(3-이소프로폭시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (151 mg, 0.237 mmol) 및 TEA (0.20 mL, 1.4 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc (2X)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 (이스코 Rf 40 g 칼럼) 상에서 DCM 중 0-20% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물의 유리 염기 (105 mg, 0.116 mmol, 49% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. 이 물질의 부분 (80 mg, 0.088 mmol)를 MeOH (2 mL) 및 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4N HCl (0.044 mL, 0.18 mmol)로 처리하였다. 5분 후, 반응물을 MeCN에 첨가하고 (매우 소량의 고체가 침전된다), 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc로 연화처리하여 표제 화합물 (68 mg, 0.069 mmol, 79% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.00 (br. s., 2 H), 7.65 (d, J=1.01 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 7.30 (d, J=1.01 Hz, 2 H), 6.55 (s, 2 H), 5.83 (br. s., 2 H), 4.94 (br. s., 4 H), 4.54 (q, J=7.10 Hz, 4 H), 4.00 (t, J=6.21 Hz, 4 H), 3.32 - 3.41 (m, 2 H), 3.21 - 3.31 (m, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 1.69 (t, J=6.21 Hz, 4 H), 1.29 (t, J=7.10 Hz, 6 H), 0.98 (d, J=6.08 Hz, 12 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.10분, [M/2+H]<sup>+</sup> = 455.5857.

[1629] 실시예 35

[1630] (E)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(모르폴리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염



[1631]

[1632]

실시예 35를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 2 및 3의 조합에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1633]

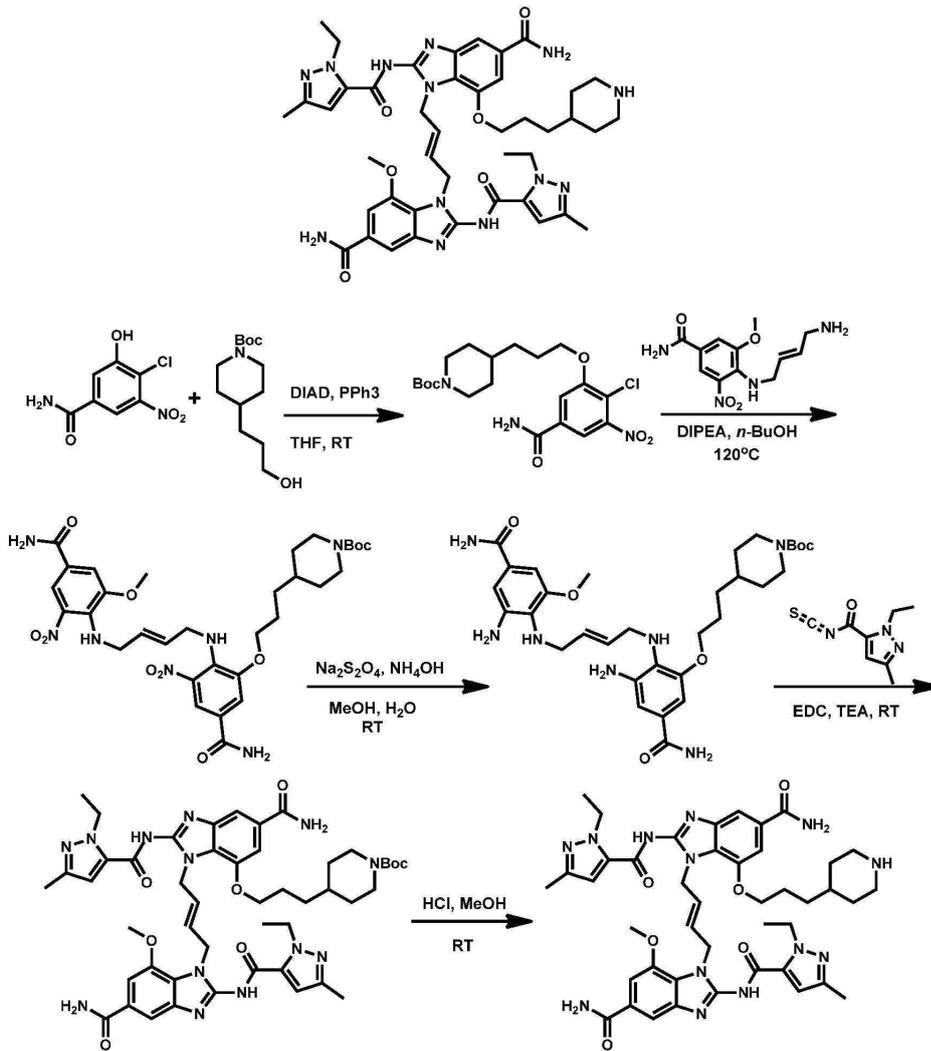
DMF (6 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (117 mg, 0.760 mmol), HATU (347 mg, 0.912 mmol) 및 DIEA (0.319 mL, 1.824 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 30분 후에, (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-7-(모르폴리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (140 mg, 0.304 mmol)를 첨가하고, 반응을 50°C에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 12 μmol, 3.9% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.98 (br. s., 2 H), 10.59 (br. s., 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 2 H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.24 - 7.39 (m, 3 H), 6.56 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 5.93 (d, J=16 Hz, 2 H), 5.38 - 5.50 (m, 2 H), 5.10 (br. s., 2 H), 4.79 (br. s., 2 H), 4.48 - 4.55 (m, 4 H), 3.69 - 3.85 (m, 4 H), 3.03 - 3.32 (m, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 1.21 - 1.40 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.328분, [M+H]<sup>+</sup> = 733.2

[1634]

실시예 36

[1635]

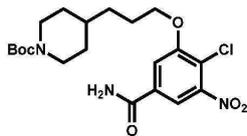
(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드로클로라이드



[1636]

[1637]

단계 1: tert-부틸 4-(3-(5-카르바모일-2-클로로-3-니트로페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트



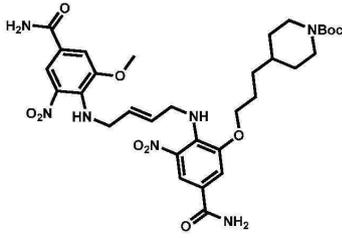
[1638]

[1639]

0°C에서 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤즈아미드 (1 g, 4.62 mmol), tert-부틸 4-(3-히드록시프로필) 피페리딘-1-카르복실레이트 (1.348 g, 5.54 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.059 g, 7.85 mmol)을 THF (20 mL) 중에서 혼합한 다음, 디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트 (1.545 ml, 7.85 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 다음, 황색 용액을 이어서 농축시키고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 황색 잔류물로 농축시켰다. 이 잔류물을 이스코 콤비플래쉬 (10%-50% (3:1 EtOAc/EtOH) / 헥산, 2% NH<sub>4</sub>OH 함유; 40 g 레디셉 칼럼)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 수집된 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체 (2.83 g, 61% 순도, 3.91 mmol, 85% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.29 (s, 1 H), 8.04 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.22 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 3.93 (d, J=10.90 Hz, 2 H), 2.68 (br. s., 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 1.67 (d, J=11.41 Hz, 2 H), 1.47 (br. s., 1 H), 1.34 - 1.42 (m, 11 H), 0.89 - 1.05 (m, 2 H); LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 1.25분, [M-100]<sup>+</sup> = 342.0.

[1640]

단계 2: tert-부틸 (E)-4-(3-(5-카르바모일-2-((4-((4-카르바모일-2-메톡시-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-3-니트로페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트



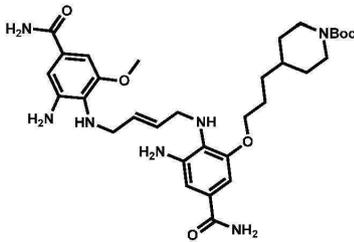
[1641]

[1642]

(E)-4-((4-아미노부트-2-엔-1-일)아미노)-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드, 트리플루오로아세트산 염 (1g, 2.54 mmol)을 n-부탄올 (10 mL) 중에 실온에서 현탁시킨 다음, DIPEA (2.66 ml, 15.22 mmol) 및 tert-부틸 4-(3-(5-카르바모일-2-클로로-3-니트로페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.021 g, 2.79 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 120°C에서 48시간 동안 유지한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 갈색 고체를 여과에 의해 수집하고, 이스코 콤비플래쉬 (20% - 80% (3:1 EtOAc/EtOH) / 헥산, 2% NH<sub>4</sub>OH 함유; 40 g 레디셉 칼럼)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 수집된 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물을 적색 고체 (204 mg, 12% 수율)로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 1.25분, [M-100]<sup>+</sup> = 586.2.

[1643]

단계 3: tert-부틸 (E)-4-(3-(3-아미노-2-((4-((2-아미노-4-카르바모일-6-메톡시페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-카르바모일페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트



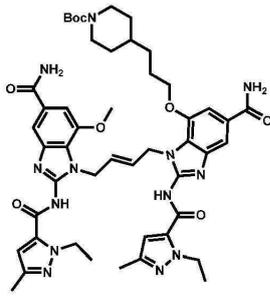
[1644]

[1645]

차아황산나트륨 (609 mg, 2.97 mmol)을 실온에서 H<sub>2</sub>O (5 mL) 중에 용해시킨 다음, 이 용액을 20 ml MeOH 중 tert-부틸 (E)-4-(3-(5-카르바모일-2-((4-((4-카르바모일-2-메톡시-6-니트로페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-3-니트로페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (204 mg, 0.297 mmol) 및 수산화암모늄 (0.799 mL, 5.95 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 유지한 다음, 혼합물을 여과하고, 여과물을 부분적으로 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 생성된 황색 수성 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)와 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시키고, 이스코 콤비플래쉬 (2%-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH 중 10% TEA; 40 g 레디셉 칼럼)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 수집된 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일 (77mg, 42% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ ppm 6.94 (t, J=2.15 Hz, 2 H), 6.89 (dd, J=4.56, 1.77 Hz, 2 H), 5.74 (d, J=4.56 Hz, 2 H), 4.05 (d, J=13.43 Hz, 2 H), 3.96 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.52 - 3.62 (m, 4 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 1.71 (d, J=11.91 Hz, 2 H), 1.35 - 1.52 (m, 12 H), 0.99 - 1.16 (m, 2 H). LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.64분, [M+H]<sup>+</sup> = 626.3.

[1646]

단계 4: tert-부틸 (E)-4-(3-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트

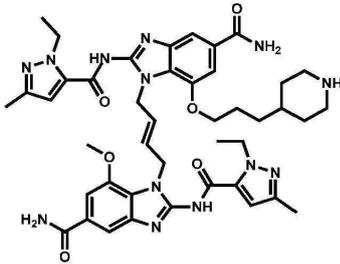


[1647]

[1648] tert-부틸 (E)-4-(3-(3-아미노-2-((4-((2-아미노-4-카르바모일-6-메톡시페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)아미노)-5-카르바모일페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (77 mg, 0.123 mmol)를 0℃에서 DMF (3 mL) 중에 용해시킨 다음, 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐 이소티오시아네이트 (0.308 ml, 0.123 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 유지한 다음, EDC (28.3 mg, 0.148 mmol) 및 TEA (0.043 ml, 0.308 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 황색 잔류물을 실리카 겔 (20%-50% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH 중 10% TEA; 40 g 레디캡 칼럼) 상에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 수집된 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (87 mg, 52% 수율)로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 1.11분, [M+H]<sup>+</sup> = 948.3.

[1649] 실시예 36

[1650] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드로클로라이드

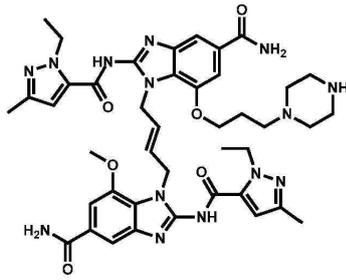


[1651]

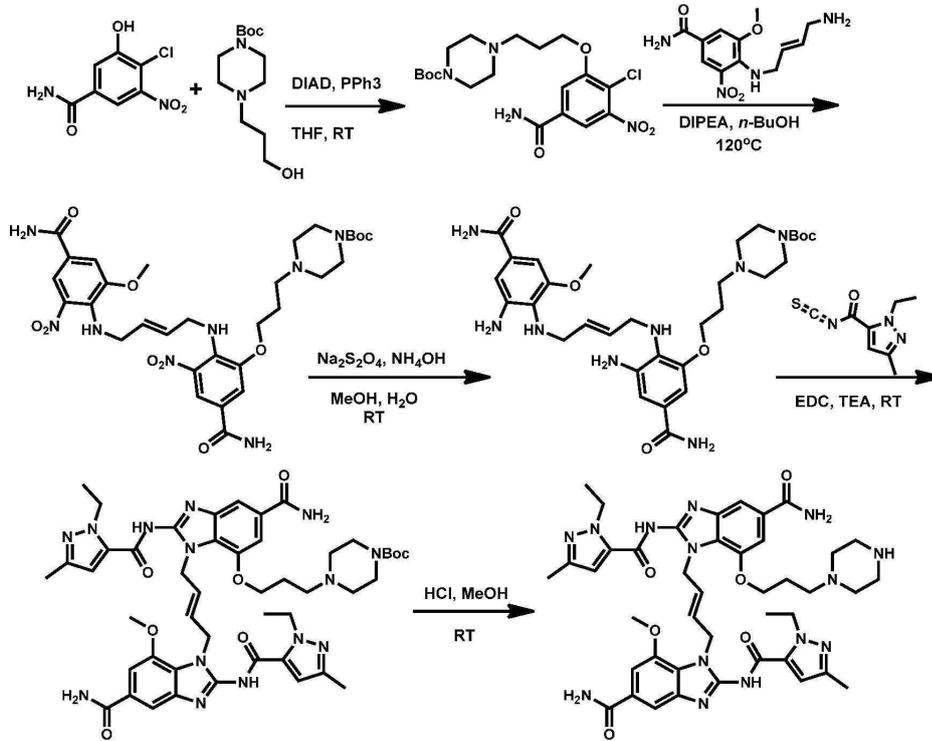
[1652] 단계 5: tert-부틸 (E)-4-(3-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (87 mg, 0.092 mmol)를 MeOH (40 ml) 중에 현탁시키고, HCl (1,4-디옥산 중 4N) (0.575 ml, 2.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 유지한 다음, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (엑스셀렉트 CSH C18 칼럼, 150 mm X 30 mm, i.d. 5 μm 충전 직경, 아세토니트릴을 함유하는 물 중 15% - 85% 10 mM 중탄산암모늄)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고 부분적으로 농축시키고 백색 침전물을 수집하여 표제 화합물을 백색 고체 (30 mg, 37% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.57 (s, 1 H), 7.63 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.85 (br. s., 2 H), 5.03 (br. s., 4 H), 4.54 - 4.73 (m, 4 H), 3.81 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.23 (d, J=12.93 Hz, 2 H), 2.72 - 2.85 (m, 2 H), 2.24 (d, J=12.17 Hz, 6 H), 1.74 (d, J=13.69 Hz, 2 H), 1.12 - 1.54 (m, 13 H). LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.72분, [M+H]<sup>+</sup> = 848.6.

[1653] 실시예 37

[1654] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



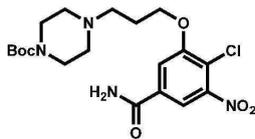
[1655]



[1656]

[1657]

단계 1: tert-부틸 4-(3-(5-카르바모일-2-클로로-3-니트로페녹시)프로필)피페라진-1-카르복실레이트



[1658]

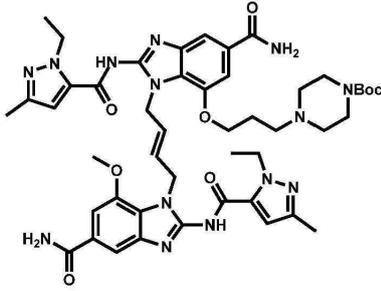
[1659]

트리페닐포스핀 (2.059 g, 7.85 mmol), tert-부틸 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (1.692 g, 6.93 mmol) 및 디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트 (1.587 g, 7.85 mmol)를 THF (20 mL) 중에서 0 °C에서 혼합한 다음, 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤즈아미드 (1 g, 4.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 16시간 동안 유지한 다음, 갈색 반응 용액을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수정)와 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 (20%-80% (3:1 EtOAc/EtOH) / 헥산, 2% NH<sub>4</sub>OH 함유; 330 g 레디캡 칼럼)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (970 mg, 47% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.30 (s, 1 H), 8.05 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.28 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.31 (br. s., 4 H), 2.48 (t, J=7.10 Hz, 2 H), 2.33 (t, J=4.94 Hz, 4 H), 1.96 (t, J=6.59 Hz, 2 H), 1.40 (s, 9 H). LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.69분, [M+H]<sup>+</sup> = 443.4.

[1660]

단계 2: tert-부틸 (E)-4-(3-(5-카르바모일-2-((4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)아미노)-3-니트로페녹시) 프로필)피페라진-1-카르복실레이트





[1667]

[1668]

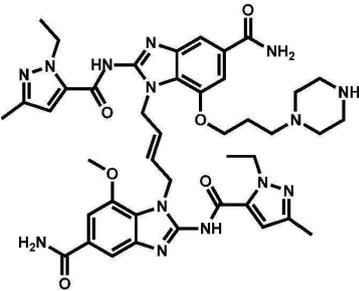
tert-부틸 (E)-4-(3-(3-아미노-5-카르바모일-2-((4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)아미노)페녹시)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (114 mg, 0.145 mmol)를 0°C에서 DMF (10mL) 중에 용해시킨 다음, 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐 이소티오시아네이트 (0.362 mL, 0.145 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 유지한 다음, TEA (0.050 ml, 0.362 mmol) 및 EDC (33.3 mg, 0.174 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 백색 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (103 mg, 75% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.82분, [M+H]<sup>+</sup> = 950.5.

[1669]

실시예 37

[1670]

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1671]

[1672]

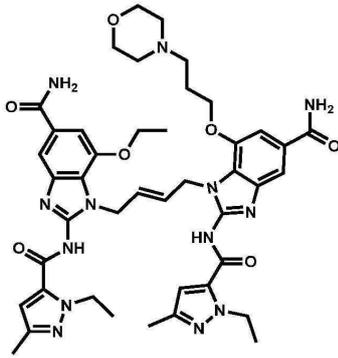
단계 5: tert-부틸 (E)-4-(3-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (103 mg, 0.109 mmol)를 MeOH (2 mL) 및 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 이어서 HCl (1,4-디옥산 중 4N) (0.271 mL, 1.085 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지하였다. 이어서, DMSO (2 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, HPLC (엑스셀렉트 CSH C18 칼럼, 150 mm X 30 mm, i.d. 5 um 충전 직경, 아세트니트릴을 함유하는 물 중 30% - 85% 10 mM 중탄산암모늄)에 의해 정제하였다. HPLC 후, 깨끗한 분획을 합하고 부분적으로 농축시켜 표제 화합물 (25 mg, 27% 수율)을 백색 침전물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.57 (d, J=16.48 Hz, 2 H), 7.14 - 7.30 (m, 2 H), 6.50 - 6.70 (m, 2 H), 5.81 (d, J=3.04 Hz, 2 H), 4.99 (br. s., 4 H) 4.50 - 4.69 (m, 4 H) 3.86 (t, J=5.70 Hz, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 2.81 (t, J=4.69 Hz, 4 H) 2.32 - 2.36 (m, 6 H) 2.20 (d, J=12.93 Hz, 6 H), 1.70 (br. s., 2 H), 1.25 - 1.45 (m, 6 H). LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.67분, [M+H]<sup>+</sup> = 849.8.

[1673]

실시예 38

[1674]

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-메톡시-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1675]

[1676]

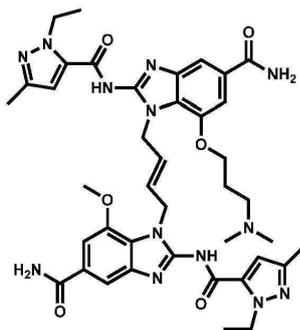
실시예 38를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 20에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: (E)-1-(4-((2-아미노-4-카르바모일-6-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)아미노)부트-2-엔-1-일)-7-에톡시-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (46 mg, 0.065 mmol)를 0°C에서 DMF (655 $\mu$ L) 중에 용해시킨 다음, 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐 이소티오시아네이트 (196  $\mu$ L, 0.079 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 0°C에서 15분 동안 유지한 다음, EDC (15.06 mg, 0.079 mmol) 및 TEA (22.81  $\mu$ L, 0.164 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 유지하였다. 16시간 후, 반응물을 농축시키고, 황색 잔류물을 HPLC (엑셀렉트 CSH C18 칼럼, 150 mm X 30 mm, i.d. 5  $\mu$ m 충전 직경, 아세토니트릴을 함유하는 물 중 15% - 55% 10 mM 중탄산암모늄)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (19.2 mg, 34% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7.62 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.78 (d, J=3.30 Hz, 2 H), 5.01 (d, J=2.79 Hz, 4 H), 4.63 (q, J=7.10 Hz, 4 H), 3.86 - 4.08 (m, 6 H), 3.69 - 3.81 (m, 2 H), 3.37 (br. s., 2 H), 3.16 - 3.23 (m, 2 H), 2.97 - 3.13 (m, 2 H), 2.23 (s, 6 H), 1.96 - 2.04 (m, 2 H), 1.39 (t, J=7.10 Hz, 6 H), 1.15 (t, J=6.97 Hz, 3 H). LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.76분, [M+H]<sup>+</sup> = 864.5.

[1677]

실시예 39

[1678]

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2히드로클로라이드



[1679]

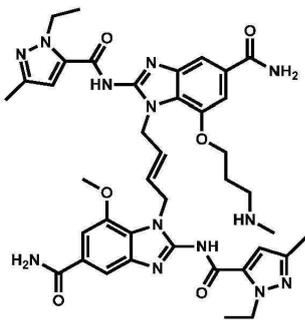
[1680]

DMF (2 mL) 중 (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드로클로라이드 (150 mg, 0.184 mmol)의 용액에 TEA (0.20 mL, 1.435 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (42.0 mg, 0.367 mmol)를 이 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 추가로 1 당량의 메탄술포닐 클로라이드 (21.0 mg, 0.183 mmol)를 이어서 첨가하고, 반응을 0°C에서 1시간 동안 계속하였다. 이어서, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127 mg, 0.918 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 디메틸 아민 1 ml (THF 중 2 M, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 튜브에서 80°C에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각되도록 하고, 조 물질을 질량 지정 HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 분석을 엑셀렉트 SCH C18 칼럼 상에서 수행하였다. 용매 조건: A= 암모니아를 사용하여

pH 10으로 조정된 H<sub>2</sub>O 중 10 mM 중탄산암모늄, B= MeCN B%: 15-55. 목적 MW 피크를 수집하고. 용매를 제거하고, 잔류물을 1 mL MeOH 중에 용해시켰다. 디옥산 중 4N HCl (1 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 고체를 에틸 에테르 (5mLx2)로 세척하여 표제 화합물 (76 mg, 0.082 mmol, 44.7% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz): δ (ppm) 12.89 (br s, 2H), 10.18-10.41 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.66 (d, J=10.0 Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 6.53 (d, J=2.8 Hz, 2H), 5.82 (dt, J=15.5, 5.3 Hz, 1H), 5.71 (dt, J=15.4, 5.6 Hz, 1H), 4.85-4.98 (m, 4H), 4.52 (quin, J=6.5 Hz, 4H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.66 (d, J=4.8 Hz, 6H), 2.11 (d, J=4.4 Hz, 6H), 1.85-2.03 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 6H); LCMS 방법 K: Rt = 0.67분, [M+H]<sup>+</sup> = 808.5

[1681] 실시예 40

[1682] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2히드로클로라이드

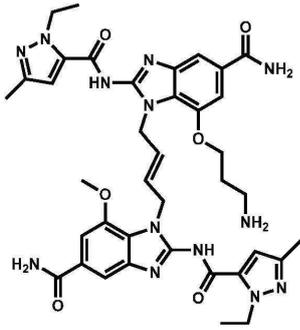


[1683]

[1684] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드로클로라이드 (100 mg, 0.122 mmol)의 용액에 TEA (0.102 mL, 0.734 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시켰다. 메탄술폰릴 클로라이드 (28.0 mg, 0.245 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 추가로 1 당량의 MsCl을 이어서 첨가하고, 반응을 0℃에서 2시간 동안 계속하였다. 이어서, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0.612 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 1 mL 메탄아민 (THF 중 2 M, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 튜브에서 80℃에서 2시간 동안 교반하고 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 여과하였다. 조 여과물을 질량 지정 HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 분석을 엑스셀렉트 SCH C18 칼럼 상에서 수행하였다. 용매 조건: A= 암모니아를 사용하여 pH 10으로 조정된 H<sub>2</sub>O 중 10 mM 중탄산암모늄, B = MeCN B%: 15-55. 목적 MW 피크를 수집하고 용매를 제거하였다. 물질을 MeOH 2 mL 중에 용해시키고, 디옥산 중 1mL 4N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 농축시켜 표제 화합물 (33 mg, 0.037 mmol, 30.2% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.90(br, s, 1 H), 8.79 (br. s., 2 H) 8.03 (br. s., 2 H) 7.66 (d, J=7.10 Hz, 2 H) 7.26 - 7.48 (m, 4 H) 6.52 (s, 2 H) 5.68 - 5.90 (m, 2 H) 4.92 (dd, J=17.24, 4.06 Hz, 4 H) 4.52 (q, J=6.76 Hz, 4 H) 4.09 (t, J=5.58 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 2.90 (d, J=5.58 Hz, 2 H) 2.46 (t, J=5.32 Hz, 3 H) 2.11 (s, 6 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 1.27 (t, J=6.97 Hz, 6 H); LCMS 방법 K: Rt = 0.66분, [M+H]<sup>+</sup> = 794.4.

[1685] 실시예 41

[1686] (E)-7-(3-아미노프로폭시)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2트리플루오로아세트산 염



[1687]

[1688]

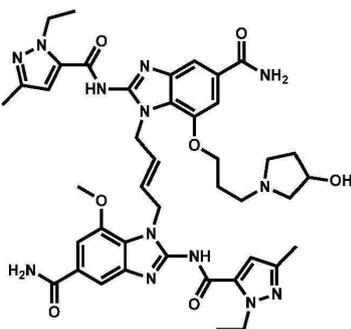
(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2히드로클로라이드의 용액 (100 mg, 0.117 mmol)에 TEA (0.049 mL, 0.351 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시켰다. 메탄술폰닐 클로라이드 (0.014 mL, 0.176 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가로 0.5 당량의 MsCl을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하고 이어서 추가로 0.5 당량의 MsCl을 첨가하고, 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81 mg, 0.586 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 MeOH 중 7M 암모니아 (0.167 mL, 1.171 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밀봉 튜브에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 여과하고, 조 여과물을 질량 지정 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.6 mg, 13.2%)을 수득하였다. HPLC 분석을 엑셀렉트 SCH C18 칼럼 상에서 수행하였다. 용매 조건: A=H<sub>2</sub>O (0.1% TFA), B= MeCN (0.1% TFA) B%: 15-55. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.86 (br. s., 1 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.76 (br. s., 2 H), 7.65 (dd, J=6.21, 0.89 Hz, 2 H), 7.40 (br. s., 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 6.51 (d, J=8.87 Hz, 2 H), 5.72 - 5.88 (m, 4 H), 4.91 (dd, J=9.50, 4.44 Hz, 4 H), 4.43 - 4.59 (m, 4 H), 4.10 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.83 - 2.97 (m, 2 H), 2.11 (d, J=5.07 Hz, 6 H), 1.90 (quin, J=6.40 Hz, 2 H), 1.26 (td, J=7.10, 4.82 Hz, 6 H); LCMS 방법 K: Rt = 0.65분, [M+H]<sup>+</sup> = 780.5

[1689]

실시예 42

[1690]

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1691]

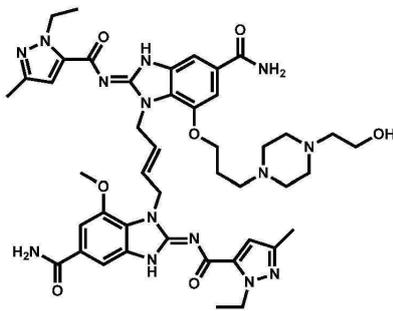
[1692]

DMF (2 mL) 중 (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2히드로클로라이드 (100 mg, 0.117 mmol)의 용액에 TEA (71.1 mg, 0.703 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시켰다. 메탄술폰닐 클로라이드 (26.8 mg, 0.234 mmol)를 이 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 추가로 1 당량의 MsCl (13.5mg)을 첨가하고, 0°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97 mg, 0.703 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 피롤리딘-3-올 (102mg, 1.17mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 튜브에서 80°C에서 1시간 동안 교반하고 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 반응 혼합물을 여과하였다. 조 여과물을 질량 지정 HPLC에 의해 정

제하여 표제 화합물 (56.6 mg, 0.063 mmol, 54.0% 수율)을 수득하였다. HPLC 분석을 엑스셀렉트 SCH C18 칼럼 상에서 수행하였다. 용매 조건: A= 암모니아를 사용하여 pH 10으로 조정된 H<sub>2</sub>O 중 10 mM 중탄산암모늄, B = MeCN B%: 15-55. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (br. s., 2 H) 7.92 - 8.06 (m, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H) 7.23 - 7.44 (m, 4 H) 6.46 - 6.61 (m, 2 H) 5.72 - 5.96 (m, 2 H) 4.91 (dd, J=13.05, 4.18 Hz, 4 H) 4.67 (br. s., 1 H) 4.52 (q, J=7.18 Hz, 4 H) 4.12 (br. s., 1 H) 3.97 (t, J=5.96 Hz, 2 H) 3.35 (br. s., 2 H) 2.54 - 2.65 (m, 1 H) 2.33 - 2.47 (m, 4 H) 2.26 (br. s., 2 H) 2.12 (d, J=8.36 Hz, 6 H) 1.81 - 1.96 (m, 1 H) 1.60 - 1.76 (m, 2 H) 1.46 (dd, J=8.24, 4.69 Hz, 1 H) 1.19 - 1.37 (m, 6 H); LCMS 방법 K: Rt = 0.72분, [M+H]<sup>+</sup> = 850.9

[1693] 실시예 43

[1694] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

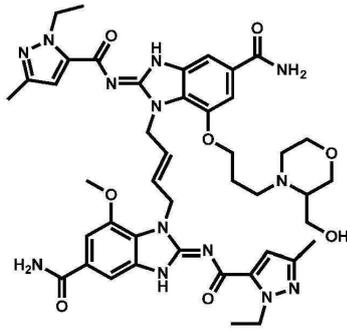


[1695]

[1696] DMF (2 mL) 중 (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드로클로라이드 (80 mg, 0.098 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.136 mL, 0.979 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 메탄술폰산 무수물 (51.1 mg, 0.294 mmol)을 이 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mg, 1.447 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 2-(피페라진-1-일)에탄-1-올 (127 mg, 0.979 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 튜브에서 80°C에서 1시간 동안 교반하고 50°C에서 밤새 교반한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 여과하였다. 조 여과물을 질량 지정 HPLC에 의해 정제하였다. 목적 MW 피크를 수집하였다. 용매를 제거하여 표제 화합물 (45.1 mg, 0.051 mmol, 51.6% 수율)을 수득하였다. HPLC 분석을 엑스셀렉트 SCH C18 칼럼 상에서 수행하였다. 용매 조건: A= 암모니아를 사용하여 pH 10으로 조정된 H<sub>2</sub>O 중 10 mM 중탄산암모늄, B= MeCN B%: 15-55. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (br. s., 2 H) 7.98 (br. s., 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 7.21 - 7.45 (m, 4 H) 6.47 - 6.65 (m, 2 H) 5.75 - 5.92 (m, 2 H) 4.85 - 5.01 (m, 4 H) 4.48 - 4.65 (m, 4 H) 4.34 (br. s., 1 H) 3.91 (t, J=5.96 Hz, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.44 (q, J=6.08 Hz, 2 H) 2.18 - 2.39 (m, 10 H) 2.14 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.57 - 1.70 (m, 2 H) 1.29 (q, J=7.10 Hz, 6 H); LCMS 방법 K: Rt = 0.66분, [M+H]<sup>+</sup> = 893.4

[1697] 실시예 44

[1698] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-(3-(히드록시메틸)모르폴리노)프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2트리플루오로아세트산 염



[1699]

[1700]

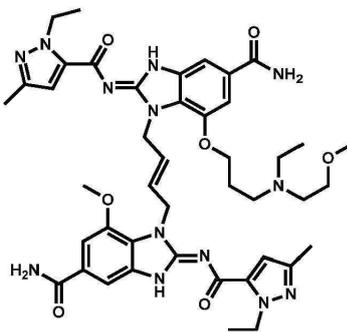
DMF (2 mL) 중  
 (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드로클로라이드 (100 mg, 0.122 mmol)의 용액에 TEA (0.20 mL, 1.435 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 메탄술폰닐 클로라이드 (28.0 mg, 0.245 mmol)를 이 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가로 1 당량의 MsCl을 첨가하고, 추가로 3시간 동안 0°C에서 교반을 계속하였다. 이어서, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0.612 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 모르폴린-3-일메탄올 (86 mg, 0.734 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 튜브에서 50°C에서 밤새 교반하고 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 여과하였다. 조 여과물을 질량 지정 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (13.1 mg, 9.66%)을 수득하였다. HPLC 분석을 엑셀렉트 SCH C18 칼럼 상에서 수행하였다. 용매 조건: A=H<sub>2</sub>O (0.1% TFA), B= MeCN (0.1% TFA) B%: 15-55. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.49 - 13.47 (m, 1 H) 9.64 (br. s., 1 H) 7.99 (d, J=9.89 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=7.60 Hz, 2 H) 7.40 (br. s., 2 H) 7.31 (d, J=8.11 Hz, 2 H) 6.54 (d, J=1.77 Hz, 2 H) 5.70 - 5.85 (m, 2 H) 4.80 - 5.01 (m, 6 H) 4.54 (dd, J=6.72, 3.68 Hz, 4 H) 3.84 - 4.13 (m, 5 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 3.54 - 3.66 (m, 2 H) 3.43 (d, J=11.91 Hz, 2 H) 2.91 - 3.32 (m, 5 H) 2.12 (d, J=4.82 Hz, 6 H) 1.89 (br. s., 2 H) 1.21 - 1.33 (m, 6 H); LCMS 방법 K: Rt = 0.72분, [M+H]<sup>+</sup> = 880.5.

[1701]

실시예 45

[1702]

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-(3-(에틸(2-메톡시에틸)아미노)프로폭시)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1703]

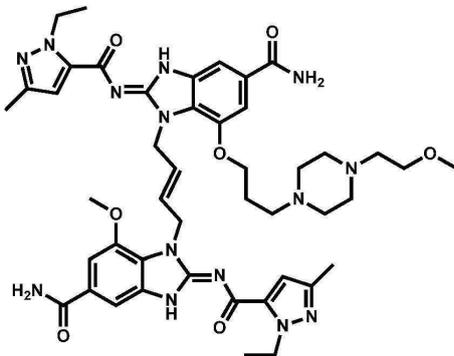
[1704]

DMF (2 mL) 중  
 (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드로클로라이드 (100 mg, 0.122 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.171 mL, 1.224 mmol)를 첨가하였다. 메탄술폰산 무수물 (42.6 mg, 0.245 mmol)을 이 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가로 1 당량의 메탄술폰산 무수물을 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반을 계속하였다. 이어서, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (169 mg, 1.224 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 N-에틸-2-메톡시에탄-1-아민 (126 mg, 1.224 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 튜브에서 80°C에서 2시간 동안 교반하고 이어

서 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 여과하였다. 조 여과물을 질량 지정 HPLC에 의해 정제하였다 (2 주입). 목적 MW 피크를 수집하고 용매를 제거하여 표제 화합물 (21.1 mg, 0.024 mmol, 19.52% 수율)을 수득하였다. HPLC 분석을 엑셀렉트 SCH C18 칼럼 상에서 수행하였다. 용매 조건: A= 암모니아를 사용하여 pH 10으로 조정된 H<sub>2</sub>O 중 10 mM 중탄산암모늄, B= MeCN B%: 15-55. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.81 (br. s., 2 H) 7.98 (br. s., 2 H) 7.59 - 7.71 (m, 2 H) 7.24 - 7.42 (m, 4 H) 6.46 - 6.61 (m, 2 H) 5.75 - 5.94 (m, 2 H) 4.92 (dd, J=16.73, 4.06 Hz, 4 H) 4.47 - 4.62 (m, 4 H) 3.96 (t, J=5.83 Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.24 (t, J=6.08 Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 2.41 (t, J=5.96 Hz, 4 H) 2.34 (q, J=7.10 Hz, 2 H) 2.12 (d, J=10.39 Hz, 6 H) 1.55 - 1.66 (m, 2 H) 1.29 (q, J=7.10 Hz, 6 H) 0.82 (t, J=6.97 Hz, 3 H); LCMS 방법 K: Rt = 0.69분, [M+H]<sup>+</sup> = 866.4.

[1705] 실시예 46

[1706] (E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 3 트리플루오로아세트산 염



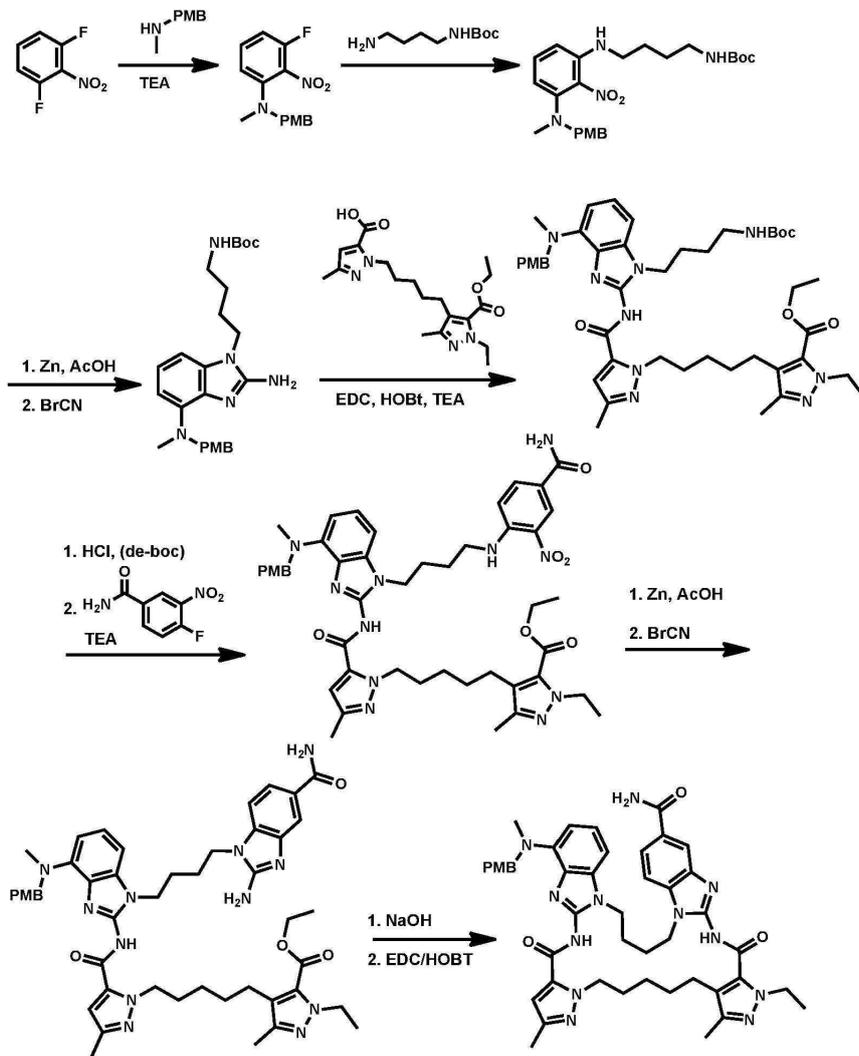
[1707]

[1708] DMF (2 mL) 중

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 히드록로라이드 (100 mg, 0.122 mmol)의 용액에 TEA (0.171 mL, 1.224 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시켰다. 메탄술폰산 무수물 (42.6 mg, 0.245 mmol)을 이 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가로 1 당량의 MsCl을 첨가하고, 2시간 동안 0°C에서 교반을 계속하였다. 이어서, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0.612 mmol)을 첨가하고, 이어서 1-(2-메톡시에틸)피페라진 (176 mg, 1.224 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 밀봉 튜브에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 여과하였다. 조 여과물을 질량 지정 HPLC에 의해 정제하였다. 목적 MW 피크를 수집하고 용매를 제거하여 표제 화합물 (39.6 mg, 0.032 mmol, 25.9% 수율)을 수득하였다. HPLC 분석을 엑셀렉트 SCH C18 칼럼 상에서 수행하였다. 용매 조건: A=H<sub>2</sub>O (0.1% TFA), B= MeCN (0.1% TFA) B%: 15-55. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.90 (br, s, 2 H) 8.00 (d, J=9.89 Hz, 2 H) 7.66 (s, 2 H) 7.40 (d, J=4.06 Hz, 2 H) 7.22 - 7.35 (m, 2 H) 6.53 (d, J=4.06 Hz, 2 H) 5.70 - 5.89 (m, 2 H) 4.91 (dd, J=9.63, 4.56 Hz, 4 H) 4.53 (dd, J=7.10, 3.55 Hz, 6 H) 3.94 - 4.04 (m, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.60 (d, J=4.06 Hz, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 3.09 - 3.25 (m, 5 H) 2.86 (br. s., 4 H) 2.12 (d, J=5.07 Hz, 6 H) 1.74 - 1.88 (m, 2 H) 1.28 (td, J=7.10, 3.30 Hz, 6 H); LCMS 방법 K: Rt = 0.66분, [M+H]<sup>+</sup> = 907.4

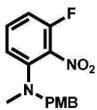
[1709] 실시예 47

[1710] 8-에틸-23-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3-카르복스아미드



[1711]

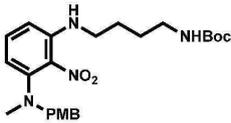
[1712] 단계 1: 3-플루오로-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸-2-니트로아닐린



[1713]

[1714]  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) 중 1-(4-메톡시페닐)-N-메틸메탄아민 (5.23 g, 34.6 mmol)의 용액을  $\text{CHCl}_3$  (250 mL) 중 1,3-디플루오로-2-니트로벤젠 (5.5 g, 34.6 mmol) 및 TEA (5.78 mL, 41.5 mmol)의 교반 용액에  $\text{N}_2$  하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음,  $50^\circ\text{C}$ 로 밤새 가열하였다. 포화  $\text{NaHCO}_3$ 을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하고 합한 추출물 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-12% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.5 g, 29.3 mmol, 85% 수율)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 7.29 - 7.34 (m, 1H) 7.20 (d, J = 8.28 Hz, 2H) 6.86 - 6.93 (m, 3H) 6.78 (t, J = 8.78 Hz, 1H) 4.29 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 2.80 (s, 3H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.28,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 120.5

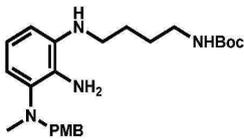
[1715] 단계 2: tert-부틸 (4-((3-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-2-니트로페닐)아미노)-부틸)카르바메이트



[1716]

[1717] N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (60 mL) 중 3-플루오로-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸-2-니트로아닐린 (8.5 g, 29.3 mmol)의 용액에 실온에서 tert-부틸 (4-아미노부틸)카르바메이트 (8.27 g, 43.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하고; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.09 g, 58.6 mmol)을 이어서 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (200mL)로 희석하고, 물 (300 mL), 5% LiCl, 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (10.68 g, 23.29 mmol, 80% 수율)을 적색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.09 - 7.28 (m, 3 H) 6.87 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 6.40 (br. s., 1 H) 6.29 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 4.57 (br. s., 1 H) 4.32 (br. s., 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.11 -3.30 (m, 4 H) 2.77 (br. s., 3 H) 1.67 - 1.79 (m, 2 H) 1.55 - 1.67 (m, 2 H) 1.47 (s, 9 H). LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.37, [M+H]<sup>+</sup> = 459.2.

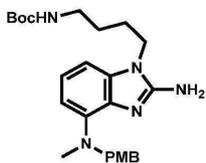
[1718] 단계 3: tert-부틸 (4-((2-아미노-3-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)페닐)아미노)부틸)카르바메이트



[1719]

[1720] 아연 (4.66 g, 71.3 mmol)을 아세트산 (200 mL) 중 tert-부틸 (4-((3-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-2-니트로페닐)아미노)부틸)카르바메이트 (10.9 g, 23.77 mmol)의 교반 용액에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 아연의 또 다른 부분 (4.66 g, 71.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (200 mL) 중에 녹이고, 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (9.95 g, 23.22 mmol, 98% 수율)을 갈색 발포체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.24 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 6.85 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 6.66 - 6.73 (m, 1 H) 6.57 - 6.63 (m, 1 H) 6.47 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.13 (dt, J=13.30, 6.65 Hz, 4 H) 2.53 (s, 3 H) 1.58 - 1.76 (m, 4 H) 1.45 (s, 9 H). LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.00, [M+H]<sup>+</sup> = 429.2

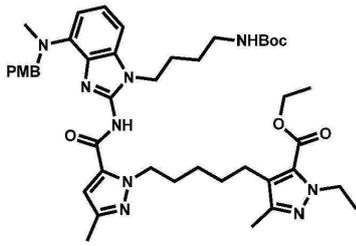
[1721] 단계 4: tert-부틸 (4-(2-아미노-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)카르바메이트, 히드로브로마이드



[1722]

[1723] tert-부틸(4-((2-아미노-3-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)페닐)아미노)부틸)카르바메이트 (9.95 g, 23.22 mmol)를 메탄올 (80 mL) 중에 용해시키고, 시아노젠 브로마이드 (4.64 mL, 23.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 진공 하에 원래 부피의 ~1/4로 농축시키고 MeCN (50 mL) 및 톨루엔 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 진공 하에 16시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (12.54 g, 정량적 수율)을 암갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.04, [M+H]<sup>+</sup> = 454.2.

[1724] 단계 5: 에틸4-(5-(5-((1-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트



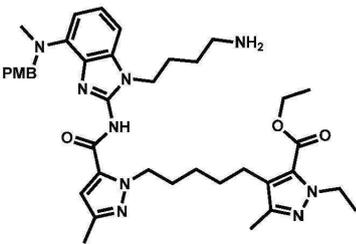
[1725]

[1726]

NMP (25 mL) 중 1-(5-(5-(에톡시카르보닐)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (1g, 2.66 mmol), tert-부틸 (4-(2-아미노-4-((4-메톡시-벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)카르바메이트, 히드록시브로마이드 (1.704 g, 3.19 mmol), TEA (1.111 mL, 7.97 mmol), EDC (0.662 g, 3.45 mmol) 및 HOBt (0.610 g, 3.98 mmol)의 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 5% LiCl, 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-45% EtOAc)에 의해 정제하여 에틸 표제 화합물 (1.3 g, 1.601 mmol, 60.3% 수율)을 분홍색 고체로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 E): Rt = 1.56, [M+H]<sup>+</sup> = 812.6.

[1727]

단계 6: 에틸 4-(5-(5-((1-(4-아미노부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트, 2히드로클로라이드



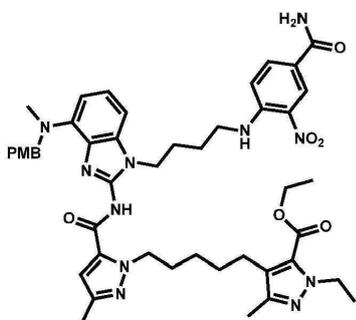
[1728]

[1729]

4N HCl (2.232 mL, 8.93 mmol)을 메탄올 (15 mL) 중 에틸 4-(5-(5-((1-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (1.45 g, 1.786 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공 하에 원래 부피의 ~1/5로 농축시키고, MeCN (10 mL) 및 톨루엔 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.45 g, 1.792 mmol, 100% 수율)을 오렌지색-적색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 정량적 수율을 가정하였다. LCMS (LCMS 방법 E): Rt = 1.19, [M+H]<sup>+</sup> = 712.6

[1730]

단계 7: 에틸 4-(5-(5-((1-(4-((4-카르바모일-2-니트로페닐)아미노)부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트.



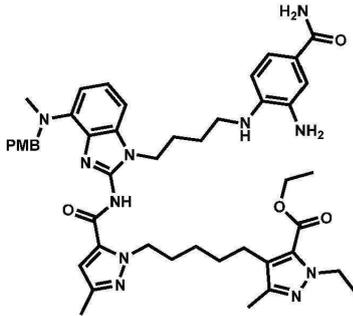
[1731]

[1732]

DMSO (1 mL) 중 에틸 4-(5-(5-((1-(4-아미노부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트, 2히드로클로라이드 (100 mg, 0.124 mmol)의 용액에 TEA (0.086 mL, 0.618 mmol)를 첨가하고 이어서 4-플루오로-3-니트로벤즈아미드 (22.76 mg, 0.124 mmol)를 첨가하고 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 3

회 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (EtOH/EtOAc 0-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (74 mg, 0.084 mmol, 68.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.69 (s, 1 H) 7.91 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 3 H) 7.09 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 6.82 - 6.92 (m, 3 H) 6.66 (s, 1 H) 4.65 (t, J=6.53 Hz, 2 H) 4.20 - 4.43 (m, 8 H) 3.76 (s, 3 H) 3.48 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 2.59 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.03 - 2.08 (m, 2 H) 1.72 - 1.90 (m, 4 H) 1.41 - 1.55 (m, 2 H) 1.22 - 1.35 (m, 9 H). LCMS (LCMS 방법 E): Rt = 1.41, [M+H]<sup>+</sup> = 877.5

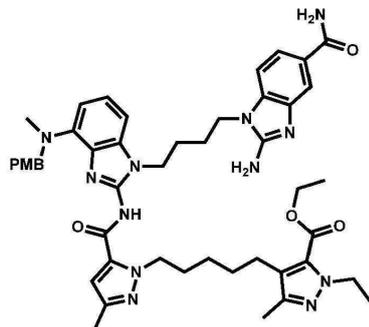
[1733] 단계 8: 에틸 4-(5-(5-((1-(4-((2-아미노-4-카르바모일페닐)아미노)부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[1734]

[1735] 아연 (0.240 g, 3.66 mmol)을 아세트산 (10 mL) 중 에틸 4-(5-(5-((1-(4-((4-카르바모일-2-니트로페닐)아미노)부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (1.07 g, 1.221 mmol)의 교반 용액에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 아연의 또 다른 부분 (0.240 g, 3.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하고, 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL) 중에 녹이고, 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.16 g, 1.234 mmol)을 갈색 발포체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 정량적 수율을 가정하였다. LCMS (LCMS 방법 E): Rt = 1.29, [M+H]<sup>+</sup> = 847.6

[1736] 단계 9: 에틸 4-(5-(5-((1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트

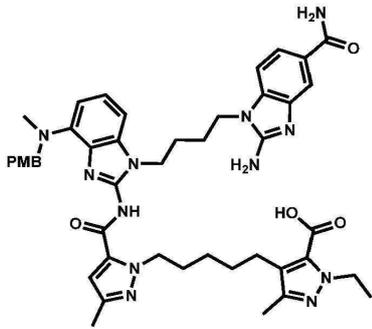


[1737]

[1738] 에틸-4-(5-(5-((1-(4-((2-아미노-4-카르바모일페닐)아미노)부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (1.03 g, 1.217 mmol)를 메탄올 (5 mL) 중에 용해시키고, 시아노젠 브로마이드 (0.243 mL, 1.217 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 10% MeOH (100 mL) 중에 녹이고, 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM 0-10% 중 2M NH<sub>3</sub>)에 의해 정제하여 표제 화합물 (870 mg, 0.999 mmol, 82% 수율)을 담자주색 발포체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ ppm

7.75 (s, 1 H) 7.55 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.18 - 7.29 (m, 3 H) 7.15 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 6.81 - 6.93 (m, 3 H) 6.65 (s, 1 H) 4.62 (t, J=6.65 Hz, 2 H) 4.19 - 4.41 (m, 8 H) 4.03 - 4.13 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.37 (s, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.58 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.77 - 2.00 (m, 6 H) 1.42 - 1.54 (m, 2 H) 1.27 (t, J=7.03 Hz, 9 H). LCMS (LCMS 방법 E): Rt = 1.20, [M+H]<sup>+</sup> = 872.5

[1739] 단계 10: 4-(5-(5-((1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산

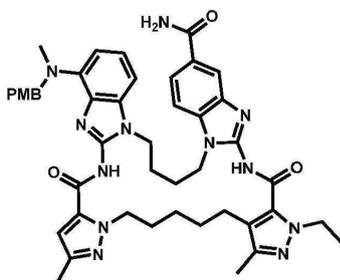


[1740]

[1741] 메탄올 (8 mL) 중 에틸 4-(5-(5-((1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (870 mg, 0.999 mmol)의 현탁액에 NaOH (4.99 mL, 4.99 mmol)를 첨가하고 생성된 투명한 균질 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올 (8 mL)을 첨가하고, 이어서 1 M HCl (5 mL)의 적가하였다. 혼합물을 농축시켜 대부분의 메탄올을 제거하고, 물을 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 공기 건조하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (782 mg, 0.928 mmol, 93% 수율)을 담분홍색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.83 (br. s., 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.53 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.01 - 7.22 (m, 7 H) 6.84 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 6.67 (br. s., 1 H) 4.42 (br. s., 2 H) 4.34 (q, J=7.09 Hz, 2 H) 4.12 (br. s., 2 H) 3.97 - 4.06 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.52 - 2.56 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 1.81 (br. s., 2 H) 1.70 (d, J=6.36 Hz, 4 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.14 - 1.27 (m, 6 H). LCMS (LCMS 방법 E): Rt = 1.02, [M+H]<sup>+</sup> = 843.5

[1742] 실시예 47

[1743] 8-에틸-23-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3-카르복스아미드

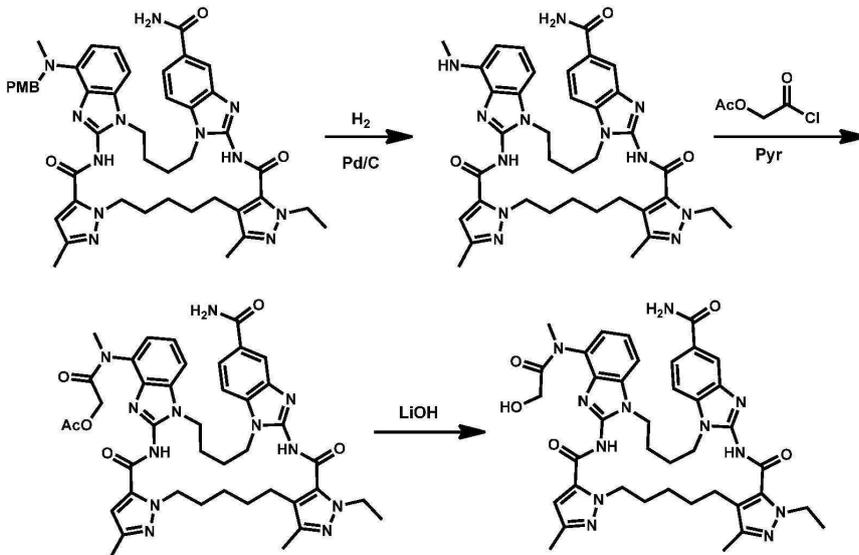


[1744]

[1745] DMF (5 mL) 중 4-(5-(5-((1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (200 mg, 0.237 mmol)의 용액을 천천히 (8시간) 시린지 펌프에 의해 DMF (5 mL) 중 1H벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 (64.1 mg, 0.475 mmol), DMAP (2.90 mg, 0.024 mmol) 및 EDC (68.2 mg, 0.356 mmol)의 혼합물에 60°C에서 질소 하에 첨가하였다. 반응물을 진공 하에 추가로 24시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물

을 DCM 중 10% MeOH 중에 용해시켰다. 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 첨가하고, 혼합물을 DCM 중 10% MeOH로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM 0-10% 중 2M NH<sub>3</sub>)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 0.048 mmol, 20.44% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.88 (s, 2 H) 8.02 (d, J=1.47 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.49 - 7.65 (m, 1 H) 7.38 (br. s., 1 H) 7.20 (br. s., 3 H) 6.85 (br. s., 3 H) 6.50 - 6.64 (m, 1 H) 4.54 - 5.18 (m, 3 H) 4.48 (d, J=7.09 Hz, 2 H) 4.20 (br. s., 5 H) 3.71 (s, 3 H) 2.72 - 2.91 (m, 5 H) 2.18 (br. s., 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.77 - 1.97 (m, 6 H) 1.49 (br. s., 2 H) 1.30 (t, J=7.09 Hz, 5 H). LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.18, [M+H]<sup>+</sup> = 825.8.

[1746] 실시예 48 - 50



[1747]

[1748] 실시예 48

[1749] 8-에틸-10,18-디메틸-23-(메틸아미노)-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31테트라데카-히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3-카르복스아미드

[1750]

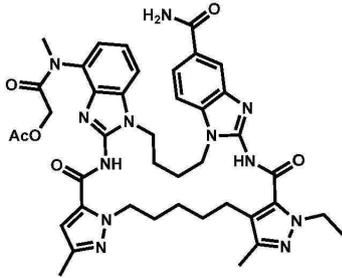
[1751] Pd-C (0.258 g, 0.242 mmol)를 MeOH (20 mL) 및 DCM (20 mL) 중 8-에틸-23-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조-[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]-펜타아자시클로헥시코신-3-카르복스아미드 (2.0 g, 2.424 mmol)의 용액에 첨가하였다. 플라스크를 질소에 이어서 수소로 퍼징하고, 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 교반하였다. 8시간 후, Pd/C를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였으며, 이를 MeOH로 세척하여 표제 화합물 (1.25g, 1.773 mmol, 73.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.86 (br. s., 1 H) 12.53 (br. s., 1 H) 8.02 (br. s., 1 H) 7.99 (br. s., 1 H) 7.81 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.13 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=7.82

Hz, 1 H) 6.72 (d, J=4.16 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 6.41 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 4.75 (br. s., 2 H) 4.48 (d, J=6.85 Hz, 2H) 4.22 (br. s., 4 H) 2.82 (d, J=3.91 Hz, 5 H)

[1752] 2.16 (br. s., 3 H) 2.09 (br. s., 3 H) 1.90 (br. s., 4 H) 1.81 (br. s., 2 H) 1.49 (br. s., 2 H) 1.38 (br. s., 2 H) 1.30 (t, J=6.85 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.01, [M+H]<sup>+</sup> = 705.5

[1753] 실시예 49

[1754] 2-((3-카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-23-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸 아세테이트



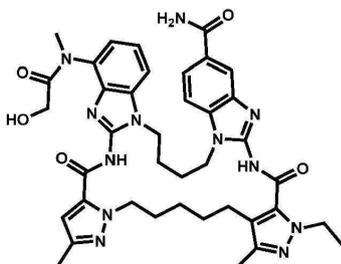
[1755]

[1756] 2-클로로-2-옥소에틸 아세테이트 (0.069 mL, 0.638 mmol)를 실온에서 피리딘 중 8-에틸-10,18-디메틸-23-(메틸아미노)-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3-카르복스아미드 (300 mg, 0.426 mmol)의 현탁액 (5 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 10% MeOH (100 mL) 중에 녹이고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM 0-10% 중 2M NH<sub>3</sub>)에 의해 정제하여 표제 화합물 (198 mg, 0.246 mmol, 57.8% 수율)을 담분홍색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.97 (s, 1 H) 7.86 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 7.38 - 7.53 (m, 2 H) 7.34 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 6.60 - 6.75 (m, 1 H) 4.76 (br. s., 2H) 4.48 - 4.60 (m, 3 H) 4.31 (br. s., 5 H) 3.54 (br. s., 1 H) 3.36 (s, 2 H) 2.89 (br. s., 2 H) 2.26 (br. s., 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.04 (br. s., 6 H) 1.96 (s, 1 H) 1.88 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 1.60 (br. s., 2

[1757] H) 1.33 - 1.49 (m, 5 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.94, [M+H]<sup>+</sup> = 805.6

[1758] 실시예 50

[1759] 8-에틸-23-(2-히드록시-N-메틸아세트아미도)-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3-카르복스아미드



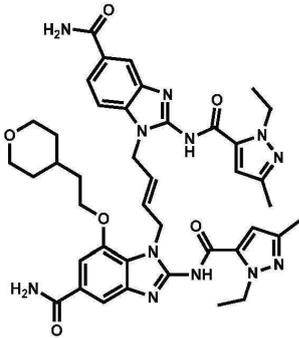
[1760]

[1761] MeOH (4 mL) 중 2-((3-카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-23-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸 아세테이트 (132 mg, 0.164 mmol)의 용액에 수산화리튬 (1.640 mL, 1.640 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 1M HCl 1.64 mL를 현탁액에 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 대부분의 MeOH을 진공 하에 제거하고, 물을 첨가

하고, 고체를 여과에 의해 단리시키고, 물로 세척하고, 공기 건조하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (119 mg, 0.156 mmol, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.87 (s, 2 H) 7.93 - 8.06 (m, 2 H) 7.83 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.50 - 7.71 (m, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.25 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 6.56 (br. s., 1 H) 4.54 - 4.88 (m, 3 H) 4.49 (q, J=7.01 Hz, 2 H) 4.24 (br. s., 5 H) 3.49 - 3.88 (m, 2 H) 3.22 (br. s., 2 H) 2.82 (br. s., 2 H) 2.16 (br. s., 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.69 - 2.02 (m, 6 H) 1.50 (br. s., 2 H) 1.31 (t, J=7.09 Hz, 5 H); LCMS 방법 D: Rt = 0.88분, [M+H]<sup>+</sup> = 763.6.

[1762] 실시예 51

[1763] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에톡시)-1H-엔조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

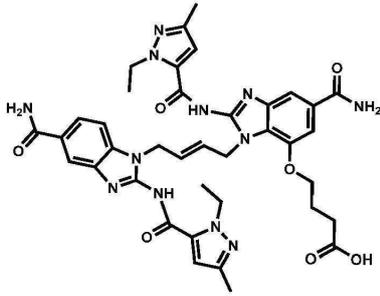


[1764]

[1765] 실시예 51을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 14에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 4-(2-브로모에틸)테트라히드로-2H-피란 (12.54 mg, 0.065 mmol), (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-히드록시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (45 mg, 0.065 mmol) 및 탄산 칼륨의 혼합물 (22.44 mg, 0.162 mmol)을 DMSO (650 μl) 및 NMP (650 μl) 중에서 85°C에서 3시간 동안 가열하고 냉각시켰다. 잔류물을 산성 역상 크로마토그래피 (MeCN 중 0.1% TFA 내지 물 중 0.1% TFA 중 5%에서 50%; 50x30mm 페노메덱스 이클립스, 5 μM C18 칼럼, 20분 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 EtOAc와 수성 포화 중탄산나트륨 사이에 분배하고, 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (8mg, 15.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz): δ (ppm) 12.83 (br s, 2 H), 7.97-8.00 (m, 1 H), 7.93 (br s, 2 H), 7.69 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.33 (br d, J=11.4 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.96-6.02 (m, 1 H), 5.70-5.79 (m, 1 H), 4.93 (br d, J=5.0 Hz, 2 H), 4.82 (br d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.49-4.58 (m, 4 H), 3.96 (br t, J=6.7 Hz, 2 H), 3.75 (br dd, J=11.2, 2.9 Hz, 2 H), 3.16-3.23 (m, 2 H), 2.12 (d, J=12.7 Hz, 6 H), 1.50-1.53 (m, 1 H), 1.45-1.49 (m, 2 H), 1.43 (br d, J=11.9 Hz, 2 H), 1.28 (m, 6 H), 1.08 (br dd, J=12.0, 3.6 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 방법 K): Rt = 0.90분, [M+H]<sup>+</sup> = 805.5.

[1766] 실시예 52

[1767] (E)-4-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)부탄산



[1768]

[1769]

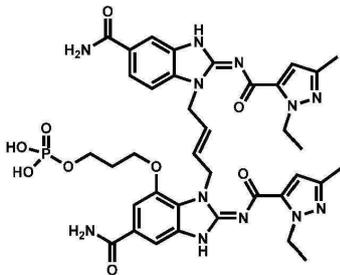
실시예 52를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 14 및 16의 조합에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 메틸 (E)-4-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)부타노에이트 (40 mg, 0.050 mmol)를 MeOH 및 THF (각각 1mL) 중에 용해시키고, 수산화나트륨 (101  $\mu$ l, 0.505 mmol, 5N)을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc와 10% 수성 황산수소칼륨 사이에 분배하였다. 생성된 점착성 겔 혼합물을 거의 건조 증발시키고, 잔류물을 수성 수산화나트륨 (5N)과 함께 2mL MeOH 중에 용해시켰다. 잔류물을 염기성 역상 크로마토그래피 (물 내지 MeCN 중 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  중 10%에서 55%; 50x30mm 페노메넥스 제미니, 5  $\mu$ M C18 110A 칼럼, 10분 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 생성물을 진공 하에 농축에 의해 단리시킨 다음, 고진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.45 - 8.76 (m, 1 H), 7.85 - 8.12 (m, 1 H), 7.49 - 7.78 (m, 2 H), 6.92 - 7.30 (m, 2 H), 6.31 - 6.58 (m, 2 H), 5.83 - 6.02 (m, 1 H), 5.56 - 5.75 (m, 1 H), 4.45 - 4.66 (m, 5 H), 3.91 - 4.16 (m, 4 H), 3.6 (q, J= 6.3 Hz, 4 H), 2.31 (m, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 1.29 (q, J= 6.1 Hz, 4 H), 1.13 (t, J= 6.1 Hz, 6 H); LCMS 방법 K: Rt = 0.75분,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 779.4$ .

[1770]

실시예 53

[1771]

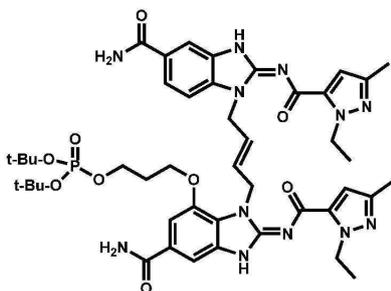
3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트, 2히드로클로라이드



[1772]

[1773]

단계 1: 디-tert-부틸 (3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필) 포스페이트

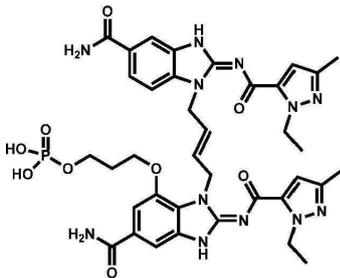


[1774]

[1775] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]-이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시-프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (100 mg, 0.133 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 현탁시키고, MeCN 중 2H-테트라졸 (1.480 mL, 0.666 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 회전증발기로 농축시켜 MeCN을 제거하였다. 반응 혼합물을 빙수조에서 냉각시킨 다음, DMF (1 mL) 중 디-tert-부틸 디이소프로필포스포라미다이트 (148 mg, 0.533 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 실온으로 천천히 가온하고, 밤새 16시간 동안 놓아 두고, 빙수조로 냉각시키고, 추가의 MeCN 중 2당량의 2H-테트라졸 및 2당량의 디-tert-부틸 디이소프로필포스포라미다이트를 첨가하고 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 MeCN 중 2당량의 2H-테트라졸 및 2당량의 디-tert-부틸 디이소프로필포스포라미다이트를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 빙수조에서 냉각시키고, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.272 mL, 2.66 mmol, 30%)를 첨가하고, 교반을 30분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> 및 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>의 혼합물 (1:1, 2M, 1 ml)을 함유하는 물 (50 ml)에 부었다. 점착성 페이스트를 여과하고, 물로 세척하고, 2일 동안 필터 상에서 건조시켰다. 잔류물을 THF 중에 용해시키고, 3:1 CHCl<sub>3</sub>:EtOH을 사용하여 여과물로부터의 추출물을 합하고, 유기부를 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 (12g 칼럼) 상에 건조 로딩하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 5분 동안 DCM 중 1-10% MeOH (+1% NH<sub>4</sub>OH)에 이어서 15분 동안 10%를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (23 mg, 0.024 mmol, 18.31% 수율)로서 수득하였다. 화합물을 후속 단계에 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS (LCMS 방법 1): Rt = 1.03분, [M+H]<sup>+</sup> = 943.3

[1776] 실시예 53

[1777] 3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 디히드로젠 포스페이트, 2히드로클로라이드

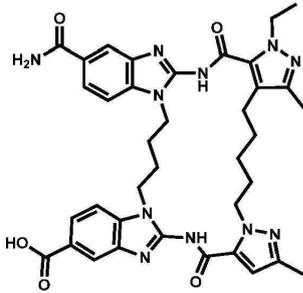


[1778]

[1779] 디-tert-부틸 3-(((Z)-6-카르바모일-3-((E)-4-((Z)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)프로필 포스페이트 (22 mg, 0.023 mmol)를 디옥산 (1 mL) 중에 현탁시키고, CPME 중 HCl 3M (0.156 mL, 0.467 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 2시간 후에, 디에틸 에테르 (50 ml)를 첨가한 후, 침전물을 N<sub>2</sub> 하에 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공 오븐에서 40°C에서 2시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (18 mg, 0.020 mmol, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.83 (br s, 2H), 7.92-8.05 (m, 4H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30-7.39 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.02 (dt, J = 15.4, 5.5 Hz, 1H), 5.62-5.77 (m, 1H), 4.95 (br d, J = 4.8 Hz, 3H), 4.83 (br d, J = 5.4 Hz, 3H), 4.44-4.59 (m, 9H), 4.15 (br t, J = 6.1 Hz, 5H), 3.94-3.99 (m, 4H), 2.11 (s, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (quin, J = 6.0 Hz, 3H), 1.25 (q, J = 7.3 Hz, 8H); LCMS (LCMS 방법 1): Rt = 0.64분, [M+H]<sup>+</sup> = 831.2.

[1780] 실시예 54

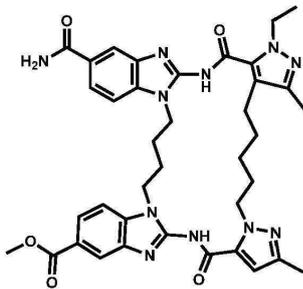
[1781] 3-카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-24-카르복실산



[1782]

[1783]

단계 1: 메틸 3-카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조-[4,5]이미다조[1,2a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-24-카르복실레이트



[1784]

[1785]

실시예 55를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 13에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 두 단계가 제공된다:

[1786]

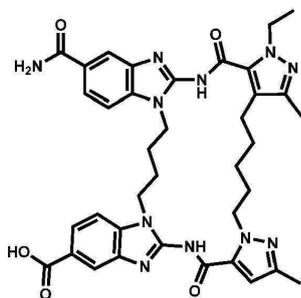
MeOH 중 24-시아노-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조-[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3-카르복사미드 (900 mg, 1.284 mmol)의 현탁액 (40 mL)에 삼플루오린화붕소 에테레이트 (0.814 mL, 6.42 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 80°C에서 48시간 동안 교반하고 이어서 농축시키고, 빙수에 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (600 mg, 0.818 mmol, 63.7% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.406분, [M+H]<sup>+</sup> = 733.7

[1787]

실시예 54

[1788]

3-카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-24-카르복실산



[1789]

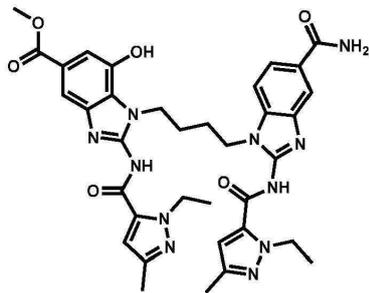
[1790]

MeOH (15 mL) 및 물 (15 mL) 중 메틸 3-카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2a]벤조[4,5]이미다조 [2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-24-카르복실레이트 (420 mg, 0.572 mmol)의 현탁액에 NaOH (229 mg, 5.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20mL)로 희석하고, 2N HCl을 사용하여 pH=3으로 산성화시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (제미니 정제용 C18 OBD 칼럼, 5µ 실리카, 21.2 mm 직경, 150mm

길이)에 의해 용리액으로서 물 (0.1% TFA 함유) 및 MeCN의 극성이 점점 감소하는 혼합물을 사용하여 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜 표제 화합물 (190 mg, 0.264 mmol, 46.1% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.89 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 3H), 7.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.51 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 9.2 Hz, 6H), 1.87 - 1.61 (m, 6H), 1.46 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 2H); LCMS 방법 A: Rt = 1.295분, [M+H]<sup>+</sup> = 720.2

[1791] 실시예 55

[1792] 메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-히드록시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트, 2트리플루오로아세트산 염

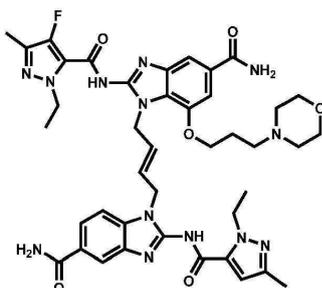


[1793]

[1794] 실시예 55를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 11에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 50 mL RB 플라스크에서, 메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (35 mg, 0.048 mmol)를 DCM 중에서 교반하였다. 이어서, 삼브로민화붕소 (58.0 μl, 0.058 mmol)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (대략 18시간) 교반하고, 그 후에 반응을 MeOH로 킨칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 메톡시 및 페놀 화합물 둘 다를 함유하는 조 물질을 역상 HPLC (길은 115 액체 핸들러, 길은 333 수성 펌프, 길은 334 유기 펌프, 길은 UV/VIS-155 검출기, 트릴루션 v1.4 소프트웨어 실행. 루나 칼럼: 아세토니트릴, 0.1%TFA / 물 용리액, 0-20% 구배)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (5 mg, 5.07 μmol, 10.47% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.62 - 13.04 (m, 2 H) 10.69 (s, 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.72 - 7.82 (m, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.54 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 6.59 (s, 2 H) 4.57 (dd, J=6.82, 4.04 Hz, 5 H) 4.44 (br. s., 3 H) 3.80 - 3.90 (m, 3 H) 2.10 (d, J=4.55 Hz, 6 H) 1.89 (br. s., 4 H) 1.31 (t, J=7.07 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.87분, [M+H]<sup>+</sup> = 710.6

[1795] 실시예 56

[1796] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-4-플루오로-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

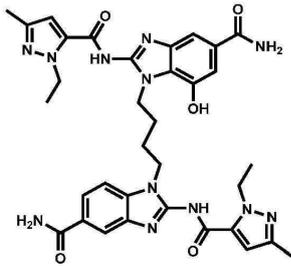


[1797]

[1798] 실시예 56을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 20에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: DMF (2 mL) 중 (E)-2-아미노-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (50 mg, 0.073 mmol)의 현탁액에 실온에서 DMF (2 mL) 중 1-에틸-3-플루오로-4-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (31.5 mg, 0.183 mmol), HOBt (16.8 mg, 0.110 mmol), HATU (69.5 mg, 0.183 mmol) 및 트리에틸아민 (0.04 mL, 0.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 50°C로 30분 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 탁한 용액을 침전물이 형성될 때까지 냉장고에서 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM 중 0 - 20% MeOH로 용리시키면서 실리카 겔 (이스코 4 g 실리카 칼럼) 상에서 정제하여 표제 화합물 (4 mg, 4.77  $\mu$ mol, 6.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.81 (br. s., 2 H), 7.99 - 8.03 (m, 2 H), 7.92 - 7.97 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.30 - 7.44 (m, 4 H), 6.53 (br. s., 1 H), 5.93 - 6.04 (m, 1 H), 5.68 - 5.82 (m, 1 H), 4.90 - 4.97 (m, 2 H), 4.76 - 4.84 (m, 2 H), 4.45 - 4.57 (m, 4 H), 3.98 (br. s., 2 H), 3.44 - 3.49 (m, 4 H), 2.21 - 2.29 (m, 2 H), 2.17 - 2.21 (m, 4 H), 2.07 - 2.15 (m, 6 H), 1.63 - 1.74 (m, 2 H), 1.13 - 1.21 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 J): Rt = 0.65분,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 838.3$

[1799] 실시예 57

[1800] 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-히드록시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염

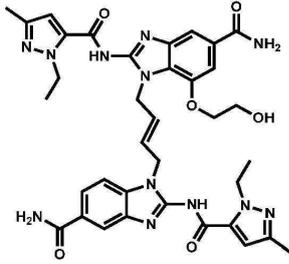


[1801]

[1802] 실시예 57를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 20에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: -78°C에서 DCM (2 mL) 중 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 비스 트리플루오로아세트산 염 (17 mg, 0.018 mmol)에 DCM 중 1M BBr<sub>3</sub> (50  $\mu$ L, 0.050 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 실온으로 가온하고, LC/MS 분석은 반응 진행 없음을 나타내었다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, 추가로 DCM 중 1M BBr<sub>3</sub> 100  $\mu$ L을 첨가하였다. 반응물을 72시간에 걸쳐 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 0°C로 되돌리고, 이어서 추가로 DCM 중 1M BBr<sub>3</sub> 100  $\mu$ L를 첨가하였다. 추가의 24시간 후에, MeOH (~ 2 mL)을 첨가한 후, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 함유) 중 20 - 45% MeCN로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (8 mg, 0.01 mmol, 55% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.80 (br. s, 1H), 10.48 (s, 1 H), 7.98 (d, J=1.27 Hz, 2 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.75 (dd, J=8.36, 1.52 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.14 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.58 (d, J=9.63 Hz, 2 H), 4.49 - 4.65 (m, 4 H), 4.43 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 4.27 (t, J=7.00 Hz, 2 H), 2.10 (d, J=6.34 Hz, 6 H), 1.82 - 1.95 (m, 4 H), 1.30 (td, J=7.03, 3.68 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.78분,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 695.4$

[1803] 실시예 58

[1804] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(2-히드록시에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1805]

[1806]

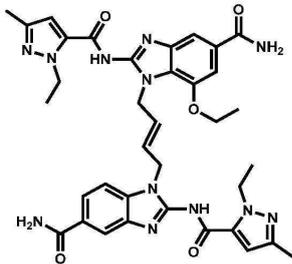
실시예 58를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 9에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 0°C에서 DCM (5 mL) 중 (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (300 mg, 0.400 mmol)에 BBr<sub>3</sub> (501 mg, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, 반응물을 물 (5 mL)로 킨칭하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이 고체를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (21 mg, 0.029 mmol, 7% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.83 (s, 2 H), 7.97 (d, J=12.2 Hz, 3 H), 7.62 - 7.78 (m, 2 H), 7.29 - 7.50 (m, 4 H), 6.54 (d, J=14.1 Hz, 2 H), 5.99 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.99 (s, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 4.53 (d, J=6.8 Hz, 4 H), 4.07 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 2.11 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.333분, [M+H]<sup>+</sup> = 737.1

[1807]

실시예 59

[1808]

(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-에톡시-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1809]

[1810]

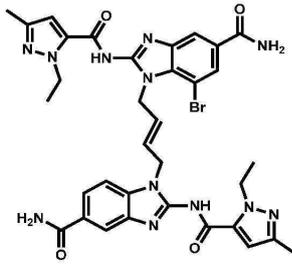
실시예 59를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 9에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 실온에서 NMP (3 ml) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (58 mg, 0.38 mmol)에 HATU (171 mg, 0.450 mmol) 및 DIEA (0.14 mL, 0.77 mmol)를 첨가하였다. 15분 후에, (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-에톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (65 mg, 0.15 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 60°C로 가열하였다. 16시간 후, 물을 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 0.047 mmol, 33% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (s, 2 H), 7.97 (d, J=11.7 Hz, 3 H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=12.3 Hz, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 5.91 - 6.02 (m, 1 H), 5.78 (dd, J=13.3, 7.7 Hz, 1 H), 4.94 (d, J=4.7 Hz, 2 H), 4.83 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 4.50 - 4.57 (m, 4 H), 3.99 - 4.06 (s, 2 H), 2.12 (d, J=3.8 Hz, 6 H), 1.28 (dd, J=12.7, 6.9 Hz, 6 H), 1.18 (t, J=6.9 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.382분, [M+H]<sup>+</sup> = 721.2

[1811]

실시예 60

[1812]

(E)-7-브로모-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1813]

[1814]

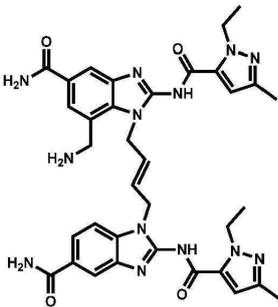
실시예 60을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 9에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (1.12 g, 7.28 mmol), (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-브로모-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (1.6g, 3.3 mmol), HATU (3.14 g, 8.28 mmol) 및 트리에틸아민 (1.01 g, 9.93 mmol)을 DMF (30 mL) 중에서 60 °C로 가열하였다. 12시간 후에, 물 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (700 mg, 0.926 mmol, 28% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.05 (br. s., 1 H), 12.80 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.91 - 8.00 (m, 4 H), 7.72 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 6.54 (d, J=4 Hz, 2 H), 5.95 - 6.05 (m, 1 H), 5.60 - 5.70 (m, 1 H), 5.06 - 5.13 (m, 2 H), 4.75 - 4.81 (m, 2 H), 4.45 - 4.61 (m, 4 H), 2.12 (d, J=4 Hz, 6 H), 1.18 - 1.35 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.367분, [M+H]<sup>+</sup> = 755.1

[1815]

실시예 61

[1816]

(E)-7-(아미노메틸)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염



[1817]

[1818]

실시예 61을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 9에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다:

[1819]

실온에서 MeOH (10 mL) 중 (E)-tert-부틸 ((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)메틸)카르바메이트 (410 mg, 0.509 mmol)에 36.5% HCl (0.5 mL, 0.51 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40°C로 가열하고 3시간 후에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (9 mg, 11 μmol, 2% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.07 - 12.88 (m, 1 H), 8.34 (s, 3 H), 8.00 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 6.56 (d, J=15.5 Hz, 2 H), 5.92 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 5.58 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 5.23 - 5.29 (m, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.53 (dd, J=13.6, 6.6 Hz, 4 H), 4.15 (d, J=4.6 Hz, 2 H), 2.12 (d, J=3.9 Hz, 6 H), 1.28 (d, J=4.2 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.183분, [M+H]<sup>+</sup> = 706.3

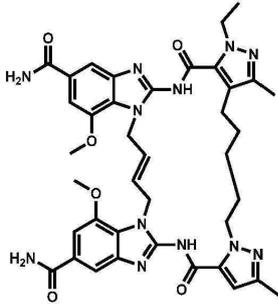
[1820]

실시예 62

[1821]

(E)-8-에틸-1,26-디메톡시-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-도데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-

3,24-디카르복스아미드, 비스 트리플루오로아세트산 염



[1822]

[1823]

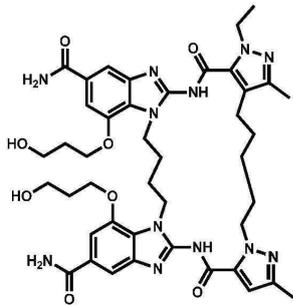
실시예 62를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 6에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: DMF (4.1 ml) 중 4-(5-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (37.5 mg, 0.108 mmol), HATU (101 mg, 0.267 mmol) 및 TEA (86  $\mu$ L, 0.62 mmol)의 용액에 (E)-4,4'-(부트-2-엔-1,4-디일비스(아잔디일))비스(3-아미노-5-메톡시벤즈아미드) 디히드로클로라이드 (50 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100 $^{\circ}$ C로 가열하고, 3시간 후, 물을 첨가하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (1 mg, 1  $\mu$ mol, 1% 수율; HPLC 정제 동안 주입 포트 오작동으로 인해 부분적으로 저수율)을 수득하였다.  $^1$ H NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.68 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.37 (d, J=4.56 Hz, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 5.76 (d, J=12.67 Hz, 2 H), 5.05 (d, J=12.93 Hz, 4 H), 4.70 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.57 (m, 2 H), 3.72 (d, J=8.36 Hz, 6 H), 2.81 (d, J=6.59 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.86 (br. s., 2 H), 1.58 (br. s., 2 H), 0.89 - 0.96 (m, 5 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.91분,  $[M/2+H]^+$  = 389.5

[1824]

실시예 63

[1825]

8-에틸-1,26-비스(3-히드록시프로폭시)-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드 디히드로클로라이드



[1826]

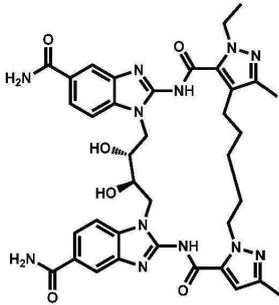
[1827]

실시예 63을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 6에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 0 $^{\circ}$ C에서 THF (0.5 ml) 중 1,26-비스(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드 (18 mg, 0.016 mmol)에 4 N HCl (0.025 mL, 0.099 mmol)을 첨가하였다. 60분 후, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하여 표제 화합물 (15 mg, 0.016 mmol, 97% 수율)을 수득하였다.  $^1$ H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.95 - 8.08 (m, 2 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.29 - 7.42 (m, 4 H), 6.51 - 6.58 (m, 1 H), 4.63 - 4.72 (m, 2 H), 4.31 - 4.50 (m, 6 H), 4.11 - 4.20 (m, 4 H), 3.42 - 3.48 (m, 4 H), 2.74 - 2.85 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.78 - 1.91 (m, 6 H), 1.64 - 1.74 (m, 4 H), 1.48 - 1.58 (m, 2 H), 1.37 - 1.47 (m, 2 H), 1.26 - 1.32 (m, 3 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.82분,  $[M+H]^+$  = 867.5

[1828]

실시예 64

[1829] (29R, 30R)-8-에틸-29,30-디히드록시-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복사미드

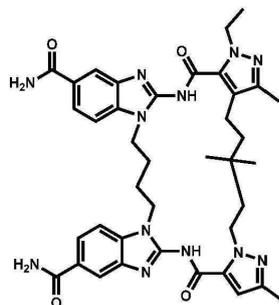


[1830]

[1831] 실시예 64를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 19에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: (28aR,31aR)-8-에틸-10,18,30,30-테트라메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,-20,21,28,28a,31a,32-테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p][1,3]디옥솔로[4,5-s]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]-펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복사미드 (500 mg, 0.632 mmol), 포름산 (15 mL, 391 mmol) 및 물 (1.5 mL)을 25°C에서 교반하였다. 48시간 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (제미니-C18 칼럼, 5µ 실리카, 21 mm 직경, 150 mm 길이)에 의해 MeCN 중 10 - 30% 물 (0.1% 포름산 함유)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (7.5 mg, 9.5 µmol, 1.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.01 (d, J=13.1 Hz, 2 H), 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 7.63 - 7.76 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.62 - 4.74 (m, 1 H), 4.42 - 4.63 (m, 6 H), 4.12 - 4.33 (m, 2 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.71 - 2.82 (m, 1 H), 2.23 (d, J=18.2 Hz, 6H), 1.84 - 2.00 (m, 2 H), 1.61 - 1.73 (m, 2 H), 1.37 - 1.47 (m, 2 H), 1.38 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.295분, [M+H]<sup>+</sup> = 751.2

[1832] 실시예 65

[1833] 8-에틸-10,13,13,18-테트라메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복사미드



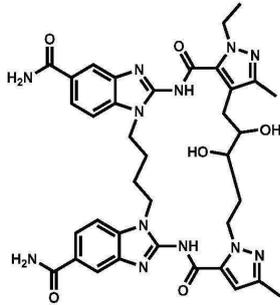
[1834]

[1835] 실시예 65를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 19에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: NMP (10 mL) 중 4-(5-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3,3-디메틸펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (192 mg, 0.510 mmol)에 HATU (194 mg, 0.510 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40°C로 가열하고, 1,1'-(프로판-1,3-디일)비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드) (200 mg, 0.510 mmol)를 첨가하였다. 밤새 가열한 후, 반응물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 0.017 mmol, 3.4% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.85 (d, J=8.4 Hz), 7.51 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 4.73 - 4.77 (m, 2 H), 4.45 - 4.53 (m, 2 H), 4.28 - 4.33 (m, 4 H), 2.78 - 2.87 (m, 2 H), 2.29 (d, J=11.6 Hz, 6 H), 1.98 (br. s., 4 H), 1.88 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.45 - 1.54 (m, 2 H), 1.27 - 1.39 (m, 5 H), 1.07 (s, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt =

1.397분,  $[M+H]^+ = 747.3$

[1836] 실시예 66

[1837] 8-에틸-12,13-디히드록시-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복사미드

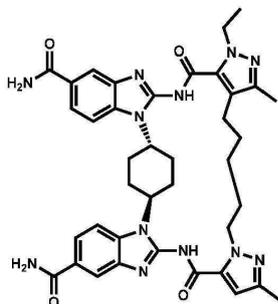


[1838]

[1839] 실시예 66을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 19에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: tert-BuOH (9 mL) 및 물 (3 mL) 중 8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-도데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]-펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복사미드 (350 mg, 0.488 mmol) 및 NMO (114 mg, 0.977 mmol)에 사산화오스뮴 (7.7  $\mu$ L, 0.024 mmol)을 첨가하였다. 25°C에서 4시간 후, 반응물을  $Na_2SO_3$ 으로 킨칭하고, DCM (50 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 유기층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (제미니-C18 칼럼, 5  $\mu$  실리카, 21 mm 직경, 150 mm 길이)에 의해 물 중 20 - 40% MeCN (0.1% TFA 함유)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 0.015 mmol, 3.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.14 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.94 (dd, J=27.0, 8.4 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J=37.9, 8.5 Hz, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 5.29 - 5.41 (m, 1 H), 4.38 - 4.61 (m, 6 H), 4.20 - 4.29 (m, 1 H), 3.74 (t, J=12.4 Hz, 2 H), 3.16 (dd, J=14.1, 10.2 Hz, 1 H), 2.95 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 2.38 - 2.49 (m, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.04 - 2.15 (m, 3 H), 1.92 - 1.99 (m, 1 H), 1.45 (t, J=8 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.270분,  $[M+H]^+ = 750.9$

[1840] 실시예 67

[1841] (1r,39r)-14-에틸-16,25-디메틸-12,28-디옥소-2,9,11,14,15,23,24,29,31,38-데카아자옥타시클로[37.2.2.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>13,17</sup>.0<sup>23,27</sup>.0<sup>30,38</sup>.0<sup>32,37</sup>]트리테트라콘타-3,5,7,9,13(17),15,24,26,30,32,34,36-도데카엔-6,34-디카르복사미드



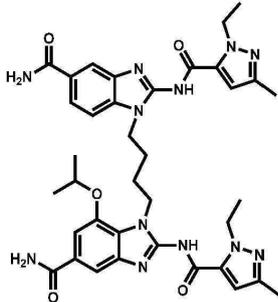
[1842]

[1843] 실시예 67을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 19에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 25°C에서 DMF (10 mL) 중 4-(5-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (483 mg, 1.39 mmol)에 HATU (1.10 g, 2.89 mmol) 및 DIEA (1.01 mL, 5.78 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후에, 1,1'-((1R,4R)-시클로헥산-1,4-디일)비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사

미드) (500 mg, 1.16 mmol)를 첨가하고, 반응을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 갈색 고체가 나타났고, 이를 수집하였다. 고체를 2회 정제하여 생성물 (3 mg, 4 μmol, 0.3% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.04 (s, 2 H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 6 H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.39 (s, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 4.95 (br, s., 2 H), 4.69 (br. s., 2 H), 4.48 (br. s., 2 H), 2.60 - 2.85 (m, 6 H), 1.99 - 2.24(m, 10 H), 1.80 - 2.01 (m, 3 H), 1.49 - 1.65 (m, 4 H), 1.34 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.413분, [M+H]<sup>+</sup> = 745.3

[1844] 실시예 68

[1845] 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-이소프로폭시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

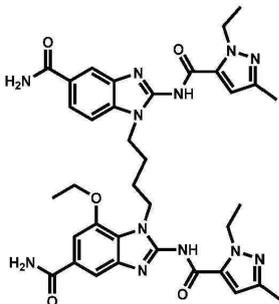


[1846]

[1847] 실시예 68을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 9에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 25°C에서 DMF (5 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (215 mg, 1.40 mmol)에 DIEA (0.489 mL, 2.80 mmol) 및 HATU (638 mg, 1.68 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-7-이소프로폭시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (260 mg, 0.560 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후, 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, MeOH로 세척하여 표제 화합물 (55 mg, 0.075 mmol, 13% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.80 (d, J=12.5 Hz, 2 H), 7.88 - 8.01 (m, 3 H), 7.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 2 H), 7.30 (br. s., 3 H), 6.59 (s, 2 H), 4.74 - 4.84 (m, 1 H), 4.52 - 4.63 (m, 4 H), 4.29 - 4.36 (m, 4 H), 2.11 (d, J=6.5 Hz, 6 H), 1.77 - 1.94 (m, 4 H), 0.98 - 1.44 (m, 12 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.428분, [M+H]<sup>+</sup> = 737.2

[1848] 실시예 69

[1849] 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-7-에톡시-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



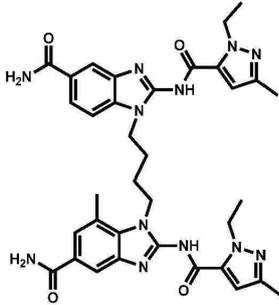
[1850]

[1851] 실시예 69를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 9에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 25°C에서 DMF (10 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (191 mg, 1.24 mmol)에 DIEA (0.550 mL, 3.15 mmol) 및 HATU (600 mg, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-7-에톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (270 mg, 0.599 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후, 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, MeOH로 세척하

여 표제 화합물 (28 mg, 0.039 mmol, 6% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.00 (s, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.35 (s, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.50 - 4.64 (m, 4 H), 4.31 (d, J=36.9 Hz, 4 H), 4.12 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 2.10 (d, J=1.7 Hz, 6 H), 1.86 (s, 4 H), 1.29 (dd, J=7.7, 6.6 Hz, 6 H), 1.24 (d, J=7.0 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.426분, [M+H]<sup>+</sup> = 723.2

[1852] 실시예 70

[1853] 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

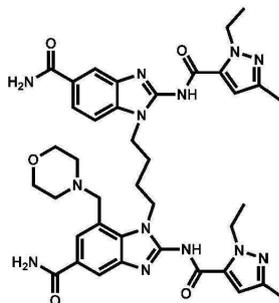


[1854]

[1855] 실시예 70을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 9에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 실온에서 NMP (10 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (331 mg, 2.15 mmol) 에 DIEA (0.900 mL, 5.15 mmol) 및 HATU (979 mg, 2.58 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 디히드로브로마이드 (500 mg, 0.859 mmol)를 첨가하고, 반응을 60°C로 밤새 가열하였다. 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (45 mg, 0.065 mmol, 7.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (s, 2 H), 7.98 (s, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.32 (d, J=9.9 Hz, 2 H), 6.60 (d, J=15.5 Hz, 2 H), 4.56 (dd, J=10.8, 7.1 Hz, 4 H), 4.39 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.09 (d, J=13.4 Hz, 6 H), 1.89 (d, J=22.1 Hz, 4 H), 1.30 (q, J=7.3 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.341분, [M+H]<sup>+</sup> = 693.3

[1856] 실시예 71

[1857] 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(모르폴리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



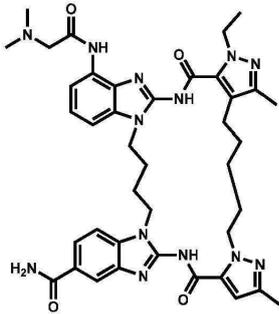
[1858]

[1859] 실시예 71을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 9에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 실온에서 NMP (3 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (302 mg, 1.96 mmol)에 DIEA (0.777 mL, 4.45 mmol) 및 HATU (846 mg, 2.23 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 2-아미노-1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-7-(모르폴리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (450 mg, 0.890 mmol)를 첨가하고, 반응을 60°C로 밤새 가열하였다. 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해

수집하여 표제 화합물 (70 mg, 0.090 mmol, 10% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.99 (br. s., 2 H), 9.89 (br. s., 2 H), 7.99 - 8.11 (m, 5 H), 7.87 (s, 1 H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.53 - 4.61 (m, 5 H), 4.47 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 3.92 (br. s., 2 H), 3.60 (br. s., 2 H), 3.36 (br. s., 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.83 (d, J=22.7 Hz, 4 H), 1.23 - 1.45 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.255분, [M+H]<sup>+</sup> = 778.3

[1860] 실시예 72

[1861] 4-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헤니코신-24-카르복스아미드

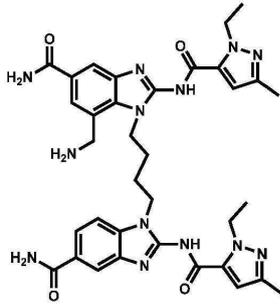


[1862]

[1863] 실시예 72를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 13에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 60°C에서 DMF (5 mL) 중 4-아미노-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1]-[1,3,6,15,17]펜타아자시클로헤니코신-24-카르복스아미드 (200 mg, 0.290 mmol), 2-(디메틸아미노)아세트산 (119 mg, 1.158 mmol), HOBt (44.3 mg, 0.290 mmol), DIEA (0.405 mL, 2.32 mmol) 및 DMAP (17.7 mg, 0.145 mmol)에 30분 간격으로 HATU (661 mg, 1.74 mmol)를 10 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 이어서, 고체를 실리카 겔 (컴비플래쉬 Rf 120 g 칼럼, 85 mL/분) 상에서 DCM 중 0 - 20% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (205 mg, 0.251 mmol, 87% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.90 (br. s., 1 H), 12.55 (br. s., 1 H), 10.37 (br. s., 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.83 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 2 H), 4.47 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 4.14 - 4.34 (m, 4 H), 3.25 (s, 2 H), 2.81 (br. s., 2 H), 2.33 (s, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 1.48 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 1.38 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.82분, [M+H]<sup>+</sup> = 776.7

[1864] 실시예 73

[1865] 7-(아미노메틸)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드



[1866]

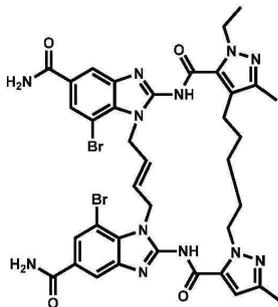
[1867] 실시예 73을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 9에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 실온에서 MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 ((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)메틸)카르바메이트 (200 mg, 0.248 mmol)에 12 M HCl (0.5 ml, 16.5 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 0.071 mmol, 29% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.21 (s, 1 H), 7.89 - 8.01 (m, 5 H), 7.76 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 2 H), 6.59 (d, J=12.7 Hz, 2 H), 4.47 - 4.62 (m, 6 H), 4.28 (s, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 2.08 (d, J=10.8 Hz, 6 H), 1.89 (d, J=17.6 Hz, 4 H), 1.29 (q, J=6.9 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.176분, [M+H]<sup>+</sup> = 708.3

[1868]

실시예 74

[1869]

(E)-1,26-디브로모-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-도테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복사미드



[1870]

[1871]

실시예 74를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 6에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: DMF (15 mL) 중 (E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-아미노-7-브로모-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드) (500 mg, 0.889 mmol), 4-(5-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사산 (310 mg, 0.889 mmol) 및 HATU (1.01 g, 2.67 mmol)에 DIEA (0.466 mL, 2.67 mmol)를 첨가하고, 반응물을 90°C로 가열하였다. 1.5시간 후, 혼합물을 물에 붓고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조 물질을 실리카 겔 상에서 0.1% 수성 NH<sub>3</sub>를 함유하는 5:1 DCM:MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (250 mg, 0.215 mmol, 24% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.04 (br. s., 2 H), 8.02 - 8.10 (m, 4 H), 7.92 (s, 2 H), 7.47 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.72 - 5.78 (m, 2 H), 5.01 - 5.25 (m, 4 H), 4.52 - 4.66 (m, 2 H), 4.39 - 4.50 (m, 2 H), 2.71 - 2.76 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.62 - 1.76 (m, 2 H), 1.45 - 1.54 (m, 2 H), 1.24 - 1.40 (m, 5 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.448분, [M+H]<sup>+</sup> = 873.2

[1872]

실시예 75

[1873]

실시예 75는 2종의 이성질체

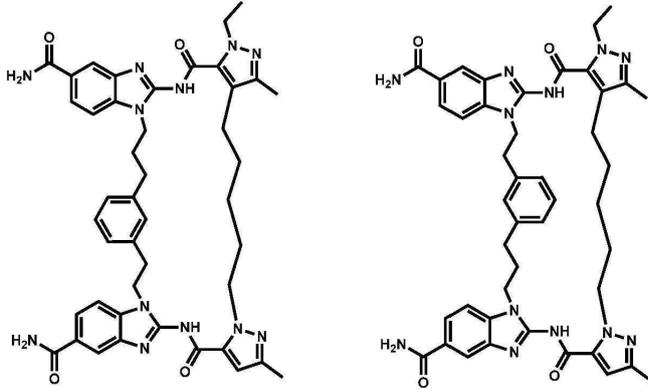
[1874]

28-에틸-17,26-디메틸-14,30-디옥소-4,11,13,18,19,27,28,31,33,40-테카아자옥타시클로[42.3.1.0<sup>4,12</sup>.0<sup>5,10</sup>.0<sup>15,19</sup>.

$0^{25,29}.0^{32,40}.0^{34,39}$ ]옥타테트라콘타-1(48),5,7,9,11,15,17,25(29),26,32,34,36,38,44,46-펜타데카엔-8,36-디카르복스아미드

[1875] 및

[1876] 16-에틸-18,27-디메틸-14,30-디옥소-4,11,13,16,17,25,26,31,33,40-테카아자옥타시클로[42.3.1.0<sup>4,12}.0<sup>5,10}.0<sup>15,19}.0<sup>25,29}.0<sup>32,40}.0<sup>34,39}</sup>옥타테트라콘타-1(48),5,7,9,11,15(19),17,26,28,32,34,36,38,44,46-펜타데카엔-8,36-디카르복스아미드의 혼합물이다.</sup></sup></sup></sup></sup>

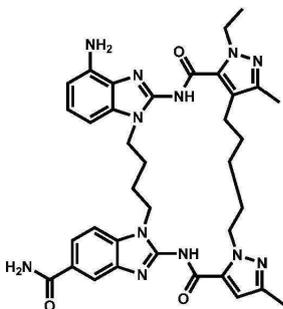


[1877]

[1878] 실시예 75를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 19에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 40℃에서 NMP (10 mL) 중 4-(5-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (140 mg, 0.403 mmol)에 HATU (153 mg, 0.403 mmol) 및 2-아미노-1-(3-(3-(2-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)에틸)페닐)-프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (200 mg, 0.403 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (2 mg, 2 μmol, 0.6% 수율)을 혼합물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.97 (s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.93 - 6.98 (m, 2 H), 6.81 - 6.89 (m, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 4.66 - 4.72 (m, 2 H), 4.49 - 4.57 (m, 2 H), 4.40 - 4.47 (m, 2 H), 4.25 - 4.31 (m, 2 H), 2.96 - 3.02 (m, 2 H), 2.78 - 2.84 (m, 2 H), 2.60 - 2.66 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.83 - 1.92 (m, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 1.29 - 1.39 (m, 7 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.428분, [M+H]<sup>+</sup> = 809.3

[1879] 실시예 76

[1880] 4-아미노-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-24-카르복스아미드



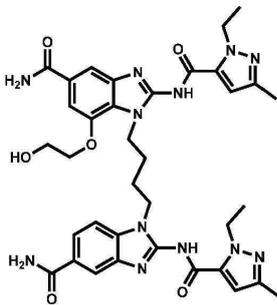
[1881]

[1882] 실시예 76을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 13에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 순수한 tert-부틸 (24-카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-4-일)카르바메이트 (2.85 g, 3.60 mmol)에

TFA (10 mL, 130 mmol)를 천천히 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 물 중에 현탁시키고, 염기성이 될 때까지 NaHCO<sub>3</sub>로 처리하고, 여과하고, 물로 세척하였다. 이 물질을 실리카 겔 (120 g 칼럼) 상에서 DCM 중 0 - 20% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (2.35 g, 3.23 mmol, 90% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.90 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H), 8.02 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.83 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 6.91 - 7.03 (m, 1 H), 6.70 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.48 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 4.74 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.48 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.26 (br. s., 2 H), 4.14 (br. s., 2 H), 2.74 - 2.88 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.72 - 1.96 (m, 6 H), 1.48 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 1.38 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.91분, [M+H]<sup>+</sup> = 691.5

[1883] 실시예 77

[1884] 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-(2-히드록시에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드

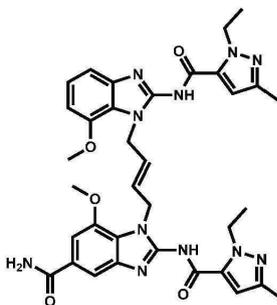


[1885]

[1886] 실시예 77를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 4에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 실온에서 DCM (5 mL) 중 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 (100 mg, 0.133 mmol)의 현탁액에 BBr<sub>3</sub> (0.126 mL, 1.33 mmol)를 적가하였다. 2시간 후, 반응물을 MeOH로 켄칭하고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 0.020 mmol, 15% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.81 (br. s., 2 H), 7.93 - 8.01 (m, 3 H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 3 H), 6.59 (d, J=11.6 Hz, 2 H), 4.94 (br. s., 1 H), 4.54 - 4.61 (m, 4 H), 4.40 - 4.49 (m, 2 H), 4.21 - 4.32 (m, 2 H), 4.12 - 4.20 (m, 2 H), 3.70 - 3.76 (m, 2 H), 2.08 (d, J=5.6 Hz, 6 H), 1.77 - 1.91 (m, 4 H), 1.22 - 1.35 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.290분, [M+H]<sup>+</sup> = 739.2

[1887] 실시예 78

[1888] (E)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 비스 트리플루오로아세트산 염



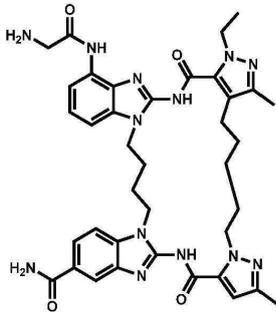
[1889]

[1890] 실시예 78를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 11에 따라 제조할 수 있다. 제조의

최종 단계가 제공된다: DMF (3 mL) 중 (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (250 mg, 0.178 mmol), HATU (203 mg, 0.534 mmol), HOBt (40.9 mg, 0.267 mmol) 및 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (82 mg, 0.53 mmol)에 TEA (0.149 mL, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 주말 동안 교반한 후, 반응물을 시린지 필터에 통과시키고, 역상 HPLC (길슨, 선파이어 정제용 C18 OBD 5 μm 30x100 mm 칼럼)에 의해 물 중 20 - 90% MeCN (0.1% TFA)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (18 mg, 0.020 mmol, 11% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.60 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.13 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.54 - 6.57 (m, 1 H), 5.85 - 5.93 (m, 2 H), 5.14 (br. s., 2 H), 5.06 (d, J=3.80 Hz, 2 H), 4.59 (dd, J=13.81, 6.97 Hz, 4 H), 3.79 (s, 6 H), 2.20 (d, J=1.77 Hz, 6 H), 1.36 (td, J=7.16, 2.91 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.02분, [M+H]<sup>+</sup> = 694.5

[1891] 실시예 79

[1892] 8-4-(2-아미노아세트아미도)-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-24-카르복스아미드

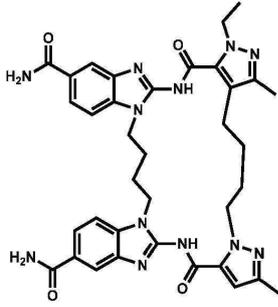


[1893]

[1894] 실시예 79를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 13에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: tert-부틸 ((2-((24-카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-4-일)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (350 mg, 0.413 mmol)에 TFA (3.00 mL, 38.9 mmol)를 천천히 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물 중에 현탁시키고, 염기성이 될 때까지 NaHCO<sub>3</sub>로 처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 이 물질을 실리카 겔 (80 g 칼럼) 상에서 DCM 중 0 - 20% (MeOH 중 2N NH<sub>3</sub>)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (270 mg, 0.343 mmol, 83% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.03 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.83 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 7.34 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 7.20 - 7.31 (m, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 4.74 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.47 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.14 - 4.34 (m, 4 H), 3.54 (s, 2 H), 2.76 - 2.85 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.82 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 1.48 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 1.38 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.78분, [M+H]<sup>+</sup> = 748.6

[1895] 실시예 80

[1896] 8-에틸-10,17-디메틸-7,19-디옥소-7,8,11,12,13,14,19,20,27,28,29,30-도데카히드로-6H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-o]디피라졸로[5,1-e:4',3'-k][1,3,6,14,16]펜타아자시클로이코신-3,23-디카르복스아미드



[1897]

[1898]

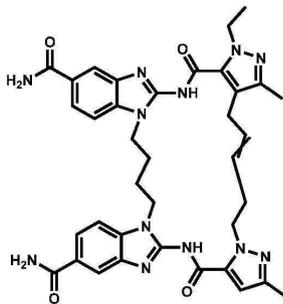
실시예 80을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 19에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: NMP (8 mL) 중 4-(4-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)부틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (165 mg, 0.492 mmol), 1,1'-(부탄-1,4-디일)비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (200 mg, 0.492 mmol), HATU (561 mg, 1.48 mmol) 및 DIEA (382 mg, 2.95 mmol)의 혼합물을 120°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 80: 20: 1 DCM:MeOH: NH<sub>4</sub>OH(수성)으로 용리시키면서 정제하였다. 부분적으로 순수 생성물을 정제용 HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 10 μmol, 2% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.83 (br. s., 2 H), 7.90 - 8.01 (m, 4 H), 7.79 (t, J=6 Hz, 2 H), 7.52 - 7.62 (m, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 6.56 (s, 1 H), 4.80 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.54 (m, 2 H), 4.25 (br. s., 4 H), 2.90 - 3.01 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.78 - 1.89 (br. m., 6 H), 1.53 - 1.57 (m, 2 H), 1.30 (t, J=6 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.316분, [M+H]<sup>+</sup> = 704.7

[1899]

실시예 81

[1900]

8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-도데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]헵타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복스아미드



[1901]

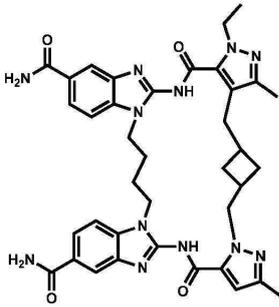
[1902]

실시예 81를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 19에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: NMP (10 mL) 중 4-(5-(5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)펜트-2-엔-1-일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (320 mg, 0.924 mmol), 1,1'-(부탄-1,4-디일)비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (488 mg, 1.20 mmol) 및 DIEA (0.484 mL, 2.77 mmol)에 HATU (878 mg, 2.31 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 16시간 동안 교반한 다음, Et<sub>2</sub>O (50 mL)에 부었다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, Et<sub>2</sub>O 및 물로 세척하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (제미니-C18 칼럼, 5 μ 실리카, 21 mm 직경, 150 mm 길이)에 의해 물 중 20 - 40% MeCN (0.1% TFA 함유)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 15 μmol, 1.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.81 (t, J=9.7 Hz, 2 H), 7.56 - 7.40 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 5.77 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 5.42 (d, J=15.5 Hz, 1 H), 4.78 - 4.85 (m, 1 H), 4.68 - 4.52 (m, 2 H), 4.37 - 4.22 (m, 4 H), 3.62 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 2.82 - 2.49 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.09 - 1.93 (m, 5 H), 1.41 (t, J=8.0 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.376분, [M+H]<sup>+</sup> = 716.9

[1903]

실시예 82

[1904] 35-에틸-5,37-디메틸-8,33-디옥소-3,4,9,11,18,23,30,32,35,36-데카아자옥타시클로[38.1.1.0<sup>3,7</sup>.0<sup>10,18</sup>.0<sup>12,17</sup>.0<sup>23,31</sup>.0<sup>24,29</sup>.0<sup>34,38</sup>]도테트라콘타-4,6,10,12,14,16,24,26,28,30,34(38),36-도데카엔-14,27-디카르복스아미드

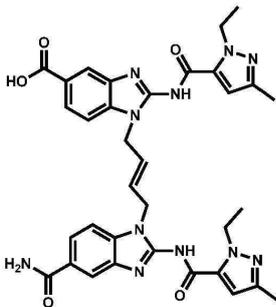


[1905]

[1906] 실시예 82를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 19에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 실온에서 NMP (2 mL) 중 4-((3-((5-카르복시-3-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로부틸)메틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (175 mg, 0.486 mmol), 1,1'-(부탄-1,4-디일)비스(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드) (220 mg, 0.541 mmol), 및 HATU (559 mg, 1.47 mmol)에 DIEA (0.514 mL, 2.94 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 70°C로 4시간 동안 가열하고, 물에 부었다. 조 생성물을 여과에 의해 수집하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물 제2 배치를 수득하였으며, 이를 물로 세척하였다. 합한 조 생성물을 정제용 HPLC (제미니-C18 칼럼, 5µ 실리카, 21 mm 직경, 150 mm 길이)에 의해 물 중 30 - 60% MeCN (0.1% TFA 함유)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 12.87 (s, 2 H), 8.02 (t, J=9.0 Hz, 4 H), 7.83 (dd, J=19.9, 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (dd, J=23.0, 8.2 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=2.1 Hz, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 4.64 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.44 (m, 2 H), 4.28 (s, 4 H), 2.91 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.96 (s, 6 H), 1.53 (m, 2 H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.351분, [M+H]<sup>+</sup> = 731.3

[1907] 실시예 83

[1908] (E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산



[1909]

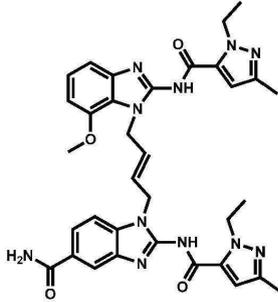
[1910] 실시예 83을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 11에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 실온에서 MeOH (10 mL), DMF (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 (E)-메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 (1.26 g, 1.82 mmol)에 NaOH (0.729 g, 18.2 mmol)를 첨가하였다. 3시간 후, NaOH의 또 다른 부분 (0.729 g, 18.2 mmol)을 첨가하고, 반응을 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, 3N HCl로 pH = 3으로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (1.06 g, 1.56 mmol, 86% 수율)을 황색-백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.80 - 12.87 (m, 2 H), 7.93 - 7.98 (m, 3 H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.54 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 5.90 - 5.98 (m, 2 H), 4.86 (d, J=20.0 Hz, 4 H), 4.52 (d, J=6.7 Hz, 4 H), 2.12 (s,



13% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.79 (br. s., 1 H), 12.19 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.72 - 7.75 (m, 1 H), 7.44 - 7.47 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.24 - 7.27 (m, 1 H), 7.00 - 7.12 (m, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 5.78 - 5.89 (m, 2 H), 4.75 - 4.85 (m, 4 H), 4.49 - 4.56 (m, 4 H), 2.48 - 2.52 (m, 3 H), 2.13 (s, 6 H), 1.21- 1.29 (m, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.507분, [M+H]<sup>+</sup> = 648.2

[1919] 실시예 86

[1920] (E)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드

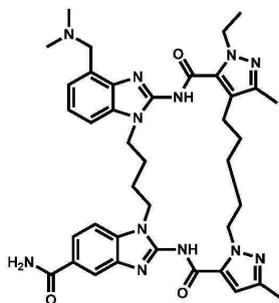


[1921]

[1922] 실시예 86을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 11에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 실온에서 NMP (8 mL) 중 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (295 mg, 1.92 mmol)에 HATU (874 mg, 2.30 mmol) 및 DIPEA (0.803 mL, 4.60 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, (E)-2-아미노-1-(4-(2-아미노-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 (300 mg, 0.766 mmol)를 첨가하고, 반응을 60°C로 밤새 가열하였다. 물을 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (78 mg, 0.12 mmol, 15% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.75 (s, 2 H), 7.95 (d, J=12.1 Hz, 2 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.17 - 7.09 (m, 2 H), 6.80 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=17.1 Hz, 2 H), 5.92 - 5.96 (m, 1 H), 5.71 - 5.75 (m, 1 H), 4.91 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 4.81 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 4.52 (q, J=7.1 Hz, 4 H), 3.69 (s, 3 H), 2.11 (d, J=4.0 Hz, 6 H), 1.26 (td, J=7.1, 2.0 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 A): Rt = 1.494분, [M+H]<sup>+</sup> = 664.2

[1923] 실시예 87

[1924] 4-((디메틸아미노)메틸)-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-24-카르복스아미드



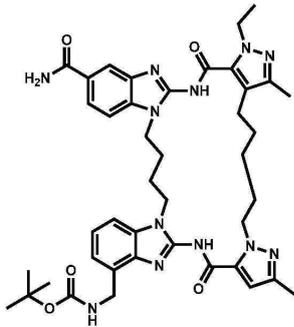
[1925]

[1926] 실시예 87을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 13에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: 아세트산 (5 mL) 중 4-(아미노메틸)-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조-[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-24-카르복스아미드 (100 mg, 0.142 mmol)

및 포름알데히드 (물 중 37%) (0.106 mL, 1.42 mmol)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시켰다. 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (301 mg, 1.42 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 중에 현탁시키고, 염기성이 될 때까지 NaHCO<sub>3</sub>로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc (3 X)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 X)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (40 g 칼럼) 상에서 DCM 중 0 - 20% MeOH으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 0.039 mmol, 27% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.89 (br. s., 1 H), 12.24 (br. s., 1 H), 7.96 - 8.09 (m, 2 H), 7.84 (dd, J=8.44, 1.59 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.26 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.74 (t, J=7.09 Hz, 2 H), 4.47 (q, J=7.01 Hz, 2 H), 4.13 - 4.34 (m, 4 H), 3.73 (s, 2 H), 2.74 - 2.88 (m, 2 H), 2.23 (s, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.92 (br. s., 4 H), 1.81 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1.29 (t, J=7.09 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 0.80분, [M+H]<sup>+</sup> = 733.6

[1927] 실시예 88

[1928] tert-부틸 ((3-카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]헨타아자시클로헩니코신-23-일)메틸)카르바메이트



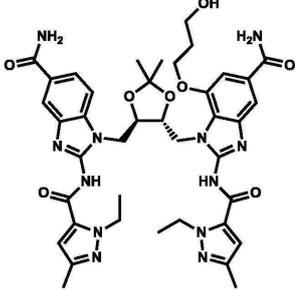
[1929]

[1930] 실시예 88을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 변형과 함께 방법 13에 따라 제조할 수 있다. 제조의 최종 단계가 제공된다: DMF (100 mL) 중 4-(5-(5-((1-(4-(2-아미노-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)헨틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (1.50 g, 1.82 mmol), HOBt (0.335 g, 2.19 mmol) 및 EDC (0.524 g, 2.73 mmol)에 DIEA (1.27 mL, 7.29 mmol) 및 DMAP (22 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60°C로 가열하였다. 6시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 물로 희석시키고, EtOAc (3 X)로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 NH<sub>4</sub>Cl (2 X) 및 염수 (2 X)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이 잔류물을 실리카 겔 (120 g 칼럼) 상에서 DCM 중 0 - 20% MeOH으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (860 mg, 1.0 mmol, 56% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (s, 1 H), 12.41 (s, 1 H), 8.02 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.82 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.57 (br. s., 1 H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.74 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.48 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.37 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 4.25 (m, 4 H), 2.75 - 2.87 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.75 - 1.86 (m, 2 H), 1.49 (br. s., 2 H), 1.39 (m, 11 H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 방법 D): Rt = 1.11분, [M+H]<sup>+</sup> = 805.7

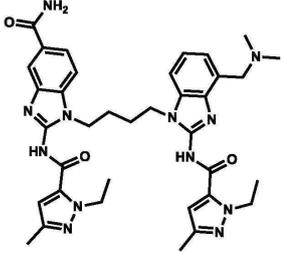
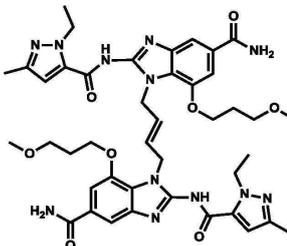
[1931] 표 1은 실시예 89 내지 실시예 197을 제공한다. 화합물을 상기 기재된 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

실시예	구조 / 명칭	합성 방법	NMR	LCMS
실시예 89	1-(((4R,5R)-5-((5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드	방법 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.61 (m,	LCMS 방법 A: Rt = 1.338min, [M+H] <sup>+</sup> = 824.8

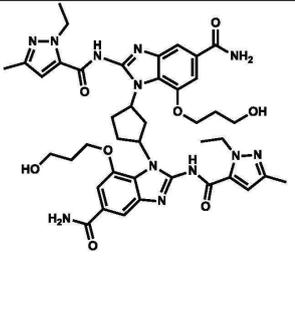
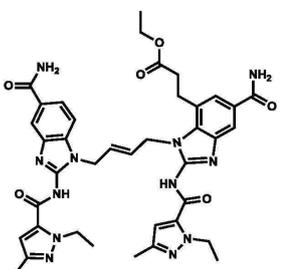
[1932]

			5H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 14.0, 3.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 14.9, 6.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 11.5, 5.9 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 10.3 Hz, 6H), 1.50 - 1.28 (m, 6H)	
실시예 90	1-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염	방법 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.86 (s, 2H), 9.55 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 4H), 4.28 (s, 4H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 2.11 (s, 6H),	LCMS 방법 A: Rt = 1.275min, [M+H] <sup>+</sup> = 693.3

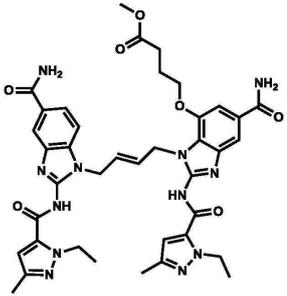
[1933]

			1.87 (s, 4H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 6H)	
실시예 91	<p>(E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-다이일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)</p> 	방법 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 7.52 - 7.65 (m, 2 H), 7.23 - 7.37 (m, 2 H), 6.55 - 6.69 (m, 2 H), 5.78 - 5.93 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 4 H), 4.49 - 4.70 (m, 4 H), 3.98 - 4.10 (m, 4 H), 3.36 - 3.46 (m, 6 H), 2.24 (s, 6 H), 1.71 - 1.90 (m, 4 H), 1.35 - 1.47 (m, 6 H).	LCMS 방법 F: Rt = 0.87min, [M+H] <sup>+</sup> = 853.7
실시예 92	<p>1,1'-(시클로펜탄-1,3-다이일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)</p>	15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 7.59 - 7.78 (m, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 6.57 - 6.72 (m, 2 H), 5.78 - 6.04 (m, 2 H), 4.48 - 4.71 (m, 4 H), 4.32 - 4.45 (m, 4	LCMS 방법 F: Rt = 0.80min, [M+H] <sup>+</sup> = 839.7

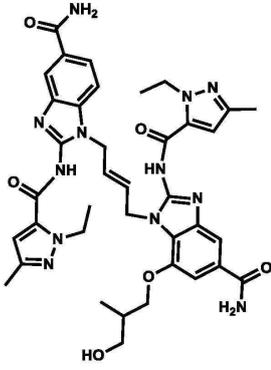
[1934]

			<p>H), 3.74 - 3.89 (m, 4 H), 2.92 - 3.02 (m, 2 H), 2.29 - 2.44 (m, 2 H), 2.15 - 2.26 (m, 4 H), 2.09 (s, 6 H), 1.32 (m, 6 H), 0.84 - 0.99 (m, 2 H)</p>	
<p>실시에 93</p>	<p>에틸 (E)-3-(5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)프로파노에이트</p> 	<p>방법 10</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.66 - 13.00 (m, 2 H), 7.89 - 8.05 (m, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i>=8.11 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i>=8.36 Hz, 1 H), 7.34 (d, <i>J</i>=9.38 Hz, 2 H), 6.53 (d, <i>J</i>=3.55 Hz, 2 H), 5.95 - 6.07 (m, 1 H), 5.49 - 5.65 (m, 1 H), 4.96 - 5.08 (m, 2 H), 4.79 - 4.88 (m, 2 H), 4.37 - 4.63 (m, 4 H), 3.97 (q, <i>J</i>=7.10 Hz, 2 H), 3.03 - 3.15 (m, 2 H), 2.63 (t, <i>J</i>=7.73 Hz, 3 H), 2.12 (d, <i>J</i>=6.08 Hz, 6 H), 1.28 (d,</p>	<p>LCMS 방법 F: Rt = 0.86min, [M+H]<sup>+</sup> =777.5</p>

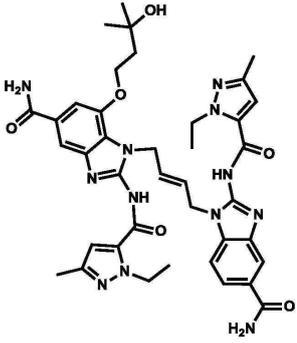
[1935]

			$J=3.80$ Hz, 6 H), 1.09 (t, $J=7.10$ Hz, 3 H)	
실시예 94	메틸 (E)-4-((5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)부타노에이트	방법 10	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 12.71 - 12.97 (m, 2 H), 7.98 (d, $J=1.27$ Hz, 2 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.42 (d, $J=7.60$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 6.47 - 6.58 (m, 2 H), 5.92 - 6.05 (m, 1 H), 5.67 - 5.80 (m, 1 H), 4.91 - 4.99 (m, 2 H), 4.78 - 4.87 (m, 2 H), 4.46 - 4.58 (m, 4 H), 4.03 (s, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.29 - 2.39 (m, 2 H), 2.12 (d, $J=3.80$ Hz, 6 H), 1.71 - 1.93 (m, 2 H), 1.22 - 1.32 (m, 6 H)	LCMS 방법 K: Rt = 0.85min, [M+H] $^+$ = 793.5
				
실시예 95	(E)-1-((E)-4-((E)-5-카르바모일-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-2,3-디히드로-	방법 14	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 12.62 -	LCMS 방법 K: Rt = 0.81min,

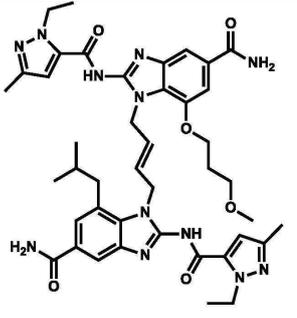
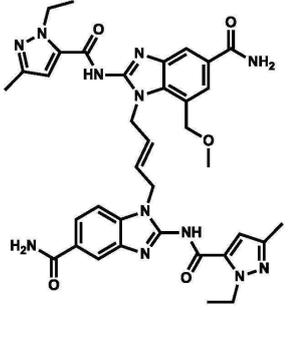
[1936]

	<p>1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐)이미노)-7-(3-히드록시-2-메틸프로폭시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 		<p>12.93 (m, 1 H), 7.91 - 8.05 (m, 3 H), 7.71 (d, <math>J=8.11</math> Hz, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 1 H), 7.41 (d, <math>J=7.86</math> Hz, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 3 H), 6.47 - 6.55 (m, 2 H), 5.93 - 6.08 (m, 1 H), 5.70 - 5.84 (m, 1 H), 4.90 - 5.00 (m, 2 H), 4.77 - 4.87 (m, 2 H), 4.62 (t, <math>J=5.80</math> Hz, 1 H), 4.45 - 4.58 (m, 4 H), 3.99 - 4.08 (m, 2 H), 3.84 - 3.93 (m, 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.87 (m, 1H), 1.27 (d, <math>J=6.84</math> Hz, 6 H), 0.80 - 0.89 (m, 3 H)</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> = 765.5</p>
<p>실시에 96</p>	<p>(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-</p>	<p>방법 14</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 12.64 - 13.10 (m, 2 H), 7.97 - 8.13 (m, 1 H), 7.86 - 7.97 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.37 -</p>	<p>LCMS 방법 K: Rt = 0.85min, [M+H]<sup>+</sup> = 779.5</p>

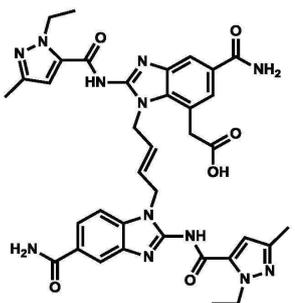
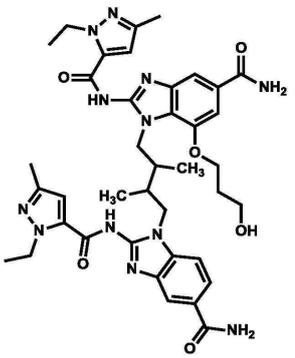
[1937]

	<p>카르복스아미드</p> 		<p>7.47 (m, 1 H), 7.21 - 7.37 (m, 3 H), 6.53 (s, 2 H), 5.87 - 6.09 (m, 1 H), 5.60 - 5.87 (m, 1 H), 4.98 (d, <math>J=4.82</math> Hz, 2 H), 4.81 (d, <math>J=4.80</math> Hz, 2 H), 4.44 - 4.67 (m, 5 H), 4.40 (s, 1 H), 3.98 - 4.19 (m, 2 H), 2.11 (s, 6 H), 1.70 (t, <math>J=7.10</math> Hz, 2 H), 1.28 (m, 6 H), 1.07 (s, 6 H)</p>
<p>실시예 97</p>	<p>(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-이소부틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 9</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.91 (br, 1H), 7.89 - 8.16 (m, 4 H) 7.64 (s, 1 H) 7.47 (br. s., 1 H) 7.25 - 7.40 (m, 2 H) 6.47 - 6.60 (m, 2 H) 5.82 (d, <math>J=15.72</math> Hz, 1 H) 5.54 (d, <math>J=15.72</math> Hz, 1 H), 4.91 (br. s., 4 H) 4.41 - 4.65 (m, 4 H) 4.03 (t, <math>J=6.46</math> Hz, 2 H) 3.29 (t, <math>J=6.08</math> Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H),</p>

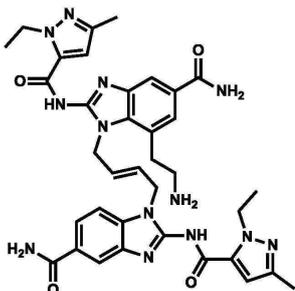
[1938]

			<p>2.55(br, 2H), 2.11 (d, <math>J=12.17</math> Hz, 6 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H), 1.36(m, 1H), 1.27 (q, <math>J=7.10</math> Hz, 6 H), 0.69(s, <math>J=6.3</math> Hz, 6 H)</p>	
<p>실시예 98</p>	<p>(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(메톡시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	<p>방법 9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 12.98 (s, 1H), 7.98 (m, 4H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.53 (d, <math>J = 6.8</math> Hz, 2H), 5.95 (d, <math>J = 15.8</math> Hz, 1H), 5.52 (d, <math>J = 15.8</math> Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.52 (d, <math>J = 7.0</math> Hz, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.26 (td, <math>J = 7.1, 3.7</math> Hz, 6H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.30 min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 721.4</math></p>
<p>실시예 99</p>	<p>(E)-2-(5-카르바모일-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-</p>	<p>방법 9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 12.87 (s, 3H), 8.02 - 7.87 (m, 4H), 7.71 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 7.57</p>	<p>방법 A: Rt = 1.30 min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 735.4</math></p>

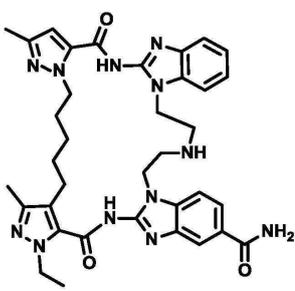
[1939]

	<p>벤조[d]이미다졸-7-일)아세트산</p> 		<p>(s, 1H), 7.41 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.52 (d, <math>J</math> = 14.4 Hz, 2H), 5.95 (d, <math>J</math> = 15.0 Hz, 1H), 5.48 (d, <math>J</math> = 15.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.59 - 4.46 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.08 (t, <math>J</math> = 12.1 Hz, 6H), 1.25 (td, <math>J</math> = 7.1, 2.6 Hz, 6H)</p>
<p>실시예 100</p>	<p>1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-2,3-디메틸부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	<p>방법 16</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math> + <math>D_2O</math>) <math>\delta</math> ppm 7.76 (d, <math>J</math> = 9.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, <math>J</math> = 9.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 4H), 4.35 - 4.17 (m, 3H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m,</p>

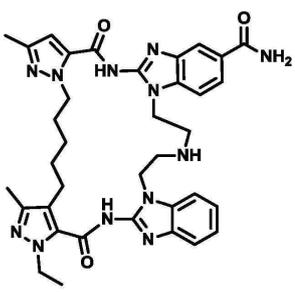
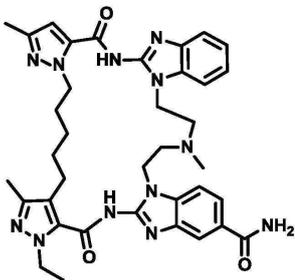
[1940]

			2H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 4H), 1.22 (s, 2H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 - 0.80 (m, 2H) (NMR 분석은 주요 부분임체이성질체로부터의 주요 피크에 기초한다)	
실시예 101	(E)-7-(2-아미노에틸)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 포름산 염 	방법 15와 유사함	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, <i>DMSO-d</i> 6) $\delta$ ppm 8.41 (br s, 3H), 8.00 (br d, $J = 14.1$ Hz, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 6.53 (br s, 2H), 5.98 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 3.03 (br s, 4H), 2.11 (s, 6H), 2.05 (br t, 2H), 1.32 - 1.13 (m, 6H)	LCMS 방법 A: Rt = 1.168min, [M] $^+$ = 719.9
실시예	8-에틸-10,18-디메틸-7,20-	방법 13	$^1\text{H}$ NMR (400	LCMS 방법

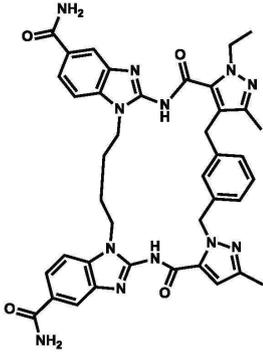
[1941]

<p>102</p>	<p>디옥소-7,8,11,12,13,- 14,15,20,21,28,29,30,31,32- 테트라데카히드로-6H- 벤조[4,5]이미다조[2,1- b]벤조[4,5]이미다조[1,2- i]디피라졸로[5,1-m:4',3'- t][1,3,6,9,11,14]헥사아자시클로 도코신-3-카르복스아미드</p> 		<p>MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.02 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (td, <i>J</i> = 6.6, 3.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.73 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 4.52 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.42 (dd, <i>J</i> = 13.9, 6.4 Hz, 2H), 1.34 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 2H)</p>	<p>A: Rt = 1.274min, [M+H]<sup>+</sup> = 691.3</p>
<p>실시에 103</p>	<p>8-에틸-10,18-디메틸-7,20- 디옥소-7,8,11,12,13,- 14,15,20,21,28,29,30,31,32- 테트라데카히드로-6H- 벤조[4,5]이미다조[2,1- b]벤조[4,5]이미다조[1,2- i]디피라졸로[5,1-m:4',3'- t][1,3,6,9,11,14]헥사아자시클로</p>	<p>방법 13</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.85 -</p>	<p>LCMS 방법 A : Rt = 1.297min, [M+H]<sup>+</sup> = 691.3</p>

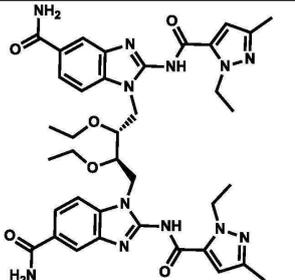
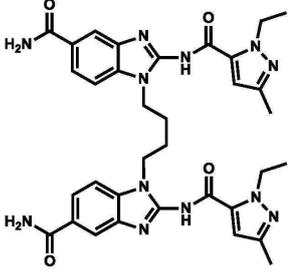
[1942]

	<p>도코신-24-카르복스아미드</p> 		<p>6.82 (m, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 4H), 4.53 - 4.46 (m, 3H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 3H), 2.19 - 2.17 (m, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.33 - 1.32 (m, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 2H)</p>	
<p>실시예 104</p>	<p>8-에틸-10,18,30-트리메틸-7,20- 디옥소-7,8,11,12,13,- 14,15,20,21,28,29,30,31,32- 테트라데카히드로-6H- 벤조[4,5]이미다조[2,1- b]벤조[4,5]이미다조[1,2- i]피리다졸로[5,1-m:4',3'- t][1,3,6,9,11,14]헥사아자시클로 도코신-3-카르복스아미드</p> 	<p>방법 19</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 15.9, 7.1 Hz, 3H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (dd, J = 14.3, 7.2 Hz, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.77 (s, 2H), 1.36 (dd,</p>	<p>LCMS 방법 A : Rt = 1.32min, [M+H]<sup>+</sup> = 705.3</p>

[1943]

			$J = 15.7, 8.6 \text{ Hz}, 6\text{H}), 1.14 \text{ (s, 2H)}$	
실시예 105	35-에틸-5,37-디메틸-8,33- 디옥소-3,4,9,11,18,23,- 30,32,35,36-테카아자- 옥타시클로38.3.1.0 <sup>3</sup> ,7.0 <sup>10</sup> ,1 <sup>8</sup> .0 <sup>12</sup> ,17.0 <sup>23</sup> ,31.0 <sup>24</sup> ,2 <sup>9</sup> .0 <sup>34</sup> ,3 <sup>8</sup> ]테트라테 트라콘다-1(44),4,6,10,- 12(17),13,15,24(29),25,27,30,34 (38),36,40,42-펜타테카엔-14,27- 디카르복스아미드	방법 19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.86 (br. s., 2H) 8.00-8.01 (m, 4H) 7.77-7.81 (m, 2H) 7.52-7.58 (m, 2H) 7.36 (s, 2H) 7.14 (t, J= 8.0 Hz, 2H) 6.98-7.00 (m, 1H) 6.61-6.65 (m, 2H) 5.99 (s, 2H) 4.56 (q, J= 6.7 Hz, 2H) 4.28 (s, 2H) 3.85-3.96 (m, 4H) 2.15 (s, 3H) 1.93 (m, 3H) 1.40-1.56 (m, 4H) 1.35 (t, J= 6.0 Hz, 3H)	LCMS 방법 A : Rt = 1.386min, [M+H] <sup>+</sup> = 753.2
				
실시예 106	1,1'-((2R,3R)-2,3-디에톡시부탄- 1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸- 1H-피라졸-5-카르복스아미도)- 1H-벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드)	방법 15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.93 (br. s.,2H) 8.02 (s, 4H) 7.81 (dd, J= 8.0, 1.2 Hz, 2H) 7.56 (d, J= 8.4 Hz, 2H) 7.35 (s, 2H) 6.68 (s, 2H) 4.55-4.69 (m, 6H) 4.43-4.48 (m, 2 H) 4.05-4.07 (m, 2H) 3.49-3.57 (m,	LCMS 방법 A : Rt = 1.372min, [M+H] <sup>+</sup> = 766.8

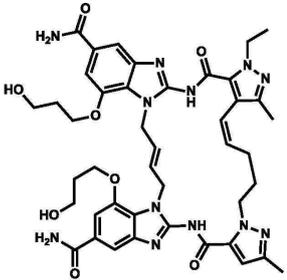
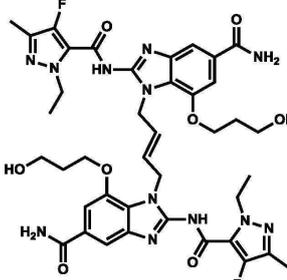
[1944]

			<p>2H) 3.13-3.20 (m, 2H) 2.11 (s, 6H) 1.36 (t, <math>J=7.2</math> Hz, 6H) 0.77 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 6H)</p>	
<p>실시예 107</p>	<p>1,1'-(부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드), 2-트리플루오로아세트산 염</p> 	<p>방법 2</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.85 (br. s., 2 H) 7.99 (s, 4 H) 7.77 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 2 H) 7.56 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 2 H) 7.36 (br. s., 2 H) 6.61 (s, 2 H) 4.51 - 4.69 (m, 4 H) 4.28 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.21 (m, 6 H) 1.88 (br. s., 4 H) 1.31 (t, <math>J=7.07</math> Hz, 6 H)</p>	<p>LCMS 방법 C: Rt = 0.76min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 679.6</math></p>
<p>실시예 108</p>	<p>1-(4-(5-카르바모일-2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2-트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 20</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.82 (br. s., 2 H) 7.98 (s, 4 H) 7.76 (dd, <math>J=8.31</math>, 1.47 Hz, 2 H) 7.55 (d, <math>J=8.31</math> Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.60 (s, 2 H) 4.57 (q, <math>J=7.01</math> Hz, 2 H) 4.28 (d, <math>J=5.87</math></p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.77min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 665.6</math></p>

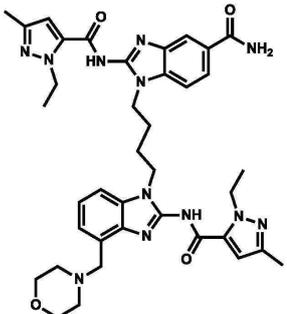
[1945]

			<p>Hz, 4 H) 4.09 (s, 3 H) 2.10 (d, <math>J=4.65</math> Hz, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 1.30 (t, <math>J=7.09</math> Hz, 3 H)</p>	
<p>실시예 109</p>	<p>1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(3-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 20</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.84 (br. s., 2 H) 7.99 (s, 4 H) 7.76 (dd, <math>J=8.56</math>, 1.47 Hz, 2 H) 7.54 (d, <math>J=8.31</math> Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.66 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 4.57 (q, <math>J=7.01</math> Hz, 2 H) 4.26 - 4.39 (m, 4 H) 4.09 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.70 - 1.90 (m, 5 H) 1.31 (t, <math>J=7.09</math> Hz, 3 H) 0.72 - 0.83 (m, 2 H) 0.46 - 0.57 (m, 2 H)</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.84min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 691.6</math></p>
<p>실시예 110</p>	<p>(11Z,29E)-8-에틸-1,26-비스(3-히드록시프로폭시)-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,13,14,15,20,21,28,31-데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,</p>	<p>방법 19</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, 메탄올-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> ppm 7.71 (dd, <math>J=5.32</math>, 1.01 Hz, 2 H), 7.44 (dd,</p>	<p>LCMS 방법 L: Rt = 0.75min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 863.7</math></p>

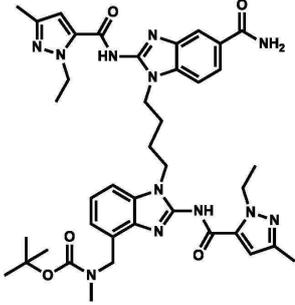
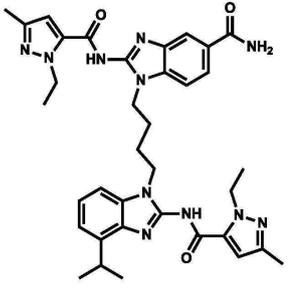
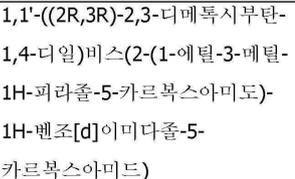
[1946]

	<p>2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]피라졸로[5,1-e:4',3']][1,3,6,15,17]헵타아자시클로헥시코신-3,24-디카르복사미드, 2히드로클로라이드</p> 		<p>J=8.74, 1.14 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.46 (d, J=11.15 Hz, 1 H), 5.84 - 5.96 (m, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.09 (br. s., 4 H), 4.62 - 4.75 (m, 2 H), 4.07 - 4.23 (m, 4 H), 3.72 - 3.79 (m, 4 H), 3.53 - 3.58 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.93 - 2.11 (m, 4 H), 1.54 - 1.71 (m, 4 H), 1.49 (t, J=7.10 Hz, 3 H);</p>	
<p>실시예 111</p>	<p>(E)-1,1'-(부트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-4-플루오로-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드),</p> 	<p>방법 2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.90 (s, 2H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.64 (d, J=1.27 Hz, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 4 H), 5.87 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.40 - 4.62 (m, 6 H), 4.04 (t, J=6.08 Hz, 4 H), 3.43 (d, J=5.07 Hz, 4 H), 2.10 (s, 6H), 1.67 (t, J=6.08 Hz, 4 H), 1.24 (t, J=7.10</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.89min, [M+2]<sup>+</sup> /2= 431.5</p>

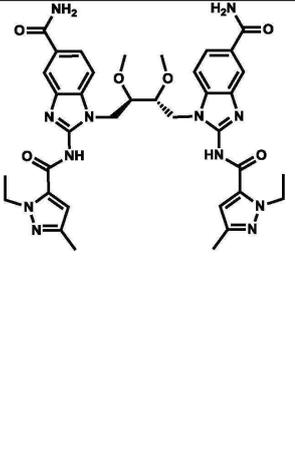
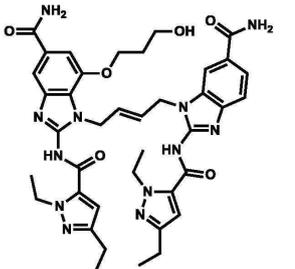
[1947]

<p>실시예 112</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복사미도)-1-(4-(2-(1- 에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복사미도)-4- (모르폴리노메틸)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복사미드</p> 	<p>방법 16</p>	<p>Hz, 6H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.80 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.48 (m, 2H), 7.14 (d, J = 27.8 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.48 - 4.67 (m, 4H), 4.27 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 2.42 (s, 4H), 2.11 (s, 6H), 1.88 (s, 4H), 1.30 (td, J = 7.0, 3.4 Hz, 6H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.275min, [M+H]<sup>+</sup> = 735.3</p>
<p>실시예 113</p>	<p>tert-부틸 ((1-(4-(5-카르바모일-2- (1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복사미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2- (1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복사미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-4-일)메틸)- (메틸)카르바메이트</p>	<p>방법 16</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.81 (s, 2H), 7.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.48 - 4.77 (m,</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.646min, [M+H]<sup>+</sup> = 779.3</p>

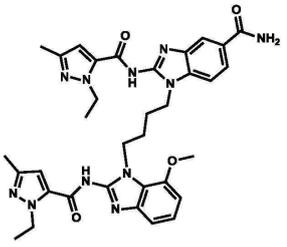
[1948]

			<p>6H), 4.27 (d, <math>J = 5.9</math> Hz, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.09 (t, <math>J = 4.3</math> Hz, 6H), 1.87 (s, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (td, <math>J = 7.0, 2.4</math> Hz, 6H)</p>	
<p>실시예 114</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	<p>방법 16</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.83 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 7.98 (d, <math>J = 8.2</math> Hz, 2H), 7.77 (d, <math>J = 8.3</math> Hz, 1H), 7.55 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 2H), 7.07 - 7.28 (m, 2H), 6.60 (d, <math>J = 10.0</math> Hz, 2H), 4.57 (d, <math>J = 6.8</math> Hz, 4H), 4.28 (s, 4H), 3.40 - 3.54 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.87 (s, 4H), 1.05 - 1.47 (m, 12H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.601min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 678.5</math></p>
<p>실시예 115</p>	<p>1,1'-((2R,3R)-2,3-디메톡시부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)</p> 	<p>방법 15</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> (ppm) 12.99 (br. s, 2 H) 8.01 (s, 4 H), 7.81 (d,</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.29min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 739.8</math></p>

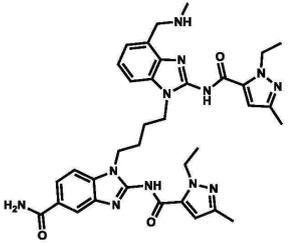
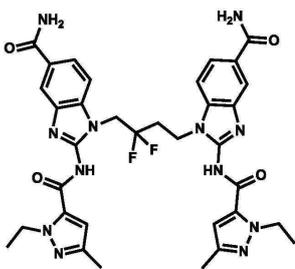
[1949]

			<p><math>J=8.56</math> Hz, 2 H), 7.55 (d, <math>J=8.80</math> Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 2 H), 6.64 (s, 2 H), 4.53 - 4.70 (m, 6 H), 4.46 (dd, <math>J</math> =<math>14.06, 8.68</math> Hz, 2 H), 4.04 (br. s., 2 H), 3.21 (s, 6 H), 2.11 (s, 6 H), 1.35 (t, <math>J=7.09</math> Hz, 6H).</p>	
<p>실시에 116</p>	<p>(E)-1-(4-(6-카르바모일-2-(1,3- 디에틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔- 1-일)-2-(1,3-디에틸-1H-피라졸- 5-카르복스아미도)-7-(3- 히드록시프로폭시)-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드</p> 	<p>방법 16</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.56 - 13.10 (m, 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.71 (d, <math>J=8.56</math> Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.41 (d, <math>J</math> =<math>8.31</math> Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 3 H), 6.57 (d, <math>J=13.20</math> Hz, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 5.71 - 5.82 (m, 1 H), 4.95 (d, <math>J=4.65</math> Hz, 2 H), 4.84 (d, <math>J=4.89</math> Hz, 2 H), 4.49 - 4.62 (m, 5 H), 4.11 (t, <math>J=6.36</math> Hz, 2 H), 3.48 (q, <math>J=5.71</math> Hz, 2 H),</p>	<p>방법 A: Rt = 1.339min, [M+H]<math>^+</math> = 779.8</p>

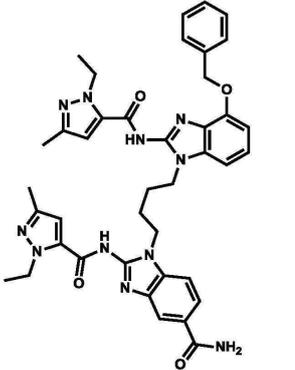
[1950]

			2.43 - 2.49 (m, 2 H), 1.75 (t, $J = 6.24$ Hz, 2 H), 1.28 (t, $J = 7.09$ Hz, 6 H), 1.13 (td, $J = 7.64, 3.06$ Hz, 6 H)	
실시예 117	2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 	방법 16	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 12.82 (s, 2H), 7.98 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.73 - 7.81 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 4.57 (dt, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.11 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H), 1.85 (s, 4H), 1.30 (q, $J = 7.0$ Hz, 6H)	방법 A: Rt = 1.468min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 666.3$
실시예 118	2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-4-((메틸아미노)메틸)-1H벤조[d]이미다졸-1일)부틸)-	방법 16	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 12.84 (s, 2H), 8.67 (s, 2H), 7.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz,	방법 A: Rt = 1.259min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 679.3$

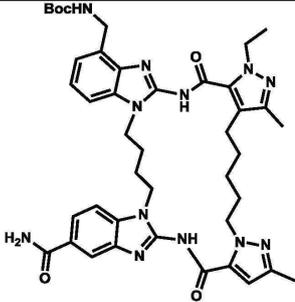
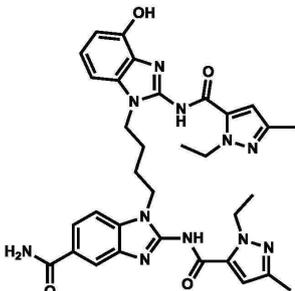
[1951]

	<p>1H벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드</p> 		<p>1H), 7.60 (d, <math>J = 6.6</math> Hz, 1H), 7.54 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 7.31 (dt, <math>J = 15.2, 6.7</math> Hz, 3H), 6.62 (d, <math>J = 2.8</math> Hz, 2H), 4.54 (ddd, <math>J = 30.5, 10.8, 6.4</math> Hz, 6H), 4.28 (s, 4H), 2.62 (t, <math>J = 5.3</math> Hz, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.86 (s, 4H), 1.30 (td, <math>J = 7.1, 3.6</math> Hz, 6H).</p>
<p>실시예 119</p>	<p>1,1'-(2,2-디플루오로부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드)</p> 	<p>방법 15</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> = 12.91 (d, <math>J = 31.5</math> Hz, 2H), 7.99 (s, 3H), 7.77 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 2H), 7.51 (dd, <math>J = 14.0, 8.4</math> Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.67 (d, <math>J = 17.3</math> Hz, 2H), 4.89 (t, <math>J = 14.3</math> Hz, 2H), 4.35 - 4.68 (m, 6H), 2.61 - 2.82 (m, 2H), 1.92 - 2.14 (m, 6H), 1.16 - 1.39 (m, 6H)</p>

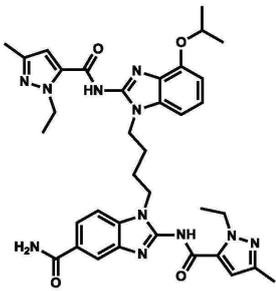
[1952]

<p>실시예 120</p>	<p>1-(4-(4-(벤질옥시)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.80 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.92-7.02 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.43-4.62 (m, 4H), 4.15-4.31 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.85 (br s, 4H), 1.28 (dt, J=14.5, 7.2 Hz, 6H)</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 1.18min, [M+H]<sup>+</sup> = 742.5</p>
<p>실시예 121</p>	<p>tert-부틸 ((24-카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라데카-히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3''] [1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시코신-4-일)메틸)카르바메이트</p>	<p>13</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (br. s., 1H), 12.36 (br. s., 1H), 8.02 (br. s., 2H), 7.84 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H),</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 1.10min, [M+H]<sup>+</sup> = 805.6</p>

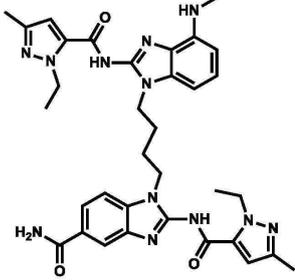
[1953]

			<p>7.36 (br. s., 1H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.38 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.15-4.33 (m, 4H), 2.74-2.87 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (br. s., 4H), 1.80 (br. s., 2H), 1.32-1.54 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H)</p>	
<p>실시예 122</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1-(4-(2-(1- 에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-4-히드록시-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드</p> 	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>) δ 12.73 (br. s, 1H), 7.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.81-7.92 (m, 1H), 7.61-7.74 (m, 1H), 7.36- 7.50 (m, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 1H), 6.79- 6.90 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.49-6.58 (m, 2H), 4.49- 4.64 (m, 4H),</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.91min, [M+H]<sup>+</sup> = 652.2</p>

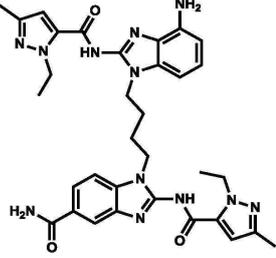
[1954]

			4.13-4.30 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.84 (br s, 4H), 1.18-1.37 (m, 6H)	
실시에 123	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-이소프로폭시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	방법 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 11.96 (br. s., 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 H), 6.51 - 6.63 (m, 2 H), 4.81 (br. s., 1 H), 4.45 - 4.62 (m, 4 H), 4.24 (m, 4 H), 2.11 (s, 6 H), 1.85 (br. s., 4 H), 1.20 - 1.41 (m, 12H)	LCMS 방법 C: Rt = 1.05min, [M+H] <sup>+</sup> = 694.7

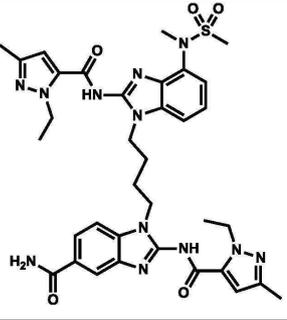
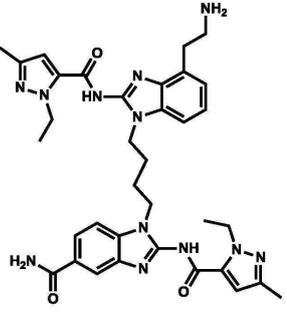
[1955]

<p>실시예 124</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.83 (s, 1 H), 12.38 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.75 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.04 (t, <i>J</i>=8.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.35 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1 H), 4.57 (q, <i>J</i>=6.9 Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.19 (br. s., 2 H), 2.79 (d, <i>J</i>=4.5 Hz, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.29 (q, <i>J</i>=6.8 Hz, 6 H)</p>	<p>LCMS 방법 C: Rt = 0.92min, [M+H]<sup>+</sup> = 665.6</p>
<p>실시예 125</p>	<p>1-(4-(4-아미노-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 트리쓰 트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.90 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i>=1.5 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, <i>J</i>=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.54</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.88min, [M+H]<sup>+</sup> = 651.6</p>

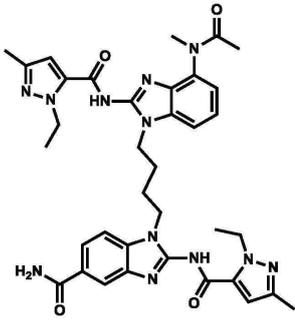
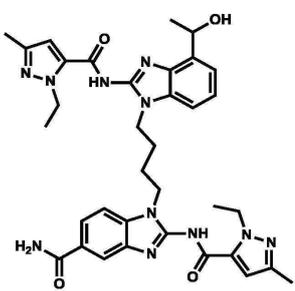
[1956]

			<p>(d, <math>J=8.5</math> Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 6.95 (t, <math>J=8.0</math> Hz, 1 H), 6.71 (d, <math>J=7.8</math> Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.49 (d, <math>J=8.0</math> Hz, 1 H), 4.56 (q, <math>J=7.2</math> Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.14 - 4.23 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.22 - 1.36 (m, 6 H)</p>	
<p>실시예 126</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-<i>N</i>-메틸메틸술폰아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 비스 트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.83 (br. s., 1 H), 12.05 (br. s., 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (d, <math>J=8.5</math> Hz, 1 H), 7.55 (d, <math>J=7.5</math> Hz, 2 H), 7.41 (br. s., 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 6.62 (s, 2 H), 4.46 - 4.62 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 3.31 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.98min, [M+H]<math>^+</math> = 743.7</p>

[1957]

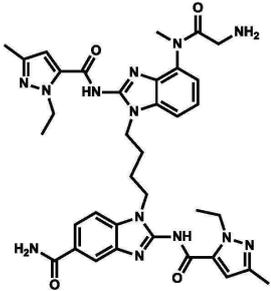
			<p>H), 1.20 - 1.34 (m, 6 H)</p>	
<p>실시예 127</p>	<p>1-(4-(4-(2-아미노에틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염</p> 	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 7.98 (d, <i>J</i>=1.3 Hz, 2 H), 7.73 - 7.85 (m, 4 H), 7.54 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.48 - 4.61 (m, 4 H), 4.20 - 4.31 (m, 4 H), 3.05 - 3.19 (m, 4 H), 2.11 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.29 (t, <i>J</i>=7.0 Hz, 3 H), 1.28 (t, <i>J</i>=7.0 Hz, 3 H)</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.78min, [M+H]<sup>+</sup> = 679.6</p>
<p>실시예 128</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-<i>N</i></p>	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.81 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1</p>	<p>LCMS 방법 N: Rt = 6.584min, [M+H]<sup>+</sup> =</p>

[1958]

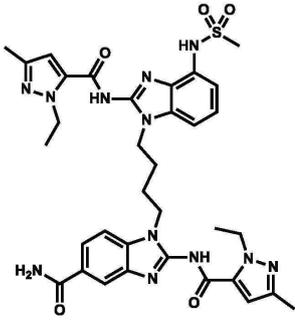
	<p>메틸아세트아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드</p> 		<p>H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, <math>J=8.3, 1.5</math> Hz, 1 H), 7.52 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.24 (t, <math>J=7.9</math> Hz, 1 H), 7.16 (d, <math>J=8.0</math> Hz, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.43 - 4.59 (m, 4 H), 4.24 (br. s., 4 H), 3.14 (s, 3 H), 2.11 (br. s., 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.85 (br. s., 4 H), 1.66 (s, 3 H), 1.27 (m, 6 H)</p>	<p>707.2</p>
<p>실시에 129</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1-(4-(2-(1- 에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-4-(1- 히드록시에틸)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드</p> 	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.83 (s, 1 H), 12.23 (s, 1 H), 7.92 - 8.02 (m, 2 H), 7.76 (dd, <math>J=8.3, 1.3</math> Hz, 1 H), 7.54 (d, <math>J=8.5</math> Hz, 1 H), 7.40 (d, <math>J=8.0</math> Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.17 (t, <math>J=7.8</math> Hz, 1 H), 7.07 (d, <math>J=7.5</math> Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.88 (d, <math>J=3.3</math> Hz, 1 H), 5.11 (d,</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.95min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 680.6</math></p>

[1959]

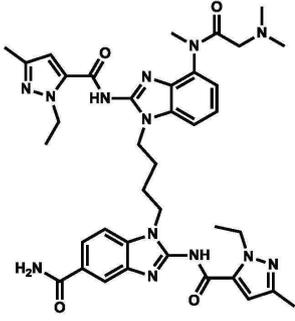
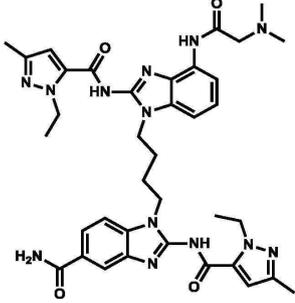
			$J=4.3$ Hz, 1 H), 4.56 (m, 4 H), 4.27 (m, 4 H), 2.10 (d, $J=1.3$ Hz, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.42 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 1.29 (q, $J=7.3$ Hz, 6 H)	
실시예 130	1-(4-(4-(2-아미노- <i>N</i> - 메틸아세트아미도)-2-(1-에틸-3- 메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2- (1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드, 트리스 트리플루오로아세트산 염	방법 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 12.81 (br. s, 1H), 8.16 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.92 (br. s., 2 H), 7.77 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.56 (q, $J=6.9$ Hz, 4 H), 4.46 (br. s., 2 H), 4.26 (br. s., 4 H), 3.24 (s, 3 H), 2.08 - 2.15 (m, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.19 - 1.35 (m, 6 H)	LCMS 방법 D: Rt = 0.78min, [M+H] <sup>+</sup> = 722.6
실시예	2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-	방법 11	<sup>1</sup> H NMR (400	LCMS 방법



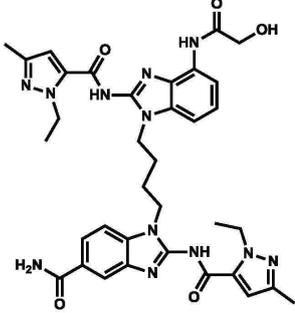
[1960]

<p>131</p>	<p>카르복사미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-4-(메틸술폰아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 비스 트리플루오로아세트산 염</p> 		<p>MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 10.37 (s, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i>=1.3 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, <i>J</i>=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i>=7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.51 - 4.61 (m, 4 H), 4.16 - 4.34 (m, 4 H), 3.04 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.30 (td, <i>J</i>=7.2, 2.8 Hz, 6 H)</p>	<p>D: Rt = 0.90min, [M+H]<sup>+</sup> = 729.6</p>
<p>실시에 132</p>	<p>1-(4-(4-(2-(디메틸아미노)-<i>N</i>-메틸아세트아미도)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 트리스 트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.8 (br. s, 1H), 9.50 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.78 (dd, <i>J</i>=8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 6.62 (s, 2 H),</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.79min, [M+H]<sup>+</sup> = 750.7</p>

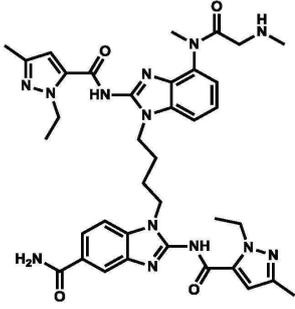
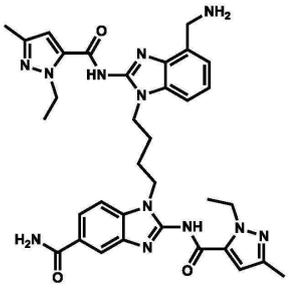
[1961]

			<p>4.52 - 4.63 (m, 6 H), 4.28 (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 2.70 (d, <math>J=4.0</math> Hz, 6 H), 2.11 (d, <math>J=1.5</math> Hz, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.28 (dt, <math>J=14.1</math>, 7.0 Hz, 6 H)</p>	
<p>실시예 133</p>	<p>1-(4-(4-(2-( (디메틸아미노)아세트아미도)-2-( (1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-( (1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드, 트리스 트리플루오로아세트산 염</p> 	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.82 (br. s, 1H), 12.7 (br. s, 1H), 10.91 (s, 1 H), 9.94 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 1 H), 7.72 (d, <math>J=8.0</math> Hz, 1 H), 7.52 (d, <math>J=8.5</math> Hz, 1 H), 7.34 (d, <math>J=7.8</math> Hz, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.55 (q, <math>J=6.8</math> Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 6 H), 2.92 (s, 6 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 6 H)</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.80min, <math>[\text{M}+2\text{H}]^+/2 = 369.0</math></p>
<p>실시예 134</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math></p>	<p>LCMS 방법 D: Rt =</p>

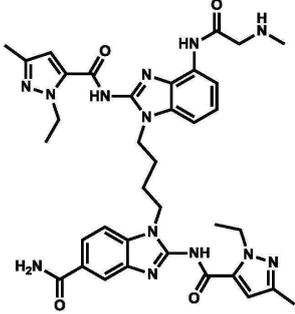
[1962]

	<p>에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-(2-히드록시아세트아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 비스 트리플루오로아세트산 염</p> 		<p>ppm 12.83 (br. s., 1 H), 12.52 (br. s., 1 H), 10.32 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.76 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 1 H), 7.54 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.30 (d, <math>J=8.0</math> Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 4.50 - 4.62 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 4.14 (s, 2 H), 2.68 (br. s., 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.30 (q, <math>J=7.0</math> Hz, 6H)</p>	<p>0.86min, <math>[M+2H]^+/2= 355.4</math></p>
<p>실시예 135</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-(<i>N</i>-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 트리스 트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.83 (br. s., 1 H), 8.61 (br. s., 1 H), 7.91 - 8.04 (m, 2 H), 7.77 (d, <math>J=8.5</math> Hz, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.44 - 7.59 (m, 2 H), 7.19 - 7.40 (m, 3 H), 6.55 - 6.64 (m, 2 H), 4.48 - 4.63 (m, 4 H), 4.26 (br. s., 6</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.79min, <math>[M+2H]^+/2= 369.0</math></p>

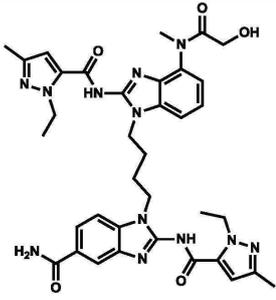
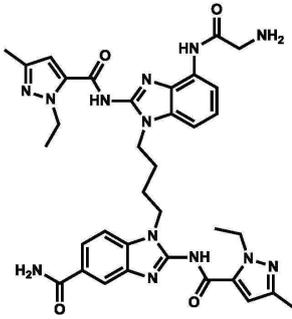
[1963]

			<p>H), 3.33 (s, 1 H), 3.24 (s, 2 H), 2.63 - 2.71 (m, 1 H), 2.44 (t, <math>J=5.1</math> Hz, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 6 H), 1.76 - 1.95 (m, 4 H), 1.28 (q, <math>J=6.7</math> Hz, 6 H)</p>	
<p>실시예 136</p>	<p>1-(4-(4-(아미노메틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 트리쓰 트리플루오로아세트산 염</p> 	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.82 (br. s., 1 H), 12.53 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 3 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 1 H), 7.55 (t, <math>J=8.5</math> Hz, 2 H), 7.25 - 7.39 (m, 3 H), 6.61 (s, 2 H), 4.56 (d, <math>J=7.0</math> Hz, 4 H), 4.38 (m, 2 H), 4.27 (br. s., 4 H), 2.10 (s, 6 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.36 (m, 6 H)</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.76min, <math>[\text{M}+2\text{H}]^+ / 2 = 333.4</math></p>
<p>실시예 137</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-(2-(메틸아미노)아세트아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.80 (br. s., 1 H), 12.54 (br. s., 1 H), 10.86 (br. s., 1 H), 8.88</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.79min, <math>[\text{M}+2\text{H}]^+ / 2 = 362.0</math></p>

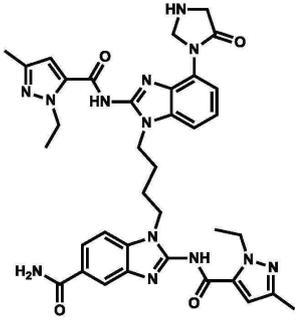
[1964]

	<p>벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 트리스 트리플루오로아세트산 염</p> 		<p>(br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, <math>J=8.0</math> Hz, 1 H), 7.69 (d, <math>J=8.0</math> Hz, 1 H), 7.53 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 1 H), 7.33 (d, <math>J=7.8</math> Hz, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, <math>J=7.0</math> Hz, 4 H), 4.26 (m, 4 H), 4.08 (t, <math>J=5.5</math> Hz, 2 H), 2.63 - 2.72 (m, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 6 H)</p>	
<p>실시예 138</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-4-(2-히드록시-N-메틸아세트아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 비스 트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.83 (br. s., 2 H), 7.99 (d, <math>J=1.3</math> Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, <math>J=8.3, 1.5</math> Hz, 1 H), 7.54 (br. s., 2 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.26 (t, <math>J=7.9</math> Hz, 1 H), 7.19 (d, <math>J=7.3</math> Hz, 1 H), 6.61 (br. s., 2 H), 4.45 - 4.63 (m, 4 H), 4.25 (br. s., 4 H), 3.44 - 3.86 (br.</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.86min, <math>[\text{M}+2\text{H}]^+ / 2 = 362.4</math></p>

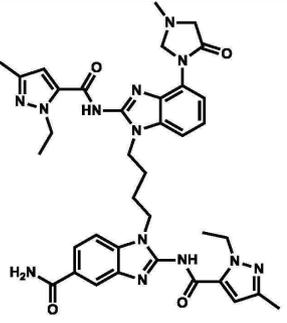
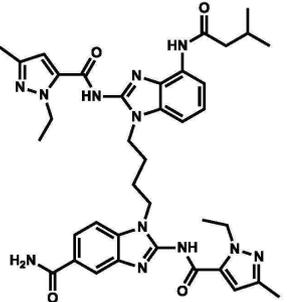
[1965]

			<p>s., 2 H), 3.29 (br. s., 1 H), 3.18 (br. s., 3 H), 2.11 (br. s., 3 H), 2.10 (br. s., 3 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.35 (m, 6 H)</p>	
실시예 139	<p>1-(4-(4-(2-아미노아세트아미도)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	방법 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.82 (br. s, 1H), 12.6 (br. s, 1H), 10.81 (s, 1 H), 8.20 (br. s., 3 H), 7.97 (d, <i>J</i>=1.3 Hz, 2 H), 7.76 (dd, <i>J</i>=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 2 H), 7.19 - 7.28 (m, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, <i>J</i>=7.0 Hz, 4 H), 4.26 (d, <i>J</i>=6.3 Hz, 4 H), 3.85 - 4.02 (m, 2 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, <i>J</i>=7.2 Hz, 6 H)</p>	LCMS 방법 D: Rt = 0.79min, [M+H] <sup>+</sup> = 708.6
실시예 140	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-</p>	방법 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ</p>	LCMS 방법 E: Rt =

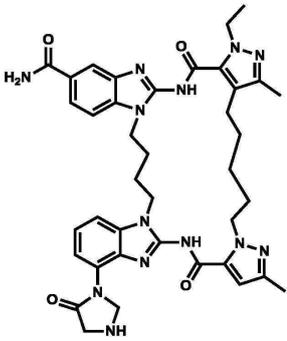
[1966]

	<p>에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-(5-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 		<p>ppm 12.7 (br. s, 1H), 12.4 (br. s, 1H), 7.96 (s, 2 H), 7.74 (dd, <math>J=8.4, 1.3</math> Hz, 1 H), 7.51 (d, <math>J=8.6</math> Hz, 1 H), 7.38 (d, <math>J=8.1</math> Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.23 (t, <math>J=8.1</math> Hz, 1 H), 6.98 (d, <math>J=7.8</math> Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.86 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.64 (m, 4 H), 4.26 (br. s., 1 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.55 (br. s., 2 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.38 (m, 6 H)</p>	<p>0.73min, <math>[M+H]^+ = 720.9</math></p>
<p>실시예 141</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-(3-메틸-5-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.81 (br. s., 1 H), 12.24 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 2 H), 7.75 (dd, <math>J=8.4, 1.3</math> Hz, 1 H), 7.53 (d, <math>J=8.6</math> Hz, 1 H), 7.41 (d, <math>J=8.1</math> Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.25 (t, <math>J=8.1</math> Hz,</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.82min, <math>[M+H]^+ = 734.6</math></p>

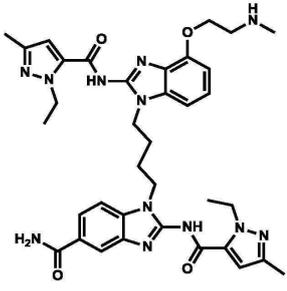
[1967]

			<p>1 H), 7.00 (d, <math>J=7.8</math> Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.59 (br. s., 1 H), 4.66 (br. s., 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 3.51 (br. s., 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 1.80 - 1.93 (m, 4 H), 1.22 - 1.36 (m, 6 H)</p>	
<p>실시예 142</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-(3-메틸부탄아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.82 (br. s., 1 H), 12.53 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 2 H), 7.76 (dd, <math>J=8.4, 1.3</math> Hz, 1 H), 7.65 (d, <math>J=8.1</math> Hz, 1 H), 7.54 (d, <math>J=8.6</math> Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.56 (q, <math>J=7.0</math> Hz, 4 H), 4.18 - 4.32 (m, 4 H), 2.33 (d, <math>J=7.1</math> Hz, 2 H), 2.15 (m, 1 H),</p>	<p>LCMS 방법 E: Rt = 0.99min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 736.1</math></p>

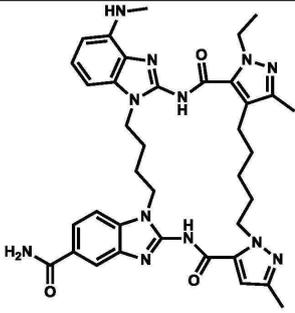
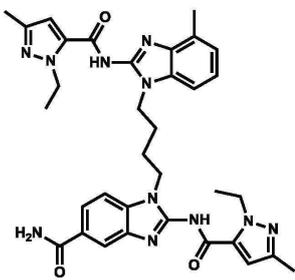
[1968]

			2.09 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.29 (td, $J=7.0$ , 4.6 Hz, 6 H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H)	
실시예 143	8-에틸-10,18-디메틸-7,20- 디옥소-23-(5-옥소이미다졸리딘- 1-일)- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,2 9,30,31- 테트라데카히드로벤조[4,5]- 이미다조[1,2- a]벤조[4,5]이미다조-[2,1- p]디피라졸로[5,1-e:4',3'- l][1,3,6,15,17]헵타아자시클로헥 사코신-3-카르복사미드  	방법 13.	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 8.02 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.06 (br. s., 1 H), 6.55 (br. s., 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 4.74 (br. s., 2 H), 4.47 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 4.24 (br. s., 4 H), 3.55 (br. s., 2 H), 2.82 (br. s., 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.92 (br. s., 4 H), 1.81 (br. s., 2 H), 1.49 (br. s., 2 H), 1.38 (br. s., 2 H), 1.30 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H)	LCMS 방법 C: Rt = 0.83min, [M+H] $^+$ = 760.4
실시예 144	2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복사미도)-1-(4-(2-(1- 에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복사미도)-4-(2-	방법 11	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 11.98 (br.	LCMS 방법 C: Rt = 0.79min, [M+H] $^+$ =

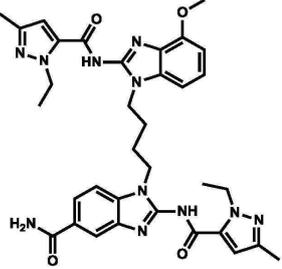
[1969]

	<p>(메틸아미노)에톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복스아미드</p> 		<p>s., 1 H), 8.90 (br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (dd, <math>J=8.3, 1.5</math> Hz, 1 H), 7.53 (d, <math>J=8.6</math> Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 6.91 (dd, <math>J=6.1, 2.9</math> Hz, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, <math>J=6.7</math> Hz, 4 H), 4.37 (t, <math>J=4.4</math> Hz, 2 H), 4.25 (d, <math>J=7.6</math> Hz, 4 H), 3.39 (s, 3 H), 2.71 (t, <math>J=5.1</math> Hz, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 1.85 (br. s., 4 H), 1.28 (td, <math>J=7.1, 5.1</math> Hz, 6 H)</p>	<p>709.4</p>
<p>실시예 145</p>	<p>8-에틸-10,18-디메틸-4-(메틸아미노)-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조-[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헥시니코신-24-카르복스아미드</p>	<p>방법 13</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.92 (br. s., 1 H) 12.45 (s, 1 H) 8.02 (br. s., 2 H) 7.84 (d, <math>J=8.56</math> Hz, 1 H) 7.66 (d, <math>J=8.31</math> Hz, 1 H) 7.39 (br. s., 1 H) 7.12 (t, <math>J=8.07</math> Hz, 1 H) 6.72 - 6.86 (m, 2 H) 6.58 (s, 1 H)</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 1.0101min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 705.4</math></p>

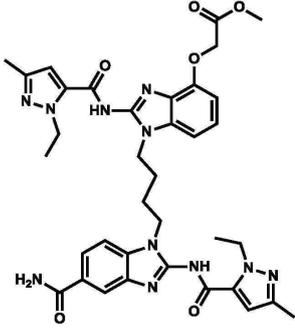
[1970]

			<p>6.39 (d, <math>J=8.07</math> Hz, 1 H) 4.75 (br. s., 2 H) 4.48 (q, <math>J=7.01</math> Hz, 2 H) 4.27 (br. s., 2 H) 4.16 (br. s., 2 H) 2.82 (d, <math>J=4.65</math> Hz, 4 H) 2.74 - 2.79 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 1.89 (br. s., 4 H) 1.80 (br. s., 2 H) 1.48 (br. s., 2 H) 1.37 (br. s., 2 H) 1.30 (t, <math>J=6.97</math> Hz, 3 H)</p>	
<p>실시예 146</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2트리플루오로아세트산 염</p> 	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1.29 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.07 - 2.19 (m, 6 H) 4.25 (d, <math>J=7.83</math> Hz, 4 H) 4.55 (quin, <math>J=6.69</math> Hz, 4 H) 6.59 (s, 2 H) 7.01 - 7.19 (m, 2 H) 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 7.53 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 1 H) 7.75 (dd, <math>J=8.46</math>, 1.39 Hz, 1 H) 7.92 - 8.05 (m, 2 H) 12.83 (br. s., 2 H)</p>	<p>LCMS 방법 C: Rt = 0.98min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 650.5</math></p>

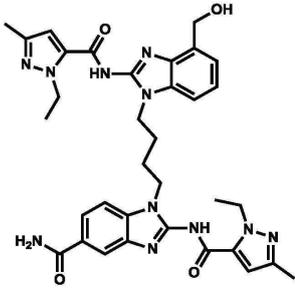
[1971]

<p>실시예 147</p>	<p>메틸 2-((1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)옥시)아세트레이트, 2트리플루오로아세트산 염</p> 	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.22 - 1.34 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.11 (d, J=1.00 Hz, 6 H) 3.94 (s, 3 H) 4.24 (d, J=9.29 Hz, 4 H) 4.45 - 4.60 (m, 4 H) 6.56 - 6.64 (m, 2 H) 6.90 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.12 - 7.23 (m, 2 H) 7.33 (br. s., 1 H) 7.51 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=1.51 Hz, 2 H) 12.80 (br. s., 2 H)</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 1.03min, [M+H]<sup>+</sup> = 666.5</p>
<p>실시예 148</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 16</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.29 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.11 (s, 6 H) 3.71 (s, 3 H) 4.25 (br. s., 4 H) 4.56 (q, J=7.01 Hz, 4 H) 6.58 - 6.65 (m, 2 H) 5.00 (s, 2 H) 6.88 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.51 (d,</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 0.97min, [M+H]<sup>+</sup> = 724.5</p>

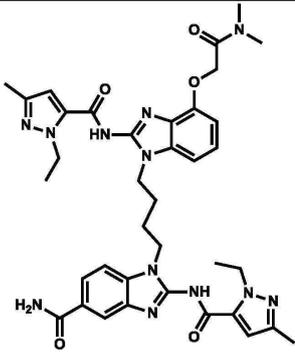
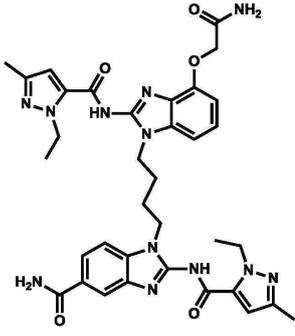
[1972]

			$J=8.31$ Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=8.44$ , 1.59 Hz, 1 H) 7.90 - 8.00 (m, 2 H) 12.79 (br. s., 2 H)	
실시예 149	2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1-(4-(2-(1- 에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-4-(2- 히드록시에톡시)-1- H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)- 1H-벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드, 2트리플루오로아세트산 염	방법 16	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 1.20 - 1.39 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.10 (d, $J=1.96$ Hz, 6 H) 3.74 - 3.82 (m, 3 H) 4.13 (t, $J=4.52$ Hz, 2 H) 4.20 - 4.31 (m, 4 H) 4.48 - 4.61 (m, 4 H) 6.60 (s, 2 H) 6.87 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.53 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=8.56$ , 1.47 Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=1.47$ Hz, 2 H) 12.11 (br. s., 1 H) 12.83 (br. s., 2 H)	LCMS 방법 D: Rt = 0.90min, $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 696.4
실시예 150	2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-	방법 11	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$	LCMS 방법 D: Rt =

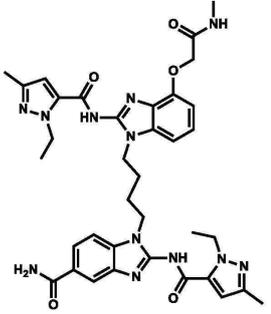
[1973]

	<p>에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-(히드록시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 2-트리플루오로아세트산염</p> 		<p>ppm 1.24 - 1.35 (m, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 6 H) 4.27 (d, <math>J=4.65</math> Hz, 4 H) 4.56 (quin, <math>J=7.21</math> Hz, 4 H) 4.83 (s, 2 H) 6.60 (d, <math>J=8.56</math> Hz, 2 H) 7.06 - 7.12 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.41 (d, <math>J=7.83</math> Hz, 1 H) 7.53 (d, <math>J=8.31</math> Hz, 1 H) 7.75 (dd, <math>J=8.56, 1.47</math> Hz, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 12.17 (br. s., 1 H) 12.80 (br. s., 2 H)</p>	<p>0.89min, <math>[M+H]^+ = 666.5</math></p>
<p>실시에 151</p>	<p>1-(4-(4-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에톡시)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p>	<p>방법 16</p>	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1.18 - 1.38 (m, 6 H) 1.80 - 1.94 (m, 4 H) 2.11 (s, 6 H) 2.85 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 4.26 (d, <math>J=10.27</math> Hz, 4 H) 4.49 - 4.64 (m, 4 H) 5.02 (s, 2 H) 6.60 (d, <math>J=9.29</math> Hz, 2 H) 6.81 -</p>	<p>LCMS 방법 E: Rt = 0.88min, <math>[M+H]^+ = 737.5</math></p>

[1974]

			<p>6.92 (m, 1 H)                  7.10 - 7.20 (m, 2 H)                  7.30 (br. s., 1 H)                  7.52 (d, <math>J=8.31</math> Hz, 1 H)                  7.75 (dd, <math>J=8.44, 1.35</math> Hz, 1 H)                  7.87 - 8.03 (m, 2 H)                  12.09 (br. s., 1 H)                  12.80 (s, 1 H)</p>	
<p>실시예 152</p>	<p>1-(4-(4-(2-아미노-2-옥소에톡시)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드,                  2트리플루오로아세트산 염</p> 	<p>방법 16</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) d ppm 1.26 - 1.33 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.07 - 2.14 (m, 6 H) 4.25 (d, <math>J=9.54</math> Hz, 6 H) 4.51 - 4.60 (m, 4 H) 6.59 (d, <math>J=7.09</math> Hz, 1 H) 6.86 (dd, <math>J=5.62, 3.42</math> Hz, 1 H) 7.13 - 7.16 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 2 H) 7.76 (dd, <math>J=8.31, 1.47</math> Hz, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.44 (br. s., 1 H) 12.77 (br. s., 2 H)</p>	<p>LCMS 방법                  D: Rt = 0.86min,  <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 709.4</math></p>
<p>실시예 153</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-</p>	<p>방법 16</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) d</p>	<p>LCMS 방법                  D: Rt =</p>

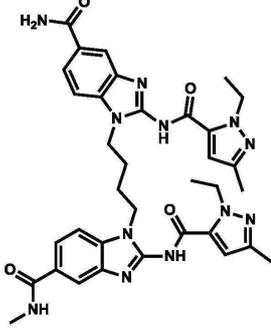
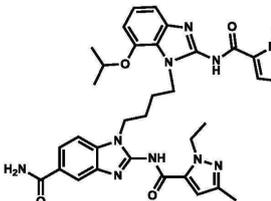
[1975]

	<p>에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드</p> 		<p>ppm 1.25 - 1.35 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.18 (m, 6 H) 2.75 (d, <math>J=4.40</math> Hz, 3 H) 4.25 (br. s., 4 H) 4.52 - 4.63 (m, 7 H) 6.54 - 6.63 (m, 2 H) 6.84 - 6.90 (m, 1 H) 7.16 (d, <math>J=4.65</math> Hz, 2 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.53 (d, <math>J=8.31</math> Hz, 1 H) 7.76 (d, <math>J=8.31</math> Hz, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 8.64 (d, <math>J=4.40</math> Hz, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H) 12.80 (br. s., 1 H)</p>	<p>0.89min, <math>[M+H]^+ = 723.5</math></p>
<p>실시예 154</p>	<p>1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-N-(2-모르폴리노에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드, 3트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 9.66 (br. s., 1 H) 8.70 - 8.77 (m, 1 H) 7.98 (s, 3 H) 7.68 - 7.81 (m, 2 H) 7.57 (dd, <math>J = 19.20, 8.34</math> Hz, 2 H) 7.38 (br. s., 1 H) 6.61 (d, <math>J=9.60</math> Hz, 2 H) 4.51 - 4.66 (m, 4 H) 4.29 (br. s., 4 H)</p>	<p>LCMS 방법 C: Rt = 0.75min, <math>[M+H]^+ = 792.7</math></p>

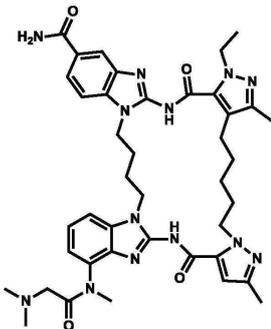
[1976]

			<p>4.03 (d, <math>J=11.87</math> Hz, 2 H) 3.54 - 3.75 (m, 6 H) 3.35 (br. s., 2 H) 3.16 (d, <math>J=9.60</math> Hz, 2 H) 2.07 - 2.13 (m, 1 H) 2.11 (s, 6 H) 1.88 (br. s., 4 H) 1.31 (m, <math>J=7.07</math> Hz, 6 H).</p>	
<p>실시예 155</p>	<p>1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-N,N-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.73 - 12.87 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 7.75 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 1 H) 7.48 - 7.58 (m, 3 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.24 (dd, <math>J=8.34, 1.26</math> Hz, 1 H) 6.60 (d, <math>J=9.60</math> Hz, 2 H) 4.56 (d, <math>J=7.07</math> Hz, 4 H) 4.27 (d, <math>J=6.32</math> Hz, 4 H) 2.95 (br. s., <math>J=15.66</math> Hz, 6 H) 2.09 (d, <math>J=1.77</math> Hz, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 1.30 (m, <math>J=7.07</math> Hz, 6 H) 1.23 (s, 1 H)</p>	<p>LCMS 방법 C: Rt = 0.86min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 707.7</math></p>
<p>실시예 156</p>	<p>1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math></p>	<p>LCMS 방법 C: Rt =</p>

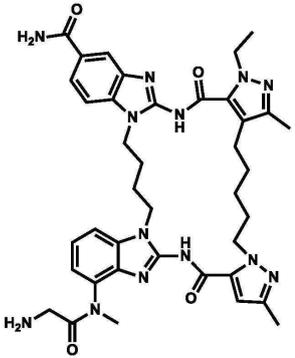
[1977]

	<p>카르복스아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2- (1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-N-메틸-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드, 2트리플루오로아세트산 염</p> 		<p>ppm 12.84 (br. s., 2 H) 8.41 (d, <math>J=4.55</math> Hz, 1 H) 7.95 (d, <math>J=14.15</math> Hz, 3 H) 7.75 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 1 H) 7.69 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 1 H) 7.54 (dd, <math>J=8.46, 2.65</math> Hz, 2 H) 7.34 (br. s., 1 H) 6.59 (s, 2 H) 4.56 (q, <math>J=6.99</math> Hz, 4 H) 4.27 (br. s., 4 H) 2.79 (d, <math>J=4.29</math> Hz, 3 H) 2.09 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.29 (t, <math>J=6.95</math> Hz, 6 H)</p>	<p>0.80min, [M+H]<sup>+</sup> = 693.6</p>
<p>실시에 157</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1-(4-(2-(1- 에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-7- 이소프로폭시- 1H벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)- 1H-벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드</p> 	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.78 (br s, 2H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.75 (dd, <math>J =</math> 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 4H), 4.43 - 4.22 (m, 4H),</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.518min, [M+H]<sup>+</sup> = 694.5</p>

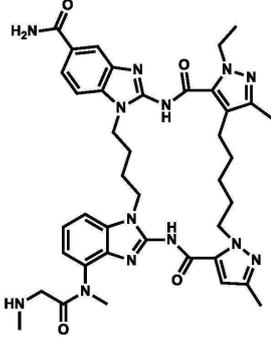
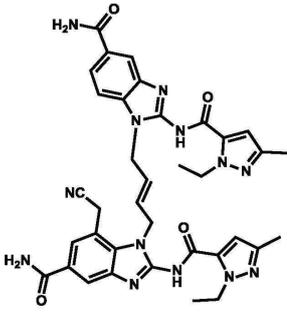
[1978]

			2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97 - 1.69 (m, 4H), 1.35 -1.23 (m, 6H), 1.15 (d, J= 6.0 Hz, 6H)	
실시예 158	23-(2-(디메틸아미노)-N-메틸아세트아미도)-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피리졸로[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-펜타아자시클로헥니코신-3-카르복사미드, 트리플루오로아세트산 염	방법 13	<sup>1</sup> H NMR (메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.35 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.47-4.62 (m, 3H), 4.35 (br. s., 6H), 3.71 (br. s., 2H), 3.43 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.79-2.92 (m, 6H), 2.29 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.20 (br. s., 4H), 2.05 (br. s., 4H), 1.90 (br. s., 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.32-1.45 (m, 6H)	LCMS 방법 A: Rt = 0.82min, [M+H] <sup>+</sup> = 790.6
				
실시예 159	23-(2-아미노-N-메틸아세트아미도)-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-	방법 13	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.95-8.07 (m, 2H), 7.88 - 7.15 (m, 5H), 6.75 (br s, 1H), 4.69 (br. s, 2H),	LCMS 방법 A: Rt = 0.81min, [M+H] <sup>+</sup> = 762.7

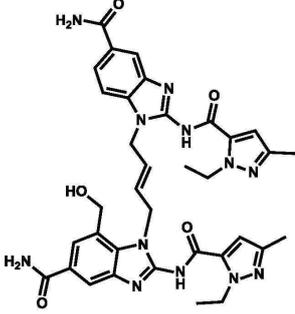
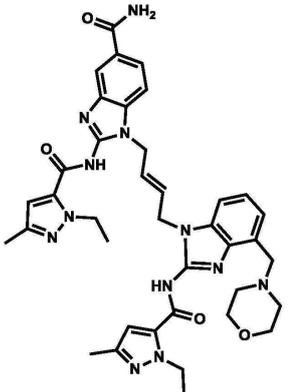
[1979]

	<p>테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-펜타아자시클로헥니코신-3-카르복스아미드</p> 		<p>4.35 (br. s, 6H), 4.49 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.22 (br. s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.75-2.89 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.91 (br. s, 3H), 1.72-1.85 (m, 3H), 1.50 (br. s, 2H), 1.24-1.41 (m, 6H)</p>	
<p>실시예 160</p>	<p>8-에틸-10,18-디메틸-23-(N-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-펜타아자시클로헥니코신-3-카르복스아미드 트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 13</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.99 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.35 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.47-4.62 (m, 3H), 4.35 (br. s., 6H), 3.71 (br. s., 2H), 3.43 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.79-2.92 (m, 3H), 2.29 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.20 (br. s., 4H), 2.05 (br. s., 6H), 1.90 (br. s., 6H),</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 0.80min, [M+H]<sup>+</sup> = 776.6</p>

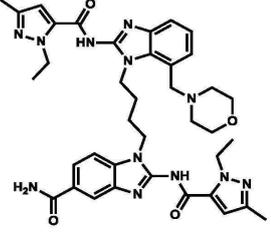
[1980]

			1.62 (br. s., 2H), 1.32-1.45 (m, 6H)	
실시예 161	<p>(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-7-(시아노메틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	방법 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (br s, 2H), 8.12 - 7.80 (m, 4H), 7.73 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.30 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 6.01 - 5.94 (m, 1H), 5.62 - 5.54 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.56 - 4.46 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 6H)	LCMS 방법 A: Rt = 1.29min, [M+H] <sup>+</sup> = 716.4
실시예 162	<p>(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-</p>	방법 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (br s, 2H), 8.02 - 7.91 (m, 4H), 7.72 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.71 (s,	LCMS 방법 A: Rt = 1.234min, [M+H] <sup>+</sup> = 707.9

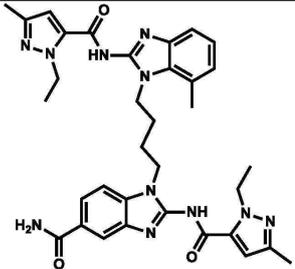
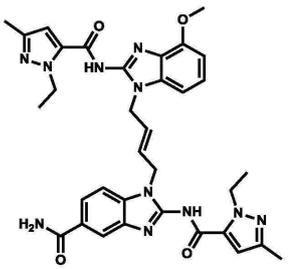
[1981]

	<p>(히드록시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 		<p><sup>1</sup>H 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.52 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.98 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.81 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.29 - 1.25 (m, 6H)</p>	
<p>실시예 163</p>	<p>(E)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-4-(모르폴리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (br s, 2H), 9.81 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.72 - 7.23 (m, 6H), 6.56 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 5.93 - 5.85 (m, 2H), 4.85 (br s, 4H), 4.72 (br s, 2H), 4.54 - 4.50 (m, 4H), 3.8 (br s, 2H), 3.5 (br s, 2H), 3.26 (br s, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.30 - 1.22 (m, 6H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.308min, [M+H]<sup>+</sup> = 733</p>

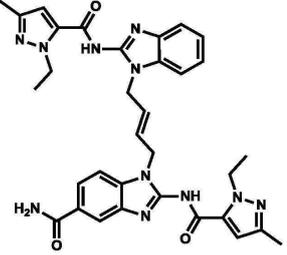
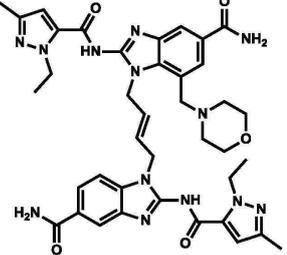
[1982]

<p>실시예 164</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-7-(모르폴리노메틸)-1H벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염</p> 	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (s, 2), 10.03 (s, 1), 7.97 (t, J = 4.4 Hz, 2), 7.75 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1), 7.32 (d, J = 12.3 Hz, 3), 6.60 (t, J = 11.2 Hz, 2), 4.52 (dd, J = 18.6, 13.6 Hz, 8H), 4.25 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 2), 3.61 (s, 2H), 3.25 (s, 4H), 2.08 (d, J = 15.6 Hz, 6H), 1.81 (d, J = 22.1 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 6H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.329min, [M+H]<sup>+</sup> = 735.3</p>
<p>실시예 165</p>	<p>2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-7-메틸-1H벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p>	<p>방법 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.77 (s, 2H), 7.97 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H),</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.470min, [M+H]<sup>+</sup> = 650.3</p>

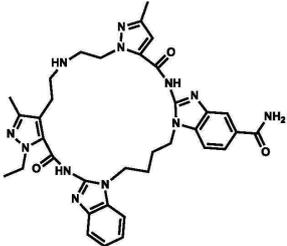
[1983]

			<p>6.58 (d, <math>J = 21.8</math> Hz, 2H), 4.56 (dq, <math>J = 14.2, 7.0</math> Hz, 4H), 4.39 (t, <math>J = 6.8</math> Hz, 2H), 4.28 (d, <math>J = 6.9</math> Hz, 2H), 2.61 (d, <math>J = 8.6</math> Hz, 3H), 2.09 (d, <math>J = 14.8</math> Hz, 6H), 1.88 (dd, <math>J = 29.7, 5.6</math> Hz, 4H), 1.29 (dt, <math>J = 9.8, 7.1</math> Hz, 6H)</p>	
<p>실시예 166</p>	<p>(E)-2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-4-메톡시-1H벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-1H벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 7.97 (m, 2 H), 7.72 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 1 H), 7.43 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.14 (t, <math>J=8.1</math> Hz, 1 H), 7.06 (d, <math>J=8.0</math> Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.58 (m, 2 H), 5.90 (s, 2 H), 4.82 (m, 4H), 4.52 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 2.14 (s, 6 H), 1.30 - 1.24 (m, 6 H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.496min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 664.2</math></p>
<p>실시예 167</p>	<p>(E)-2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-1-(4-(2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{HNMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.76 (br. m., 2</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.447mi</p>

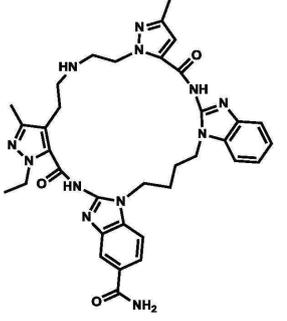
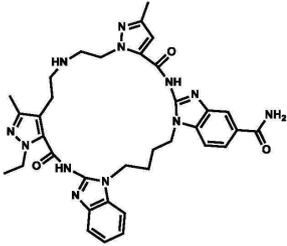
[1984]

	<p>카르복사아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔- 1-일)-1H벤조[d]이미다졸-5- 카르복사아미드</p> 		<p>H), 7.96 (m, 2 H), 7.71 (d, <math>J=8.5</math> Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.43 (d, <math>J=8.4</math> Hz, 1H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.16 (m, 2H), 6.55 (d, <math>J=7.4</math> Hz, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 4.83 (s, 4 H), 4.53 (q, <math>J=7.1</math> Hz, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 1.28 (m, 6 H)</p>	<p>n, <math>[M+H]^+</math> = 634.2</p>
<p>실시예 168</p>	<p>(E)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1- 에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복사아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔- 1-일)-2-(1-에틸-3-메틸- 1H피라졸-5-카르복사아미도)-7- (모르폴리노메틸)-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복사아미드</p> 	<p>방법 16</p>	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 13.10 (br. s., 2 H), 8.01 (m, 4 H), 7.75 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 6.58 (s, 2 H), 5.92 (d, <math>J=16.3</math> Hz, 1 H), 5.46 (d, <math>J=15.6</math> Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.54 (br. s., 6 H), 2.14 (s, 6 H), 1.31 - 1.26 (m, 6 H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt =1.255mi n, <math>[M+H]^+</math> = 776.8</p>
<p>실시예 169</p>	<p>구조 결정되지 않음 2종의 가능한 구조 중 1종 8-에틸-10,18-디메틸-7,20-</p>	<p>방법 13</p>	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, MeOD-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> ppm 8.07 (d,</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt =1.270mi</p>

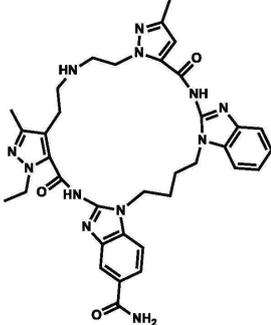
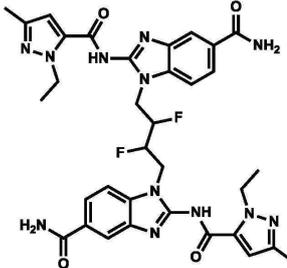
[1985]

<p>                     디옥소-                      6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,2                      9,30,31-                      테트라테카히드로벤조[4,5]이미                      다조[1,2-                      a]벤조[4,5]이미다조[2,1-                      p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-                      l][1,3,6,9,15,17]-                      헥사아자시클로헤니코신-24-                      카르복스아미드                 </p>  <p>                     8-에틸-10,18-디메틸-7,20-                      디옥소-                      6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,2                      9,30,31-                      테트라테카히드로벤조[4,5]이미                      다조[1,2-                      a]벤조[4,5]이미다조[2,1-                      p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-                      l][1,3,6,9,15,17]-                      헥사아자시클로헤니코신-3-                      카르복스아미드                 </p>		<p>                     J=1.3 Hz, 1 H),                      7.89 (dd, J=8.6,                      1.4 Hz, 1 H), 7.60                      (d, J=8.4 Hz, 1                      H), 7.52 (d, J=7.4                      Hz, 1 H), 7.31-                      7.44 (m, 3 H),                      6.06 (s, 1 H),                      4.87 (br. s., 2 H),                      4.26 (br. s., 2 H),                      4.20 (br. s., 2 H),                      4.08-4.16 (m, 2                      H), 3.59 (t, J=4.9                      Hz, 2 H), 3.36-                      3.42 (m, 2 H),                      3.08-3.14 (m, 2                      H), 2.29 (s, 3 H),                      2.21 (s, 3 H),                      2.04 (br. s., 4 H),                      1.09 (t, J=7.1 Hz,                      3 H)                 </p>	<p>                     n, [M+H]<sup>+</sup>                      = 677.3                 </p>
--	--	---	--

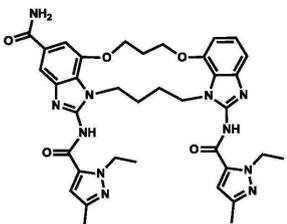
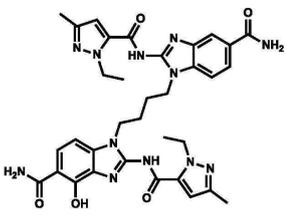
[1986]

				
<p>실시에 170</p>	<p>구조 결정되지 않음 2종의 가능한 구조 중 1종 8-에틸-10,18-디메틸-7,20- 디옥소- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,2 9,30,31- 테트라테카히드로벤조[4,5]이미 다조[1,2- a]벤조[4,5]이미다조[2,1- p]디피라졸로[5,1-e:4',3'- l][1,3,6,9,15,17]- 헥사아자시클로헥사코신-24- 카르복사미드</p>  <p>8-에틸-10,18-디메틸-7,20- 디옥소- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,2 9,30,31- 테트라테카히드로벤조[4,5]이미</p>	<p>방법 13</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (MeOD- <i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 7.89- 7.96 (m, 2 H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.85-4.94 (br. m., 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.57 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (br. s., 4H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt =1.289mi n, [M+H]<sup>+</sup> = 677.2</p>

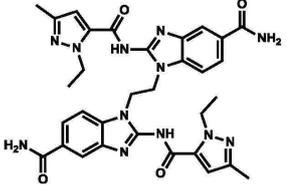
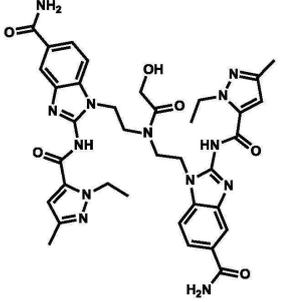
[1987]

	<p>다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-                  헥사아자시클로헥니코신-3-                  카르복스아미드</p> 			
<p>실시예                  171</p>	<p>1,1'-(2,3-디플루오로부탄-1,4-                  디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H-                  피라졸-5-카르복스아미도)-1H-                  벤조[d]이미다졸-5-                  카르복스아미드)</p> 	<p>방법 15</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.95 (s, 2 H), 8.03 (s, 2 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 2 H), 6.67 (s, 2 H), 4.80 - 4.92 (m, 2 H), 4.59 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 2.06 (s, 6 H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 6 H)</p>	<p>LCMS 방법                  A: Rt = 1.268min, [M+H]<sup>+</sup> = 715.2</p>
<p>실시예                  172</p>	<p>N,N'-(4-카르바모일-                  8,9,16,17,18,19-                  헥사히드로-7H6,10-디옥사-                  2,14,15a,19a-테트라아자-</p>	<p>방법 21</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.62 - 13.07 (m, 1 H),</p>	<p>LCMS 방법                  D: Rt = 1.05min, [M+H]<sup>+</sup> =</p>

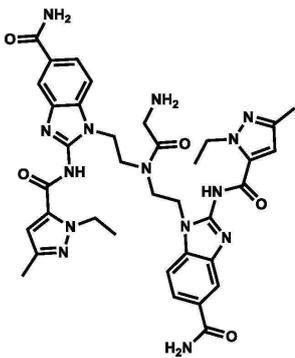
[1988]

	<p>시클로펜타데카[1,2,3-<i>cd</i>:11,10,9-<i>cd'</i>]다이텐-1,15-다이일)비스(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복사미드), 2-트리플루오로아세트산 염</p> 		<p>8.02 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 2 H), 6.96 (dd, <i>J</i>=6.24, 3.06 Hz, 1 H), 6.59 (d, <i>J</i>=10.51 Hz, 2 H), 4.54 - 4.67 (m, 6 H), 4.32 - 4.53 (m, 10 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 2.08 - 2.14 (m, 6 H), 2.05 (br. s., 3 H), 1.26 - 1.39 (m, 6 H)</p>	<p>708.9</p>
<p>실시예 173</p>	<p>1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복사미드)-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복사미드)-4-히드록시-1<i>H</i>-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트</p> 	<p>방법 9</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.88 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 4.68-4.59 (m, 4H), 4.29-4.26 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 1.42-1.38</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.362min, [M+H]<sup>+</sup> = 695.6</p>

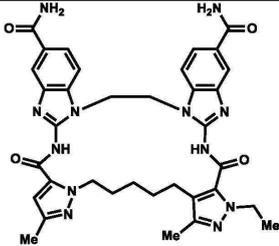
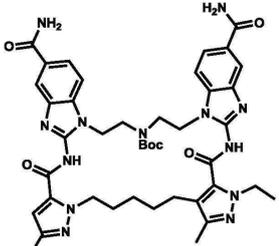
[1989]

<p>실시예 174</p>	<p>1,1'-(에탄-1,2-디일)비스(2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-1H벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)</p> 	<p>방법 15</p>	<p>(m, 6H) 1H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.53 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.9 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.43 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 4H), 1.95 (s, 6H), 1.24 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.25min, [M+H]<sup>+</sup> = 651.2</p>
<p>실시예 175</p>	<p>1-(2-(<i>N</i>-(2-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-1H벤조[d]이미다졸-1-일)에틸)-2-히드록시아세트아미도)에틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H피라졸-5-카르복스아미도)-1H벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	<p>방법 16</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.86 (s, 1H), 12.77 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.517.54-7.48 (m, 2H), 7.35-7.32 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 4H), 4.41-4.38 (m, 4H), 3.85 - 4.82 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 4H), 2.09-2.08 (m, 5H), 1.33 - 1.30 (m, 5H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.23min, [M+H]<sup>+</sup> = 751.9</p>

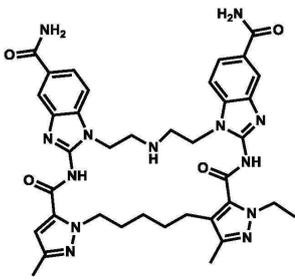
[1990]

<p>실시예 176</p>	<p>1-(2-(2-아미노-<i>N</i>-(2-(5- 카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>- 피라졸-5-카르복스아미도)-1<i>H</i>- 벤조[<i>d</i>]이미다졸-1- 일)에틸)아세트아미도)에틸)-2- (1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>피라졸-5- 카르복스아미도)-1<i>H</i>- 벤조[<i>d</i>]이미다졸-5- 카르복스아미드</p> 	<p>방법 15</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.91 (s, 2H), 8.03-7.99 (m, 6H), 7.81- 7.78 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 6H), 4.42 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 2.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 5H), 1.34- 1.30 (m, 5H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.16min, [M+H]<sup>+</sup> = 750.7</p>
<p>실시예 177</p>	<p>8-에틸-10,18-디메틸-7,20- 디옥소- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,2 9- 도테카히드로벤조[4,5]이미다조[ 2,1-<i>b</i>]벤조[4,5]이미다조[1,2- <i>f</i>]피라졸로[5,1-<i>f'</i>:4',3'- <i>d</i>][1,3,6,8,11]펜타아자시클로노 나데신-3,24-디카르복스아미드</p>	<p>방법 19</p>	<p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.74 (s, 2H), 8.06-7.90 (m, 4H), 7.61 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.69 (s, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.69 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 2.11 (d, <i>J</i> = 22.2 Hz, 6H),</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.299min, [M+H]<sup>+</sup> = 691.2</p>

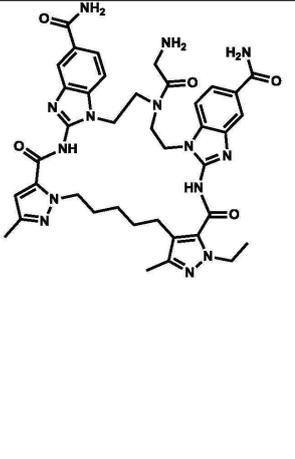
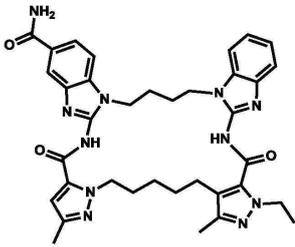
[1991]

			1.87 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.21 (dd, $J = 15.2, 8.2$ Hz, 3H)	
실시예 178	<p>3,24-디카르바모일-8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,31,32-도데카히드로-1<i>H</i>-벤조[4,5]이미다조[2,1-<i>b</i>]벤조[4,5]이미다조[1,2-<i>g</i>]디피라졸로[5,1-<i>mm'</i>:4',3'-<i>d</i>][1,3,6,9,11,14]헥사아자시클로도코신-30-카르복실레이트</p> 	방법 19	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math> ppm 8.01-7.95 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 2H), 6.72-6.59 (m, 1H), 4.76 (t, <math>J = 6</math> Hz, 1H), 4.65 (t, <math>J = 6</math>Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 3.78-3.65 (m, 4H), 2.84 (d, <math>J = 8</math> Hz, 2H), 2.71 (d, <math>J = 8</math>Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.72-2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 3H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.80 (s, 4H), 0.72 (s, 3H)</p>	LCMS 방법 A: Rt = 1.356min, [M+H] <sup>+</sup> = 834.7
실시예 179	<p>8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-</p>	방법 19	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math></p>	LCMS 방법 A: Rt =

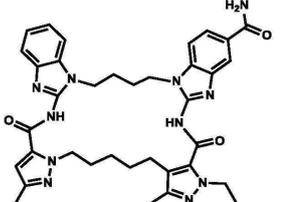
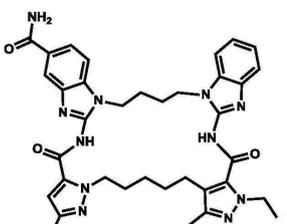
[1992]

	<p>7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29, 30,31,32-테트라테카히드로-1<i>H</i>-벤조[4,5]이미다조[2,1-<i>b</i>]벤조[4,5]이미다조[1,2-<i>k</i>]디피라졸로[5,1-<i>m</i>:4',3'-<i>d</i>][1,3,6,9,11,14]헥사아자시클로도코신-3,24-디카르복사미드, 트리플루오로아세트산 염</p> 		<p>8.06-8.06 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.74-4.71 (m, 3H), 4.51 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.67 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 1.26-1.18 (s, 2H)</p>	<p>1.23min, [M+H]<sup>+</sup> = 734.0</p>
<p>실시예 180</p>	<p>8-에틸-30-글리실-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,29,30,31,32-테트라테카히드로-28<i>H</i>-벤조[4,5]이미다조[2,1-<i>b</i>]벤조[4,5]이미다조[1,2-<i>k</i>]디피라졸로[5,1-<i>m</i>:4',3'-<i>d</i>][1,3,6,9,11,14]헥사아자시클로도코신-3,24-디카르복사미드, 트리플루오로아세트산 염</p>	<p>방법 19</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 2H), 6.67-6.53 (m, 1H), 4.76 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.91-</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.21min, [M+H]<sup>+</sup> = 791.6</p>

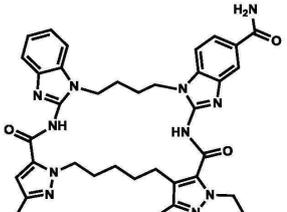
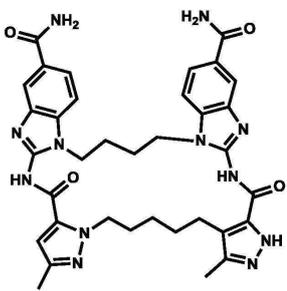
[1993]

			<p>3.88 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.45-3.45 (m, 3H), 3.40- 3.37 (m, 3H), 2.19 (t, <math>J = 14</math> Hz, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.36 (t, <math>J = 6.0</math> Hz, 2H), 1.29 (t, <math>J = 6.0</math> Hz, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 2H)</p>	
<p>실시에 181</p>	<p>구조 결정되지 않음, 하기 화합물 중 1종임: 8-에틸-10,18-디메틸-7,20- 디옥소- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,2 9,30,31- 테트라데카히드로벤조[4,5]이미 다조[1,2- a]벤조[4,5]이미다조[2,1- p]디피라졸로[5,1-e:4',3'- l][1,3,6,15,17]헵타아자시클로헤 니코신-24-카르복사미드</p>  <p>8-에틸-10,18-디메틸-7,20-</p>	<p>방법 19</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 8.03 (s, 3H), 7.84 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H), 7.66 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H), 7.57-7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.75 (t, 2H), 4.47 (q, <math>J = 8.0</math> Hz, 2H), 4.28- 4.22 (m, 4H), 2.82 (t, <math>J = 8.0</math> Hz, 2H), 2.68- 2.66 (m, 1H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.09(s, 2H), 1.91</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.489min, [M+H]<sup>+</sup> = 676.9</p>

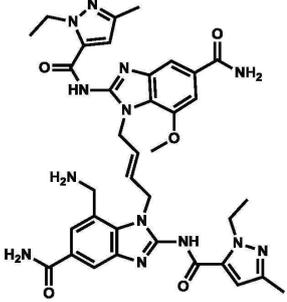
[1994]

	<p>디옥소- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31- 테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]헵타아자시클로헥사노신-3-카르복사미드</p> 		<p>(s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.51-1.47 (m, 4H), 1.29 (t, <math>J = 8.0</math> Hz, 2H), 1.23 (s, 2H)</p>	
<p>실시예 182</p>	<p>구조 결정되지 않음, 하기 화합물 중 1종임: 8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31- 테트라테카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]헵타아자시클로헥사노신-24-카르복사미드</p> 	<p>방법 19</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm 8.03-7.99 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.57-6.55 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 2H), 4.27-4.22 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.34-2.32</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.489min, [M+H]<sup>+</sup> = 677.0</p>

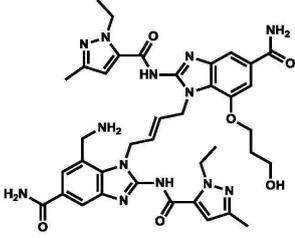
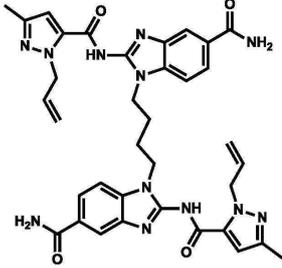
[1995]

	<p>8-에틸-10,18-디메틸-7,20-                  디옥소-                  6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,2                  9,30,31-                  테트라테카히드로벤조[4,5]이미                  다조[1,2-                  a]벤조[4,5]이미다조[2,1-                  p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-                  l][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헤                  니코신-3-카르복스아미드</p> 		<p>(m, 1H), 2.17-                  2.13 (m, 3H),                  2.10-2.07 (m,                  3H), 1.93-1.89                  (m, 3H), 1.83-                  1.79 (m, 2H),                  1.51-1.46 (m,                  2H), 1.40-1.35                  (m, 2H), 1.29 (t, <i>J</i>                  = 6.0 Hz, 2H),                  1.24-1.22 (m, 1H)</p>	
<p>실시에                  183</p>	<p>10,18-디메틸-7,20-디옥소-                  6,7,8,11,12,13,14,-                  15,20,21,28,29,30,31-                  테트라테카히드로벤조[4,5]이미                  다조[1,2-                  a]벤조[4,5]이미다조[2,1-                  p]디피라졸로[5,1-e:4',3'-                  l][1,3,6,15,17]펜타아자시클로헤                  니코신-3,24-디카르복스아미드</p> 	<p>방법 19</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400                  MHz, DMSO) δ                  12.91 (s, 1H),                  12.76 (s, 1H),                  8.03 (s, 4H), 7.83                  (m, 2H), 7.69-                  7.62 (m, 2H),                  7.37 (br. s, 2H),                  6.57 (s, 1H), 4.75                  (br. s, 2H), 4.26                  (br. s, 4H), 2.87                  (br. s, 2H), 2.16-                  1.24 (m, 17H)</p>	<p>LCMS 방법                  A: Rt =                  1.283min,                  [M+H]<sup>+</sup> =                  691.2</p>

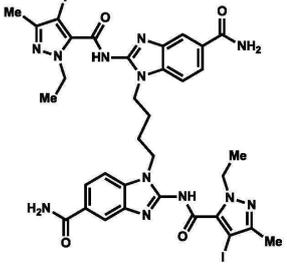
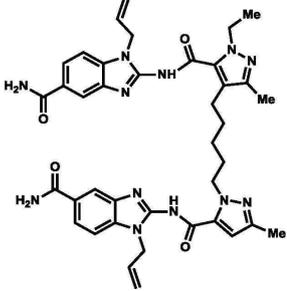
[1996]

<p>실시예 184</p>	<p>(E)-7-(아미노메틸)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 	<p>방법 9</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.95 (t, J = 14.8 Hz, 3H), 7.68 (d, J = 25.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 18.1 Hz, 3H), 6.52 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 5.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.51 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.10 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 1.26 (td, J = 7.1, 4.5 Hz, 6H)</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.205min, [M+H]<sup>+</sup> = 735.8</p>
<p>실시예 185</p>	<p>(E)-7-(아미노메틸)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p>	<p>방법 9</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.95 (t, J = 17.8 Hz, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 5.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.52 (d, J = 6.6</p>	<p>LCMS 방법 A: Rt = 1.186min, [M+H]<sup>+</sup> = 779.8</p>

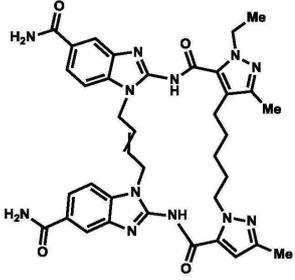
[1997]

			<p>Hz, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.27 (t, <math>J = 7.1</math> Hz, 6H)</p>	
<p>실시예 186</p>	<p>1,1'-(부탄-1,4-디일)비스(2-(1-알릴-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)</p> 	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.81 (s, 2 H), 7.97 (s, 4 H), 7.76 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 2 H), 7.53 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 2 H), 7.33 (br. s., 2 H), 6.64 (s, 2 H), 5.93 - 6.05 (m, 2 H), 5.21 (d, <math>J=4.80</math> Hz, 4 H), 5.02 (dd, <math>J=10.36, 1.01</math> Hz, 2 H), 4.89 (dd, <math>J=17.18, 1.01</math> Hz, 2 H), 4.27 (br. s., 4 H), 2.10 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H)</p>	<p>LCMS 방법 C: Rt = 0.83min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 703.6</math></p>
<p>실시예 187</p>	<p>1,1'-(부탄-1,4-디일)비스(2-(1-에틸-4-아이오도-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드)</p>	<p>방법 11</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.92 (s, 2 H), 8.00 (d, <math>J=1.01</math> Hz, 2 H), 7.98 (br. s., 2 H), 7.78 (dd, <math>J=8.46,</math></p>	<p>LCMS 방법 C: Rt = 1.01min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 931.5</math>.</p>

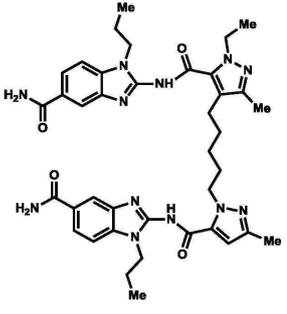
[1998]

			<p>1.39 Hz, 2 H), 7.57 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 4.52 (q, <math>J=7.07</math> Hz, 4 H), 4.35 (br. s., 4 H), 2.14 (s, 6 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.28 (t, <math>J=7.07</math> Hz, 6 H)</p>	
<p>실시예 188</p>	<p>1-알릴-2-(1-(5-(5-(1-알릴-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드</p> 	<p>방법 7</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.88 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H), 7.99 - 8.02 (m, 2 H), 7.97 (br. s., 2 H), 7.77 (ddd, <math>J=8.34</math>, 3.66, 1.39 Hz, 2 H), 7.41 (dd, <math>J=16.93</math>, 8.34 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.65 (s, 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 2 H), 4.99 - 5.22 (m, 4 H), 4.82 (dd, <math>J=11.62</math>, 4.80 Hz, 4 H), 4.50 - 4.61 (m, 4 H), 2.73 (t, <math>J=7.45</math> Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 1.45 - 1.55</p>	<p>LCMS 방법 C: Rt = 0.93min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 745.7</math></p>

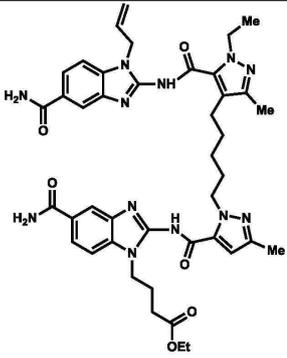
[1999]

			(m, 2 H), 1.27 - 1.34 (m, 5 H)	
실시예 189	<p>8-에틸-10,18-디메틸-7,20-디옥소-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-도데카히드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]벤조[4,5]이미다조[2,1-p]피라졸로[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]헨타아자시클로헥니코신-3,24-디카복스아미드 7:1 트랜스:시스 혼합물</p> 	방법 7	<p>트랜스-이성질체에 대해 제공된 데이터 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.87 (s, 1 H), 12.84 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 4 H), 7.77 (dd, <i>J</i>=7.71, 3.16 Hz, 2 H), 7.33 - 7.48 (m, 4 H), 6.55 (s, 1 H), 5.89 - 5.98 (m, 1 H), 5.66 - 5.75 (m, 1 H), 4.90 (d, <i>J</i>=7.83 Hz, 4 H), 4.73 (t, <i>J</i>=6.95 Hz, 2 H), 4.47 (q, <i>J</i>=6.99 Hz, 2 H), 2.72 - 2.80 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 1.44 (br. s., 2 H), 1.30 (t, <i>J</i>=7.07 Hz, 5 H)</p>	<p>트랜스-이성질체에 대해 제공된 데이터 LCMS 방법 C: Rt = 0.82min, [M+H]<sup>+</sup> = 717.6.</p>
실시예 190	<p>2-(1-(5-(5-(5-카르바모일-1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)헨틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카복스아미드)-1-</p>	방법 22	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (s, 1 H), 12.78 (s, 1 H), 8.00 (d, <i>J</i>=2.27 Hz, 2 H),</p>	<p>LCMS 방법 C: Rt = 0.97min, [M+H]<sup>+</sup> = 749.7</p>

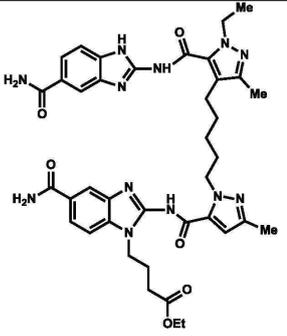
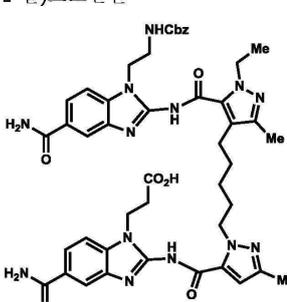
[2000]

	<p>프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드</p> 		<p>7.97 (br. s., 2 H), 7.78 (d, <math>J=7.07</math> Hz, 2 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.33 (br. s., 2 H), 6.63 (s, 1 H), 4.51 - 4.65 (m, 4 H), 4.07 - 4.20 (m, 4 H), 2.76 (t, <math>J=7.07</math> Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.69 - 1.83 (m, 6 H), 1.48 - 1.59 (m, 2 H), 1.28 - 1.36 (m, 5 H), 0.83 - 0.91 (m, 6 H)</p>	
<p>실시예 191</p>	<p>에틸 4-(2-(1-(5-(5-((1-알릴-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부타노에이트</p>	<p>방법 23</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>:메탄올-<math>d_4</math>, 1:1) <math>\delta</math> ppm 7.89 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.82 (d, <math>J=8.28</math> Hz, 1 H), 7.78 (d, <math>J=8.28</math> Hz, 1 H), 7.37 (d, <math>J=8.53</math> Hz, 1 H), 7.24 (d, <math>J=8.53</math> Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 5.83 - 5.95 (m, 1 H), 5.20 (d, <math>J=10.29</math> Hz, 1 H), 5.07 (d, <math>J=17.32</math> Hz, 1 H), 4.77 (d,</p>	<p>LCMS 방법 D: Rt = 1.01min, [M+H]<math>^+</math> = 819.7</p>

[2001]

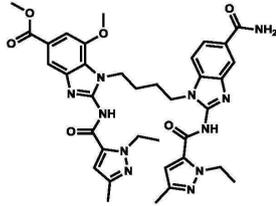
			<p><math>J=4.27</math> Hz, 2 H),          4.59 - 4.65 (m, 2 H), 4.54 (q, <math>J=6.94</math> Hz, 2 H), 4.23 (t, <math>J=6.65</math> Hz, 2 H), 4.03 (q, <math>J=7.19</math> Hz, 2 H), 2.79 (t, <math>J=7.40</math> Hz, 2 H), 2.38 (t, <math>J=6.90</math> Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 - 2.14 (m, 2 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 1.51 - 1.63 (m, 2 H), 1.36 (t, <math>J=7.03</math> Hz, 5 H), 1.15 (t, <math>J=7.03</math> Hz, 3 H)</p>	
<p>실시예 192</p>	<p>에틸 4-(5-카르바모일-2-(1-(5-(5-((5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부타노에이트</p>	<p>방법 23</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 7.11 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.99 (dd, <math>J=8.44</math>, 1.34 Hz, 1 H), 6.91 (dd, <math>J=8.31</math>, 1.47 Hz, 1 H), 6.58 (d, <math>J=8.56</math> Hz, 1 H), 6.54 (d, <math>J=8.56</math> Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.04 (br. s., 5 H), 3.75 (t, <math>J=6.85</math> Hz, 2 H), 3.54 (q, <math>J=6.85</math> Hz, 2 H),</p>	<p>LCMS 방법          D: Rt = 0.88min,  <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 779.6</math></p>

[2002]

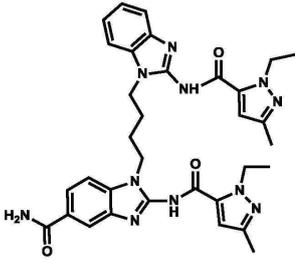
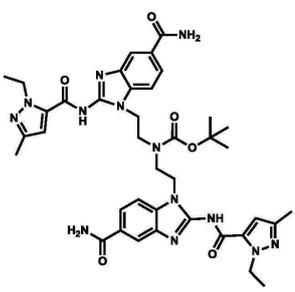
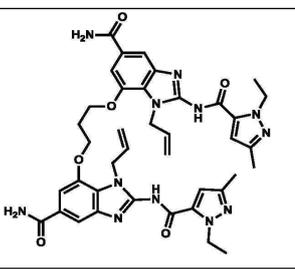
			<p>3.37 (t, <math>J=6.72</math> Hz, 2 H), 3.14 (q, <math>J=7.09</math> Hz, 2 H), 1.84 (t, <math>J=7.09</math> Hz, 2 H), 1.50 - 1.57 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.19 - 1.28 (m, 2 H), 0.92 - 1.02 (m, 2 H), 0.64 - 0.73 (m, 2 H), 0.52 (t, <math>J=7.09</math> Hz, 3 H), 0.40 - 0.49 (m, 2 H), 0.28 (t, <math>J=7.21</math> Hz, 3 H)</p>	
<p>실시예 193</p>	<p>3-(2-(1-(5-(5-((1-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸)-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)카르바모일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)헨틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-5-카르바모일-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로판산</p> 	<p>방법 23</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, 메탄올-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> ppm 7.91 (s, 1 H), 7.77 - 7.82 (m, 2 H), 7.70 (dd, <math>J=8.56, 1.47</math> Hz, 1 H), 7.44 (d, <math>J=8.31</math> Hz, 1 H), 7.33 (d, <math>J=8.56</math> Hz, 1 H), 7.12 - 7.30 (m, 5 H), 6.69 (s, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.49 - 4.65 (m, 4 H), 4.41 (t, <math>J=6.85</math> Hz, 2 H), 4.30 (t, <math>J=5.75</math> Hz, 2 H), 3.55 (t,</p>	<p>LCMS 방법 E: Rt = 0.81min, <math>[\text{M}+\text{H}]^+ = 914.5</math></p>

[2003]

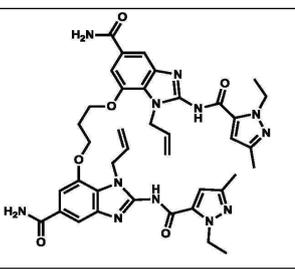
			$J=5.75$ Hz, 2 H), 2.88 (t, $J=6.72$ Hz, 2 H), 2.75 - 2.82 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.81 - 1.91 (m, 2 H), 1.53 - 1.63 (m, 2 H), 1.36 (t, $J=7.09$ Hz, 5 H)	
실시예 194	메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1- 에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2- (1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-7-메톡시-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복실레이트	방법 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12.66 - 13.03 (m, 2 H) 7.97 (s, 2 H) 7.78 (s, 2 H) 7.50 - 7.57 (m, 1 H) 7.37 (d, $J=1.01$ Hz, 2 H) 6.59 (s, 2 H) 4.57 (br. s., 4 H) 4.34 - 4.44 (m, 2 H) 4.20 - 4.31 (m, 2 H) 3.88 (d, $J=3.79$ Hz, 6 H) 2.11 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.27 - 1.37 (m, 6 H)	LCMS 방법 C: Rt = 0.93min, [M+H] <sup>+</sup> = 724.6
실시예 195	2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1-(4-(2-(1- 에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-1H- 벤조[d]이미다졸-5-	방법 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.25 (t, $J=6.95$ Hz, 6 H) 1.76 (br. s., 4 H) 2.10 (s, 6 H) 4.11 (br. s., 4 H) 4.50	LCMS 방법 C: Rt = 0.88min, [M+H] <sup>+</sup> = 636.5



[2004]

	<p>카르복스아미드</p> 		<p>- 4.68 (m, 4 H) 6.35 (s, 2 H) 6.84 - 7.03 (m, 4 H) 7.12 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 7.36 - 7.52 (m, 2 H) 7.68 (br. s., 1 H) 8.00 (s, 1 H)</p>	
실시예 196	<p>tert-부틸 비스(2-(5-카르바모일- 2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-1- 일)에틸)카르바메이트</p> 	방법 15	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 0.96 - 1.17 (m, 9 H) 1.25 - 1.49 (m, 6 H) 2.08 - 2.37 (m, 6 H) 3.58 (br. s., 4 H) 4.05 - 4.39 (m, 4 H) 4.62 (br. s., 4 H) 6.38 - 6.63 (m, 2 H) 7.06 - 7.30 (m, 2 H) 7.63 (br. s., 2 H) 7.96 (br. s., 2 H)</p>	LCMS 방법 C: Rt = 0.83min, [M+H] <sup>+</sup> = 794.7
실시예 197	<p>7,7'-(프로판-1,3- 디일비스(옥시))비스(1-알릴-2- (1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-1H- 벤조[d]이미다졸-5- 카르복스아미드), 2트리플루오로아세트산 염</p> 	방법 21	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.34 (t, J=7.07 Hz, 6 H) 2.18 (s, 6 H) 2.33 - 2.46 (m, 2 H) 4.41 (t, J=5.81 Hz, 4 H) 4.60 (q, J=7.07 Hz, 4 H)</p>	LCMS 방법 C: Rt = 0.94min, [M+H] <sup>+</sup> = 777.7

[2005]

			<p>4.85 - 5.11 (m, 8 H) 5.97 - 6.11 (m, 2 H) 6.64 (s, 2 H) 7.39 (br. s., 2 H) 7.45 (s, 2 H) 7.69 (s, 2 H) 8.02 (br. s., 2 H)</p>	
--	---	--	--	--

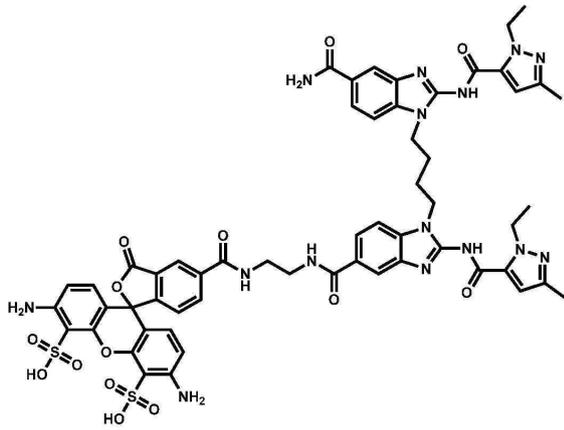
[2006]

[2007]

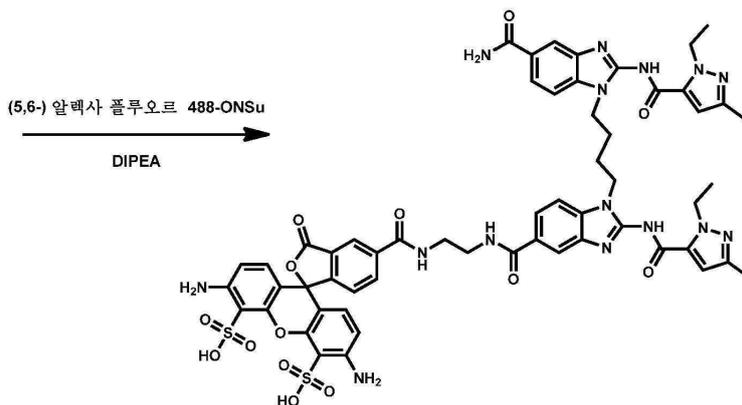
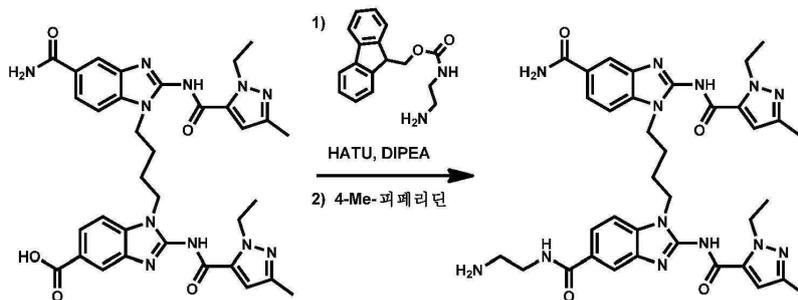
[2008]

알렉사플루오르(AlexaFluor)-488 FRET 검정 리간드

3',6'-디아미노-5-((2-(1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미도)에틸)카르바모일)-3-옥소-3H-스피로[이소벤조푸란-1,9'-크산텐]-4',5'-디술폰산



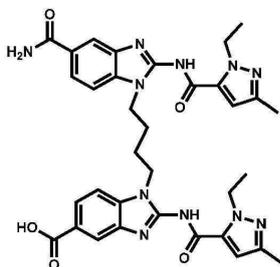
[2009]



[2010]

[2011]

1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 디히드록로라이드



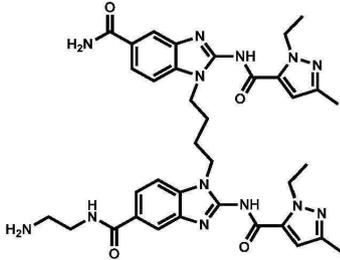
[2012]

[2013]

실온에서 THF (3.47 mL), MeOH (3.47 mL) 및 물 (1.74 mL) 중 메틸 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트 비스 트리플루오로아세트산 염 (400 mg, 0.434 mmol, 실시예 23)에 8 M 수산화칼륨 (1.09 mL, 8.68 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 농축시키고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 7 N 수성 HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시키고, 생성된 회색 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (335 mg, 0.423 mmol, 97% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.82 - 12.95 (m, 3

H), 8.08 (s, 1 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.83 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=7.33 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 1 H), 6.60 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.58 (d, J=6.57 Hz, 4 H), 4.29 (br. s., 4 H,) 2.10 (s, 6 H), 1.88 (br. s., 4 H), 1.31 (t, J=6.95 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 방법 C): Rt = 0.83분, [M+H]<sup>+</sup> = 680.5

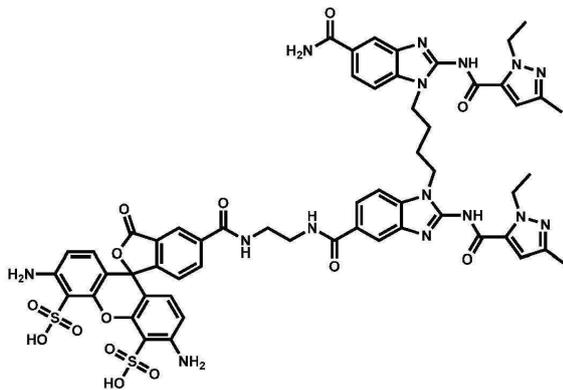
[2014] 단계 1: N-(2-아미노에틸)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 트리플루오로아세트산 염



[2015]

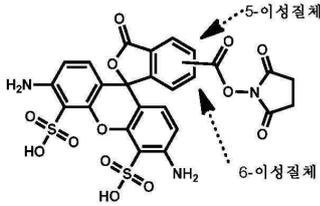
[2016] 1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (10 mg, 0.015 mmol)을 DMSO (300 μL) 중에 37°C에서 용해 (초음파처리) 시켰다. 여기에 DMSO (100 μL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-아미노에틸) 카르바메이트 히드록로라이드 (6.9 mg, 0.022 mmol) 및 HATU (7.6 mg, 0.020 mmol)의 용액에 이어서 DIEA (10 μL, 0.057 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 DMF (600 μL)로 희석하고, 4-메틸피페리딘 (400 μL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 1:1 DMSO:MeOH (<1 mL)로 희석하고, 역상 크로마토그래피 (주피터 C18 정제용 칼럼, 10 mL/분)에 의해 물 (0.1% TFA 첨가제) 중 30 - 100% (9:1 ACN:물)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (8.45 mg, 10.1 μmol, 69% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 G): Rt = 0.62분, [M+H]<sup>+</sup> = 722.4

[2017] 단계 2: 3',6'-디아미노-5-((2-(1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미도)에틸)카르바모일)-3-옥소-3H-스피로[이소벤조푸란-1,9'-크산텐]-4',5'-디술폰산



[2018]

[2019] N-(2-아미노에틸)-1-(4-(5-카르바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 트리플루오로아세트산 염 (8.45mg, 10.1 μmol)을 DMF (200 μl) 중에 용해시키고, 고체 (5,6-) 알렉사 플루오르 488-ONSu (5.00 mg, 7.92 μmol)에 첨가하였다. 상업용 알렉사 플루오르 488-ONSu 시약은 5- 및 6-위치 이성질체의 혼합물이었다.



[2020]

[2021]

용액을 제조하고, DIPEA (2 μL, 0.01 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 광의 부재 하에 밤새 교반 (볼텍싱 작용에 의해)하였다. LCMS는 예상된 분자량 ([M+H]<sup>+</sup> 1238.6)을 갖는 초기 및 후기 용리 생성물 피크의 형성을 나타냈다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 1:1 DMSO:MeOH (<1 mL) 중에 용해시키고, 역상 크로마토그래피 (주피터 C18 정제용 칼럼, 10 mL/분)에 의해 물 (0.1% TFA 첨가제) 중 15 - 100% (9:1 ACN:물)로 용리시키면서 정제하였다. 초기 용리 위치 이성질체를 고순도로 수득하였다. 반면에, 후기 용리 이성질체는 미반응 출발 물질을 또한 함유하였다. 불순한 후기 용리 이성질체를 함유하는 이들 분획을 합하고, 농축시켰다. 이 잔류물을 1:1 DMSO:MeOH (<1 mL) 중에 용해시키고, 역상 크로마토그래피 (워터스 시메트리프렙 정제용 칼럼, 10 mL/분)에 의해 물 (0.1% TFA 첨가제) 중 15 - 100% (9:1 ACN:물)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (후기 용리 이성질체, 1.94 mg, 1.49 μmol, 19% 수율)을 수득하였다. LCMS (LCMS 방법 H): Rt = 0.69분, [M+H]<sup>+</sup> = 1238.6. 표제 화합물 (5-이성질체)의 추정 구조는 엄격한 구조 결정에 기초하지 않고 대신 5- 위치 이성질체는 전형적으로 역상 HPLC 방법에 의한 후기 용리 이성질체인 이전 관찰에 기초했다는 것에 주의한다.

[2022]

생물학적 검정 및 데이터

[2023]

상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 STING의 조정제이며, STING에 의해 매개되는 질환의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물의 생물학적 활성은 STING의 조정제로서의 화합물의 활성을 결정하기 위한 임의의 적합한 검정, 뿐만 아니라 조직 및 생체내 모델을 사용하여 결정될 수 있다.

[2024]

각각의 화합물에 대한 pIC<sub>50</sub> 값은 적어도 1회의 실험 또는 다수의 실험의 평균으로 보고되었다. 본원에 기재된 데이터는 실험을 수행하는 사람에 의해 사용된 구체적 조건 및 절차에 따라 합리적인 변형을 가질 수 있는 것으로 이해된다.

[2025]

결합 검정

[2026]

(1) SPA

[2027]

방사성리간드 결합 검정을, 3H-cGAMP (삼중수소-표지된 시클릭 구아닌 (2',5') 모노포스페이트-아데닌 (3',5') 모노포스페이트)와의 경쟁에 의해, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물과 STING의 카르복시 말단 도메인 (CTD)의 정량적 상호작용을 측정하기 위해 개발하였다. 또한, 문헌 [Li et al. (Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014))]을 참조한다. 잔기 149 내지 379에 걸친 인간 STING (유전자 ID 340061)의 서열 코딩 단백질을, 비오틴닐화를 위한 아비태그(AviTag)<sup>TM</sup> 및 친화도 정제를 위한 헥사히스티딘 태그에 융합된 카르복시 말단 플래그(Flag)<sup>®</sup> 펩티드로 박테리아에서 발현시켰다. 정제된 STING-플래그-아비태그-6Xhis 단백질을, 효소 BirA를 사용하여 비오틴닐화하여 완료하였다 (Beckett D. et al., Protein Science, 1999, 8:921-929). 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물의 상대 효력을, 포스페이트-완충 염수 완충제 중 50 nM 비오틴닐화-STING, 50 nM 3H-cGAMP, 및 1.25 mg/mL 스트렙타비딘-코팅된 섬광 근접 검정 비드 (퍼킨 엘머)를 함유하는 평형 결합 반응물 중에서 경쟁에 의해 결정하였다. 결합 반응물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하고, 발광 플레이트 판독기를 사용하여 판독하였다. 용량 반응 곡선을, 10 μM 비표지 cGAMP 및 화합물-불포함 대조군에 의한 3H-cGAMP 결합의 완전 억제를 반영하는 대조군에 대해 정규화하였다. 겉보기 pIC<sub>50</sub>를, 통상적인 2-상태 결합 모델을 사용하여 결정하였다. 이들 조건 하에, 양성 대조군 화합물 cGAMP에 대한 겉보기 억제 상수는 40-50 nM이었으며, 이는 그의 실제 친화도 4-5 nM보다 대략 10배 더 컸다 (Zhang X. et al., Molecular Cell, 2013, 51:1-10).

[2028]

(2) FRET 검정

[2029]

인간 STING의 C-말단 도메인 (CTD)에 대한 분자의 결합 효력을, 경쟁 결합 검정을 사용하여 결정하였다. 본 검정에서, C-말단 비오틴닐화 아비태그를 갖는 STING (149-379) 재조합 단백질을 사용하였다. STING에 결합 시에, 알렉사488-표지된 활성 부위 프로브 (FRET 검정 리간드의 합성에 대해 페이지 226-229 참조)는 Tb-스트렙타비딘-Avi-STING로부터의 490 nm 방출을 수용하며, 형광의 증가는 520 nm에서 측정된다. 프로브 결합 부위와

경쟁하는 분자는 낮은 520nm 신호를 생성시킬 것이다. 검정을, 순수 DMSO 중 화합물 100nL를 함유하는 그라이너(Greiner) 흑색 384-웰 플레이트 (카탈로그 # 784076)에서 실행하였다. 콤비(Combi) 액체 핸들러 (써모피셔(ThermoFisher))를 사용하여, 상기 플레이트에 0.02% (w/v) 플루로닉 F127 및 0.02% (w/v) 소 혈청 알부민을 함유하는 포스페이트 완충 염수 중 500pM STING, 500pM 스트렙타비딘-Lumi4-Tb, 및 100nM 알렉사488 프로브의 용액을 첨가하였다. 플레이트를 500rpm에서 1분 동안 원심분리하고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 다음, 엔비전(Envision) 플레이트 판독기 (퍼킨-엘머) 상에서 337nm 레이저 여기 후의 520 nm에서의 형광 방출을 측정하였다. pIC<sub>50</sub> 값을, 어베이스(ABASE) XE에서의 표준 4 파라미터 곡선 피트를 사용하여 결정하였다.

[2030] 상기 기재된 SPA 검정을 사용하면, 실시예 1-9, 11, 13, 15, 16, 23, 25-30, 33-35, 47, 49, 50, 54, 55, 57-61, 63-66, 68-74, 76-79, 81-83, 85-88, 90, 92, 102, 104, 105, 107-110, 112-114, 117, 118, 120, 122-144, 146-149, 151-160, 163-167, 169, 170, 172-183, 및 186-197의 화합물은 3.6 내지 7.7 범위의 pIC<sub>50</sub> 값을 나타내었다. 예를 들어, 상기 실시예 1 및 실시예 5의 화합물은 상기 방법에서 STING에 대한 3H-cGAMP의 결합을, 7.5의 평균 pIC<sub>50</sub>으로 억제하였다 (#1, n=4; #5, n=2).

[2031] 상기 기재된 FRET 검정을 사용하면, 실시예 1-106, 110, 112-125, 129, 131, 133, 134, 138, 142-144, 146-153, 155-186, 188-193, 및 196은, 4.1 내지 9.9인 검정 상한치 초과 범위의 pIC<sub>50</sub> 값을 나타내었다. 예를 들어, 하기 실시예에 대한 FRET 검정의 pIC<sub>50</sub>은 하기와 같았다:

실시예 번호	FRET 검정 (pIC50)
10	9.5
11	9.8
13	9.7
14	9.6
16	9.3
18	9.6
19	9.1
21	9.4
27	9.9
31	9.5

[2032] 세포 기능 검정

[2033] 화학식 (I)의 화합물의 기능은, STING 특이적 활성화 및/또는 IFN $\beta$  단백질 분비의 억제를 검출하는 세포 검정에서 결정될 수 있다.

[2034] (1) 기능 검정 I (PBMC 길항제 검정): 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물에 의한 STING의 억제는, 상이한 용량의 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물로 처리한 후, 이중 가닥 DNA 바이러스인 Bacmam 바이러스로 자극된 PBMC로부터 분비되는 인터페론  $\beta$ 의 손실량을 측정함으로써 결정될 수 있다. 동결된 PBMC 세포를 해동시키고, 배지 (RPMI-1640, 1.5 g/L NaHCO<sub>3</sub>, 4.5 g/L 글루코스, 10 mM HEPES 및 1 mM 피루브산Na, 10% FBS를 포함) 중에 5x10<sup>5</sup> 개 세포/mL의 최종 농도로 희석하고, 이어서 Bacmam 바이러스로 43의 최종 MOI로 감염시켰다. PBMC-Bacmam 바이러스 현탁액을 384-웰 조직 배양 플레이트 (그라이너 781073) 내에, DMSO 중에 희석된 화합물 250 nL를 함유하는 웰당 25,000개 세포의 밀도로 분배하였다. 성장 배지 내로 분비되는 IFN $\beta$  단백질의 수준을 37°C에서 24시간 인큐베이션한 후에, 인간 IFN $\beta$  전기화학발광 키트 (메소 스케일 다이아그노스틱스(Meso Scale Diagnostics))를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 측정하였다. 퍼센트 억제를 Bacmam 바이러스 감염 또는 화합물 처리가 없는 대조군에 대해 상대적으로 결정하고, 화합물 농도의 함수로서 플롯팅하여, 수용체-리간드 억제제의 표준 2-상태 모델을 사용하여 pIC<sub>50</sub>을 결정하였다.

[2035] (2) 기능 검정 II (PBMC 효능제 검정): 화학식 I의 화합물에 의한 STING의 활성화는, 상이한 용량의 화학식 I의 화합물로 처리된 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터 분비되는 IFN $\beta$ 의 수준을 측정함으로써 결정되었다.

동결된 PBMC 세포를 해동시키고, 배지 (RPMI-1640, 1.5 g/L NaHCO<sub>3</sub>, 4.5 g/L 글루코스, 10 mM HEPES 및 1 mM 피루브산Na, 10 % FBS, 10 ng/mL 리포폴리사카라이드 포함) 중에 5X10<sup>5</sup> 개 세포/mL의 최종 농도로 재현탁시키고, 384-웰 조직 배양 플레이트 (그라이너 781073) 내에, DMSO 중에 희석된 화합물 250 nL를 함유하는 웰당 15,000 개 세포의 밀도로 분배하였다. 성장 배지 내로 분비되는 IFN $\beta$  단백질의 수준을 37°C에서 3시간 인큐베이션 후, 인간 IFN $\beta$  전기화학발광 키트 (메소 스케일 다이아그노스틱스)를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 측정하였다. 퍼센트 활성화를 DMSO 처리 대조군에 대해 상대적으로 결정하고, 화합물 농도의 함수로서 플롯팅하여 수용체 활성화의 표준 모델을 사용하여 pEC<sub>50</sub>을 결정하였다.

[2037] (3) 기능 검정 III (HEK WT 효능제 검정): 세포 내 STING의 활성화는, STING를 발현시키는 플라스미드 및 인터페론 자극된 반응 요소 프로모터에 의해 유도되는 효소 반딧불이 루시페라제 (애질런트 테크놀로지스) (pISRE-Luc)로 공동-형질감염시킨 인간 배아 신장 세포 (HEK293T)에서, 루시페라제 리포터 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 전장 인간 STING (유전자 ID 340061) 및 전장 인간 시클릭 구아닌 아데닌 신타제 (cGAS) (참조 서열 NM\_138441.2)를 시톰에갈로바이러스 프로모터를 함유하는 포유동물 세포 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 퓨진 (Fugene)<sup>®</sup> 6 포함 세포 현탁액을 제조업체의 지침 (3:1 퓨진<sup>®</sup>:DNA)에 따라 사용하여 형질감염 현탁액을 제조하였다. 형질감염 현탁액 50 마이크로리터를, 화학식 (I-N), (I-P) 또는 (I)의 화합물 250 nL를 함유하는 384-웰 플레이트의 웰 내에 분배하였다. 최종 웰 조성물은 20,000개 세포/웰, 1 ng STING, 20 ng pISRE-Luc, 및 공(empty) 벡터 pcDNA3.1(인비트로젠(Invitrogen))를 함유하여, 총 DNA 농도는 125 ng가 되었다. STING의 최대 활성화를 생성시킬 것으로 예상되는 대조군 웰을, cGAS 발현 플라스미드로 공동형질감염시켰다. 플레이트를 밀봉하고, 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 반딧불이 루시페라제의 발현을, 스테디-글로(Steady-Glo)<sup>®</sup> 루시페라제 검정 시스템 (프로메가(Promega))을 사용하여 프로세싱하고, 표준 실험실 발광 플레이트 판독기를 사용하여 분석하였다. cGAS 존재 하의 발광 반응에 대해 정규화하고, 화합물 농도의 함수로서 플롯팅하고, 수용체 활성화의 표준 모델을 사용하여 피팅하여 pEC<sub>50</sub>을 유도하였다.

[2038] 상기 기재된 기능 검정 III (HEK WT 효능제 검정)을 사용하면, 실시예 1-23, 25-42, 44, 47-55, 57-61, 63-94, 및 97-197은 4.4 내지 9.1인 검정 상한치 초과 범위의 pEC<sub>50</sub> 값을 나타내었다. 실시예 1, 3, 8, 100, 116, 및 194는 4.3보다 낮은 pEC<sub>50</sub>을 나타내었다. 예를 들어, 하기 실시예의 pEC<sub>50</sub>은 하기와 같았다:

실시예 번호	HEK WT 효능제 검정 (pEC50)
10	7.5
11	7.8
13	7.4
14	7.5
16	7.6
18	7.5
19	7.5
21	7.3
27	7.6
31	7.8

[2039]