



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0041924
(43) 공개일자 2017년04월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7009423(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년05월12일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2016-7017466
원출원일자(국제) 2010년05월12일
심사청구일자 2016년07월28일
- (85) 번역문제출일자 2017년04월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/034600
(87) 국제공개번호 WO 2010/132601
국제공개일자 2010년11월18일
- (30) 우선권주장
61/177,972 2009년05월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
길리어드 파마셋 엘엘씨
미국, 캘리포니아주 94404, 포스터 시티, 레이크
사이드 드라이브 333
- (72) 발명자
구오, 홍안
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333
카토, 대릴
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 항바이러스 화합물

(57) 요약

본 발명은 항-바이러스 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 조성물 및 이러한 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법, 뿐만 아니라 이러한 화합물의 제조에 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 471/08 (2013.01)
C07F 5/025 (2013.01)

(72) 발명자

키르쉬베르크, 토르스텐, 에이.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

리우, 홍타오

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

링크, 존, 오.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

미첼, 마이클, 엘.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

패리시, 제이, 피.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

스콰이어스, 닐

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

선, 지안유

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

테일러, 제임스

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

베이컨, 엘리자베스, 엠.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

카날레스, 에다

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

초, 이슥

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

킴, 청, 유.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

코텔, 제로미, 제이.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

데사이, 마노지, 씨.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

할콕, 랜달, 엘.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

크리고우스키, 에반, 에스.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
 드라이브 333

레이저워드, 스코트, 이.

(30) 우선권주장

61/224,745 2009년07월10일 미국(US)
 61/238,760 2009년09월01일 미국(US)

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

리우, 치

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

매크만, 리차드

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

편, 형정

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

소지예르, 조셉, 에이치.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

트렌클, 제임스, 디.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

체, 윈스턴, 씨.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

비비안, 랜달, 더블유.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

슈뢰더, 스코트, 디.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

왓킨스, 윌리엄, 제이.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

수, 리안홍

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

양, 정-유

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

켈러, 테리

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

생, 샤오닝

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

클라크, 마이클, 오'닐, 한라한

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

처우, 치엔-홍

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

그라우페, 마이클

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

진, 하오런

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

맥패든, 라이언

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

미쉬, 마이클, 알.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

메토보, 사무엘, 이.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

필립스, 바튼, 더블유.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

벤카타라마니, 찬드라세카르

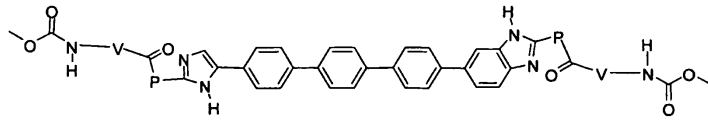
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식:



의 화합물의 의학 요법에서의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 우선권

[0002] 본 출원은 미국 가출원 번호 61/177,972 (2009년 5월 13일 출원); 61/224,745 (2009년 7월 10일 출원); 및 61/238,760 (2009년 9월 01일 출원)을 우선권 주장한다. 이들 출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] C형 간염은 간 질환을 특징으로 하는 간의 만성 바이러스성 질환으로 인식된다. 간을 표적으로 하는 약물이 폭 넓게 이용되고 있으며 유효성을 나타내 왔지만, 독성 및 다른 부작용이 그의 유용성을 제한해 왔다. C형 간염 바이러스 (HCV)의 억제제는 HCV에 의한 감염 성립 및 진행을 제한하는 데, 뿐만 아니라 HCV에 대한 진단 검정에 있어서 유용하다.

[0004] 신규 HCV 치료제에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0005] 한 실시양태에서 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물인 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0006] <화학식 I>

[0007] J-Y-J

[0008] 본 발명은 또한 화합물 내의 하나 이상의 위치에 풍부화된 동위원소를 포함하는 화학식 I의 화합물인 동위원소 풍부 화합물을 제공한다.

[0009] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명은 또한 HCV와 관련된 장애를 치료하기 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0011] 본 발명은 또한 인터페론 또는 PEG화 인터페론을 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 뉴클레오시드 유사체를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 상기 뉴클레오시드 유사체가 리바비린, 비라미딘, 레보비린, L-뉴클레오시드 및 이사토리빈으로부터 선택되고 상기 인터페론이 α-인터페론 또는 PEG화 α-인터페론인 제약 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명 또한 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, C형 간염과 관련된 장애의 치료 방법을 제공한다.

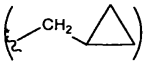
[0015] 발명은 또한 HCV 활성과 관련된 상태를 앓는 포유동물에게 HCV를 억제하는 데 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, HCV의 억제 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 의학 요법에 사용하기 위한 (바람직하게는, HCV 활성을 억제하는 데, 또는 HCV 활성과 관련된 상태를 치료하는 데 사용하기 위한) 본 발명의 화합물, 뿐만 아니라 포유동물에서의 HCV의 억제 또는 HCV 활성

과 관련된 상태의 치료에 유용한 의약을 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

- [0017] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 본원에 개시된 합성 방법 및 신규 중간체를 제공한다. 본 발명의 화합물 중 일부는 본 발명의 다른 화합물을 제조하는 데 유용하다.
- [0018] 또 다른 측면에서 본 발명은 C형 간염 또는 C형 간염 관련 장애의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.
- [0019] 또 다른 측면에서 본 발명은 샘플을 본 발명의 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 샘플의 HCV 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0020] 한 실시양태에서 본 발명은 바이러스 내성의 발생에 대하여 개선된 활성, 개선된 경구 생체이용률, 보다 우수한 효능 (예를 들어, HCV 활성의 억제에서) 또는 연장된 생체내 유효 반감기를 비롯하여 개선된 억제 특성 또는 약 동학 특성을 갖는 화합물을 제공한다. 본 발명의 특정 화합물은 더 적은 부작용, 덜 복잡한 투약 스케줄을 가질 수 있거나, 또는 경구 활성일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 이제, 본 발명의 특정 실시양태를 상세하게 언급할 것이고, 그의 실시예를 첨부된 구조식 및 화학식으로 예시한다. 본 발명이 열거된 실시양태와 관련하여 기재되지만, 본 발명을 이들 실시양태로 제한하려는 의도가 아님을 이해할 것이다. 반대로, 본 발명은 실시양태에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0022] 본 발명의 화합물
- [0023] 본 발명의 화합물은 공지된 기존 화합물을 제외한다. 그러나, 항바이러스 목적 (예를 들어, 동물에서의 항-바이러스 효과를 생성시키기 위한 목적)을 위한 항바이러스 특성을 갖는 것으로 공지된 바 없는 기존 화합물을 사용하는 것은 본 발명 내에 포함된다. 미국에 대하여, 본원의 화합물 또는 조성물은 35 USC § 102 하에 선행되거나 35 USC § 103 하에 명백한 화합물을 제외한다.
- [0024] 본원에 기재된 화합물이 지정된 동일한 기, 예를 들어 "R¹" 또는 "A³" 중 하나 초과로 치환되는 경우에는 언제나, 상기 기가 동일하거나 상이할 수 있으며, 즉 각각의 기가 독립적으로 선택된다는 것을 이해할 것이다.
- [0025] "부재" - 일부 기는 그들이 부재할 수 있는 것으로 정의된다. 기가 부재하는 경우, 이는 결합 연결부가 된다. 반면, 상기 부재 기에 연결되는 2개의 기는 결합을 통해 서로 연결된다. 예를 들어, W가 부재하는 경우, M은 M에 결합된다.
- [0026] "알킬"은 통상의, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 포함하는 C₁-C₁₈ 탄화수소이다. 그 예에는 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) 및 시클로프로필메틸
- 
- 이 있다.
- [0027] "알케닐"은 통상의, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하며 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp² 이중 결합을 갖는 C₂-C₁₈ 탄화수소이다. 그 예에는 에틸렌 또는 비닐 (-CH=CH₂), 알릴 (-CH₂CH=CH₂), 시클로펜테닐 (-C₅H₇) 및 5-헥세닐 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0028] "알키닐"은 통상의, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하며 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp 삼

중 결합을 갖는 C_2-C_{18} 탄화수소이다. 그 예에는 아세틸렌 ($-C\equiv CH$) 및 프로파르길 ($-CH_2C\equiv CH$)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0029] "알킬렌"은, 모 알칸의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도되는 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 1 내지 18개 탄소 원자의 포화, 분지쇄 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 전형적인 알킬렌 라디칼에는 메틸렌 ($-CH_2-$), 1,2-에틸 ($-CH_2CH_2-$), 1,3-프로필 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-부틸 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

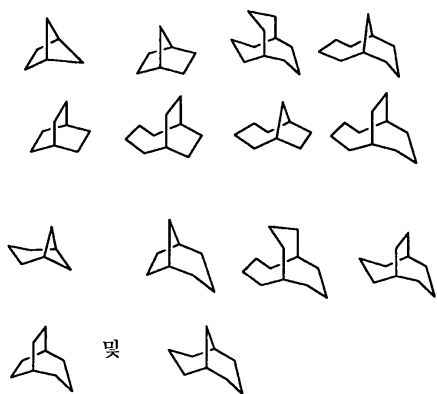
[0030] "알케닐렌"은, 모 알켄의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도되는 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 2 내지 18개 탄소 원자의 불포화, 분지쇄 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 전형적인 알케닐렌 라디칼에는 1,2-에틸렌 ($-CH=CH-$)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0031] "알키닐렌"은, 모 알킨의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도되는 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 2 내지 18개 탄소 원자의 불포화, 분지쇄 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 전형적인 알키닐렌 라디칼에는 아세틸렌 ($-C\equiv C-$), 프로파르길 ($-CH_2C\equiv C-$) 및 4-펜티닐 ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0032] "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거하여 유도되는, 6 내지 20개 탄소 원자의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 아릴렌 기에는 벤젠, 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐 등으로부터 유도된 라디칼이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0033] "아릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 아릴알킬 기에는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 아릴알킬 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들어 아릴알킬 기의 알킬 잔기 (알카닐, 알케닐 또는 알키닐기 포함)는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 아릴 잔기는 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는다.

[0034] 용어 "폴리카르보사이클"은 약 6 내지 약 25개의 탄소 원자를 가지며 2개 이상의 고리 (예를 들어 2, 3, 4 또는 5개의 고리)를 갖는 포화 또는 불포화 폴리시클릭 고리계를 지칭한다. 상기 고리는 융합 및/또는 가교되어 폴리시클릭 고리계를 형성한다. 예를 들어, 상기 용어는 합성적으로 가능한 임의의 위치를 통해 화학식 I의 화합물의 나머지 부분에 연결될 수 있는, 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리계, 뿐만 아니라 가교된 고리계



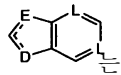
[0035] (즉, 각각 [2.1.1], [2.2.1], [3.3.3], [4.3.1], [2.2.2], [4.2.2], [4.2.1], [4.3.2], [3.1.1], [3.2.1], [4.3.3], [3.3.2], [3.2.2] 및 [3.3.1] 폴리시클릭 고리)를 포함한다. 다른 폴리카르보사이클과 같이, 이러한 대표적인 비시클로 및 융합된 고리계는 고리계 내에 1개 이상의 이중 결합을 임의로 포함할 수 있다.

[0036] 용어 "폴리헤테로사이클"은 1개 이상의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, S, S(O), S(O)₂, N⁺(O⁻)R_x 또는 NR_x)로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 폴리카르보사이클을 지칭하고; 여기서 각각의 R_x는 독립적으로 H, (C₁₋₁₀)알킬, (C₂₋₁₀)알케닐, (C₂₋₁₀)알키닐, (C₁₋₁₀)알카노일, S(O)₂NR_p, S(O)₂R_x 또는 (C₁₋₁₀)알콕시이고, 여기서 각각의 (C₁₋₁₀)알킬, (C₂₋₁₀)알케닐, (C₂₋₁₀)알키닐, (C₁₋₁₀)알카노일 및 (C₁₋₁₀)알콕시는 1개 이상의 할로로 임의로 치환

된다.

[0037] "치환된 알킬", "치환된 아릴" 및 "치환된 아릴알킬"은 각각 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비-수소 치환기로 대체된 알킬, 아릴 및 아릴알킬을 의미한다. 전형적인 치환기에는 할로 (예를 들어 F, Cl, Br, I), -R, -OR, -SR, -NR₂, -CF₃, -CCl₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N(R)C(=O)R, -C(=O)R, -OC(=O)R, -C(O)OR, -C(=O)NRR, -S(=O)R, -S(=O)₂OR, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NRR이 포함되지만 이에 제한되지는 않고, 각각의 R은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이다. 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기가 또한 유사하게 치환될 수 있다.

[0038] 화학식 I의 화합물의 특정 잔기 (예를 들어, 임의로 치환된 헤테로아릴 기)에 관한 용어 "임의로 치환된"은 0개, 1개, 2개 이상의 치환기를 갖는 잔기를 지칭한다.

[0039] 고리 구조 내의 기호 "===="은 결합이 단일 결합 또는 이중 결합임을 의미한다. 비제한적 예에서,  일 수 있다.

[0040] 본원에 사용된 "할로알킬"에는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어 F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된 알킬 기가 포함된다. 할로알킬의 대표적인 예에는 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로-1-(트리플루오로메틸)에틸이 포함된다.

[0041] 본원에 사용된 "헤테로사이클"에는 예로서 및 비제한적으로 문헌 [Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9]; [The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular Volumes 13, 14, 16, 19, and 28]; 및 [J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재된 헤테로사이클이 포함된다. 본 발명의 한 구체적 실시양태에서 "헤테로사이클"은 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4개)의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어 O, N 또는 S)로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 "카르보사이클"을 포함한다.

[0042] 헤테로사이클의 예에는, 예로서 및 비제한적으로 피리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘 (피페리딘), 티아졸릴, 테트라히드로티오펜, 황 산화 테트라히드로티오펜, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4H-카르바졸릴, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 이사티노일 및 비스-테트라히드로푸



라닐: 이 포함된다.

[0043] 예로서 및 비제한적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 피리딘의 2, 3, 4, 5 또는 6번 위치, 피리다진의 3, 4, 5 또는 6번 위치, 피리미딘의 2, 4, 5 또는 6번 위치, 피라진의 2, 3, 5 또는 6번 위치, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 2, 3, 4 또는 5번 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4 또는 5번 위치, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 3, 4 또는 5번 위치, 아지리딘의 2 또는 3번 위치, 아제티딘의 2, 3 또는 4번 위치, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8번 위치, 이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8번 위치에서 결합된다. 보다 더 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클에는 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피리딘, 6-피리딘, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴 또는

5-티아졸릴이 포함된다.

- [0044] 예로서 및 비제한적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1번 위치, 이소인돌 또는 이소인돌린의 2번 위치, 모르폴린의 4번 위치 및 카르바졸 또는 β-카르볼린의 9번 위치에서 결합된다. 보다 더 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클에는 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐이 포함된다.
- [0045] "카르보사이클"은 약 25개 이하의 탄소 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 지칭한다. 전형적으로, 카르보사이클은 모노시클로서 약 3 내지 7개의 탄소 원자, 비시클로서 약 7 내지 12개의 탄소 원자 및 폴리시클로서 약 25개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 모노시클릭 카르보사이클은 전형적으로 3 내지 6개의 고리 원자, 보다 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 비시클릭 카르보사이클은 전형적으로, 예를 들어 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 비시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 용어 카르보사이클은 포화 또는 불포화 카르보사이클인 "시클로알킬"을 포함한다. 모노시클릭 카르보사이클의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 페닐, 스피릴 및 나프틸이 포함된다.
- [0046] 용어 "키랄"은 거울상 파트너와 중첩되지 못하는 특성을 갖는 분자를 지칭하고, 용어 "비-키랄"은 그의 거울상 파트너에 중첩될 수 있는 분자를 지칭한다.
- [0047] 용어 "입체이성질체"는 화학적 구성은 동일하지만 공간 내 원자 또는 기의 배열에서 상이한 화합물을 지칭한다.
- [0048] "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄 중심을 가지며 분자들이 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어, 융점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성을 갖는다. 부분입체이성질체들의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고 분해능 분석 절차 하에 분리될 수 있다.
- [0049] "거울상이성질체"는 서로 중첩될 수 없는 거울상인, 화합물의 두 입체이성질체를 지칭한다.
- [0050] 질환 또는 상태와 관련된 범위에서의 용어 "치료" 또는 "치료하는"에는 질환 또는 상태의 발병 예방, 질환 또는 상태 억제, 질환 또는 상태 제거 및/또는 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 경감이 포함된다.
- [0051] 본원에서 사용된 입체화학적 정의 및 규정은 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York]; 및 [Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York]에 따른다. 많은 유기 화합물들은 광학 활성 형태로 존재하며, 즉, 이들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는데 있어서, 접두어 (D 및 L) 또는 (R 및 S)는 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배위를 나타내는 데 사용된다. 접두어 d 및 l, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광 회전의 표시를 나타내는 데 사용되며, 여기서 (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d의 접두어가 사용되는 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 있어서, 이러한 입체이성질체는 이들이 서로의 거울상이라는 점을 제외하고는 동일하다. 또한, 특정 입체이성질체는 거울상이성질체로서 지칭될 수도 있고, 이러한 이성질체들의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상이성질체들의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체라고 지칭되며, 이것은 화학 반응 또는 공정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 생성될 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 두 거울상이성질체 종의 등몰 혼합물을 지칭한다. 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 모든 입체이성질체를 포함한다.
- [0052] A^0 , M^0 , W^0 , L^0 , P^0 , J^0 , T^0 , V^0 , Z^0 , E^0 및 $R9^0$ 에 대한 특정한 정의
- [0053] 기 A^0 , M^0 , W^0 , L^0 , P^0 , J^0 , T^0 , V^0 , Z^0 , E^0 및 $R9^0$ 에 대하여, 하기 정의가 적용된다. 이들 기가 본원에 달리 정의되지 않는 한, 이들 정의는 또한 다른 모든 A, M, W, L, P, J, T, B, V, Z, E 및 R9 기에 적용된다.
- [0054] 달리 언급되지 않는 한, 본 개시내용의 모든 아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 이들 각각의 정의에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다. 예를 들어, 아릴알킬 기의 아릴 부분은 용어 '아릴'의 정의에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0055] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 2 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또

는 분지쇄 기를 지칭한다.

- [0056] 본원에 사용된 용어 "알케닐옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알케닐 기를 지칭한다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "알케닐옥시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알케닐옥시 기를 지칭한다.
- [0058] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- [0059] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬"은 1, 2 또는 3개의 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0060] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알콕시알킬 기를 지칭한다.
- [0061] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알콕시 기를 지칭한다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐알킬"은 1, 2 또는 3개의 알콕시카르보닐 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0063] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유도된 기를 지칭한다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- [0065] 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐알킬"은 1, 2 또는 3개의 알킬카르보닐 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0066] 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬카르보닐 기를 지칭한다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "알킬숄파닐"은 황 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "알킬숄포닐"은 숄포닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- [0069] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 페닐 기, 또는 고리 중 하나 또는 둘 다가 페닐 기인 융합된 비시클릭 고리계를 지칭한다. 융합된 비시클릭 고리계는 4 내지 6원 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리에 융합된 페닐 기로 이루어진다. 본 개시내용의 아릴 기는 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착될 수 있다. 아릴 기의 대표적인 예에는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라히드로나프틸이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 아릴 기는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0070] 본원에 사용된 용어 "아릴알케닐"은 1, 2 또는 3개의 아릴 기로 치환된 알케닐 기를 지칭한다.
- [0071] 본원에 사용된 용어 "아릴알콕시"는 알콕시 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴 기를 지칭한다.
- [0072] 본원에 사용된 용어 "아릴알콕시알킬"은 1, 2 또는 3 아릴알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 "아릴알콕시알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴알콕시알킬 기를 지칭한다.
- [0074] 본원에 사용된 용어 "아릴알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴알콕시 기를 지칭한다.
- [0075] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시 및 $-NR^C R^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 추가로 알콕시, 알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알콕시, 비치환된 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시 및

$-NR^xR^y$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

- [0076] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴알킬 기를 지칭한다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "아릴카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴 기를 지칭한다.
- [0078] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴 기를 지칭한다.
- [0079] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시알킬"은 1, 2 또는 3개의 아릴옥시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0080] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴옥시 기를 지칭한다.
- [0081] 본원에 사용된 용어 "아릴술폰닐"은 황 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴 기를 지칭한다.
- [0082] 본원에 사용된 용어 "아릴술폰닐"은 술폰닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴 기를 지칭한다.
- [0083] 본원에 사용된 용어 "Cap" 및 "cap"은 말단 질소-함유 고리의 질소 원자에 위치한 기를 지칭한다. "Cap" 또는 "cap"이 말단 질소-함유 고리에 기를 부가하는 데 사용되는 시약 또는 최종 생성물의 단편을 지칭할 수 있음을 이해해야 한다.
- [0084] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 $-C(=O)-$ 를 지칭한다.
- [0085] 본원에 사용된 용어 "카르복시"는 $-CO_2H$ 를 지칭한다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 지칭한다.
- [0087] 본원에 사용된 용어 "시아노알킬"은 1개 이상의 $-CN$ 치환기를 갖는 알킬기를 지칭한다.
- [0088] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 모노시클릭 탄화수소 고리계를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예에는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 시클로알킬 기는 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로 및 $-NR^xR^y$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 아릴 및헤테로시클릴은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0089] 본원에 사용된 용어 "(시클로알킬)알킬"은 1, 2 또는 3개의 시클로알킬 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0090] 본원에 사용된 용어 "(시클로알킬)알킬"은 1, 2 또는 3개의 시클로알킬 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. (시클로알킬)알킬의 알킬 부분은 추가로 히드록시 및 $-NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된다.
- [0091] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0092] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬옥시알킬"은 1, 2 또는 3개의 시클로알킬옥시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0093] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬술폰닐"은 술폰닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0094] 본원에 사용된 용어 "포르밀"은 $-CHO$ 를 지칭한다.
- [0095] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 할로알킬 기를 지칭한다.
- [0097] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 할로알콕시 기를 지칭한다.
- [0098] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 할로젠 원자에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0099] 본원에 사용된 용어 "할로알킬술폰닐"은 황 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 할로알킬 기를 지칭한다.
- [0100] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 6 또는 7원 고리를 지칭한다. 4원 고리는 0개의 이중 결합을 갖고, 5원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6 및 7원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한, 헤테

테로시클릴 고리가 또 다른 모노시클릭 헤테로시클릴기, 또는 4원 내지 6원의 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리에 융합된 비시클릭 기뿐만 아니라 가교된 비시클릭 기, 예컨대 7-아자비시클로[2.2.1]헵트-7-일, 2-아자비시클로[2.2.2]옥-2-틸 및 2-아자비시클로[2.2.2]옥-3-틸을 포함한다. 본 개시내용의 헤테로시클릴 기는 기 내의 임의의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴기의 예에는 벤조티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 티오모르폴리닐, 7-아자비시클로[2.2.1]헵트-7-일, 2-아자비시클로[2.2.2]옥-2-틸 및 2-아자비시클로[2.2.2]옥-3-틸이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 헤테로시클릴 기는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)알킬$ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

- [0101] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알케닐"은 1, 2 또는 3 헤테로시클릴 기로 치환된 알케닐 기를 지칭한다.
- [0102] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알콕시"는 알콕시 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 헤테로시클릴 기를 지칭한다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 헤테로시클릴 알콕시 기를 지칭한다.
- [0104] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 헤테로시클릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^C R^D$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되며, 여기서 아릴은 추가로 알콕시, 알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알콕시, 비치환된 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0105] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 헤테로시클릴알킬 기를 지칭한다.
- [0106] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 헤테로시클릴 기를 지칭한다.
- [0107] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 헤테로시클릴 기를 지칭한다.
- [0108] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴옥시알킬"은 1, 2 또는 3개의 헤테로시클릴옥시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0109] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴옥시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 헤테로시클릴옥시 기를 지칭한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "히드록시"는 $-OH$ 를 지칭한다.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 1, 2 또는 3개의 히드록시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0112] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 히드록시알킬 기를 지칭한다.
- [0113] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 를 지칭한다.
- [0114] 본원에 사용된 용어 " $-NR^a R^b$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 2개의 기 R^a 및 R^b 를 지칭한다. R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

- [0115] 본원에 사용된 용어 " (NR^aR^b) 알킬"은 1, 2 또는 3개의 $-NR^aR^b$ 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0116] 본원에 사용된 용어 " (NR^aR^b) 카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 $-NR^aR^b$ 기를 지칭한다.
- [0117] 본원에 사용된 용어 " $-NR^cR^d$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 2개의 기 R^c 및 R^d 를 지칭한다. R^c 및 R^d 는 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬 카르보닐, (NR^eR^f) 알킬, (NR^eR^f) 알킬카르보닐, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^eR^f$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0118] 본원에 사용된 용어 " (NR^cR^d) 알케닐"은 1, 2 또는 3개의 $-NR^cR^d$ 기로 치환된 알케닐 기를 지칭한다.
- [0119] 본원에 사용된 용어 " (NR^cR^d) 알킬"은 1, 2 또는 3개의 $-NR^cR^d$ 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. (NR^cR^d) 알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬술포닐, 아릴알콕시알킬카르보닐, 카르복시, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시 및 (NR^eR^f) 카르보닐로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되며, 여기서 헤테로시클릴은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0120] 본원에 사용된 용어 " (NR^cR^d) 카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 $-NR^cR^d$ 기를 지칭한다.
- [0121] 본원에 사용된 용어 " $-NR^eR^f$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 2개의 기 R^e 및 R^f 를 지칭한다. R^e 및 R^f 는 수소, 알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 (시클로알킬)알킬, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-(NR^X R^Y)$ 알킬 및 $-(NR^X R^Y)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택된다.
- [0122] 본원에 사용된 용어 " (NR^eR^f) 알킬"은 1, 2 또는 3개의 $-NR^eR^f$ 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0123] 본원에 사용된 용어 " (NR^eR^f) 알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 (NR^eR^f) 알킬 기를 지칭한다.
- [0124] 본원에 사용된 용어 " (NR^eR^f) 카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 $-NR^eR^f$ 기를 지칭한다.
- [0125] 본원에 사용된 용어 " (NR^eR^f) 술포닐"은 술포닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 $-NR^eR^f$ 기를 지칭한다.
- [0126] 본원에 사용된 용어 " $-NR^X R^Y$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 2개의 기 R^X 및 R^Y 를 지칭한다. R^X 및 R^Y 는 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알콕시카르보닐, 비치환된 아릴알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클릴 및 $(NR^X R^Y)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^X 및 R^Y 는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0127] 본원에 사용된 용어 " $(NR^X R^Y)$ 알킬"은 1, 2 또는 3개의 $-NR^X R^Y$ 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0128] 본원에 사용된 용어 "옥소"은 =O를 지칭한다.
- [0129] 본원에 사용된 용어 "술포닐"은 $-SO_2-$ 를 지칭한다.

- [0130] 본원에 사용된 용어 "트리알킬실릴"은 $-\text{SiR}_3$ 을 지칭하며, 여기서 R은 알킬이다. R 기는 동일하거나 상이할 수 있다
- [0131] 본원에 사용된 용어 "트리알킬실릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 트리알킬실릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0132] 본원에 사용된 용어 "트리알킬실릴알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 트리알킬실릴알킬 기를 지칭한다.
- [0133] 본원에 사용된 용어 "트리알킬실릴알콕시알킬"은 1, 2 또는 3개의 트리알킬실릴알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0134] 전구약물
- [0135] 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 생물학적 시스템에 투여시 HCV 활성을 억제하는 본 발명의 화합물 ("활성 억제 화합물")을 생성하는 임의의 화합물을 지칭한다. 화합물은 (i) 자발적 화학 반응(들), (ii) 효소 촉매화된 화학 반응(들), (iii) 광 분해 및/또는 (iv) 대사 화학 반응(들)의 결과로서 전구약물로부터 형성될 수 있다.
- [0136] "전구약물 잔기"는 대사 동안, 전신적으로, 세포안에서, 가수분해, 효소적 절단 또는 몇몇 다른 과정에 의해 활성 억제 화합물로부터 분리된 불안정한 관능기를 의미한다 (문헌 [Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191]). 본 발명의 전구약물 화합물과 효소적 활성화 메커니즘이 가능한 효소에는 아미다제, 에스테라제, 미생물 효소, 포스포리파제, 콜린에스테라제 및 포스파제가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 전구약물 잔기는 약물 전달, 생체이용률 및 효능을 최적화하기 위해 용해도, 흡수 및 친유성을 개선하는데 도움이 될 수 있다. 전구약물 잔기는 활성 대사물 또는 약물 자체를 포함할 수 있다.
- [0137] 예시적 전구약물 잔기에는 가수분해 민감성 또는 불안정성 아실옥시메틸 에스테르 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$ 및 아실옥시메틸 카르보네이트 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$ 가 포함되며, 여기서 R^{99} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 치환된 알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ 아릴 또는 $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ 치환된 아릴이다. 아실옥시알킬 에스테르는 문헌 [Farquhar et al. (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324]; 또한 미국 특허 번호 4816570, 4968788, 5663159 및 5792756에 의해, 먼저 카르복실산을 위한 전구약물 전략으로서 사용되고 이어서 포스페이트 및 포스포네이트에 적용되었다. 후속으로, 아실옥시알킬 에스테르는 세포 막을 가로질러 인산을 전달하고 경구 생체이용률을 개선하기 위해 사용되었다. 아실옥시알킬 에스테르의 가까운 변이체, 알콕시카본일옥시알킬 에스테르 (카르보네이트)는 또한 본 발명의 조합물의 화합물에서 전구약물 잔기로서 경구 생체이용률을 개선할 수 있다. 예시적 아실옥시메틸 에스테르는 피발로일옥시메톡시, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 이다. 예시적 아실옥시메틸 카르보네이트 전구약물 잔기는 피발로일옥시메틸카르보네이트 (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 이다.
- [0138] 인 기의 아릴 에스테르, 특히 페닐 에스테르는 경구 생체이용률을 개선하는 것으로 보고되어 있다 (문헌 [De Lombaert et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498]). 포스페이트에 대한 오르토 위치에 카르복실산 에스테르를 함유하는 페닐 에스테르가 또한 기재되어 있다 (문헌 [Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115]). 벤질 에스테르는 모 포스포산을 생성하는 것으로 보고되어 있다. 일부 경우에서, 오르토 또는 파라-위치에 있는 치환기는 가수분해를 촉진할 수 있다. 아실화 페놀 또는 알킬화 페놀을 갖는 벤질 유사체는 효소, 예를 들어 에스테라제, 옥시다제 등의 작용을 통해 페놀계 화합물을 생성할 수 있으며, 이는 이어서 벤질계 C-O 결합을 절단하여 인산 및 퀴논 메티드 중간체를 생성한다. 이러한 클래스의 전구약물의 예는 문헌 [Mitchell et al. (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345]; WO 91/19721 (Glazier)에 기재되어 있다. 또 다른 벤질계 전구약물은 벤질계 메틸렌에 부착된 카르복실산 에스테르-함유 기를 함유하는 것으로 기재되어 있다 (WO 91/19721 (Glazier)). 티오-함유 전구약물은 포스포네이트 약물의 세포내 전달에 유용하다고 공지되어 있다. 이러한 전구에스테르는 티올 기가 아실 기로 에스테르화 되거나 또 다른 티올 기와 조합되어 디설피드를 형성하는 에틸티오 기를 함유한다. 디설피드의 탈에스테르화 또는 환원은 후속적으로 인산 및 에피설피드로 분해되는 유리 티오 중간체를 생성한다 (문헌 [Puech et al. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174]; [Benzaria et al. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958]).
- [0139] 보호기

- [0140] 본 발명의 문맥에서, 보호기는 전구약물 잔기 및 화학적 보호기를 포함한다.
- [0141] "보호기"는 전체적으로 관능기의 특성 또는 화합물의 특성을 감추거나 변경하는 화합물의 잔기를 지칭한다. 화학적 보호기 및 보호/탈보호를 위한 전략은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991]을 참조한다. 보호기는 종종 특정 관능기의 반응성을 감추기 위해 사용되어 바람직한 화학 반응의 효율에 도움을 주고, 예를 들어 순서있고 계획된 방식으로 화학 결합을 만들고 파괴한다. 화합물의 관능기의 보호는 보호된 관능기의 반응성 이외의 다른 물리적 특성, 예컨대 극성, 친유성 (소수성) 및 통상의 분석 도구로 측정할 수 있는 다른 특성을 변경한다. 화학적으로 보호된 중간체 자체는 생물학적으로 활성 또는 불활성일 수 있다.
- [0142] 보호된 화합물은 또한 변경된, 일부 경우에서 최적화된 시험관내 및 생체내 특성, 예컨대 세포 막을 통한 통과 및 효소적 분해 또는 격리에 대한 내성을 나타낼 수 있다. 이러한 역할에서, 의도된 치료 효과를 갖는 보호된 화합물은 전구약물로서 언급될 수 있다. 보호기의 또 다른 기능은 모 약물을 전구약물로 전환시켜, 모 약물이 생체내 전구약물의 전환시 방출되도록 하는 것이다. 활성 전구약물이 모 약물보다 더 효과적으로 흡수될 수 있기 때문에, 전구약물은 모 약물보다 더 큰 생체내 효능을 가질 수 있다. 보호기는 또한 화학적 중간체의 경우에 시험관내, 또는 전구약물의 경우에 생체내에서 제거된다. 화학적 중간체로서, 탈보호 후 수득된 생성물, 예를 들어 알콜이 생리학상 허용될 수 있는 지는 그다지 중요하지 않으나, 일반적으로 생성물이 약리적으로 무해한 경우가 보다 바람직하다.
- [0143] 보호기가 이용가능하며, 이는 통상적으로 공지되어 사용되고, 이것은 합성 절차 동안, 즉 본 발명의 화합물을 제조하는 경로 또는 방법을 수행하는 동안에 보호된 기와의 부반응을 방지하는데 임의로 사용된다. 대부분의 경우, 어떠한 기를 보호할 것인지의 여부, 언제 그러한 보호를 수행할 것인지의 여부, 및 화학적 보호기 "PG"의 성질을 결정하는 것은, 보호할 반응의 화학 (예를 들어, 산성, 염기성, 산화, 환원 및 기타 조건) 및 의도된 합성의 방향에 따라 달라질 것이다. 화합물이 다수의 PG로 치환되는 경우, 이러한 PG기는 동일할 필요가 없고 일반적으로 동일하지도 않다. 일반적으로, PG는 관능기, 예컨대 카르복실, 히드록실, 티오 또는 아미노 기를 보호하여 부반응을 방지하고 다른 방식으로 합성 효율을 용이하게 하는데 사용될 것이다. 탈보호된 유리 기를 생성하는 탈보호의 순서는 의도된 합성 방향 및 이용되는 반응 조건에 따라 달라지고, 당업자에 의해 결정되는 바와 같은 임의의 순서로 일어날 수 있다.
- [0144] 본 발명의 화합물의 다양한 관능기는 보호될 수 있다. 예를 들어, -OH기 (히드록실, 카르복실산, 포스폰산 또는 기타 관능기)를 위한 보호기는 "에테르- 또는 에스테르-형성 기"를 포함한다. 에테르- 또는 에스테르-형성기는 본원에 기재된 합성식에서 화학적 보호기로 기능할 수 있다. 그러나, 일부 히드록실 및 티오 보호기는 당업자가 이해하고 있는 바와 같이 에테르-형성 기도 아니고 에스테르-형성 기도 아니며, 아마이드를 포함한다 (하기 논의됨).
- [0145] 수많은 히드록실 보호기 및 아마이드-형성 기 및 상응하는 화학적 절단 반응이 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene")]에 기재되어 있다. 또한, 문헌 [Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)]을 참조하며, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다 (특히, 챕터 1, 보호기: 개관, 페이지 1-20, 챕터 2, 히드록실 보호기, 페이지 21-94, 챕터 3, 디올 보호기, 페이지 95-117, 챕터 4, 카르복실 보호기, 페이지 118-154, 챕터 5, 카르보닐 보호기, 페이지 155-184). 카르복실산, 포스폰산, 포스포네이트, 술폰산을 위한 보호기 및 산을 위한 기타 보호기에 대해서는 하기 기재된 바와 같이 문헌 [Green e]을 참조한다.
- [0146] 예로서 및 비제한적으로, 특정 실시양태에서 R^1 , R^3 , R^{A1} , R^{A3} 및 X^A 는 반복적인 치환기이다. 전형적으로, 이들 각각은 주어진 실시양태에서 독립적으로 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0회 나타날 수 있다. 보다 전형적으로, 이들 각각은 주어진 실시양태에서 독립적으로 12회 이하로 나타날 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 지정된 동일한 기, 예를 들어 " R^1 " 또는 " R^3 " 중 하나 초과로 치환되는 경우에는 언제나, 상기 기가 동일하거나 상이할 수 있으며, 즉 각각의 기가 독립적으로 선택된다는 것을 이해할 것이다. 파선은 인접하는 기, 잔기 또는 원자에 대한 공유 결합 부착의 부위를 보여준다.
- [0147] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물은 단리된 형태 및 정제된 형태이다. 일반적으로, 용어 "단리된 및 정제된"은 화합물이 생물학적 물질 (예를 들어, 혈액, 조직, 세포 등)을 실질적으로 함유하지 않음을 의미한다. 본 발명의 한 구체적 실시양태에서, 상기 용어는 생물학적 물질을 함유하지 않는 본 발명의 화합물 또는 접합체가

약 50 중량% 이상임을 의미하고; 또 다른 구체적 실시양태에서, 상기 용어는 생물학적 물질을 함유하지 않는 본 발명의 화합물 또는 집합체가 약 75 중량% 이상임을 의미하고; 또 다른 구체적 실시양태에서, 상기 용어는 생물학적 물질을 함유하지 않는 본 발명의 화합물 또는 집합체가 약 90 중량% 이상임을 의미하고; 또 다른 구체적 실시양태에서, 생물학적 물질을 함유하지 않는 본 발명의 화합물 또는 집합체가 약 98 중량% 이상임을 의미하고; 또 다른 실시양태에서, 생물학적 물질을 함유하지 않는 본 발명의 화합물 또는 집합체가 약 99 중량% 이상임을 의미한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 발명은 합성적으로 제조된 (예를 들어, 생체외) 본 발명의 화합물 또는 집합체를 제공한다.

[0148] 입체이성질체

[0149] 본 발명의 화합물은 키랄 중심, 예를 들어 키랄 탄소 또는 인 원자를 가질 수 있다. 따라서 본 발명의 화합물은 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 회전장애이성질체를 비롯한 모든 입체이성질체의 라세미 혼합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 임의의 또는 모든 비대칭 키랄 원자에 대해 풍부화되거나 분할된 광학 이성질체를 포함한다. 즉, 화학식으로부터 분명한 키랄 중심이 키랄 이성질체 또는 라세미 혼합물로서 제공된다. 라세미 혼합물 및 부분입체이성질체 혼합물 둘다, 뿐만 아니라 실질적으로 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너를 함유하지 않는 단리되거나 합성된 개별적 광학 이성질체가 모두 본 발명의 범주 내에 있다. 라세미 혼합물은 널리 공지된 기술, 예컨대, 예를 들어 광학 활성 부가물, 예를 들어 산 또는 염기와 함께 형성되는 부분입체이성질체 염을 분리하고, 이어서 광학 활성 물질로 다시 전환시킴으로써 그의 개별적인, 실질적으로 광학적으로 순수한 이성질체로 분리된다. 대부분의 경우에, 바람직한 광학 이성질체는 바람직한 출발 물질의 적절한 입체이성질체를 시작으로, 입체특이적 반응에 의하여 합성된다.

[0150] 본 발명의 화합물은 또한 특정 경우에서 호변이성질체 이성질체로서 존재할 수 있다. 단 하나의 비국부화된 공명 구조만이 도시될 수 있지만, 이러한 모든 형태가 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 예를 들어, 엔-아민 호변이성질체가 퓨린, 피리미딘, 이미다졸, 구아니딘, 아미딘 및 테트라졸 시스템에 대해 존재할 수 있고 모든 그의 가능한 호변이성질체 형태가 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0151] 염 및 수화물

[0152] 본 발명의 화합물의 생리학상 허용되는 염의 예에는 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨) 또는 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘), 암모늄 및 NX_4^+ (여기서, X는 C_1-C_4 알킬임)으로부터 유도된 염이 포함된다. 수소 원자 또는 아미노 기의 생리학상 허용되는 염에는 유기 카르복실산, 예컨대 아세트산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 말론산, 말산, 이세티온산, 락토비온산 및 숙산산; 유기 술폰산, 예컨대 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산 및 p-톨루엔술폰산; 및 무기산, 예컨대 염산, 황산, 인산 및 술폰산의 염이 포함된다. 히드록시 기의 화합물의 생리학상 허용되는 염에는 적합한 양이온, 예컨대 Na^+ 및 NX_4^+ (여기서, X는 H 또는 C_1-C_4 알킬 기로부터 독립적으로 선택됨)와의 상기 화합물의 음이온이 포함된다.

[0153] 치료 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 활성 성분의 염은 생리학상 허용될 것이고, 즉 그들은 생리학상 허용되는 산 또는 염기로부터 유도된 염일 것이다. 그러나, 생리학상 허용되지 않는 산 또는 염기의 염이 또한 예를 들어 생리학상 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에서 사용될 수 있다. 생리학상 허용되는 산 또는 염기로부터 유도되었는지 아닌지의 여부에 상관없이 모든 염이 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0154] 금속 염은 전형적으로 금속 수산화물을 본 발명의 화합물과 반응시킴으로써 제조된다. 상기 방식으로 제조된 금속 염의 예로는 Li^+ , Na^+ 및 K^+ 를 함유하는 염이 있다. 덜 가용성인 금속 염은 적합한 금속 화합물의 첨가에 의해 보다 가용성인 염의 용액으로부터 침전될 수 있다.

[0155] 또한, 염은 염기성 중심, 전형적으로 아민, 또는 산성 기에 대한 특정 유기 및 무기 산, 예를 들어 HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 또는 유기 술폰산의 산 부가로부터 형성될 수 있다. 최종적으로, 본원에서 조성물은 본 발명의 화합물을 그의 비-이온화된 형태 뿐만 아니라 썬비터이온 형태로, 및 수화물에서와 같이 화학량론적 양의 물과 조합하여 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

[0156] 하나 이상의 아미노산을 갖는 모 화합물의 염이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 임의의 천연 또는 비천연 아미노산, 특히 단백질 성분으로서 발견되는 자연 발생 아미노산이 적합하지만, 아미노산은 전형적으로 염기성 또는 산성 기를 갖는 측쇄를 보유하는 것, 예를 들어 리신, 아르기닌 또는 글루탐산, 또는 중성 기 예컨대 글리신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 이소류신 또는 류신이다.

- [0157] HCV의 억제 방법
- [0158] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 조성물로 HCV를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 처리하는 단계를 포함하는, HCV의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0159] 본 발명의 화합물은 HCV의 억제제, 이러한 억제제를 위한 중간체로서 작용할 수 있거나, 또는 하기 기재된 바와 같은 다른 유용성을 가질 수 있다. 억제제는 일반적으로 간의 공동 내의 위치에 또는 표면 상의 위치에 결합할 것이다. 간에서 결합하는 조성물은 다양한 가역성 정도로 결합할 수 있다. 실질적으로 비가역적으로 결합하는 이들 화합물은 본 발명의 이러한 방법에 사용하기 위한 이상적 후보이다. 일단 표지화되면, 실질적으로 비가역적으로 결합하는 화합물은 HCV의 검출을 위한 프로브로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 HCV를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 표지에 결합된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물로 처리하는 단계; 및 표지의 활성화에 대해 샘플의 효과를 관찰하는 단계를 포함하는, HCV를 함유하는 것으로 추정되는 샘플에서 NS3을 검출하는 방법에 관한 것이다. 적합한 표지는 진단법 분야에 널리 공지되어 있으며, 안정한 자유 라디칼, 형광단, 방사성동위원소, 효소, 화학발광 기 및 색원체가 포함된다. 본원의 화합물은 관능기, 예컨대 히드록실 또는 아미노를 사용하는 종래 방식으로 표지된다. 한 실시양태에서 본 발명은 하나 이상의 검출가능한 표지를 포함하거나, 또는 그에 결합되거나 연결된 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명의 문맥에서, HCV를 함유하는 것으로 추정되는 샘플은 천연 또는 인공 물질, 예컨대 살아있는 유기체; 조직 또는 세포 배양물; 생물학적 샘플, 예컨대 생물학적 물질 샘플 (혈액, 혈청, 소변, 뇌척수액, 눈물, 침, 타액, 조직 샘플 등); 실험실 샘플; 식품, 물, 또는 공기 샘플; 생체생물 샘플, 예컨대 세포의 추출물, 특히, 바람직한 당단백질을 합성하는 재조합 세포의 추출물 등을 포함한다. 전형적으로 샘플은 HCV를 함유하는 것으로 추정될 것이다. 샘플은 물 및 유기 용매/물 혼합물을 비롯한 임의의 매질에 함유될 수 있다. 샘플은 인간과 같은 살아있는 유기체, 및 세포 배양물과 같은 인공 물질을 포함한다.
- [0160] 본 발명의 치료 단계는 샘플에 본 발명의 화합물을 첨가하는 것을 포함하거나, 또는 샘플에 조성물의 전구체를 첨가하는 것을 포함한다. 추가 단계는 상기 기재된 바와 같은 임의의 투여 방법을 포함한다.
- [0161] 원하는 경우, 화합물의 적용 후에 HCV의 활성을 HCV 활성을 검출하는 직접적 방법 및 간접적 방법을 비롯한 임의의 방법에 의해 관찰할 수 있다. HCV 활성을 결정하는 정량적, 정성적, 및 반-정량적 방법이 모두 고려된다. 전형적으로 상기 기재된 스크리닝 방법 중 하나를 적용할 수 있으나, 살아있는 유기체의 생리적 특성의 관찰과 같은 임의의 다른 방법이 또한 적용 가능하다.
- [0162] 많은 유기체가 HCV를 보유한다. 본 발명의 화합물은 동물 또는 인간에서 HCV 활성화와 관련된 상태의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0163] 그러나, HCV 활성을 억제할 수 있는 스크리닝 화합물에서, 효소 검정의 결과가 세포 배양 검정과 항상 관련되지는 않을 수도 있다는 점을 유념해야 한다. 따라서, 세포 기반 검정이 전형적으로 1차 스크리닝 수단이어야 한다.
- [0164] 제약 제제
- [0165] 본 발명의 화합물은 통상의 관행에 따라 선택될 수 있는 통상적인 담체 및 부형제와 함께 제제화된다. 정제는 부형제, 활택제, 충전제, 결합제 등을 함유할 것이다. 수성 제제는 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외의 경로로 전달하고자 하는 경우에는 일반적으로 등장성일 것이다. 모든 제제는 부형제, 예컨대 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)]에 기재된 것들을 임의로 함유할 것이다. 부형제는 아스코르브산 및 기타 항산화제, 킬레이팅제, 예컨대 EDTA, 탄수화물, 예컨대 텍스트린, 히드록시알킬셀룰로스, 히드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함한다. 제제의 pH는 약 3 내지 약 11, 그러나 일반적으로는 약 7 내지 10의 범위이다.
- [0166] 활성 성분이 단독으로 투여될 수 있지만, 이것을 제약 제제로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 수의학적 용도 및 인간을 위한 용도 둘 다를 위한 본 발명의 제제는 상기 정의된 바와 같은 1종 이상의 활성 성분을 1종 이상의 그의 허용가능한 담체 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 포함한다. 담체(들)은 제제의 다른 성분들과 상용가능하다는 의미에서 "허용가능"해야 하고, 그의 수용자에게 생리적으로 무해해야 한다.
- [0167] 제제는 전술된 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며 약학 분야에 널리 공지되어 있는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 기술 및 제제는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 확인된다. 이러한 방법은 환

성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 치밀하게 회합시키고, 이어서 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0168] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 분리된 단위, 예컨대 각각 예정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세트 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수도 있다.

[0169] 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분을 사용하여 압착시키거나 또는 몰딩하여 제조된다. 압착 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 회석제, 보존제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압착시킴으로써 제조될 수 있다. 몰딩 정제는 불활성 액상 회석제로 습윤화시킨 분말형 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링될 수 있고, 이로부터의 활성 성분의 지속 또는 제어 방출이 제공되도록 임의로 제제화된다.

[0170] 눈 또는 기타 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부로 투여하는 경우, 제제는 바람직하게는 활성 성분(들)을 예를 들어 0.075 내지 20% w/w (0.1% 내지 20% 범위의 활성 성분(들)을 0.1% w/w의 증분으로 포함, 예컨대 0.6% w/w, 0.7% w/w 등), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로 적용된다. 연고로 제제화되는 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수산화성 연고제 기제와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 기제와 함께 크림으로 제제화될 수 있다.

[0171] 원하는 경우, 크림 기제의 수성 상은, 예를 들어 30% w/w 이상의 다가 알콜, 즉 2개 이상의 히드록실기를 갖는 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG 400) 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 활성 성분이 피부 또는 다른 환부를 통해 흡수 또는 침투되는 것을 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증진제의 예에는 디메틸 술폭시드 및 관련 유사체가 포함된다.

[0172] 본 발명의 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 상기 상은 단지 유화제 (다르게는 에멀전트로 공지)만을 포함할 수도 있지만, 바람직하게는 1종 이상의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 유화제가 안정화제로서 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 또한, 오일 및 지방을 둘 다 포함하는 것이 바람직하다. 동시에, 안정화제(들)를 함유하거나 함유하지 않는 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하고, 상기 왁스는 오일 및 지방과 함께 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 기제를 구성한다.

[0173] 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 에멀전트 및 에멀전 안정화제에는 트윈(Tween)[®] 60, 스펠(Span)[®] 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 나트륨 라우릴 술페이트가 포함된다.

[0174] 제제에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 원하는 미용 특성의 달성을 기초로 한다. 크림은 바람직하게는 튜브 또는 기타 용기로부터 누출되지 않을 만큼 적합한 점조도를 갖는, 미끈거리지 않고 착색되지 않으며 세척이 가능한 생성물이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 또는 크로다몰 캡(Crodamol CAP)으로 공지된 분지쇄 에스테르의 블렌드를 사용할 수 있고, 마지막 3가지가 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 조합되어 사용될 수 있다. 대안적으로, 고융점 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액상 파라핀 또는 기타 미네랄 오일이 사용된다.

[0175] 본 발명에 따른 제약 제제는 본 발명의 1종 이상의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 및 임의로는 다른 치료제와 함께 포함한다. 활성 성분을 함유하는 제약 제제는 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어, 경구용으로 사용되는 경우, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산 가능한 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구용으로 의도된 조성물은 제약 조성물 제조 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 미감이 우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 비롯한 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 활성 성분을 정제 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유하는 정제가 허용된다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 회석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 락토스 일수화물, 크로스카르멜로스 나트륨, 포비돈, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 메이즈 전분, 또는

알긴산; 결합제, 예컨대 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시켜서 더 오랜 기간에 걸쳐 지속적으로 작용하도록 마이크로캡슐화를 비롯한 공지의 기술로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 사용하거나 왁스와 함께 사용할 수 있다.

[0176] 경구용 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0177] 본 발명의 수성 현탁액은 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 천연 발생 포스포티드 (예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물 (예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 1종 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0178] 오일 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예컨대 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀 중에 현탁시켜 제제화될 수 있다. 경구 현탁액은 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 본원에 기재된 것들, 및 향미제를 첨가하여 미감이 우수한 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0179] 물 첨가에 의한 수성 현탁액 제조에 적합한 본 발명의 분산가능한 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁화제, 및 1종 이상의 보존제와의 혼합물로 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기 개시된 것들로 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제도 존재할 수 있다.

[0180] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트라가칸트 검, 자연 발생 포스포티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함한다. 에멀전은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 완화제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0181] 본 발명의 제약 조성물은 주사가 가능한 멸균 제제, 예컨대 주사가 가능한 수성 또는 유성 멸균 현탁액의 형태일 수 있다. 상기 현탁액은 상기 언급한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄-디올 중의 용액일 수 있거나, 또는 동결건조된 분말로서 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁화 매질로서 통상적으로 사용될 수 있다. 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 완하성(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산을 주사가 가능한 제제에 마찬가지로 사용할 수 있다.

[0182] 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료할 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에게 경구 투여하고자 하는 지속 방출 제제는, 전체 조성물의 약 5% 내지 약 95% (중량:중량)로 달라질 수 있는 적절하고도 편리한 양의 담체 물질과 조합된 활성 물질을 대략 1 내지 1000 mg 함유할 수 있다. 제약 조성물은 투여를 위해 쉽게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입을 위해 의도된 수용액은 약 30 mL/시간의 속도의 적합한 부피로 주입될 수 있도록 용액 1 mL 당 활성 성분 약 3 내지 500 μ g을 함유할 수 있다.

[0183] 안구 투여에 적합한 제제는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분과 대한 수성 용매 중에 용해되거나 현탁

된 점안제를 포함한다. 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제제 중에 0.5 내지 20% w/w, 유리하게는 0.5 내지 10% w/w, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재한다.

- [0184] 구강으로의 국소 투여에 적합한 제제는 활성 성분을 향미 기재, 통상적으로는 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 포함하는 로젠지; 활성 성분을 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함하는 파스틸; 및 활성 성분을 적합한 액체 담체 중에 포함하는 구강세척제를 포함한다.
- [0185] 직장 투여용 제제는 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 기제를 수반하는 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0186] 폐내 또는 비측 투여에 적합한 제제는 예를 들어 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입자 크기 (0.5, 1, 30 마이크로미터, 35 마이크로미터 등의 마이크로미터 증분의 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입자 크기 포함)를 가지며, 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 투여되거나, 또는 입을 통한 흡입에 의해 투여되어 폐포낭에 이르게 된다. 적합한 제제는 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여에 적합한 제제는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있고, HCV 활성과 관련된 상태의 치료 또는 예방에 기존에 사용되던 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.
- [0187] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분에 추가하여 당업계에 적절한 것으로 공지된 바와 같은 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포제 또는 분무 제제로 제공될 수 있다.
- [0188] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액, 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0189] 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만이 필요한 냉동-건조 (동결건조) 조건 하에 보관할 수 있다. 즉시 투여용 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기재한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분을 본원에 상기 언급한 바와 같은 1일 용량 또는 단위 1일 분할-용량 또는 그의 적절한 분획으로 함유하는 것이다.
- [0190] 특히 상기 언급된 성분 이외에도 본 발명의 제제가 해당 제제의 유형과 관련하여 당업계에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있음을 이해해야 하고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제제는 향미제를 포함할 수 있다.
- [0191] 추가로, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 1종 이상의 활성 성분을 이를 위한 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학 조성물을 제공한다.
- [0192] 수의학적 담체는 조성물 투여 목적에 유용한 물질이고, 불활성이거나 수의학 분야에서 허용되는 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있고, 활성 성분과 상용가능하다. 이러한 수의학적 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 원하는 경로로 투여될 수 있다.
- [0193] 본 발명의 화합물은 활성 성분의 제어 방출을 제공하여 덜 빈번하게 투여되게 하거나 활성 성분의 약동학 또는 독성 프로파일이 개선되도록 제제화될 수도 있다. 따라서, 본 발명은 또한 지속 또는 제어 방출용으로 제제화된 본 발명의 1종 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0194] 활성 성분의 유효 용량은 적어도 치료할 상태의 특성, 독성, 화합물이 예방용으로 사용되는지 (더 낮은 용량)의 여부, 전달 방법 및 제약 제제에 따라 달라지며, 임상이가 통상적인 용량 증가 연구를 이용하여 결정할 것이다.
- [0195] 투여 경로
- [0196] 본 발명의 1종 이상의 화합물 (본원에서는, 활성 성분이라 지칭함)은 치료할 상태에 적절한 임의의 경로로 투여된다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비측, 국소 (예를 들어, 협측 및 설하), 질 및 비경구 (예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내, 피내, 경막내 및 경막외) 등을 포함한다. 바람직한 경로는 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있음을 알 것이다. 본 발명의 화합물의 이점은, 이들이 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다는 점이다.
- [0197] HCV 조합 요법
- [0198] 또 다른 실시양태에서, 적합한 조합물의 비제한적 예에는 하나 이상의 본 발명의 화합물과, 하나 이상의 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B

폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인헨서 및 HCV의 치료를 위한 다른 약물의 조합물이 포함된다.

- [0199] 보다 특히, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 조합될 수 있다.
- [0200] 1) 인터페론, 예를 들어 PEG화 rIFN-알파 2b (PEG-인트론), PEG화 rIFN-알파 2a (페가시스), rIFN-알파 2b (인트론 A), rIFN-알파 2a (로페론-A), 인터페론 알파 (MOR-22, OPC-18, 알파페론, 알파나티브, 멀티페론, 수발린), 인터페론 알파콘-1 (인페르겐), 인터페론 알파-n1 (웰페론), 인터페론 알파-n3 (알페론), 인터페론 베타 (아보넥스, DL-8234), 인터페론 오메가 (오메가 DUROS, 바이오메드 510), 알빈테르페론 알파-2b (알부페론), IFN 알파-2b XL, BLX-883 (록테론), DA-3021, 글리코실화 인터페론 알파-2b (AVI-005), PEG-인페르겐, PEG화 인터페론 람다-1 (PEG화 IL-29) 및 벨레로폰,
- [0201] 2) 리바비린 및 그의 유사체, 예를 들어 리바비린 (레베톨, 코페구스) 및 타리바비린 (비라미딘),
- [0202] 3) HCV NS3 프로테아제 억제제, 예를 들어 보세프레비르 (SCH-503034, SCH-7), 텔라프레비르 (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 및 ITMN-191,
- [0203] 4) 알파-글루코시다제 1 억제제, 예를 들어 셀고시비르 (MX-3253), 미글리톨 및 UT-231B,
- [0204] 5) 간보호제, 예를 들어 에메리카산 (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), 실리비린 및 미토큐,
- [0205] 6) HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 예를 들어 R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, 발로피시타빈 (NM-283) 및 MK-0608,
- [0206] 7) HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어 PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (네스부비르), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 및 GS-9190,
- [0207] 8) HCV NS5A 억제제, 예를 들어 AZD-2836 (A-831), BMS-790052 및 A-689,
- [0208] 9) TLR-7 효능제, 예를 들어 이미퀴모드, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025) 및 SM-360320,
- [0209] 10) 시클로필린 억제제, 예를 들어 DEBIO-025, SCY-635 및 NIM811,
- [0210] 11) HCV IRES 억제제, 예를 들어 MCI-067,
- [0211] 12) 약동학적 인헨서, 예를 들어 BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 및 록시트로마 이신,
- [0212] 13) HCV의 치료를 위한 다른 약물, 예를 들어 티모신 알파 1 (자닥신), 니타족사나이드 (알리니아, NTZ), BIVN-401 (비로스타트), PYN-17 (알티렉스), KPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, 시바시르, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, 바비투시맙, MDX-1106 (ONO-4538), 오글루파니드 및 VX-497 (메리메포딕).
- [0213] 또 다른 실시양태에서, 본원은 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르를 하나 이상의 추가의 치료제 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 개시한다.
- [0214] 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용된 치료제는 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우 치료 효과를 갖는 임의의 작용제일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용된 치료제는 인터페론, 리바비린 유사체, NS3 프로테아제 억제제, NS5b 폴리머라제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV의 비-뉴클레오시드 억제제, 및 HCV의 치료를 위한 다른 약물일 수 있다.
- [0215] 또 다른 실시양태에서, 본원은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르를 PEG화 rIFN-알파 2b, PEG화 rIFN-알파 2a, rIFN-알파 2b, IFN 알파-2b XL, rIFN-알파 2a, 컨센서스 IFN 알파, 인페르겐, 레비프, 록테론, AVI-005, PEG-인페르겐, PEG화 IFN-베타, 경구 인터페론 알파, 페론, 레아페론, 인

터맥스 알파, r-IFN-베타, 인페르겐 + 액티문, DUROS를 갖는 IFN-오메가, 알부페론, 레베톨, 코페구스, 레보비린, VX-497, 비라미딘 (타리바비린), A-831, A-689, NM-283, 발로피시타빈, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (텔라프레비르), ITMN-191 및 BILN-2065, MX-3253 (셀고시비르), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, 미토Q 및 LB-84451, 벤즈이미다졸 유도체, 벤조-1,2,4-티아디아진 유도체 및 페닐알라닌 유도체, 자다신, 니타족사니드 (알리니아), BIVN-401 (비로스타트), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, 바비톡시맙, 오글루파니드, PYN-17, KPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), KRN-7000, 시바시르, GI-5005, ANA-975 (이사토리빈), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18 및 NIM811, 및 그의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0216] 또 다른 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는 조합 제약 작용제를 제공한다.

[0217] a) 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 포함하는 제1 제약 조성물; 및

[0218] b) HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 인터페론, 리바비린 유사체, NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV의 비-뉴클레오시드 억제제 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하는 제2 제약 조성물.

[0219] 화학식 I의 화합물 및 추가적 활성 치료제의 조합이 HCV에 감염된 환자 및 다른 상태, 예컨대 HIV 감염을 치료하기 위해 선택될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 HIV를 치료하는데 유용한 하나 이상의 화합물, 예를 들어 HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 인터페론, 리바비린 유사체, NS3 프로테아제 억제제, NS5b 폴리머라제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV의 비-뉴클레오시드 억제제 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물과 조합될 수 있다.

[0220] 보다 구체적으로, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 1) HIV 프로테아제 억제제, 예를 들어 암프레나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 로피나비르 + 리토나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 브레카나비르, 다루나비르, TMC-126, TMC-114, 모제나비르 (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 및 GW640385X, DG17, PPL-100, 2) 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어 카프라비린, 에미비린, 텔라비리딘, 에파비렌즈, 네비라핀, (+) 칼라놀리드 A, 에트라비린, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, 및 TMC-120, TMC-278 (릴피비린), 에파비렌즈, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 예를 들어 지도부딘, 엠트리시타빈, 디다노신, 스타부딘, 잘시타빈, 라미부딘, 아바카비르, 암독소비르, 엘부시타빈, 알로부딘, MIV-210, 라시비르 (±-FTC), D-d4FC, 엠트리시타빈, 포스파지드, 포지부딘 티독실, 포살부딘 티독실, 아프리시타빈 (AVX754), 암독소비르, KP-1461, 아바카비르 + 라미부딘, 아바카비르 + 라미부딘 + 지도부딘, 지도부딘 + 라미부딘, 4) 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, 예를 들어 테노포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 에파비렌즈, 및 아테노포비르, 5) HIV 인테그라제 억제제, 예를 들어 쿠르쿠민, 쿠르쿠민의 유도체, 키코르산, 키코르산의 유도체, 3,5-디카페오일퀸산, 3,5-디카페오일퀸산의 유도체, 아우린트리카르복실산, 아우린트리카르복실산의 유도체, 카페인산 페네틸 에스테르, 카페인산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 쿠에르세틴, 쿠에르세틴의 유도체, S-1360, 진테비르 (AR-177), L-870812, 및 L-870810, MK-0518 (칼테그라비르), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) gp41 억제제, 예를 들어 엔푸비르티드, 시푸비르티드, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, 로커스(Locus) gp41, CovX, 및 REP 9, 7) CXCR4 억제제, 예를 들어 AMD-070, 8) 진입 억제제, 예를 들어 SP01A, TNX-355, 9) gp120 억제제, 예를 들어 BMS-488043 및 블록아이드 (BlockAide)/CR, 10) G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 예를 들어 임뮤니틴, 10) CCR5 억제제, 예를 들어 아플라비록, 비크리비록, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 및 마라비록, 11) 인터페론, 예를 들어 PEG화 rIFN-알파 2b, PEG화 rIFN-알파 2a, rIFN-알파 2b, IFN 알파-2b XL, rIFN-알파 2a, 컨센서스 IFN 알파, 인페르겐, 레비프, 록테론, AVI-005, PEG-인페르겐, PEG화 IFN-베타, 경구 인터페론 알파, 페론, 레아페론, 인터맥스 알파, r-IFN-베타, 인페르겐 + 액티문, DUROS를 갖는 IFN-오메가, 및 알부페론, 12) 리바비린 유사체, 예를 들어 레베톨, 코페구스, 레보비린, VX-497 및 비라미딘 (타리바비린), 13) NS5a 억제제, 예를 들어 A-831, A-689 및 BMS-790052, 14) NS5b 폴리머라제 억제제, 예를 들어 NM-283, 발로피시타빈, R1626, PSI-6130

(R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, 및 XTL-2125, 15) NS3 프로테아제 억제제, 예를 들어 SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (텔라프레비르), ITMN-191, 및 BILN-2065, 16) 알파-글루코시다제 1 억제제, 예를 들어 MX-3253 (셀고시비르) 및 UT-231B, 17) 간보호제, 예를 들어 IDN-6556, ME 3738, 미토Q, 및 LB-84451, 18) HCV의 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어 벤즈이미다졸 유도체, 벤조-1,2,4-티아디아진 유도체, 및 페닐알라닌 유도체, 19) HCV를 치료하기 위한 다른 약물, 예를 들어 자탁신, 니타족사나이드 (알리니아), BIVN-401 (비로스타트), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, 바비룩시맙, 오글루파니드, PYN-17, KPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), KRN-7000, 시바시르, GI-5005, ANA-975 (이사토리빈), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18, 및 NIM811, 19) 약동학적 인핸서, 예를 들어 BAS-100 및 SPI452, 20) RNase H 억제제, 예를 들어 ODN-93 및 ODN-112, 21) 다른 항-HIV 작용제, 예를 들어 VGV-1, PA-457 (베비리마트), 앰플리젠, HRG214, 시톨린, 폴리문, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (이플리루맙), PBS119, ALG889, 및 PA-1050040으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 조합될 수 있다.

[0221] 본 발명의 화합물의 대사물

[0222] 본 발명의 범주 내에는 본원에 기재된 화합물의 생체내 대사 산물도 포함된다. 이러한 생성물은, 예를 들어 주로 효소 과정에 의한 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스테르화 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 그의 대사 산물이 생성되기에 충분한 기간의 시간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 전형적으로, 이러한 생성물은 본 발명의 방사선표지된 (예를 들어, C^{14} 또는 H^3) 화합물을 제조하고 이것을 검출가능한 용량 (예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이와 같은 동물 또는 인간에게 비경구 투여하여 충분한 시간 (전형적으로는 약 30초 내지 30시간) 동안 대사가 일어나게 하고, 이것의 전환 생성물을 소변, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플로부터 분리함으로써 확인된다. 이러한 생성물은 표지되었기 때문에 쉽게 분리된다 (다른 것들은 대사물 중에 유지되는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리됨). 대사물 구조는 통상적인 방식, 예를 들어 MS 또는 NMR 분석으로 결정된다. 일반적으로, 대사물의 분석은 당업자에게 널리 공지되어 있는 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행된다. 전환 생성물이 생체내에서 발견되지 않는 한은, 심지어는 이들이 고유의 HCV-억제 활성을 보유하지 않는 경우에도, 전환 생성물은 본 발명의 화합물의 치료 투여를 위한 진단 검정에 유용하다.

[0223] 대용물 위장 분비에서 화합물의 안정성을 측정하기 위한 방법은 공지되어 있다.

[0224] 화학식 I의 화합물

[0225] 한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0226] <화학식 I>

[0227] J-Y-J

[0228] 상기 식에서,

[0229] Y는 -L-L-, -M-W-M- 또는 Y^v 이고;

[0230] J는 T-P-, -P-T 또는 J^m 이고;

[0231] W는 결합 또는 $-W^f$ -이고;

[0232] L은 -M-A-, -A-M- 또는 $-L^n$ 이고;

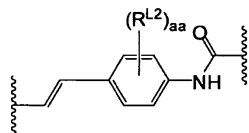
[0233] T는 R9-Z-, -Z-R9 또는 $-T^p$ 이고;

[0234] R9는 E-V- 또는 -V-E, 또는 $-R9^q$ 이고;

[0235] 각각의 A는 $-A^s$ 로부터 선택되고;

[0236] 각각의 M은 $-M^t$ 로부터 선택되고;

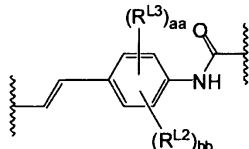
- [0237] 각각의 P는 $-P^u$ 로부터 선택되고;
- [0238] 각각의 Z는 $-Z^v$ 로부터 선택되고;
- [0239] 각각의 V는 $-V^w$ 로부터 선택되고;
- [0240] 각각의 E는 $-E^x$ 로부터 선택되고;
- [0241] 각각의 m은 1이고;
- [0242] 각각의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 또는 10이고;
- [0243] 각각의 p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;
- [0244] 각각의 q는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0245] 각각의 r은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고;
- [0246] 각각의 s는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 21이고;
- [0247] 각각의 t는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고;
- [0248] 각각의 u는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19이고;
- [0249] 각각의 v는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0250] 각각의 w는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24이고;
- [0251] 각각의 x는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;
- [0252] 각각의 y는 0, 1 또는 2이고; 여기서
- [0253] m, n, p, q, r, s, t, u, v, w, x 및 y의 합은 0이 아니고; P는 M, L 또는 Y^y 에 연결되고; A는 A 또는 L에 연결되고; M은 P 또는 J에 연결되고; Z는 P에 연결되고; V는 Z에 연결되고; W가 결합인 경우에 M은 M에 연결되고;
- [0254] 각각의 Y^1 은 독립적으로 완전 방향족 또는 부분 포화일 수 있고 C, N, O 및 S로부터 선택된 원자를 함유하는 35 개 이하의 원자를 갖는 융합된 9원 고리계이고, 상기 고리계는 H, 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0255] 각각의 Y^2 은 독립적으로 완전 방향족 또는 부분 포화일 수 있고 C, N, O 및 S로부터 선택된 원자를 함유하는 32 개 이하의 원자를 갖는 융합된 5 내지 8원 고리계이고, 상기 고리계는 H, 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0256] 각각의 J^1 은 독립적으로, 1개 이상의 $-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$ 로 치환되고 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된 비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;
- [0257] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;
- [0258] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



[0259] 각각의 L^0 은 독립적으로 이고; 여기서

[0260] 각각의 R^{L2} 는 수소, 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0261] 각각의 aa는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;



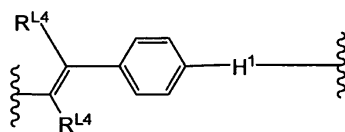
[0262] 각각의 L^1 은 독립적으로 이고; 여기서

[0263] 각각의 R^{L2} 는 수소, 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0264] 각각의 R^{L3} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0265] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0266] 각각의 bb는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 각각의 aa는 1, 2, 3 또는 4이고; bb 및 aa의 합은 1, 2, 3 또는 4이고;



[0267] 각각의 L^2 는 독립적으로 이고; 여기서

[0268] L^2 에 나타난 페닐 고리는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0269] 각각의 R^{L4} 는 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

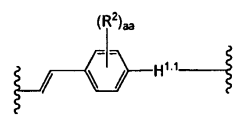
[0270] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0271] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0272] 각각의 H^1 은 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 고리이고;

[0273] 각각의 L^3 은 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

- [0274] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0275] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0276] 각각의 L^4 는 독립적으로 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [0277] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0278] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0279] 각각의 L^5 는 독립적으로 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 -CR=CR-융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [0280] 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0281] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0282] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0283] 각각의 L^6 는 독립적으로 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 -CR=CR-융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [0284] 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0285] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0286] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



- [0287] 각각의 L^7 는 독립적으로 이고; 여기서
- [0288] 각각의 $H^{1.1}$ 는 독립적으로 1개 이상의 R^2 로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테

로시클릭 고리계이고;

[0289] 각각의 R^2 는 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-N(R^{L7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 및 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0290] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[0291] 각각의 aa는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

[0292] 각각의 L^9 는 독립적으로 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^{a,b}$, $(NR^{a,b})$ 알킬 및 $(NR^{a,b})$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-테트라시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[0293] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[0294] R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0295] 각각의 L^{10} 은 독립적으로 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^{a,b}$, $(NR^{a,b})$ 알킬 및 $(NR^{a,b})$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-펜타시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[0296] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[0297] R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0298] 각각의 L^{11} 은 독립적으로 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^{a,b}$, $(NR^{a,b})$ 알킬 및 $(NR^{a,b})$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 6원-고리 융합된 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[0299] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[0300] R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0301] 각각의 R^9 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 알킬카르보닐알킬, 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알케닐, (시클로알킬)알킬, 시클로알킬옥시알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알케닐, 헤테로시클릴알콕시, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴옥시알킬, 히드록시알킬, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) 알케닐, (NR^cR^d) 알킬 및 (NR^cR^d) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0302] R^c 및 R^d 는 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐,

아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^eR^f) 알킬, (NR^eR^f) 알킬카르보닐, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^xR^y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^eR^f$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0303] R^x 및 R^y 는 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알콕시카르보닐, 비치환된 아릴알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클릴 및 (NR^xR^y) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^x 및 R^y 는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0304] 각각의 $R9^1$ 은 독립적으로 $-N(R^{9a})-NHC(=O)O-R^{9b}$ 이고, 여기서 각각의 R^{9a} 는 독립적으로 아릴알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 할로시클로알킬, (시클로알킬)알케닐, (시클로알킬)알콕시, 알킬 SO_2 알킬, 시클로알킬알킬 SO_2 알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술포닐알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, $NRRCO$ 알킬이고, 여기서 각각의 R 은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

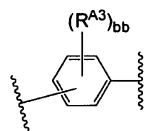
[0305] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;

[0306] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R 은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0307] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; R^{9b} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 할로알킬 또는 아릴알킬이고;

[0308] 각각의 $R9^2$ 는 독립적으로 $-N(R^{9a})-NHC(=O)NR_2^{9b}$ 이고; 여기서 각각의 R^{9a} 는 독립적으로 아릴알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 할로시클로알킬, (시클로알킬)알케닐, (시클로알킬)알콕시, 알킬 SO_2 알킬, 시클로알킬알킬 SO_2 알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술포닐알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, $NRRCO$ 알킬이고, 여기서 각각의 R 은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [0309] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;
- [0310] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시아닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시아닐, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0311] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시아닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시아닐, 니트로, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분; 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; R^{9b} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 할로알킬 또는 아릴알킬이고;
- [0312] 각각의 R_9^3 은 독립적으로 $-N(R^{9a})-NHC(=O)R^{9b}$ 이고, 여기서 각각의 R^{9a} 는 독립적으로 아릴알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 할로시클로알킬, (시클로알킬)알케닐, (시클로알킬)알콕시, 알킬 SO_2 알킬, 시클로알킬알킬 SO_2 알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시아닐, 알콕시아닐카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술폰알킬, 아릴알콕시아닐카르보닐알킬, 카르복시아닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시아닐, $NRRCO$ 알킬이고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;
- [0313] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시아닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시아닐, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0314] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시아닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시아닐, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분; 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; R^{9b} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 할로알킬 또는 아릴알킬이고;

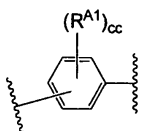


[0315] 각각의 A^0 은 독립적으로 이고; 여기서

[0316] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0317] bb는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이거나; 또는

[0318] 각각의 A^0 은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 고리는 1, 2, 3 또는 4개의 R^{A3} 기로 임의로 치환되고;

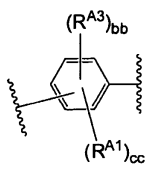


[0319] 각각의 A^1 은 독립적으로 이고; 여기서

[0320] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0321] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0322] 각각의 cc는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;



[0323] 각각의 A^2 는 독립적으로 이고; 여기서

[0324] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

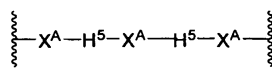
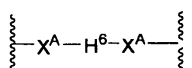
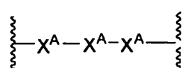
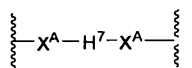
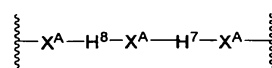
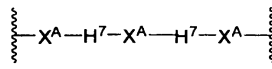
[0325] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0326] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

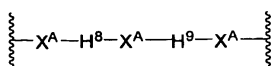
[0327] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0328] 각각의 bb는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 각각의 cc는 1, 2, 3 또는 4이고; bb 및 cc의 합은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0329] 각각의 A^3 은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 고리는 1개 이상의 R^{A1} 기로 치환되고, 상기 고리는 1개 이상의 R^{A3} 기로 임의로 치환되고;

- [0330] 각각의 A^4 는 독립적으로  이고; 여기서
- [0331] 각각의 H^5 는 독립적으로 페닐 고리 또는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^5 는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고; 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0332] 각각의 A^5 는 독립적으로  이고; 여기서
- [0333] 각각의 H^6 은 독립적으로 페닐 고리 또는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^6 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고; 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고; 단, 1개 이상의 X^A 가 존재하며 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0334] 각각의 A^6 은 독립적으로  이고; 여기서
- [0335] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고; 단, 1개 이상의 X^A 가 존재하며 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0336] 각각의 A^7 은 독립적으로  이고; 여기서
- [0337] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0338] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고; 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0339] 각각의 A^8 은 독립적으로  이고; 여기서
- [0340] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0341] 각각의 H^8 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0342] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0343] 각각의 A^9 는 독립적으로  이고; 여기서
- [0344] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

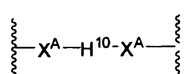
[0345] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0346] 각각의 A^{10} 은 독립적으로  이고; 여기서

[0347] 각각의 H^8 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0348] 각각의 H^9 은 독립적으로 6원 헤테로방향족 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

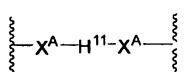
[0349] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0350] 각각의 A^{11} 은 독립적으로  이고; 여기서

[0351] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0352] 각각의 H^{10} 은 독립적으로 아릴에 임의로 융합된 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 H^{10} 은 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, 및 (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬 및 (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

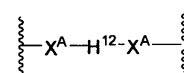
[0353] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0354] 각각의 A^{12} 은 독립적으로  이고; 여기서

[0355] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

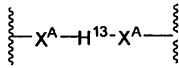
[0356] 각각의 H^{11} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 함유하며 아릴에 임의로 융합된 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 H^{11} 은 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬 및 (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0357] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0358] 각각의 A^{13} 은 독립적으로  이고; 여기서

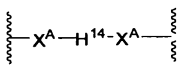
[0359] 각각의 H^{12} 는 독립적으로 융합된 방향족 비시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0360] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0361] 각각의 A^{14} 는 독립적으로  이고; 여기서

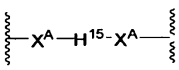
[0362] 각각의 H^{13} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 방향족 비시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0363] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0364] 각각의 A^{15} 는 독립적으로  이고; 여기서

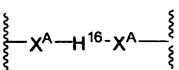
[0365] 각각의 H^{14} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 카르보사이클이고, 이는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0366] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0367] 각각의 A^{16} 은 독립적으로  이고; 여기서

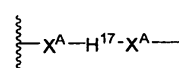
[0368] 각각의 H^{15} 는 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0369] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0370] 각각의 A^{17} 은 독립적으로  이고; 여기서

[0371] 각각의 H^{16} 은 독립적으로 융합된 비시클릭 카르보사이클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

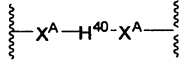
[0372] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0373] 각각의 A^{18} 은 독립적으로  이고; 여기서

[0374] 각각의 H^{17} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 비시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는

방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0375] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

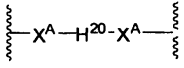
[0376] 각각의 A^{21} 은 독립적으로  이고; 여기서

[0377] 각각의 H^{40} 은 독립적으로 안티-방향족 모노시클릭 또는 융합된 카르보시클릭 고리계이고, 상기 카르보시클릭 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0378] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

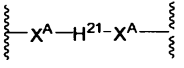
[0379] 각각의 W^1 은 독립적으로 $-X^A-$ 이고; 여기서

[0380] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0381] 각각의 W^2 은 독립적으로  이고; 여기서

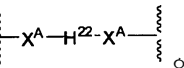
[0382] 각각의 H^{20} 은 독립적으로 융합된 방향족 비시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0383] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0384] 각각의 W^3 은 독립적으로  이고; 여기서

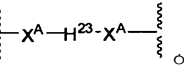
[0385] 각각의 H^{21} 은 독립적으로 융합된 비시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0386] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0387] 각각의 W^4 는 독립적으로  이고; 여기서

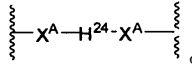
[0388] 각각의 H^{22} 는 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 방향족 비시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0389] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0390] 각각의 W^5 는 독립적으로  이고; 여기서

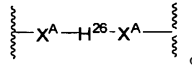
[0391] 각각의 H^{23} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 비시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0392] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0393] 각각의 W^6 은 독립적으로 이고; 여기서

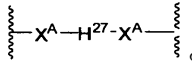
[0394] 각각의 H^{24} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 카르보사이클이고, 이는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0395] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0396] 각각의 W^7 은 독립적으로 이고; 여기서

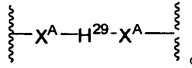
[0397] 각각의 H^{26} 은 독립적으로 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0398] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0399] 각각의 W^8 은 독립적으로 이고; 여기서

[0400] 각각의 H^{27} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0401] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0402] 각각의 W^9 은 독립적으로 이고; 여기서

[0403] 각각의 H^{29} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고;

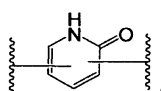
[0404] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

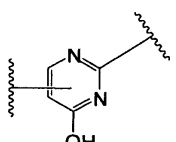
[0405] 각각의 W^{10} 은 독립적으로 $-H^{30}=C=H^{31}-$ 이고; 여기서

[0406] 각각의 $-H^{30}$ 및 H^{31} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 고리는 옥소로 임의로 치환되고;

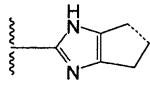
[0407] 각각의 W^{11} 은 독립적으로 $-H^{32}=C=H^{33}-$ 이고; 여기서

- [0408] 각각의 $-H^{32}$ 및 H^{33} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 5원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 고리는 옥소로 임의로 치환되고;
- [0409] 각각의 W^{12} 는 독립적으로 안티-방향족 모노시클릭 또는 융합된 카르보시클릭 고리계이고, 상기 카르보시클릭 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0410] 각각의 W^{13} 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0411] 각각의 W^{14} 는 독립적으로 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0412] 각각의 W^{15} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 테트라시클릭 카르보시클릭 고리이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0413] 각각의 W^{16} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 테트라시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0414] 각각의 W^{17} 은 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 펜타시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0415] 각각의 W^{18} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 펜타시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0416] 각각의 W^{19} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 헥사시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0417] 각각의 W^{20} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 헥사시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0418] 각각의 M^0 은 독립적으로 1개 이상의 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 할로알킬, (NR^aR^b) 카르보닐 및 트리알킬실릴알콕시알킬로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 기이고;
- [0419] 각각의 M^1 은 $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NH-C(R^M)_2-$, $-NHC(=O)-$, $-C(R^M)_2NHC(=O)-$, $-NHC(=O)NR^M-$, $-NHC(=O)O-$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^M 은 H 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0420] 각각의 M^2 는 독립적으로 6원 헤테로방향족 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0421] 각각의 M^3 은 독립적으로  이고;

[0422] 각각의 M^4 는 독립적으로  이고;

[0423]

각각의 M^5 는 독립적으로  이고; 여기서

[0424]

--- 으로 표시된 결합은 P에 대해 정의된 고리에 융합되고;

[0425]

각각의 M^6 은 독립적으로 5 내지 15개의 원자를 포함하는 비시클릭 가교된 고리계이고, 여기서 원자 중 적어도 1개는 헤테로원자이고;

[0426]

각각의 M^7 은 독립적으로 피리드-디-일이고;

[0427]

각각의 M^8 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하고 1 또는 2개의 옥소로 임의로 치환된 부분 포화 또는 포화 5원 고리이고;

[0428]

각각의 M^9 는 독립적으로 1개 이상의 R^{P11} 로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[0429]

각각의 M^{10} 은 독립적으로 1개 이상의 알콕시, 시클로알킬, 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, NR^hR^h , (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알콕시, 아릴옥시알콕시, 헤테로아릴옥시알콕시, 헤테로시클릴옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알콕시, 시아노알콕시, 시클로알콕시, 헤테로시클릴, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, (NR^hR^h) 알킬로 치환된 5원 헤테로아릴 기이고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬 및 술포닐알킬이고; 여기서 5원 고리는 또한 1개 이상의 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 할로알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로 임의로 치환되고;

[0430]

각각의 M^{11} 은 독립적으로 1개 이상의 옥소, 할로, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 또는 $-S(=O)_2NR^{M7}$ 로 임의로 치환된 융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고; 각각의 R^{M7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

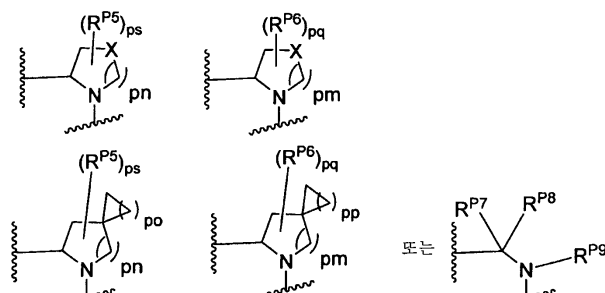
[0431]

각각의 M^{12} 는 독립적으로 1개 이상의 옥소, 할로, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 또는 $-S(=O)_2NR^{M7}$ 로 임의로 치환된 융합된-펜타시클릭, 헥사시클릭 또는 헵타시클릭 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[0432]

각각의 R^{M7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[0433]

각각의 P⁰은 독립적으로  이고; 여기서

[0434] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

[0435] 각각의 R^{P10}은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa,Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0436] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6}은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa,Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; R^{Pa} 및 R^{Pb}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이거나; 또는 R^{Pa} 및 R^{Pb}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

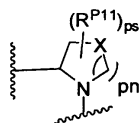
[0437] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0438] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0439] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[0440] R^{P7} 및 R^{P8}은 각각 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알킬, 할로알킬 및 (NR^{Pa,Pb})알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{P7} 및 R^{P8}은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 NR^{Pz}, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원 포화 고리를 형성하고; 여기서 R^{Pz}는 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[0441] R^{P9}는 수소 및 알킬로부터 선택되고;



[0442] 각각의 P¹은 독립적으로 이고; 여기서

[0443] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

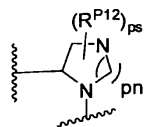
[0444] 각각의 R^{P10}은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa,Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0445] 1개 이상의 R^{P11}은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^{h,h})술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^{h,h})알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, -NR^{hh,h}, (NR^{hh,h})알킬, (NR^{hh,h})카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh}는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^{h,h})술포닐, 헤테로아릴술포닐, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^{h,h}이고; 나머지 R^{P11}은 R^{P5}, 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^{h,h})술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^{h,h})알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥

소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0446] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0447] pn은 0, 1 또는 2이고;

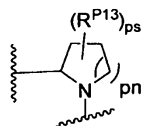


[0448] 각각의 P^2 는 독립적으로 이고; 여기서

[0449] 각각의 R^{P12} 는 R^{P5} , R^{P11} , $-C(=O)OR^h$, 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0450] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0451] pn은 0, 1 또는 2이고;



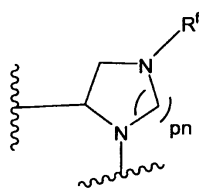
[0452] 각각의 P^3 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[0453] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[0454] 각각의 R^{P13} 는 R^{P5} , 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0455] ps는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0456] pn은 0, 1 또는 2이고;



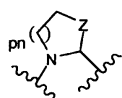
[0457] 각각의 P^4 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

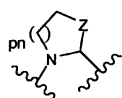
[0458] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P14}

로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P14} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0459] pn은 0, 1 또는 2이고;

[0460] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



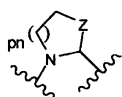
[0461] 각각의 P^5 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

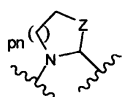
[0462] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P15} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P15} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0463] pn은 0, 1 또는 2이고;

[0464] Z는 0, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ 또는 NR^f 이고;

[0465] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[0466] 각각의 P^6 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[0467] 고리는 1개 이상의 옥소로 치환되고, 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P16} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

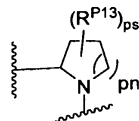
[0468] Z는 0, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ 또는 NR^f 이고;

[0469] pn은 0, 1 또는 2이고;

[0470] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬

아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알킬닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0471] 각각의 P^7 은 1개의 N-연결 및 1개의 C-연결을 통해 화학식 I의 화합물의 나머지에 부착되어 있는 가교된 5 내지 15원 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 고리는 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

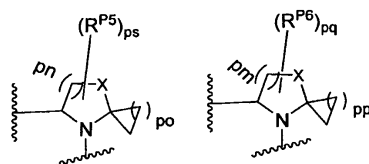


[0472] 각각의 P^8 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[0473] ps 는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0474] pn 은 0, 1 또는 2이고;

[0475] 각각의 R^{P13} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 하나 이상의 경우에서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



[0476] 각각의 P^{10} 은 독립적으로 이고; 여기서

[0477] X 는 O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm 이 0인 경우에 X 는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

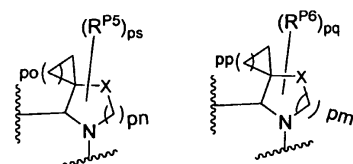
[0478] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0479] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0480] pq 및 ps 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0481] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0482] po 및 pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[0483] 각각의 P^{11} 은 독립적으로 이고; 여기서

[0484] X 는 O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm 이 0인 경우에 X 는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

$C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

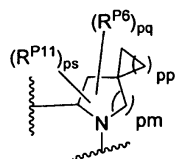
[0485] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0486] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0487] pq 및 ps 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0488] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0489] po 및 pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[0490] 각각의 P^{12} 는 독립적으로 이고; 여기서

[0491] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

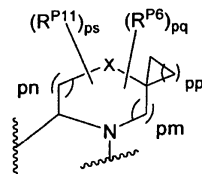
[0492] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0493] pm 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0494] pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[0495] ps 는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0496] R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^{hh}) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^{hh}) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}$, (NR^{hh}) 알킬, (NR^{hh}) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^h) 술포닐, 헤테로아릴술포닐, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^h$ 이고; 나머지 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[0497] 각각의 P^{13} 은 독립적으로 이고; 여기서

[0498] X는 O, S, S(O), SO₂ 또는 NR^h로부터 선택되고;

[0499] 각각의 R^{P6}은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa}R^{Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

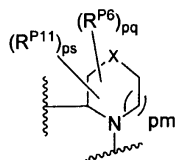
[0500] pq는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0501] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이지만, pn 및 pm의 합은 0보다 크고;

[0502] pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[0503] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0504] 각각의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, (NR^hR^h) 술폰닐, 헤테로시클릴술폰닐, 헤테로아릴술폰닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^hR^h$, (NR^hR^h) 알킬, (NR^hR^h) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰닐알킬, (NR^hR^h) 술폰닐, 헤테로아릴술폰닐, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5} , 시아노, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, (NR^hR^h) 술폰닐, 헤테로시클릴술폰닐, 헤테로아릴술폰닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[0505] 각각의 P^{14} 는 독립적으로  이고; 여기서

[0506] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[0507] $X \stackrel{f}{\rightarrow} NR^f \circ \text{고}$;

[0508] 각각의 R^f는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬

아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 $-H$, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0509] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0510] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0511] pm 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

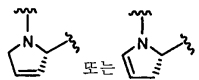
[0512] ps 는 1, 2, 3 또는 4이고;

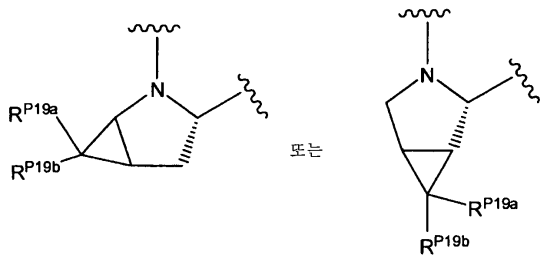
[0513] R^{P11} 은 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 $-H$, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0514] 각각의 P^{15} 는  이고; 이는 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알킬술폰, 알킬술폰알킬, 시아노알킬 및 시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되고;

[0515] 각각의 P^{16} 은  이고; 이는 메틸렌으로 치환되고;

[0516] 각각의 P^{17} 은  이고; 이는 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알케닐 및 시클로알킬알키닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되고;

[0517] 각각의 P^{18} 은  이고; 이는 할로, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시클로알킬 및 시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0518] 각각의 P^{19} 는  이고; 여기서

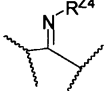
[0519] 각각의 R^{P19a} 는 H 및 할로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{P19b} 는 할로로부터 독립적으로 선택되고;

[0520] 각각의 $-Z^0-$ 는 $-C(=O)-$ 또는 $-C(=S)-$ 이고;

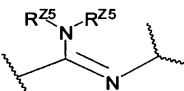
[0521] 각각의 $-Z^1$ -은 독립적으로 결합 또는 $-C(R^{Z1})_2$ -이고; 여기서 각각의 R^{Z1} 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

[0522] 각각의 $-Z^2$ -는 독립적으로 포화 또는 부분 불포화 (C_3 - C_8)시클로알킬이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0523] 각각의 $-Z^3$ -은 독립적으로 포화, 부분 불포화 또는 방향족 4 내지 8원 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0524] 각각의 $-Z^4$ -는 독립적으로  이고; 여기서

[0525] 각각의 R^{Z4} 는 독립적으로 H, 알킬, 시아노, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0526] 각각의 $-Z^5$ -는 독립적으로  이고; 여기서

[0527] 각각의 R^{Z5} 는 독립적으로 H, 알킬, 시아노, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R^{Z5} 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 1개 이상의 옥소로, 그리고 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 4 내지 8원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0528] 각각의 $-Z^6$ -은 독립적으로 $-C(R^{Z1})$ -이고 카르보시클릭 P에 이중-결합되고; 여기서 R^{Z1} 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

[0529] 각각의 E^0 은 독립적으로 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ 이고, 여기서

[0530] R^{Ec} 및 R^{Ed} 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, $(NR^{Ef}R^f)$ 알킬, $(NR^{Ef}R^f)$ 알킬카르보닐, $(NR^{Ef}R^f)$ 카르보닐, $(NR^{Ef}R^f)$ 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^{Ef}R^f$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0531] 각각의 E^1 은 독립적으로 $-OC(=O)NR^{Ec}R^{Ef}$ 이고, 여기서 각각의 R^{Ec} 및 R^{Ef} 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, $(NR^{Ef}R^f)$ 알킬, $(NR^{Ef}R^f)$ 알킬카르보닐, $(NR^{Ef}R^f)$ 카르보닐, $(NR^{Ef}R^f)$ 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^{Ef}R^f$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐,

헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는 R^{Ec} 및 R^{Ef} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

[0532] 각각의 E^2 는 독립적으로 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 는 할로알킬이고, R^b 는 H, 알킬, 알콕시카르보닐 또는 할로알킬이고;

[0533] 각각의 E^3 은 독립적으로 $-NR^{Ec}R^{E3a}$ 이고, 여기서 R^{E3a} 는 (C_3-C_6) 시클로알킬옥시카르보닐이고;

[0534] 각각의 E^4 는 독립적으로 $-OC(=O)OR^{E4a}$ 이고, 여기서 R^{E4a} 는 시클로알킬, 아릴 또는 알킬이고;

[0535] 각각의 E^5 는 독립적으로 $-NR^{Ec}S(=O)_2OR^{E5a}$ 이고, 여기서 R^{E5a} 는 시클로알킬, 아릴 또는 알킬이고;

[0536] 각각의 E^6 은 독립적으로 $-NR^{Ec}S(=O)_2R^{E6a}$ 이고, 여기서 R^{E6a} 는 시클로알킬, 아릴 또는 알킬이고;

[0537] 각각의 E^7 은 독립적으로 $-NR^{Ec}OR^{E7a}$ 이고, 여기서 R^{E7a} 는 시클로알킬, 아릴, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0538] 각각의 V^0 은 독립적으로 H, 알킬, 아릴알킬, 알케닐, CO, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술파닐알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, NRRCO알킬이고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0539] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;

[0540] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0541] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0542] 각각의 V^1 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시아노알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0543] 각각의 V^2 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는

각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0544] 각각의 V^3 은 독립적으로, 1개 이상의 옥소로 치환되고 시클로알킬, 할로, 아릴, 알케닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬이고;

[0545] 각각의 V^4 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0546] 각각의 V^5 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬술폰알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0547] 각각의 V^6 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴술폰알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0548] 각각의 V^7 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로술폰알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0549] 각각의 V^8 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 스피로시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0550] 각각의 V^9 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 스피로시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0551] 각각의 V^{10} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0552] 각각의 V^{11} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0553] 각각의 V^{12} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 가교된-비시클릭시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0554] 각각의 V^{13} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 가교된-비시클릭-시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [0555] 각각의 V^{14} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0556] 각각의 V^{15} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0557] 각각의 V^{16} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0558] 각각의 V^{17} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시클로알킬알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0559] 각각의 V^{18} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0560] 각각의 V^{19} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0561] 각각의 V^{20} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0562] 각각의 V^{21} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0563] 각각의 V^{22} 는 독립적으로 시클로알케닐알킬이고;
- [0564] 각각의 V^{23} 는 독립적으로 아릴알킬이고, 여기서 아릴은 시클로알킬, 알케닐, 시클로알킬알킬, 시아노알킬, 시클로알콕시, 히드록시알콕시, $-C(=O)NR^X R^Y$, $S(=O)_2NR^X R^Y$, 알킬술폰, 알킬술폰, 할로알킬술폰, 알킬술폰알킬, 알킬술폰알킬, 아릴술폰, 아릴술폰, 알콕시알콕시, 알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬술폰아미노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;
- [0565] R^X 및 R^Y 는 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알콕시카르보닐, 비치환된 아릴알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클 및 $(NR^{X'}R^{Y'})$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $R^{X'}$ 및 $R^{Y'}$ 는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0566] 각각의 V^{24} 는 독립적으로 헤테로시클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클은 시클로알킬, 알케닐, 시클로알킬알킬, 시아노알킬, 시클로알콕시, 히드록시알콕시, $-C(=O)NR^X R^Y$, $S(=O)_2NR^X R^Y$, 알킬술폰, 알킬술폰,

할로알킬술파닐, 할로알킬술포닐, 알킬술포닐알킬, 알킬술포닐알킬, 아릴술파닐, 아릴술포닐, 알콕시알콕시, 알킬닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬술포닐아미노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

[0567] R^X 및 R^Y 는 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알콕시카르보닐, 비치환된 아릴알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클릴 및 $(NR^{X'}R^{Y'})$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $R^{X'}$ 및 $R^{Y'}$ 는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0568] 각각의 T^1 은 독립적으로 스피로, 분지형 또는 융합된 비시클로알킬이고;

[0569] 각각의 T^2 는 독립적으로 아릴이고;

[0570] 각각의 T^3 은 독립적으로 헤테로아릴이고;

[0571] 각각의 T^4 는 독립적으로 아릴알킬이고;

[0572] 각각의 T^5 는 독립적으로 할로알킬이고;

[0573] 각각의 T^6 은 독립적으로 헤테로아릴알킬이고;

[0574] 각각의 T^7 은 독립적으로 헤테로사이클이고;

[0575] 각각의 T^8 은 독립적으로 헤테로시클로알킬이다.

[0576] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0577] <화학식 I>

[0578] **J-Y-J**

[0579] 상기 식에서,

[0580] Y는 $-L-L-$, $-M-W-M-$ 또는 Y^v 이고;

[0581] J는 $T-P-$, $-P-T$ 또는 $-J^m$ 이고;

[0582] W는 결합 또는 $-W^f-$ 이고;

[0583] L은 $-M-A-$, $-A-M-$ 또는 $-L^n$ 이고;

[0584] T는 $R9-Z-$, $-Z-R9$ 또는 $-T^p$ 이고;

[0585] R9는 $E-V-$ 또는 $-V-E$, 또는 $-R9^q$ 이고;

[0586] 각각의 A는 $-A^s$ 로부터 선택되고;

[0587] 각각의 M은 $-M^t$ 로부터 선택되고;

[0588] 각각의 P는 $-P^u$ 로부터 선택되고;

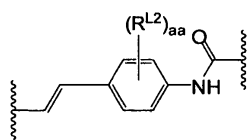
[0589] 각각의 Z는 $-Z^v$ 로부터 선택되고;

[0590] 각각의 V는 $-V^w$ 로부터 선택되고;

[0591] 각각의 E는 $-E^x$ 로부터 선택되고;

[0592] 각각의 m은 1이고;

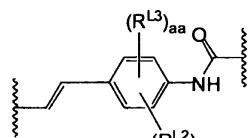
- [0593] 각각의 n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 또는 10이고;
- [0594] 각각의 p 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;
- [0595] 각각의 q 는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0596] 각각의 r 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고;
- [0597] 각각의 s 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 21이고;
- [0598] 각각의 t 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고;
- [0599] 각각의 u 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13 또는 14이고;
- [0600] 각각의 v 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0601] 각각의 w 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21이고;
- [0602] 각각의 x 는 0 또는 1이고;
- [0603] 각각의 y 는 0, 1 또는 2이고; 여기서
- [0604] m , n , p , q , r , s , t , u , v , w , x 및 y 의 합은 0이 아니고; P 는 M , L 또는 Y^v 에 연결되고; A 는 A 또는 L 에 연결되고; M 은 P 또는 J 에 연결되고; Z 는 P 에 연결되고; V 는 Z 에 연결되고; W 가 결합인 경우에 M 은 M 에 연결되고;
- [0605] 각각의 Y^1 은 독립적으로 완전 방향족 또는 부분 포화일 수 있고 C , N , O 및 S 로부터 선택된 원자를 함유하는 35 개 이하의 원자를 갖는 융합된 9원 고리계이고, 상기 고리계는 H , 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0606] 각각의 Y^2 은 독립적으로 완전 방향족 또는 부분 포화일 수 있고 C , N , O 및 S 로부터 선택된 원자를 함유하는 32 개 이하의 원자를 갖는 융합된 5 내지 8원 고리계이고, 상기 고리계는 H , 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0607] 각각의 J^1 은 독립적으로, 1개 이상의 $-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$ 로 치환되고 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^{a,b}$, $(NR^{a,b})$ 알킬 및 $(NR^{a,b})$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된 비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;
- [0608] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 $-H$, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;
- [0609] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



- [0610] 각각의 L^0 은 독립적으로 이고; 여기서

- [0611] 각각의 R^{L2} 는 수소, 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [0612] 각각의 aa 는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;



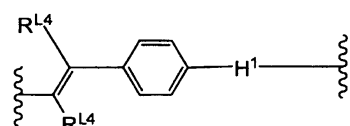
[0613] 각각의 L^1 은 독립적으로 이고; 여기서

[0614] 각각의 R^{L2} 는 수소, 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0615] 각각의 R^{L3} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0616] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0617] 각각의 bb 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 각각의 aa 는 1, 2, 3 또는 4이고; bb 및 aa 의 합은 1, 2, 3 또는 4이고;



[0618] 각각의 L^2 는 독립적으로 이고; 여기서

[0619] L^2 에 나타난 페닐 고리는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0620] 각각의 R^{L4} 는 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[0621] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0622] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0623] 각각의 H^1 은 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 고리이고;

[0624] 각각의 L^3 은 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0625] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0626] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0627] 각각의 L^4 는 독립적으로 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알

킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0628] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0629] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0630] 각각의 L^5 는 독립적으로 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 $-CR=CR-$ 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0631] 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0632] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

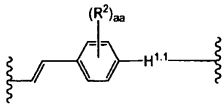
[0633] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0634] 각각의 L^6 는 독립적으로 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 $-CR=CR-$ 융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0635] 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0636] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0637] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0638] 각각의 L^7 는 독립적으로  이고; 여기서

[0639] 각각의 $H^{1,1}$ 는 독립적으로 1개 이상의 R^2 로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[0640] 각각의 R^2 는 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-N(R^{L7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 및 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0641] 각각의 R^{L7} 는 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[0642] 각각의 aa는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

- [0643] 각각의 L^9 는 독립적으로 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-테트라시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;
- [0644] 각각의 R^{L7} 는 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;
- [0645] R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0646] 각각의 L^{10} 는 독립적으로 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-펜타시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;
- [0647] 각각의 R^{L7} 는 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;
- [0648] R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0649] 각각의 L^{11} 는 독립적으로 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 6원-고리 융합된 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;
- [0650] 각각의 R^{L7} 는 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;
- [0651] R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0652] 각각의 $R9^0$ 는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 알킬카르보닐알킬, 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알케닐, (시클로알킬)알킬, 시클로알킬옥시알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알케닐, 헤테로시클릴알콕시, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴옥시알킬, 히드록시알킬, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) 알케닐, (NR^cR^d) 알킬 및 (NR^cR^d) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고;
- [0653] R^c 및 R^d 는 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^eR^f) 알킬, (NR^eR^f) 알킬카르보닐, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^xR^y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^eR^f$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로

알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0654] R^X 및 R^Y 는 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알콕시카르보닐, 비치환된 아릴알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클릴 및 $(NR^{X'}R^{Y'})$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $R^{X'}$ 및 $R^{Y'}$ 는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0655] 각각의 R_9^1 은 독립적으로 $-N(R^{9a})-NHC(=O)O-R^{9b}$ 이고, 여기서 각각의 R^{9a} 는 독립적으로 아릴알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 할로시클로알킬, (시클로알킬)알케닐, (시클로알킬)알콕시, 알킬 SO_2 알킬, 시클로알킬알킬 SO_2 알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술폰알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, NRRCO알킬이고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0656] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;

[0657] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0658] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; R^{9b} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 할로알킬 또는 아릴알킬이고;

[0659] 각각의 R_9^2 는 독립적으로 $-N(R^{9a})-NHC(=O)NR^{9b}_2$ 이고; 여기서 각각의 R^{9a} 는 독립적으로 아릴알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 할로시클로알킬, (시클로알킬)알케닐, (시클로알킬)알콕시, 알킬 SO_2 알킬, 시클로알킬알킬 SO_2 알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술폰알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, NRRCO알킬이고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0660] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;

[0661] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬,

시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

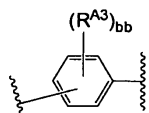
[0662] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분; 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; R^{9b} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 할로알킬 또는 아릴알킬이고;

[0663] 각각의 $R9^3$ 은 독립적으로 $-N(R^{9a})-NHC(=O)R^{9b}$ 이고, 여기서 각각의 R^{9a} 는 독립적으로 아릴알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 할로시클로알킬, (시클로알킬)알케닐, (시클로알킬)알콕시, 알킬 SO_2 알킬, 시클로알킬알킬 SO_2 알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술폰알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, NRRCO알킬이고, 여기서 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0664] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;

[0665] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0666] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분; 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; R^{9b} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 할로알킬 또는 아릴알킬이고;



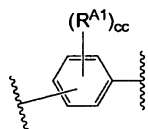
[0667] 각각의 A^0 은 독립적으로 이고; 여기서

[0668] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^a R^b$, $(NR^a R^b)$ 알킬 및 $(NR^a R^b)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0669] bb는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이거나; 또는

[0670] 각각의 A^0 은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 고리는 1, 2,

3 또는 4개의 R^{A3} 기로 임의로 치환되고;

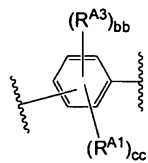


[0671] 각각의 A^1 은 독립적으로 이고; 여기서

[0672] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0673] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0674] 각각의 cc는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;



[0675] 각각의 A^2 는 독립적으로 이고; 여기서

[0676] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

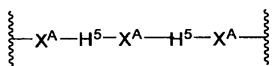
[0677] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0678] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0679] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

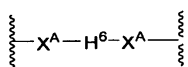
[0680] 각각의 bb는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 각각의 cc는 1, 2, 3 또는 4이고; bb 및 cc의 합은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0681] 각각의 A^3 은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 고리는 1개 이상의 R^{A1} 기로 치환되고, 상기 고리는 1개 이상의 R^{A3} 기로 임의로 치환되고;



[0682] 각각의 A^4 는 독립적으로 이고; 여기서

[0683] 각각의 H^5 는 독립적으로 페닐 고리 또는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^5 는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고; 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, $NRC(=O)NR$, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;



[0684] 각각의 A^5 는 독립적으로 이고; 여기서

[0685] 각각의 H^6 는 독립적으로 페닐 고리 또는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^6 는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고; 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$,

CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고; 단, 1개 이상의 X^A 가 존재하며 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0686] 각각의 A^6 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-X^A-X^A\text{---} \\ | \quad | \quad | \end{array}$ 이고; 여기서

[0687] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고; 단, 1개 이상의 X^A 가 존재하며 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0688] 각각의 A^7 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^7-X^A\text{---} \\ | \quad | \quad | \end{array}$ 이고; 여기서

[0689] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0690] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0691] 각각의 A^8 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^8-X^A-H^7-X^A\text{---} \\ | \quad | \quad | \quad | \quad | \end{array}$ 이고; 여기서

[0692] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0693] 각각의 H^8 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0694] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0695] 각각의 A^9 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^7-X^A-H^7-X^A\text{---} \\ | \quad | \quad | \quad | \quad | \end{array}$ 이고; 여기서

[0696] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

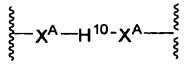
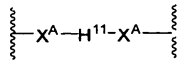
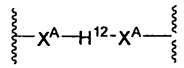
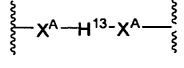
[0697] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0698] 각각의 A^{10} 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^8-X^A-H^9-X^A\text{---} \\ | \quad | \quad | \quad | \quad | \end{array}$ 이고; 여기서

[0699] 각각의 H^8 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0700] 각각의 H^9 은 독립적으로 6원 헤테로방향족 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0701] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [0702] 각각의 A^{11} 은 독립적으로  이고; 여기서
- [0703] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0704] 각각의 H^{10} 은 독립적으로 아릴에 임의로 융합된 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 H^{10} 은 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, -NR^aR^b, (NR^aR^b)알킬, 및 (NR^aR^b)카르보닐, 시아노, 니트로, SOR⁴, SO₂R⁴, -알킬SO₂R⁴, 할로알콕시, 시아노알킬, NR⁴SO₂R⁴, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬 및 (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [0705] 각각의 R⁴는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0706] 각각의 A^{12} 는 독립적으로  이고; 여기서
- [0707] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0708] 각각의 H^{11} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 함유하며 아릴에 임의로 융합된 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 H^{11} 은 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, -NR^aR^b, (NR^aR^b)알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐, 시아노, 니트로, SOR⁴, SO₂R⁴, -알킬SO₂R⁴, 할로알콕시, 시아노알킬, NR⁴SO₂R⁴, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, 및 (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [0709] 각각의 R⁴는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0710] 각각의 A^{13} 은 독립적으로  이고; 여기서
- [0711] 각각의 H^{12} 는 독립적으로 융합된 방향족 비시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3}으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0712] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0713] 각각의 A^{14} 는 독립적으로  이고; 여기서
- [0714] 각각의 H^{13} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 방향족 비시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3}으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0715] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [0716] 각각의 A^{15} 는 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---} \text{X}^A \text{---} \text{H}^{14} \text{---} \text{X}^A \text{---} \\ | \qquad \qquad | \end{array}$ 이고; 여기서
- [0717] 각각의 H^{14} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0718] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0719] 각각의 A^{16} 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---} \text{X}^A \text{---} \text{H}^{15} \text{---} \text{X}^A \text{---} \\ | \qquad \qquad | \end{array}$ 이고; 여기서
- [0720] 각각의 H^{15} 는 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0721] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0722] 각각의 A^{17} 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---} \text{X}^A \text{---} \text{H}^{16} \text{---} \text{X}^A \text{---} \\ | \qquad \qquad | \end{array}$ 이고; 여기서
- [0723] 각각의 H^{16} 은 독립적으로 융합된 비시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0724] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0725] 각각의 A^{18} 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---} \text{X}^A \text{---} \text{H}^{17} \text{---} \text{X}^A \text{---} \\ | \qquad \qquad | \end{array}$ 이고; 여기서
- [0726] 각각의 H^{17} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 비시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0727] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0728] 각각의 A^{21} 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---} \text{X}^A \text{---} \text{H}^{40} \text{---} \text{X}^A \text{---} \\ | \qquad \qquad | \end{array}$ 이고; 여기서
- [0729] 각각의 H^{40} 은 독립적으로 안티-방향족 모노시클릭 또는 융합된 카르보시클릭 고리계이고, 상기 카르보시클릭 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0730] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0731] 각각의 W^1 은 독립적으로 $-\text{X}^A-$ 이고; 여기서
- [0732] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나,

또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0733] 각각의 W^2 는 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{20}-X^A\text{---} \\ | \quad | \\ \text{---} \end{array}$ 이고; 여기서

[0734] 각각의 H^{20} 은 독립적으로 융합된 방향족 비시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0735] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0736] 각각의 W^3 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{21}-X^A\text{---} \\ | \quad | \\ \text{---} \end{array}$ 이고; 여기서

[0737] 각각의 H^{21} 은 독립적으로 융합된 비시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0738] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0739] 각각의 W^4 는 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{22}-X^A\text{---} \\ | \quad | \\ \text{---} \end{array}$ 이고; 여기서

[0740] 각각의 H^{22} 는 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 방향족 비시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0741] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0742] 각각의 W^5 는 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{23}-X^A\text{---} \\ | \quad | \\ \text{---} \end{array}$ 이고; 여기서

[0743] 각각의 H^{23} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 비시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0744] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0745] 각각의 W^6 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{24}-X^A\text{---} \\ | \quad | \\ \text{---} \end{array}$ 이고; 여기서

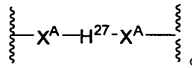
[0746] 각각의 H^{24} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0747] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0748] 각각의 W^7 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{26}-X^A\text{---} \\ | \quad | \\ \text{---} \end{array}$ 이고; 여기서

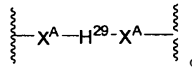
[0749] 각각의 H^{26} 은 독립적으로 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0750] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0751] 각각의 W^8 은 독립적으로  이고; 여기서

[0752] 각각의 H^{27} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0753] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0754] 각각의 W^9 은 독립적으로  이고; 여기서

[0755] 각각의 H^{29} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고;

[0756] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0757] 각각의 W^{10} 은 독립적으로 $-H^{30}=C=H^{31}-$ 이고; 여기서

[0758] 각각의 $-H^{30}$ 및 H^{31} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 고리는 옥소로 임의로 치환되고;

[0759] 각각의 W^{11} 은 독립적으로 $-H^{32}=C=H^{33}-$ 이고; 여기서

[0760] 각각의 $-H^{32}$ 및 H^{33} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 5원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 고리는 옥소로 임의로 치환되고;

[0761] 각각의 W^{12} 는 독립적으로 안티-방향족 모노시클릭 또는 융합된 카르보시클릭 고리계이고, 상기 카르보시클릭 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0762] 각각의 W^{13} 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0763] 각각의 W^{14} 는 독립적으로 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0764] 각각의 W^{15} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 테트라시클릭 카르보시클릭 고리이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0765] 각각의 W^{16} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 테트라시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0766] 각각의 W^{17} 은 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 펜타시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0767] 각각의 W^{18} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 펜타시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

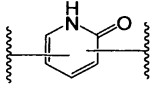
[0768] 각각의 W^{19} 은 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 헥사시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

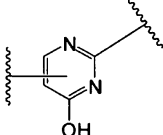
[0769] 각각의 W^{20} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 헥사시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

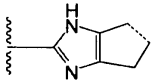
[0770] 각각의 M^0 은 독립적으로 1개 이상의 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 할로알킬, (NR^aR^b) 카르보닐 및 트리알킬실릴알콕시알킬로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 기이고;

[0771] 각각의 M^1 은 $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NH-C(R^M)_2-$, $-NHC(=O)-$, $-C(R^M)_2NHC(=O)-$, $-NHC(=O)NR^M-$, $-NHC(=O)O-$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^M 은 H 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0772] 각각의 M^2 은 독립적으로 6원 헤테로방향족 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0773] 각각의 M^3 은 독립적으로  이고;

[0774] 각각의 M^4 은 독립적으로  이고;

[0775] 각각의 M^5 은 독립적으로  이고; 여기서

--- 으로 표시된 결합은 P에 대해 정의된 고리에 융합되고;

[0777] 각각의 M^6 은 독립적으로 5 내지 15개의 원자를 포함하는 비시클릭 가교된 고리계이고, 여기서 원자 중 적어도 1개는 헤테로원자이고;

[0778] 각각의 M^7 은 독립적으로 피리드-디-일이고;

[0779] 각각의 M^8 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하고 1 또는 2개의 옥소로 임의로 치환된 부분 포화 또는 포화 5원 고리이고;

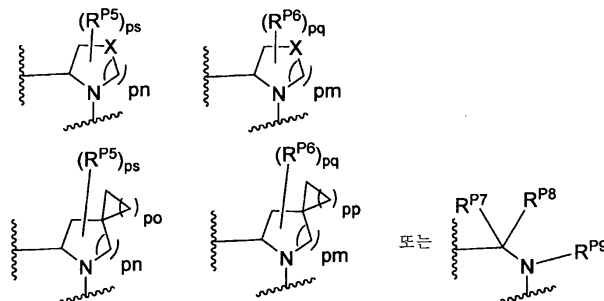
[0780] 각각의 M^9 은 독립적으로 1개 이상의 R^{P11} 로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[0781] 각각의 M^{10} 은 독립적으로 5원 헤테로아릴 기이고;

[0782] 각각의 M^{11} 은 독립적으로 1개 이상의 옥소, 할로, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$,

$-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 또는 $-S(=O)_2NR^{M7}$ 로 임의로 치환된 융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[0783] 각각의 R^{M7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;



[0784] 각각의 P^0 은 독립적으로 이고; 여기서

[0785] X 는 O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm 이 0인 경우에 X 는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

[0786] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0787] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이거나; 또는 R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

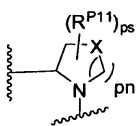
[0788] pq 및 ps 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0789] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0790] po 및 pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[0791] R^{P7} 및 R^{P8} 은 각각 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알킬, 할로알킬 및 $(NR^{Pa}R^{Pb})$ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{P7} 및 R^{P8} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 NR^{Pz} , O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원 포화 고리를 형성하고; 여기서 R^{Pz} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[0792] R^{P9} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;



[0793] 각각의 P^1 은 독립적으로 이고; 여기서

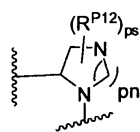
[0794] X 는 O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 이 0인 경우에 X 는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

[0795] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0796] 1개 이상의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로아릴술포닐, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 나머지 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0797] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0798] pn은 0, 1 또는 2이고;

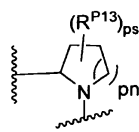


[0799] 각각의 P^2 는 독립적으로 이고; 여기서

[0800] 각각의 R^{P12} 는 R^{P5} , R^{P11} , $-C(=O)OR^h$, 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0801] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0802] pn은 0, 1 또는 2이고;



[0803] 각각의 P^3 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

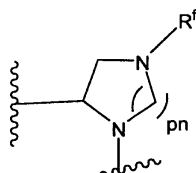
[0804] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

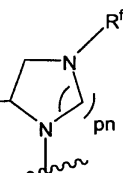
[0805] 각각의 R^{P13} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬

옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0806] ps는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0807] pn은 0, 1 또는 2이고;

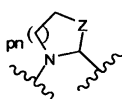


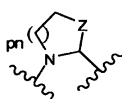
[0808] 각각의 P^4 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[0809] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P14} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P14} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0810] pn은 0, 1 또는 2이고;

[0811] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[0812] 각각의 P^5 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

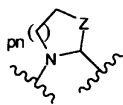
[0813] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P15} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P15} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

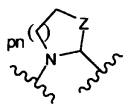
[0814] pn은 0, 1 또는 2이고;

[0815] Z는 0, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ 또는 NR^f 이고;

[0816] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕

시아닐, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시아닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[0817] 각각의 P^6 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

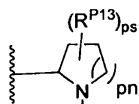
[0818] 고리는 1개 이상의 옥소로 치환되고, 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P16} 으로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

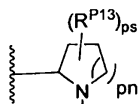
[0819] Z는 O, S, S(=O), S(=O)₂ 또는 NR^f 이고;

[0820] pn은 0, 1 또는 2이고;

[0821] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시아닐, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시아닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시아닐, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시아닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0822] 각각의 P^7 은 1개의 N-연결 및 1개의 C-연결을 통해 화학식 I의 화합물의 나머지에 부착되어 있는 가교된 5 내지 15원 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 고리는 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

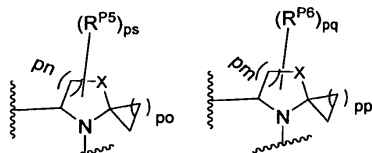


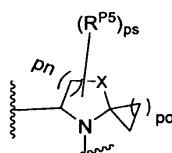
[0823] 각각의 P^8 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[0824] ps는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0825] pn은 0, 1 또는 2이고;

[0826] 각각의 R^{P13} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 하나 이상의 경우에서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



[0827] 각각의 P^{10} 은 독립적으로 이고; 여기서

[0828] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

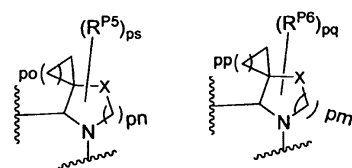
[0829] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0830] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0831] pq 및 ps 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0832] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0833] po 및 pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[0834] 각각의 P^{11} 은 독립적으로 이고; 여기서

[0835] X 는 O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm 이 0인 경우에 X 는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

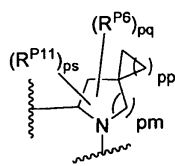
[0836] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0837] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0838] pq 및 ps 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0839] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0840] po 및 pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[0841] 각각의 P^{12} 는 독립적으로 이고; 여기서

[0842] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0843] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

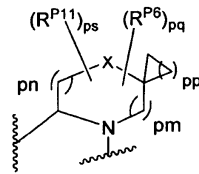
[0844] pm 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0845] pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[0846] ps 는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0847] R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로

시클로옥시알킬옥시, (NR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, NR^hR^h 술폰, 헤테로아릴술폰, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 남아있는 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[0848] 각각의 P^{13} 은 독립적으로 이고; 여기서

[0849] X는 O, S, $S(O)$, SO_2 또는 NR^h 로부터 선택되고;

[0850] 각각의 R^P 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0851] pq는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

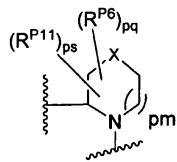
[0852] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이지만, pn 및 pm의 합은 0보다 크고;

[0853] pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[0854] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0855] 각각의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로아릴술폰, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5} , 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할

로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[0856] 각각의 P^{14} 는 독립적으로 이고; 여기서

[0857] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[0858] X는 NR^f 이고;

[0859] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0860] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[0861] pq는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0862] pm은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0863] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

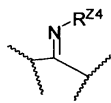
[0864] R^{P11} 은 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0865] 각각의 $-Z^0-$ 은 $-C(=O)-$ 또는 $-C(=S)-$ 이고;

[0866] 각각의 $-Z^1-$ 은 독립적으로 결합 또는 $-C(R^{Z1})_2-$ 이고; 여기서 각각의 R^{Z1} 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

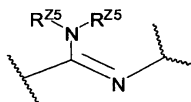
[0867] 각각의 $-Z^2-$ 는 독립적으로 포화 또는 부분 불포화 (C_3-C_8) 시클로알킬이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

- [0868] 각각의 $-Z^3$ -은 독립적으로 포화, 부분 불포화 또는 방향족 4 내지 8원 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;



- [0869] 각각의 $-Z^4$ -는 독립적으로 이고; 여기서

- [0870] 각각의 R^{Z4} 는 독립적으로 H, 알킬, 시아노, 아릴 또는 헤테로아릴이고;



- [0871] 각각의 $-Z^5$ -는 독립적으로 이고; 여기서

- [0872] 각각의 R^{Z5} 는 독립적으로 H, 알킬, 시아노, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R^{Z5} 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 1개 이상의 옥소로, 그리고 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 4 내지 8원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

- [0873] 각각의 $-Z^6$ -은 독립적으로 $-C(R^{Z1})-$ 이고 카르보시클릭 P에 이중-결합되고; 여기서 R^{Z1} 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

- [0874] 각각의 E^0 은 독립적으로 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ 이고, 여기서

- [0875] R^{Ec} 및 R^{Ed} 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^{Ef}) 알킬, (NR^{Ef}) 알킬카르보닐, (NR^{Ef}) 카르보닐, (NR^{Ef}) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^{Ef}$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

- [0876] 각각의 E^1 은 독립적으로 $-OC(=O)NR^{Ec}R^{Ef}$ 이고, 여기서 각각의 R^{Ec} 및 R^{Ef} 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^{Ef}) 알킬, (NR^{Ef}) 알킬카르보닐, (NR^{Ef}) 카르보닐, (NR^{Ef}) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^{Ef}$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는 R^{Ec} 및 R^{Ef} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

- [0877] 각각의 V^0 은 독립적으로 H, 알킬, 아릴알킬, 알케닐, CO, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬

카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술폰알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, NRRCO알킬이고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0878] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;

[0879] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0880] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0881] 각각의 V^1 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시아노알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0882] 각각의 V^2 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0883] 각각의 V^3 은 독립적으로 1개 이상의 옥소로 치환되고 시클로알킬, 할로, 아릴, 알케닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬이고;

[0884] 각각의 V^4 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0885] 각각의 V^5 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬술폰알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0886] 각각의 V^6 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴술폰알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0887] 각각의 V^7 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로술폰알킬이고; 여기서

R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0888] 각각의 V^8 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 스피로시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0889] 각각의 V^9 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 스피로시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0890] 각각의 V^{10} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0891] 각각의 V^{11} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0892] 각각의 V^{12} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 가교된-비시클릭시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0893] 각각의 V^{13} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 가교된-비시클릭-시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0894] 각각의 V^{14} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0895] 각각의 V^{15} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0896] 각각의 V^{16} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0897] 각각의 V^{17} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시클로알킬알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0898] 각각의 V^{18} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로옥시알킬이고; 여기서

R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0899] 각각의 V^{19} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0900] 각각의 V^{20} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0901] 각각의 V^{21} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴알킬알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0902] 각각의 T^1 은 독립적으로 스피로, 분지형 또는 융합된 비시클로알킬이고;

[0903] 각각의 T^2 는 독립적으로 아릴이고;

[0904] 각각의 T^3 은 독립적으로 헤테로아릴이고;

[0905] 각각의 T^4 는 독립적으로 아릴알킬이고;

[0906] 각각의 T^5 는 독립적으로 할로알킬이고;

[0907] 각각의 T^6 은 독립적으로 헤테로아릴알킬이고;

[0908] 각각의 T^7 은 독립적으로 헤테로사이클이고;

[0909] 각각의 T^8 은 독립적으로 헤테로사이클알킬이다.

[0910] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 M^0-W-M^0 , M^0-W-M^9 , M^9-W-M^0 또는 M^9-W-M^9 , $M^{10}-W-M^0$, M^0-W-M^{10} , $M^{10}-W-M^9$, M^9-W-M^{10} 또는 $M^{10}-W-M^{10}$ 을 포함하는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0911] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W^2 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0912] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W^8 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0913] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W^{15} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0914] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W^{16} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0915] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W^{18} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0916] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $M^0-A-A-M^0$, $M^0-A-A-M^9$, $M^9-A-A-M^0$ 또는 $M^9-A-A-M^9$, $M^{10}-A-A-M^0$, $M^0-A-A-M^{10}$, $M^{10}-A-A-M^9$, $M^9-A-A-M^{10}$ 또는 $M^{10}-A-A-M^{10}$ 을 포함하는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0917] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $-A-A-$ 가 $-A^0-A^0-$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0918] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $-A-A-$ 가 $-A^0-A^5-$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0919] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $-A-A-$ 가 $-A^0-A^{13}-$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0920] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $-A-A-$ 가 $-A^{13}-A^{13}-$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0921] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $-A-A-$ 가 $-A^0-A^{11}-$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0922] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $-A-A-$ 가 $-A^{13}-A^6-$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

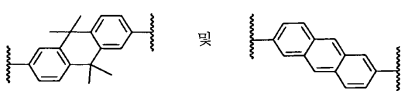
[0923] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W⁶인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0924] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 X^A의 부재가 허용되는 경우에 각각의 X^A가 부재하는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

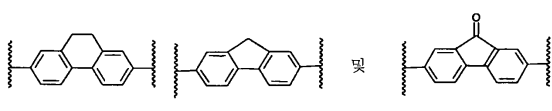
[0925] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1 또는 2개의 X^A가 존재하고 X^A가 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0926] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1 또는 2개의 X^A가 존재하고 X^A가 알케닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0927] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W⁶이

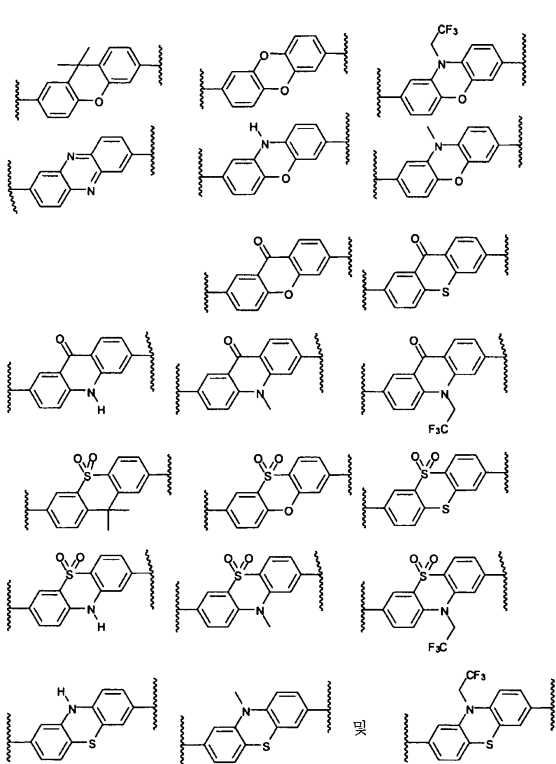
[0928] 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0929] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W⁶이

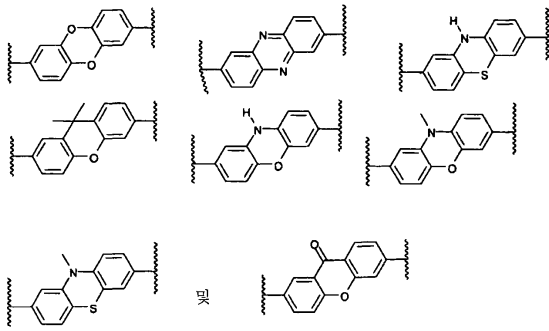
[0930] 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0931] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W⁸인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0932] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W⁸이

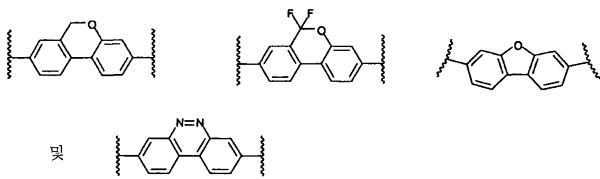
[0933] 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0934] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W^8 이



[0935]로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0936] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W^8 이

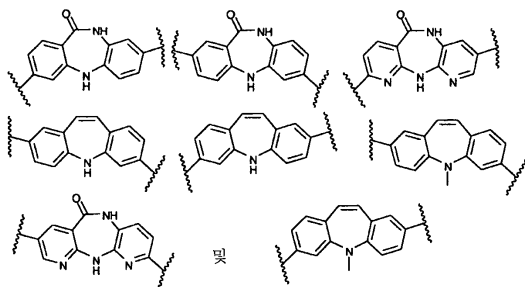


[0937]로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0938] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W^8 이

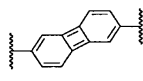
[0939]로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0940] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W^8 이



[0941]로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

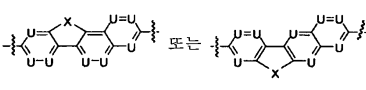
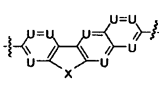
[0942] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 비치환된 W^8 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0943] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W^{12} 가 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0944] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W^{15} 또는 W^{16} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0945] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은

[0946] W가 1개 이상의 R^{A1} 또는 R^{A3} 으로 임의로 치환된 화학식

[0947]  또는 의 고리계이고, 여기서

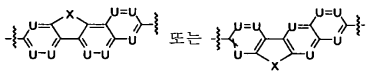
[0948] U가 CH 또는 N이고;

[0949] X가 $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH=CH-$ 인

[0950] 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0951] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은

[0952] W가 1개 이상의 R^{A1} 또는 R^{A3} 으로 임의로 치환된 화학식

[0953]  의 고리계이고, 여기서

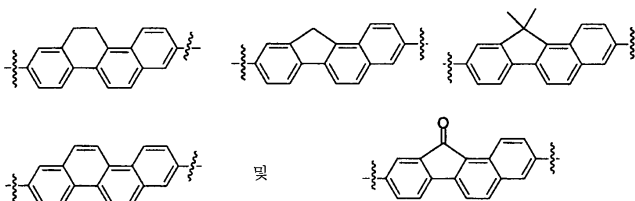
[0954] U가 CH 또는 N이고;

[0955] X가 $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$ 또는 CF_2 인

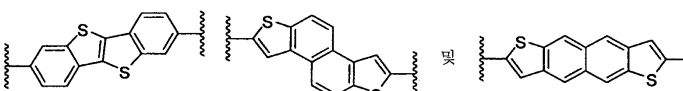
[0956] 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0957] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W^{15} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

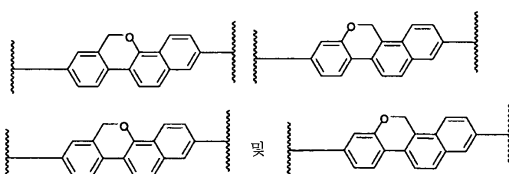
[0958] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가

[0959]  로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0960] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가

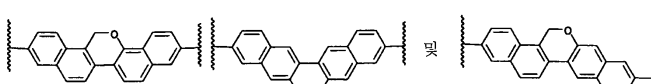
[0961]  로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

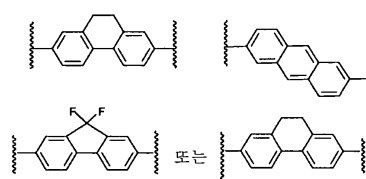
[0962] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가

[0963]  로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

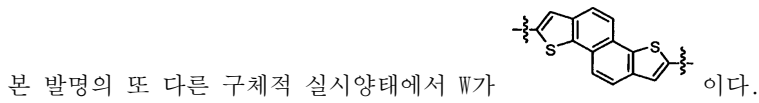
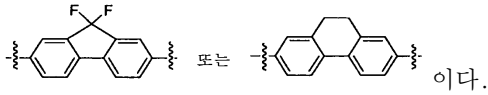
[0964] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W^{18} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0965] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가

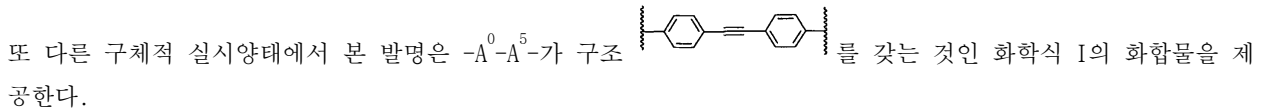
[0966]  로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0967] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가  이다.

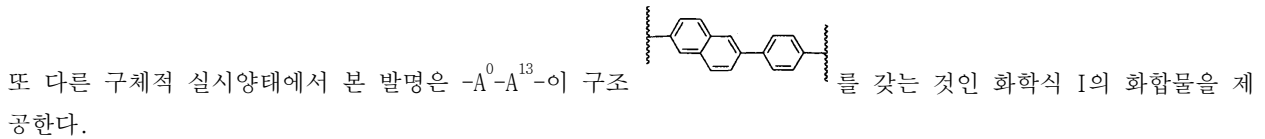
[0968] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가



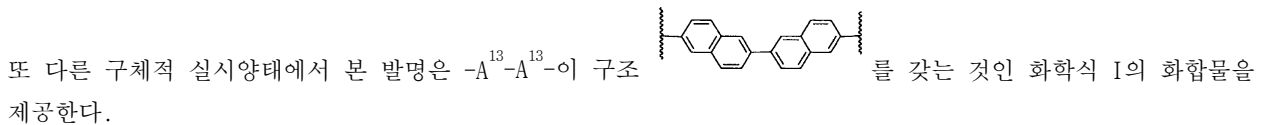
[0971] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개의 A가 A⁰이고 1개의 A가 A⁵이고, A⁵에서 1개의 X^A가 부재하고 A⁵에서 다른 X^A가 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.



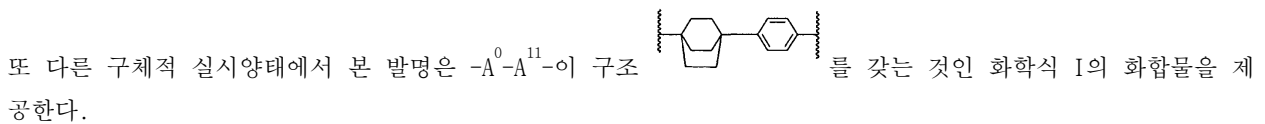
[0973] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개의 A가 A⁰이고 1개의 A가 A¹³이고, A¹³에서 X^A가 둘 다 부재하는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.



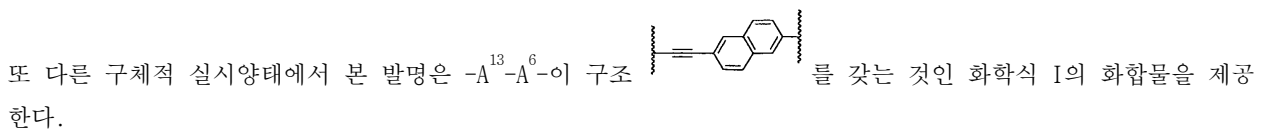
[0975] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 A¹³-A¹³을 포함하며, A¹³ 둘 다에서 모든 X^A가 부재하는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.



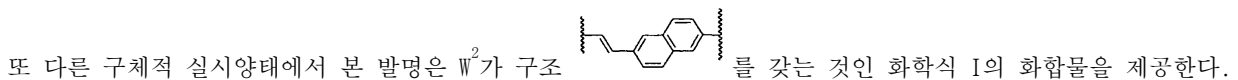
[0977] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 A⁰-A¹¹을 포함하고, A⁰ 및 A¹¹ 둘 다에서 모든 X^A가 부재하거나 또는 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.



[0979] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개의 A¹³ 및 1개의 A⁶을 포함하고, A¹³에서 모든 X^A가 결합인 화학식 I의 화합물을 제공한다.



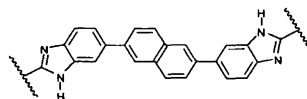
[0981] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W²이고, W²에서 1개의 X^A가 부재하고 1개의 X^A가 RC=CR이고, 각각의 R이 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다

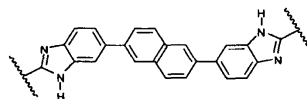


[0983] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W²이고, W²에서 1개의 X^A가 부재하고 1개의 X^A가 부재하거나, 알킬 또는 RC=CR로부터 선택되고, 각각의 R이 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, M이 M⁰ 또는 M⁹로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

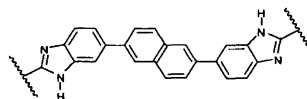
[0984] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 M^0 이 이미다졸릴이고, M^9 가 벤즈이미다졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0985] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 기 $M^9-W^2-M^9$ 를 포함하는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또 다른 구체



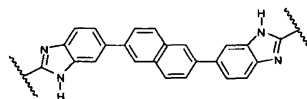
적 실시양태에서 본 발명은 기 $M^9-W^2-M^9$ 가 구조 를 갖는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0986] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 A가 A^0 이고, L이 L^2 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

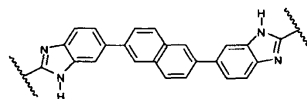
[0987] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 A^0-L^2 가 구조 를 갖는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0988] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개의 A^0 을 포함하고, 1개의 M이 M^9 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

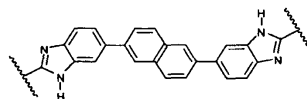
[0989] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개의 A^0 을 포함하고, 1개의 M이 M^0 이고 또 다른 M이 M^9 인 화학식 I의

화합물을 제공한다. 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $A^0-A^0-M^9$ 가 구조 를 갖는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0990] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $M^0-A^0-A^0-M^9$ 를 포함하는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또 다른 구체

적 실시양태에서 본 발명은 $M^0-A^0-A^0-M^9$ 가 구조 를 갖는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0991] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $A^0-A^7-M^9$ 를 포함하는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또 다른 구체적

실시양태에서 본 발명은 $A^0-A^7-M^9$ 가 구조 를 갖는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0992] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1 또는 2개의 M을 포함하고, 각각의 M이 M^0 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0993] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1 또는 2개의 M을 포함하고, 각각의 M이 이미다졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

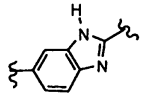
[0994] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1 또는 2개의 M을 포함하고, 각각의 M이 M^9 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0995] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1 또는 2개의 M을 포함하고, 각각의 M이 벤즈이미다졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

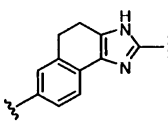
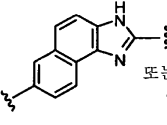
[0996] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개의 M을 포함하고, 여기서 1개의 M이 M^0 이고 1개의 M이 M^9 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0997] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개의 M을 포함하고, 여기서 1개의 M이 이미다졸릴이고 1개의 M이 벤즈이미다졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0998] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M^0 이 이다.

[0999] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M^0 가 이다.

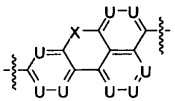
[1000] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^{11} 이고, 이것이

[1001]  또는 이다.

[1002] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1 또는 2개의 L을 포함하고, 여기서 각각의 L이 L^3 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1003] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1 또는 2개의 L을 포함하고, 여기서 각각의 L이 벤즈이미다졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1004] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은

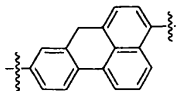
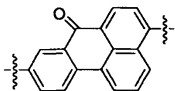
[1005] W가 1개 이상의 R^{A1} 또는 R^{A3} 으로 임의로 치환된 화학식 의 고리계이고; 여기서

[1006] U가 CH 또는 N이고;

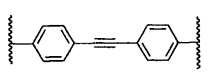
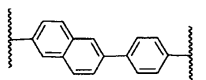
[1007] X가 $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH=CH-$ 인

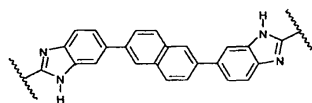
[1008] 화학식 I의 화합물을 제공한다.

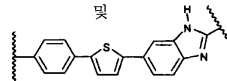
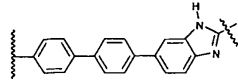
[1009] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가

[1010]  및 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1011] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 A-A가

[1012]  및 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1013] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 M-W-M이 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

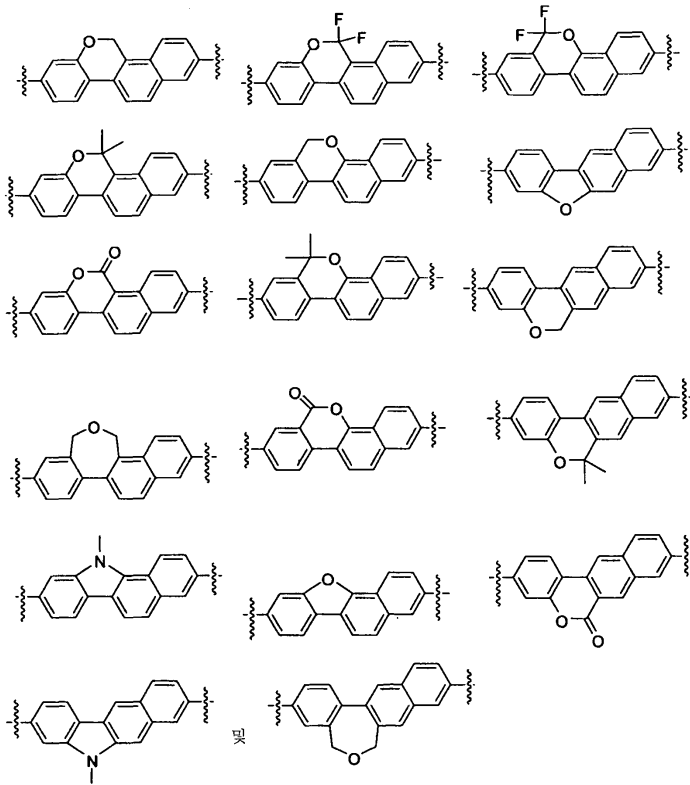


[1014] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 -A-L-이 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1015] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 화학식 E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1016] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 화학식 E-V-Z-P-M-A-Lⁿ-P-Z-V-E를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

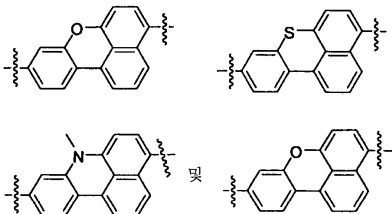
[1017] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가



[1018] 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1019] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W¹⁷인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1020] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가



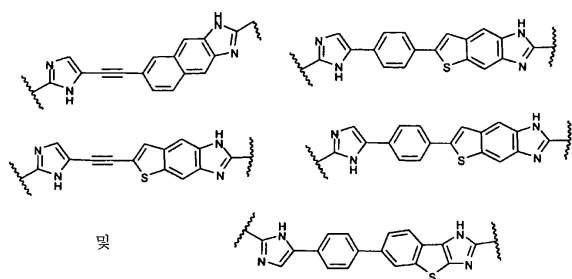
[1021] 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1022] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 화학식 J-M-W-M-J를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1023] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 화학식 E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1024] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 화학식 E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [1025] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 화학식 E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1026] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 화학식 E-V-Z-P-M-A-Lⁿ-P-Z-V-E를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1027] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 -M-W-M-이 M⁰-W-M⁰, M⁰-W-M⁹, M⁹-W-M⁰ 및 M⁹-W-M⁹로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1028] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 -M-W-M-이 M¹⁰-W-M⁰, M⁰-W-M¹⁰, M¹⁰-W-M⁹, M⁹-W-M¹⁰ 및 M¹⁰-W-M¹⁰으로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1029] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 -M-A-A-M-이 M⁰-A-A-M⁰, M⁰-A-A-M⁹, M⁹-A-A-M⁰ 및 M⁹-A-A-M⁹로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1030] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 -M-A-A-M-이 M¹⁰-A-A-M⁰, M⁰-A-A-M¹⁰, M¹⁰-A-A-M⁹, M⁹-A-A-M¹⁰, 및 M¹⁰-A-A-M¹⁰으로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1031] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 E가 E⁰인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1032] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 E가 -NHC(=O)알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1033] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 E가 메톡시카르보닐아미노인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1034] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 V가 V⁰인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1035] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 V가 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1036] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 V가 이소프로필인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1037] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 V가 V²인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1038] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 V가 할로알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1039] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 Z가 Z⁰인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1040] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 Z가 -C(=O)-인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1041] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 M이 독립적으로 5원 헤테로아릴 고리인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1042] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 M이 2,4-이미다졸디일인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1043] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 -M-A-L-이



- [1044]로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [1045] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 M이 M⁶인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [1046] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 M이 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1047] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 M이 M^7 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1048] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 M이 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

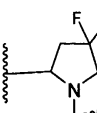
[1049] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 M이 M^8 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1050] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 M이   및 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1051] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^0 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1052] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1053] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1054] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1055] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^1 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1056] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^2 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1057] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^2 이고; pn이 1인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1058] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^2 이고; pn이 1이고; R^{P12} 가 알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로시클릴 술포닐, 헤테로아릴술포닐, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; $-C(=O)OR^h$ 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1059] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^3 이고; pn이 1이고, ps가 0인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1060] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^5 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1061] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^5 이고; pn이 1이고; Z가 0, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ 또는 NR^f 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1062] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^5 이고; pn이 1이고; Z가 0 또는 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

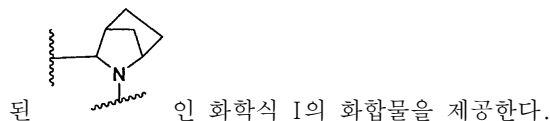
[1063] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^6 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1064] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^6 이고; pn이 1이고; Z가 0, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ 또는 NR^f 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

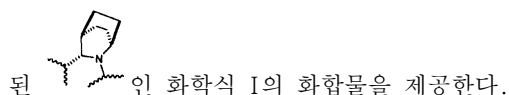
[1065] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^7 이고, 여기서 P^7 이 [2.2.1] 또는 [2.2.2] 고리계인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1066] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^7 이고, 여기서 P^7 이 [2.2.1] 고리계인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

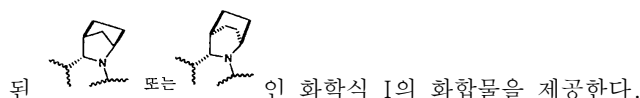
[1067] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환



[1068] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환



[1069] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환



[1070] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^8 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1071] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^8 이고; pn이 1인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1072] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^8 이고; pn이 1이고; ps가 2인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1073] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{10} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1074] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{10} 이고; pn이 1이고; X가 O, S, S(=O), S(=O)₂, CHR^{P10} 또는 $CH(R^{P10})_2$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1075] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{10} 이고; pn이 1이고; po가 1이고; X가 O, S, S(=O), S(=O)₂, CHR^{P10} 또는 $CH(R^{P10})_2$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1076] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{10} 이고; pn이 1이고; po가 1이고; ps가 0이고; X가 O, S, S(=O), S(=O)₂, CHR^{P10} 또는 $CH(R^{P10})_2$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1077] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{11} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1078] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{11} 이고; pn이 1이고; po가 1이고; ps가 0이고; X가 O, S, S(=O), S(=O)₂, CHR^{P10} 또는 $CH(R^{P10})_2$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1079] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{12} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1080] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{12} 이고; pm이 1이고; pp가 1인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

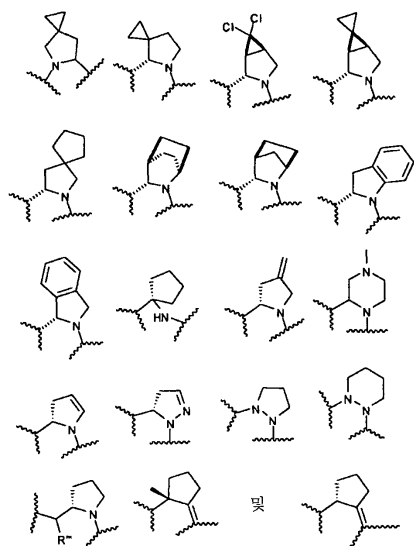
[1081] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{13} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1082] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{13} 이고; pm이 1이고; pn이 0이고; ps가 0이고; pp가 1이고; pq가 0이고; X가 O, S 또는 S(=O)₂인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1083] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P^{14} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1084] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 P¹⁴이고; pm이 0이고; pq가 0인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1085] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가



[1086]로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[1087] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 T-P-Y-P-T; T-P-Y-J; J-Y-J; T-P-Y-P-Z-R9; R9-Z-P-Y-P-Z-R9; J-Y-P-Z-R9; T-P-Y-P-Z-V-E; E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E; J-Y-P-Z-V-E; T-P-L-L-P-T; T-P-L-L-J; J-L-L-J; T-P-L-L-P-Z-R9; R9-Z-P-L-L-P-Z-R9; J-L-L-P-Z-R9; T-P-L-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E; J-L-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-L-P-T; T-P-M-A-L-J; J-M-A-L-J; T-P-M-A-L-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; J-M-A-L-P-Z-R9; L-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-Z-V-E; T-B-A-L-P-T; T-B-A-L-J; T-B-A-L-P-Z-R9; R9-Z-B-A-L-P-Z-R9; T-B-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-B-A-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-A-M-P-T; T-P-M-A-A-M-J; J-M-A-A-M-J; T-P-M-A-A-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9; J-M-A-A-M-P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; J-M-A-A-M-P-Z-V-E; T-B-A-A-M-P-T; T-B-A-A-M-J; T-B-A-A-M-P-Z-R9; R9-Z-B-A-A-M-P-Z-R9; T-B-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-B-A-A-M-P-Z-V-E; T-P-M-A-A-B-T; T-P-M-A-A-B-Z-R9; R9-Z-P-M-A-A-B-Z-R9; J-M-A-A-B-Z-R9; T-P-M-A-A-B-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-A-B-Z-V-E; J-M-A-A-B-Z-V-E; T-B-A-A-B-T; T-B-A-A-B-Z-R9; R9-Z-B-A-A-B-Z-R9; T-B-A-A-B-Z-V-E; E-V-Z-B-A-A-B-Z-V-E; T-P-M-W-M-P-T; T-P-M-W-M-J; J-M-W-M-J; T-P-M-W-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9; J-M-W-M-P-Z-R9; T-P-M-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; J-M-W-M-P-Z-V-E; T-B-W-M-P-T; T-B-W-M-J; T-B-W-M-P-Z-R9; R9-Z-B-W-M-P-Z-R9; T-B-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-B-W-M-P-Z-V-E; T-P-M-W-B-T; T-P-M-W-B-Z-R9; R9-Z-P-M-W-B-Z-R9; J-M-W-B-Z-R9; T-P-M-W-B-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-B-Z-V-E; J-M-W-B-Z-V-E; T-B-W-B-T; T-B-W-B-Z-R9; R9-Z-B-W-B-Z-R9; T-B-W-B-Z-V-E; E-V-Z-B-W-B-Z-V-E; T-P-M-M-P-T; T-P-M-M-J; J-M-M-J; T-P-M-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-M-P-Z-R9; J-M-M-P-Z-R9; T-P-M-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E; J-M-M-P-Z-V-E; T-B-M-P-T; T-B-M-J; T-B-M-P-Z-R9; R9-Z-B-M-P-Z-R9; T-B-M-P-Z-V-E; E-V-Z-B-M-P-Z-V-E; T-P-M-B-T; T-P-M-B-Z-R9; R9-Z-P-M-B-Z-R9; J-M-B-Z-R9; T-P-M-B-Z-V-E; E-V-Z-P-M-B-Z-V-E; J-M-B-Z-V-E; T-B-B-T; T-B-B-Z-R9; R9-Z-B-B-Z-R9; 및 T-B-B-Z-V-E; E-V-Z-B-B-Z-V-E로부터 선택된 화학식을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[1088] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 T-P-Y-P-T; T-P-Y-J; J-Y-J; T-P-Y-P-Z-R9; R9-Z-P-Y-P-Z-R9; J-Y-P-Z-R9; T-P-Y-P-Z-V-E; E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E; J-Y-P-Z-V-E; R9-Z-P-Y-P-Z-V-E; T-P-L-L-P-T; T-P-L-L-J; J-L-L-J; T-P-L-L-P-Z-R9; R9-Z-P-L-L-P-Z-R9; J-L-L-P-Z-R9; T-P-L-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E; J-L-L-P-Z-V-E; R9-Z-P-L-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-L-P-T; T-P-M-A-L-J; J-M-A-L-J; T-P-M-A-L-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; J-M-A-L-P-Z-R9; T-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-T; R9-Z-P-M-A-L-J; R9-Z-P-M-A-L-P-T; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-J; E-V-Z-P-M-A-L-P-T; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-T; T-P-M-A-A-M-J; J-M-A-A-M-J; T-P-M-A-A-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9; J-M-A-A-M-P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; J-M-A-A-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; T-P-M-W-M-P-T; T-P-M-W-M-J; J-M-W-M-J; T-P-M-W-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9; J-M-W-M-P-Z-R9; T-P-M-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; J-M-W-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; T-P-M-M-P-T; T-P-M-M-J; J-M-M-J; T-P-M-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-M-P-Z-R9; J-M-M-P-Z-R9; T-P-M-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E; J-M-M-P-Z-V-E; R9-

Z-P-M-M-P-Z-V-E로부터 선택된 화학식을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[1089] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 $T^p-P^u-Y^v-P^u-T^p$; $T^p-P^u-Y^v-J^m$; $J^m-Y^v-J^m$; $T^p-P^u-Y^v-P^u-Z^v-R9^q$; $R9^q-Z^v-P^u-Y^v-P^u-Z^v-R9^q$; $J^m-Y^v-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-Y^v-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-Y^v-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-Y^v-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $R9^q-Z^v-P^u-Y^v-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-T^p$; $T^p-P^u-L^n-L^n-J^m$; $J^m-L^n-L^n-J^m$; $T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $R9^q-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $J^m-L^n-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $R9^q-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p$; $T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-J^m$; $J^m-M^t-A^s-L^n-J^m$; $T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-J^m$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-J^m$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-T^p$; $T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-J^m$; $J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-J^m$; $T-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-T^p$; $T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-J^m$; $J^m-M^t-W^r-M^t-J^m$; $T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $J^m-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-T^p$; $T^p-P^u-M^t-M^t-J^m$; $J^m-M^t-M^t-J^m$; $T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $J^m-M^t-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$ 로부터 선택된 화학식을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[1090] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 s가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21이다.

[1091] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 r이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.

[1092] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 화학식 I의 화합물의 전구약물 또는 제약상 허용되는 염인 화합물을 제공한다.

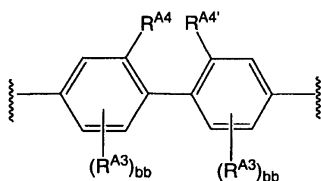
[1093] 한 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가,

[1094] 각각의 R^{A3} 이 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고;

[1095] R^a 및 R^b 가 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1096] 각각의 bb가 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[1097] R^{A4} 및 $R^{A4'}$ 가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 8원 불포화 고리를 형성하고; 여기서 5 내지 8원 불포화 고리가 R^{A3} , 옥소 및 스피로사이클로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는



[1098] 것인 화학식 $(R^A3)_{bb}$ 의 기가 아닌 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

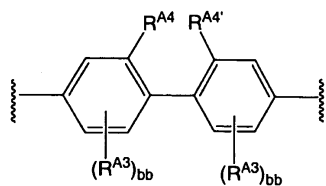
[1099] 본 발명의 한 구체적 실시양태에서 W가,

[1100] 각각의 R^{A3} 이 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고;

[1101] R^a 및 R^b 가 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1102] 각각의 bb가 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[1103] R^{A4} 및 $R^{A4'}$ 가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 8원 불포화 고리를 형성하고; 여기서 5 내지 8원 불포화 고리가 R^{A3} , 옥소 및 스피로사이클로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는



[1104] 것인 화학식 의 기인 경우에 m, n, p, q, s, t, u, v, w, x 및 y의 합이 0이 아니다.

[1105] 한 실시양태에 M이 이미다졸 고리를 포함하는 경우에 이는 2-위치를 통해 P에 연결된다.

[1106] 한 실시양태에 M 또는 L이 벤즈이미다졸을 포함하는 경우에 이는 2-위치를 통해 P에 연결된다.

[1107] 화학식 Ia의 화합물

[1108] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

[1109] <화학식 Ia>

[1110] E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E

[1111] 상기 식에서,

[1112] W는 결합 또는 $-W^r-$ 이고;

[1113] 각각의 M은 $-M^t$ 로부터 선택되고;

[1114] 각각의 P는 $-P^u$ 로부터 선택되고;

[1115] 각각의 Z는 $-Z^v$ 로부터 선택되고;

[1116] 각각의 V는 $-V^w$ 로부터 선택되고;

[1117] 각각의 E는 $-E^x$ 로부터 선택되고;

[1118] 각각의 r은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고;

[1119] 각각의 t는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고;

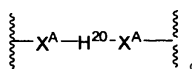
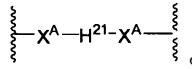
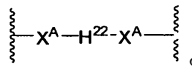
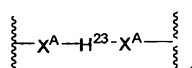
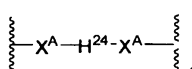
[1120] 각각의 u는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13 또는 14이고;

[1121] 각각의 v는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

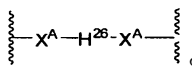
[1122] 각각의 w는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21이고;

[1123] 각각의 x는 0 또는 1이고; 여기서

[1124] r, t, u, v, w 및 x의 합은 0이 아니고;

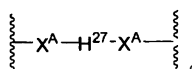
- [1125] 각각의 W^1 은 독립적으로 $-X^A-$ 이고; 여기서
- [1126] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1127] 각각의 W^2 는 독립적으로  이고; 여기서
- [1128] 각각의 H^{20} 은 독립적으로 융합된 방향족 비시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [1129] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1130] 각각의 W^3 은 독립적으로  이고; 여기서
- [1131] 각각의 H^{21} 은 독립적으로 융합된 비시클릭 카르보사이클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [1132] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1133] 각각의 W^4 는 독립적으로  이고; 여기서
- [1134] 각각의 H^{22} 는 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 방향족 비시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [1135] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1136] 각각의 W^5 는 독립적으로  이고; 여기서
- [1137] 각각의 H^{23} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 비시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [1138] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1139] 각각의 W^6 은 독립적으로  이고; 여기서
- [1140] 각각의 H^{24} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [1141] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알킬닐이거나,

또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1142] 각각의 W^7 은 독립적으로 이고; 여기서

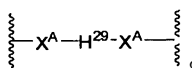
[1143] 각각의 H^{26} 은 독립적으로 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1144] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1145] 각각의 W^8 은 독립적으로 이고; 여기서

[1146] 각각의 H^{27} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1147] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1148] 각각의 W^9 은 독립적으로 이고; 여기서

[1149] 각각의 H^{29} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고;

[1150] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1151] 각각의 W^{10} 은 독립적으로 $-H^{30}=C=H^{31}-$ 이고; 여기서

[1152] 각각의 $-H^{30}$ 및 H^{31} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 고리는 옥소로 임의로 치환되고;

[1153] 각각의 W^{11} 은 독립적으로 $-H^{32}=C=H^{33}-$ 이고; 여기서

[1154] 각각의 $-H^{32}$ 및 H^{33} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 5원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 고리는 옥소로 임의로 치환되고;

[1155] 각각의 W^{12} 는 독립적으로 안티-방향족 모노시클릭 또는 융합된 카르보시클릭 고리계이고, 상기 카르보시클릭 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1156] 각각의 W^{13} 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1157] 각각의 W^{14} 는 독립적으로 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1158] 각각의 W^{15} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 테트라시클릭 카르보시클릭 고리이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1159] 각각의 W^{16} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 테트라시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1160] 각각의 W^{17} 은 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 펜타시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1161] 각각의 W^{18} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 펜타시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

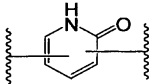
[1162] 각각의 W^{19} 은 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 헥사시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

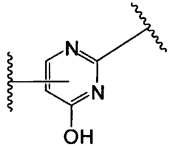
[1163] 각각의 W^{20} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 헥사시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

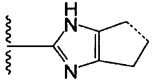
[1164] 각각의 M^0 은 독립적으로 1개 이상의 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 할로알킬, (NR^aR^b) 카르보닐 및 트리알킬실릴알콕시알킬로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 기이고;

[1165] 각각의 M^1 은 $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NH-C(R^M)_2-$, $-NHC(=O)-$, $-C(R^M)_2NHC(=O)-$, $-NHC(=O)NR^M-$, $-NHC(=O)O-$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^M 은 H 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1166] 각각의 M^2 은 독립적으로 6원 헤테로방향족 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1167] 각각의 M^3 은 독립적으로  이고;

[1168] 각각의 M^4 는 독립적으로  이고;

[1169] 각각의 M^5 는 독립적으로  이고; 여기서

[1170] --- 으로 표시된 결합은 P에 대해 정의된 고리에 융합되고;

[1171] 각각의 M^6 은 독립적으로 5 내지 15개의 원자를 포함하는 비시클릭 가교된 고리계이고, 여기서 원자 중 적어도 1개는 헤테로원자이고;

[1172] 각각의 M^7 은 독립적으로 피리드-디-일이고;

[1173] 각각의 M^8 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하고 1 또는 2개의 옥소로 임의로 치환된 부분 포화 또는 포화 5원 고리이고;

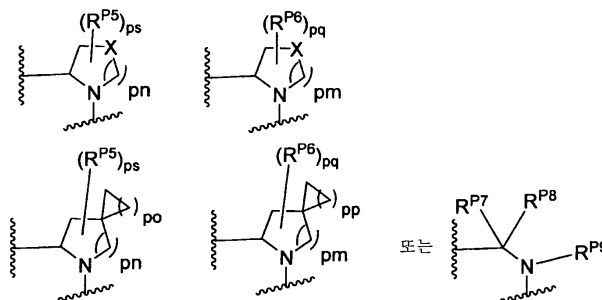
[1174] 각각의 M^9 는 독립적으로 1개 이상의 R^{P11} 로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테

로시클릭 고리계이고;

[1175] 각각의 M^{10} 은 독립적으로 5원 헤테로아릴 기이고;

[1176] 각각의 M^{11} 은 독립적으로 1개 이상의 옥소, 할로, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 또는 $-S(=O)_2NR^{M7}$ 로 임의로 치환된 융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[1177] 각각의 R^{M7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;



[1178] 각각의 P^0 은 독립적으로 이고; 여기서

[1179] X는 O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

[1180] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1181] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이거나; 또는 R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

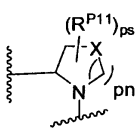
[1182] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1183] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[1184] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[1185] R^{P7} 및 R^{P8} 은 각각 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알킬, 할로알킬 및 $(NR^{Pa}R^{Pb})$ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{P7} 및 R^{P8} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 NR^{Pz} , O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원 포화 고리를 형성하고; 여기서 R^{Pz} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[1186] R^{P9} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;



[1187] 각각의 P^1 은 독립적으로 이고; 여기서

[1188] X는 O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn이 0인 경우에 X는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$

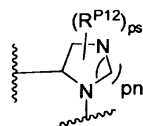
로부터 선택되고;

[1189] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1190] 1개 이상의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로아릴술포닐, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 나머지 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1191] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[1192] pn은 0, 1 또는 2이고;

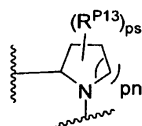


[1193] 각각의 P^2 는 독립적으로 이고; 여기서

[1194] 각각의 R^{P12} 는 R^{P5} , R^{P11} , $-C(=O)OR^h$, 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1195] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[1196] pn은 0, 1 또는 2이고;



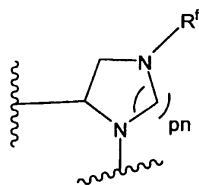
[1197] 각각의 P^3 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

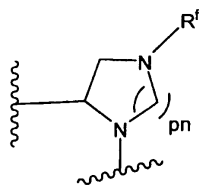
[1198] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[1199] 각각의 R^{P13} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1200] ps는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1201] pn은 0, 1 또는 2이고;

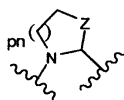


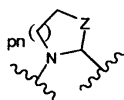
[1202] 각각의 P^4 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[1203] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P14} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P14} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1204] pn은 0, 1 또는 2이고;

[1205] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[1206] 각각의 P^5 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

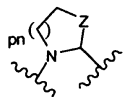
[1207] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P15} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P15} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

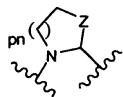
[1208] pn은 0, 1 또는 2이고;

[1209] Z는 0, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ 또는 NR^f 이고;

[1210] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐,

알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



각각의 P^6 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

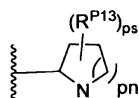
고리는 1개 이상의 옥소로 치환되고, 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P16} 으로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

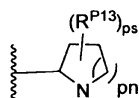
Z 는 O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ 또는 NR^f 이고;

pn 은 0, 1 또는 2이고;

각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

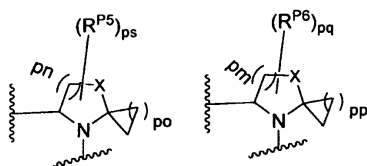
각각의 P^7 은 1개의 N-연결 및 1개의 C-연결을 통해 화학식 I의 화합물의 나머지에 부착되어 있는 가교된 5 내지 15원 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 고리는 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

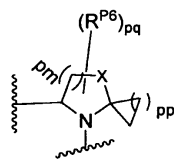


각각의 P^8 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

ps 는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

각각의 R^{P13} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 하나 이상의 경우에서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



각각의 P^{10} 은 독립적으로 이고; 여기서

X 는 O, S, $S(O)$, SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm 이 0인 경우에 X 는 CH_2 , CHR^{P10} 및

$C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

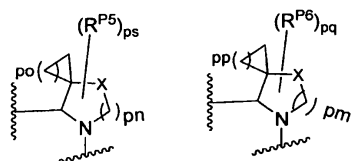
[1222] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1223] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1224] pq 및 ps 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1225] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[1226] po 및 pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[1227] 각각의 P^{11} 은 독립적으로 이고; 여기서

[1228] X 는 0, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm 이 0인 경우에 X 는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

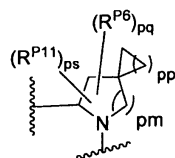
[1229] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1230] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1231] pq 및 ps 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1232] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[1233] po 및 pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[1234] 각각의 P^{12} 는 독립적으로 이고; 여기서

[1235] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1236] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

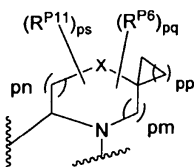
[1237] pm 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[1238] pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[1239] ps 는 1, 2, 3 또는 4이고;

[1240] R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알

콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 $-H$, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로아릴술폰, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 나머지 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 $-H$, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[1241] 각각의 P^{13} 은 독립적으로 이고; 여기서

[1242] X 는 O , S , $S(O)$, SO_2 또는 NR^h 로부터 선택되고;

[1243] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1244] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

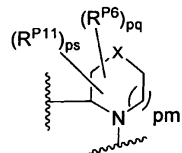
[1245] pm 및 pn 는 독립적으로 0, 1 또는 2이지만, pn 및 pm 의 합은 0보다 크고;

[1246] pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[1247] ps 는 1, 2, 3 또는 4이고;

[1248] 각각의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 $-H$, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로아릴술폰, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$,

$-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[1249] 각각의 P^{14} 는 독립적으로 이고; 여기서

[1250] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[1251] X 는 NR^f 이고;

[1252] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1253] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1254] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1255] pm 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[1256] ps 는 1, 2, 3 또는 4이고;

[1257] R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

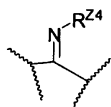
[1258] 각각의 $-Z^0$ -는 $-C(=O)-$ 또는 $-C(=S)-$ 이고;

[1259] 각각의 $-Z^1$ -은 독립적으로 결합 또는 $-C(R^{Z1})_2-$ 이고; 여기서 각각의 R^{Z1} 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

[1260] 각각의 $-Z^2$ -는 독립적으로 포화 또는 부분 불포화 (C_3-C_8)시클로알킬이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선

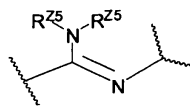
택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

- [1261] 각각의 $-Z^3$ -은 독립적으로 포화, 부분 불포화 또는 방향족 4 내지 8원 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;



- [1262] 각각의 $-Z^4$ -는 독립적으로 이고; 여기서

- [1263] 각각의 R^{Z4} 는 독립적으로 H, 알킬, 시아노, 아릴 또는 헤테로아릴이고;



- [1264] 각각의 $-Z^5$ -는 독립적으로 이고; 여기서

- [1265] 각각의 R^{Z5} 는 독립적으로 H, 알킬, 시아노, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R^{Z5} 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 1개 이상의 옥소로, 그리고 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 4 내지 8원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

- [1266] 각각의 $-Z^6$ -은 독립적으로 $-C(R^{Z1})-$ 이고 P에 이중-결합되고; 여기서 R^{Z1} 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

- [1267] 각각의 E^0 은 독립적으로 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ 이고, 여기서

- [1268] R^{Ec} 및 R^{Ed} 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^{Ef}) 알킬, (NR^{Ef}) 알킬카르보닐, (NR^{Ef}) 카르보닐, (NR^{Ef}) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^{Ef}$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

- [1269] 각각의 E^1 은 독립적으로 $-OC(=O)NR^{Ec}R^{Ef}$ 이고, 여기서 각각의 R^{Ec} 및 R^{Ef} 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^{Ef}) 알킬, (NR^{Ef}) 알킬카르보닐, (NR^{Ef}) 카르보닐, (NR^{Ef}) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^{Ef}$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는 R^{Ec} 및 R^{Ef} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

- [1270] 각각의 V^0 은 독립적으로 H, 알킬, 아릴알킬, 알케닐, CO, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬 카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술폰알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴 알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, NRRC알킬이고;
- [1271] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시 카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;
- [1272] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [1273] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분; 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [1274] 각각의 V^1 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시아노알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1275] 각각의 V^2 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1276] 각각의 V^3 은 독립적으로, 1개 이상의 옥소로 치환되고 시클로알킬, 할로, 아릴, 알케닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬이고;
- [1277] 각각의 V^4 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1278] 각각의 V^5 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬술폰알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1279] 각각의 V^6 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴술폰알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1280] 각각의 V^7 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시

및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로술포닐알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1281] 각각의 V^8 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 스피로시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1282] 각각의 V^9 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 스피로시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1283] 각각의 V^{10} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1284] 각각의 V^{11} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1285] 각각의 V^{12} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 가교된-비시클릭시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1286] 각각의 V^{13} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 가교된-비시클릭-시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1287] 각각의 V^{14} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1288] 각각의 V^{15} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1289] 각각의 V^{16} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1290] 각각의 V^{17} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시클로알킬알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1291] 각각의 V^{18} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시

및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1292] 각각의 V^{19} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1293] 각각의 V^{20} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1294] 각각의 V^{21} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴알킬알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[1295] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 r 이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.

[1296] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W 가 W^2 이다.

[1297] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W 가 W^4 이다.

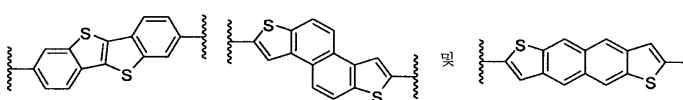
[1298] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W 가 W^8 이다.

[1299] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W 가 W^6 이다.

[1300] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W 가 W^{15} 이다.

[1301] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W 가 W^{16} 이다.

[1302] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W^{16} 이

[1303] 로부터 선택된다.

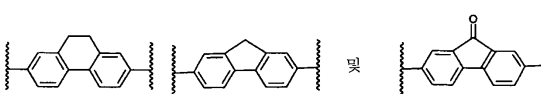
[1304] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W 가 W^{17} 이다.

[1305] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W 가 W^{18} 이다.

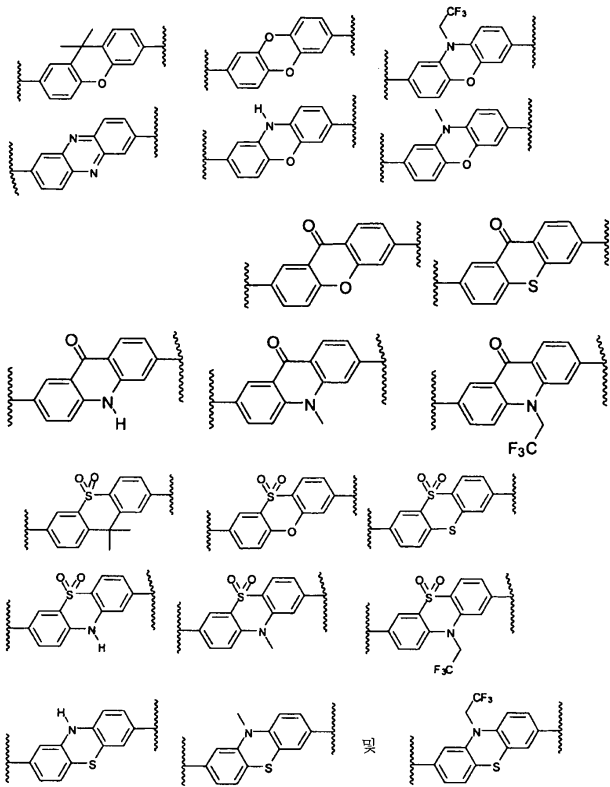
[1306] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W^6 이

[1307] 로부터 선택된다.

[1308] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W^6 이

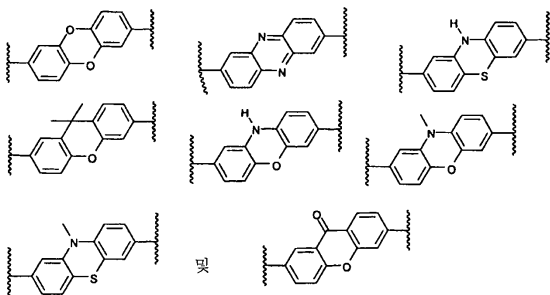
[1309] 로부터 선택된다.

[1310] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W^8 이



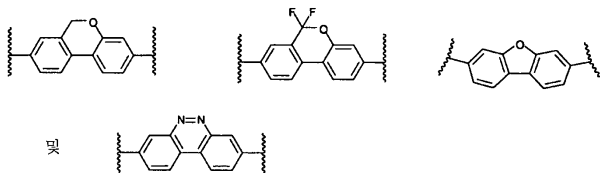
[1311] 로부터 선택된다.

[1312] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W^8 이



[1313] 로부터 선택된다.

[1314] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W^8 이



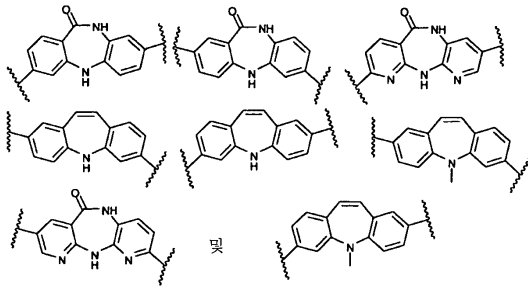
[1315] 로부터 선택된다.

[1316] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W^8 이



[1317] 로부터 선택된다.

[1318] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W^8 이



[1319] 로부터 선택된다.

[1320] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가 비치환된 W⁸이다.

[1321] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W¹²가 이다.

[1322] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가 W¹⁵ 또는 W¹⁶이다.

[1323] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서

[1324] W가 1개 이상의 R^{A1} 또는 R^{A3}으로 임의로 치환된 화학식 또는 의 고리계 이고, 여기서

[1325] U가 CH 또는 N이고;

[1326] X가 -CH₂-, -C(=O)-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 또는 -CH=CH-이다.

[1327] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가

및 로부터 선택된다.

[1329] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가

및 로부터 선택된다.

[1331] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가

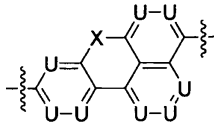
로부터 선택된다.

[1333] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가 W²이고, W²에서 1개의 X^A가 부재하고 1개의 X^A가 RC=CR이고, 각각의 R이 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[1334] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W²가 구조 를 갖는다.

[1335] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가 W^2 이고 W^2 에서 1개의 X^A 가 부재하고 1개의 X^A 가 부재하거나, 알킬닐 또는 RC=CR로부터 선택되고, 각각의 R이 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고; M이 M^0 또는 M^9 로부터 선택된다.

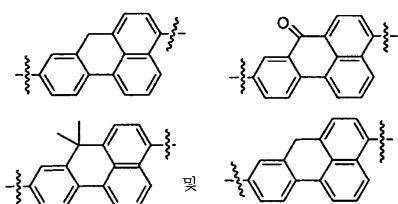
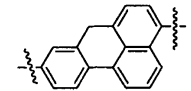
[1336] 또 다른 구체적 실시양태에서

[1337] W가 1개 이상의 R^{A1} 또는 R^{A3} 으로 임의로 치환된 화학식  의 고리계이고, 여기서

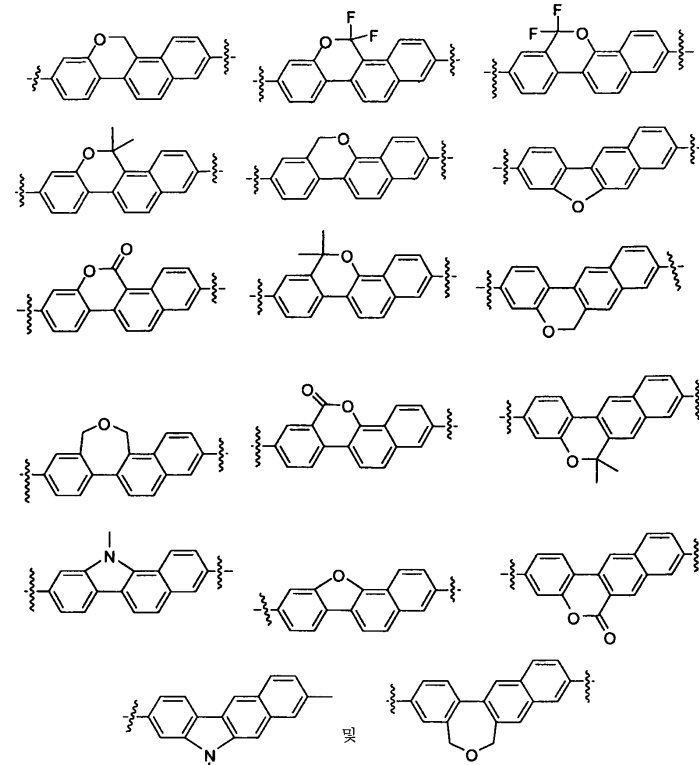
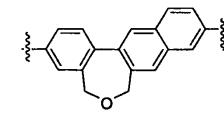
[1338] U가 CH 또는 N이고;

[1339] X가 $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH=CH-$ 이다.

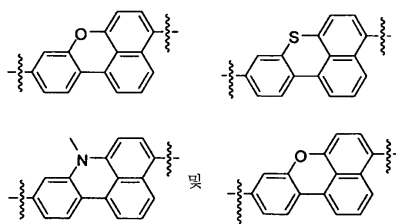
[1340] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가

 및 로부터 선택된다.

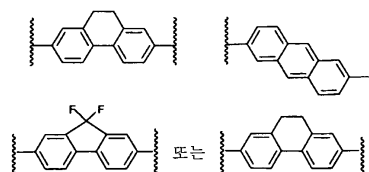
[1342] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가

 및 로부터 선택된다.

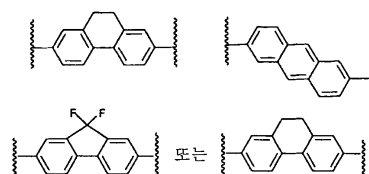
[1344] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가



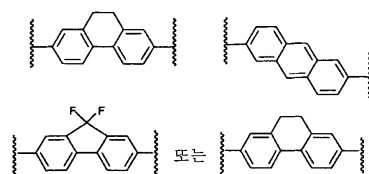
[1345]로부터 선택된다.



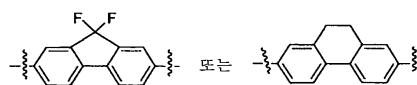
[1346] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가 이다.



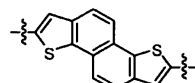
[1347] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가 이다.



[1348] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가 이다.



[1349] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가 이다.



[1350] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W가 이다.

[1351] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 W에서 각각의 X^A 가 부재한다.

[1352] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 t가 0, 9, 10 또는 11이다.

[1353] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M^0 이 이미다졸릴이고, M^9 가 벤즈이미다졸릴이다.

[1354] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 기 $M^9-W^2-M^9$ 를 포함한다.

[1355] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^0 이다.

[1356] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 이미다졸릴이다.

[1357] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^9 이다.

[1358] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 M이 벤즈이미다졸릴이다.

[1359] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개의 M이 M^0 이고, 1개의 M이 M^9 이다.

[1360] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개의 M이 이미다졸릴이고, 1개의 M이 벤즈이미다졸릴이다.

[1361] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 M이 독립적으로 5원 헤테로아릴 고리이다.

[1362] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 M이 2,4-이미다졸디일이다.

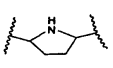
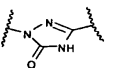
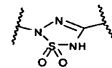
[1363] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^6 이다.

[1364] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이  및 로부터 선택된다.

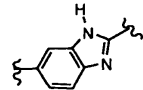
[1365] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^7 이다.

[1366] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 이다.

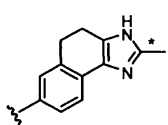
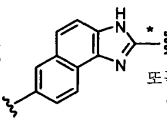
[1367] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^8 이다.

[1368] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이  및  및 이다.

[1369] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M^0 이 이다.

[1370] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M^9 가 이다.

[1371] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^{11} 이고, 이것이

[1372]  또는  (여기서, *는 P에 대한 연결 부위를 표시함)이다.

[1373] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia1의 화합물이다.

[1374] <화학식 Ia1>

[1375] $E-V-Z-P-M^0-W^6-M^9-P-Z-V-E$

[1376] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia2의 화합물이다.

[1377] <화학식 Ia2>

[1378] $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-W^6-M^9-P-Z^0-V^0-E^0$

[1379] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia3의 화합물이다.

[1380] <화학식 Ia3>

[1381] $E-V-Z-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z-V-E$

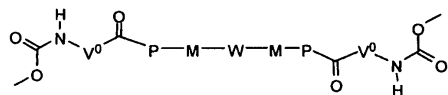
[1382] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia4의 화합물이다.

[1383] <화학식 Ia4>

[1384] $E^0-V^0-Z^0-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z^0-V^0-E^0$

[1385] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia5의 화합물이다.

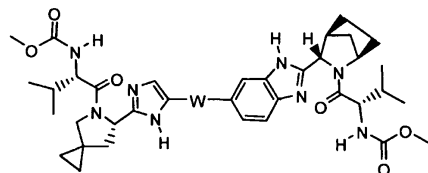
[1386] < 화학식 Ia5>



[1387]

[1388] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia6의 화합물이다.

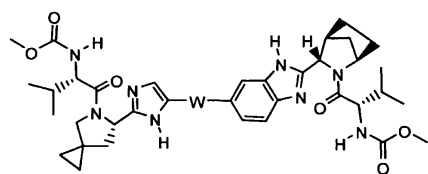
[1389] < 화학식 Ia6>



[1390]

[1391] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia7의 화합물이다.

[1392] < 화학식 Ia7>



[1393]

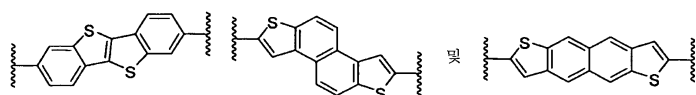
[1394] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W²인 화학식 Ia5, Ia6 또는 Ia7의 화합물을 제공한다.

[1395] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W⁶인 화학식 Ia5, Ia6 또는 Ia7의 화합물을 제공한다.

[1396] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W⁸인 화학식 Ia5, Ia6 또는 Ia7의 화합물을 제공한다.

[1397] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W가 W¹⁶인 화학식 Ia5, Ia6 또는 Ia7의 화합물을 제공한다.

[1398] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W¹⁶이

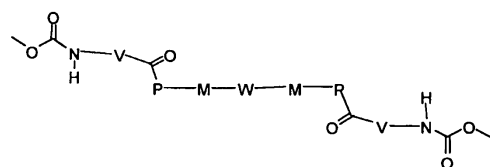


[1399]

의 화합물을 제공한다.로부터 선택되는 것인 화학식 Ia5, Ia6 또는 Ia7

[1400] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia9의 화합물이다.

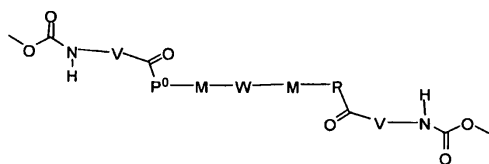
[1401] < 화학식 Ia9>



[1402]

[1403] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia10의 화합물이다.

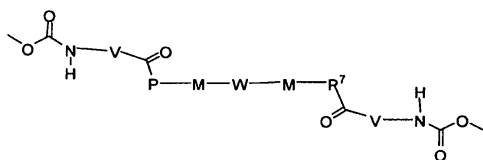
[1404] < 화학식 Ia10>



[1405]

[1406] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia11의 화합물이다.

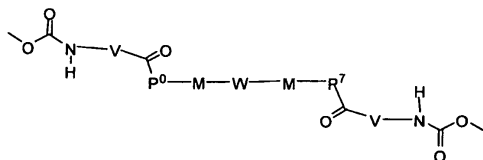
[1407] < 화학식 Ia11>



[1408]

[1409] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia12의 화합물이다.

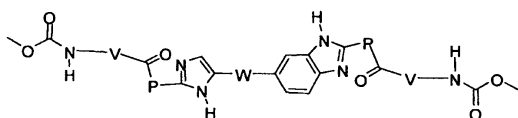
[1410] < 화학식 Ia12>



[1411]

[1412] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia13의 화합물이다.

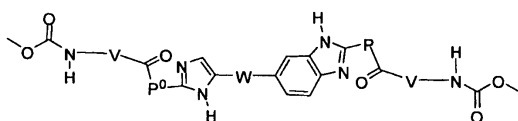
[1413] < 화학식 Ia13>



[1414]

[1415] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia14의 화합물이다.

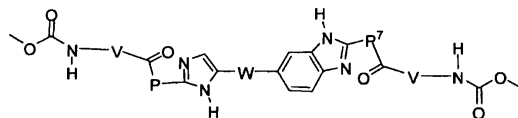
[1416] < 화학식 Ia14>



[1417]

[1418] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia15의 화합물이다.

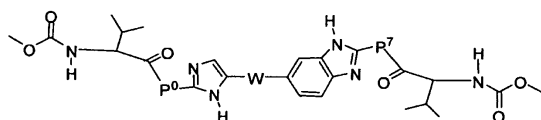
[1419] < 화학식 Ia15>



[1420]

[1421] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia16의 화합물이다.

[1422] < 화학식 Ia16>



[1423]

[1424] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia8의 화합물이다.

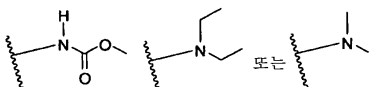
[1425] < 화학식 Ia8>

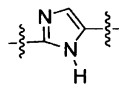
[1426] $E^x-V^w-Z^y-P^u-M^t-W^l-M^{t1}-P^{u1}-Z^{y1}-V^{w1}-E^{x1}$

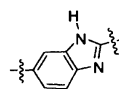
[1427] 상기 식에서, r은 2, 4, 6, 8 또는 16이고; t는 0 또는 10이고; u는 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v는 0이고; w는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x는 0이고; t1은 9이고; u1은 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v1은 0이고; w1은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x1은 0이다.

[1428] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r이 6이고; t가 0 또는 10이고; u가 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v가 0이고; w가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x가 0이고; t1이 9이고; u1이 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v1이 0이고; w1이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x1이 0인 화학식 Ia8의 화합물이다.

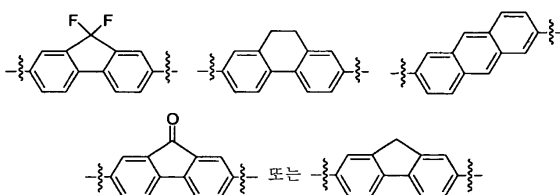
[1429] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 E^0 이

[1430]  인 화학식 Ia8의 화합물이다.

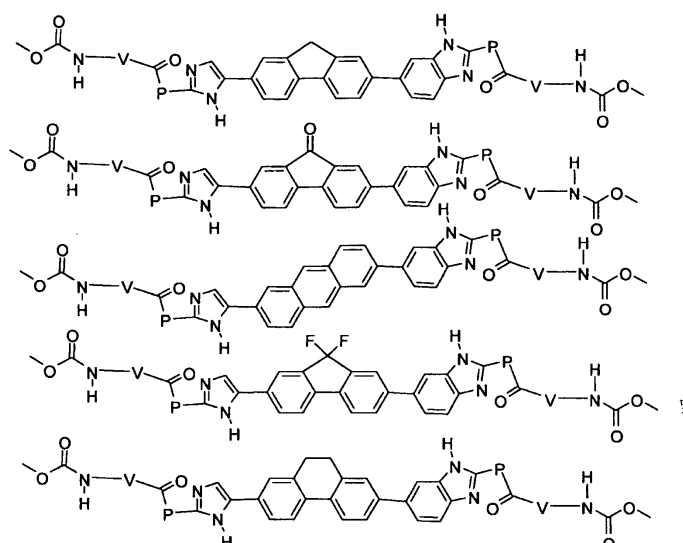
[1431] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 M^0 이  인 화학식 Ia8의 화합물이다.

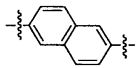
[1432] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 M^9 가  인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1433] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r이 6이고 W^6 이

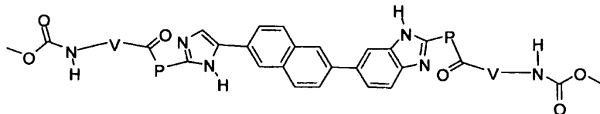
[1434]  인 화학식 Ia8의 화합물이다.

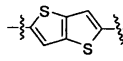
[1435] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은

[1436]  로부터 선택된다.

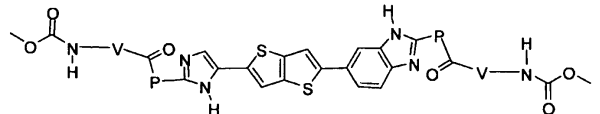
[1437] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r 이 2이고 W^2 가  인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1438] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은

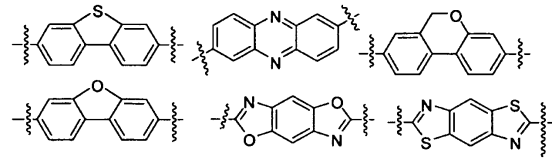
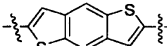
[1439]  인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1440] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r 이 4이고 W^4 가  인 화학식 Ia8의 화합물이다.

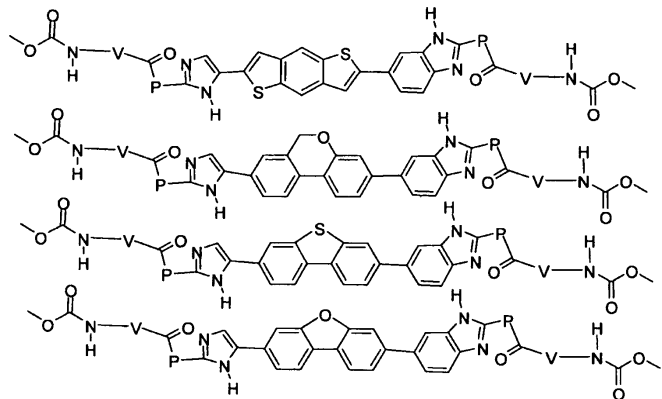
[1441] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은

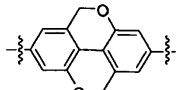
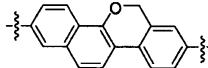
[1442]  인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1443] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r 이 8이고 W^8 이

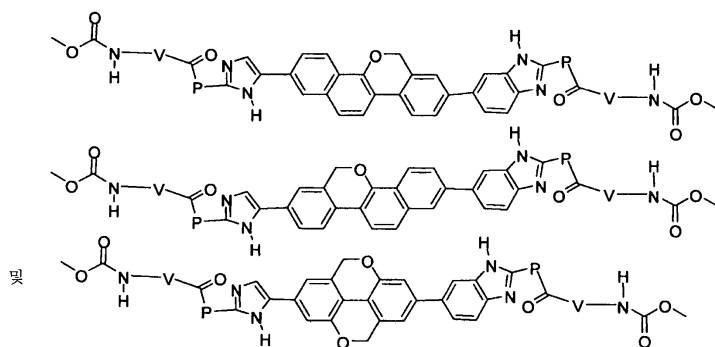
[1444]  또는  인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1445] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은

[1446]  및 로부터 선택된 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1447] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r 이 16이고 W^{16} 이  또는  인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1448] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은



[1449]

로부터 선택된 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1450]

본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r이 6 또는 8이고; t가 0 또는 10이고; u가 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v가 0이고; w가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x가 0이고; t1이 9이고; u1이 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v1이 0이고; w1이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x1이 0인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1451]

본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r이 6 또는 8이고; t가 0 또는 10이고; u가 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v가 0이고; w가 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x가 0이고; t1이 9이고; u1이 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v1이 0이고; w1이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x1이 0인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1452]

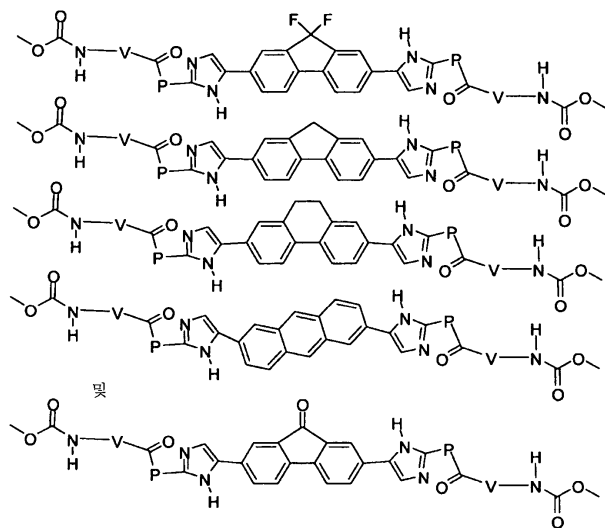
본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r이 6 또는 8이고; t가 0 또는 10이고; u가 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v가 0이고; w가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x가 0이고; t1이 9이고; u1이 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v1이 0이고; w1이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x1이 0인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1453]

본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r이 6 또는 8이고; t가 0 또는 10이고; u가 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v가 0이고; w가 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x가 0이고; t1이 9이고; u1이 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v1이 0이고; w1이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x1이 0인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1454]

본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은

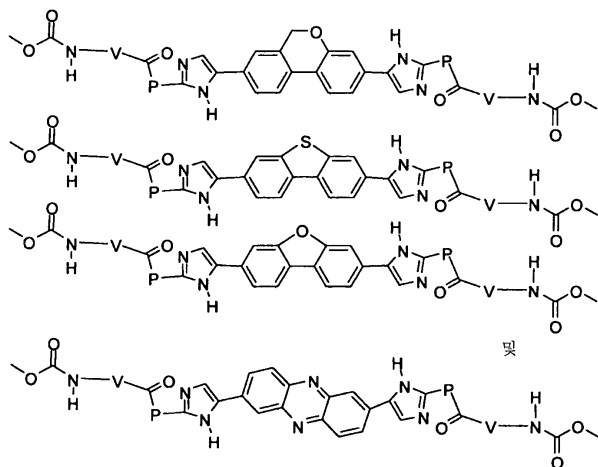


[1455]

로부터 선택된 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1456]

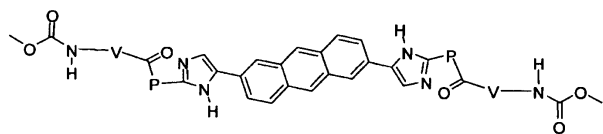
본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은



[1457]로부터 선택된 화학식 1a8의 화합물이다.

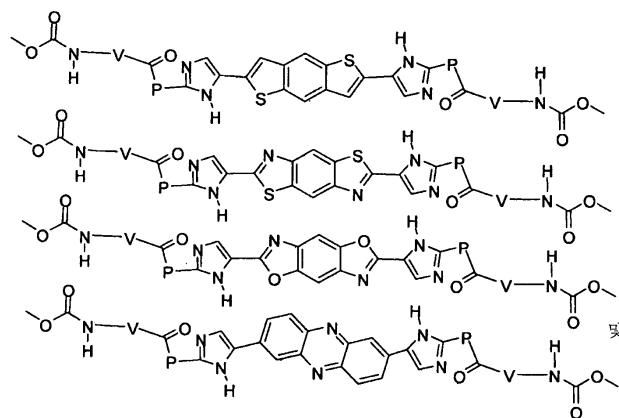
[1458] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 1a의 화합물은 r이 6 또는 8이고; t가 0 또는 10이고; u가 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v가 0이고; w가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x가 0이고; t1이 0 또는 10이고; u1이 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v1이 0이고; w1이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x1이 0인 화학식 1a8의 화합물이다.

[1459] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 1a의 화합물은 화학식



[1460]를 갖는 화학식 1a8의 화합물이다.

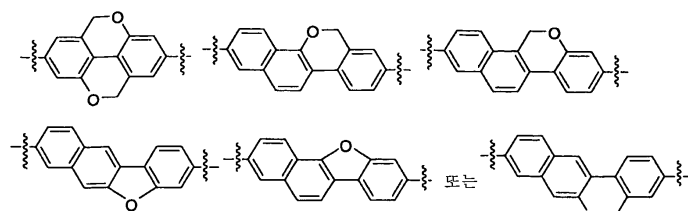
[1461] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 1a의 화합물은



[1462]로부터 선택된 화학식 1a8의 화합물이다.

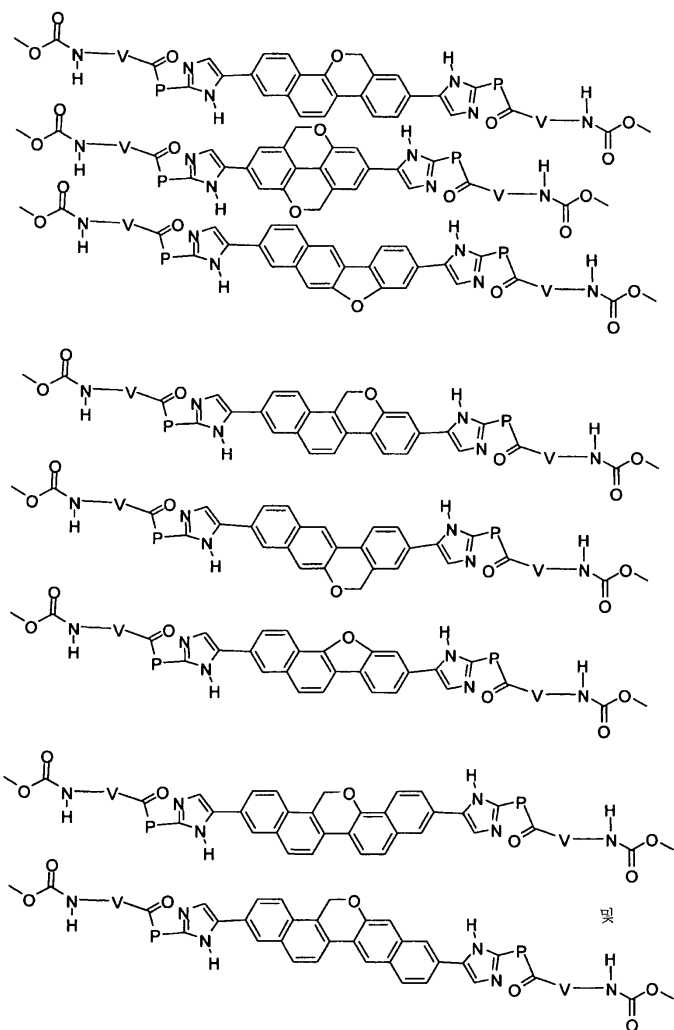
[1463] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 1a의 화합물은 r이 16 또는 18이고; t가 0 또는 10이고; u가 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v가 0이고; w가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x가 0이고; t1이 0 또는 10이고; u1이 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고; v1이 0이고; w1이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; x1이 0인 화학식 1a8의 화합물이다.

[1464] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 1a의 화합물은 r이 16이고 W¹⁶이



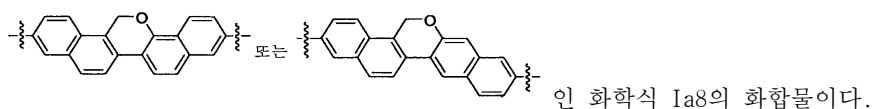
인 화학식 1a8의 화합물이다.

[1465] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 1a의 화합물은



[1466]로부터 선택된 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1467] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 r이 18이고 W¹⁸이



인 화학식 Ia8의 화합물이다.

[1468] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia17의 화합물이다.

[1469] <화학식 Ia17>

[1470] E⁰-V^w-Z⁰-P^u-M¹-W¹-M¹²-P^u-Z⁰-V^w-E⁰

[1471] 상기 식에서,

[1472] 각각의 u는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[1473] 각각의 w는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[1474] t는 0, 9, 10 또는 11이고;

[1475] W¹은 결함이고;

[1476] M¹²는 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 헥사시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3}으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1477] 각각의 R^{A1}은 시아노, 니트로, SO₂R⁴, -알킬SO₂R⁴, 할로알콕시, 시아노알킬, NR⁴SO₂R⁴, 시클로알킬, (할로)

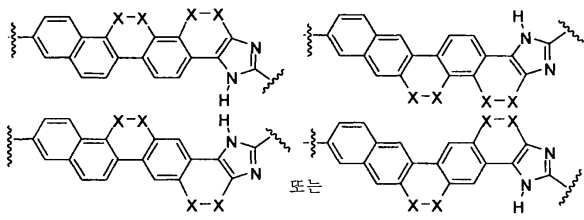
시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1478] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시아닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시아닐, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1479] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

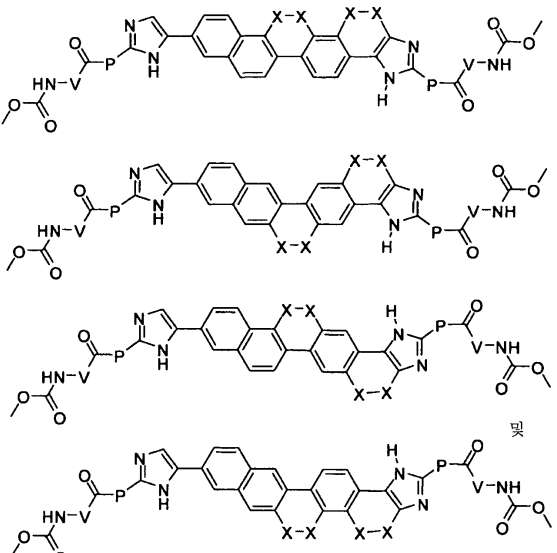
[1480] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

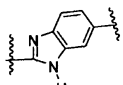
[1481] 한 실시양태에서 본 발명은 M^{12} 가

[1482]  이고, 여기서 X-X가 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택되는 것인 화학식 Ia17의 화합물을 제공한다.

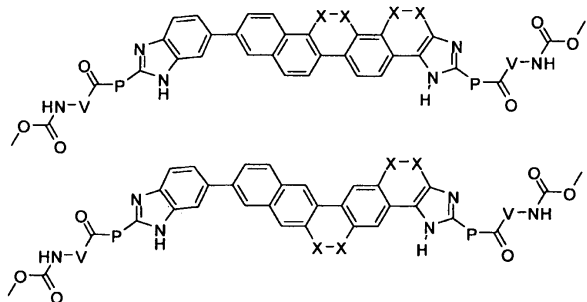
[1483] 한 실시양태에서 본 발명은 M^0 이  인 화학식 Ia17의 화합물을 제공한다.

[1484] 한 실시양태에서 본 발명은

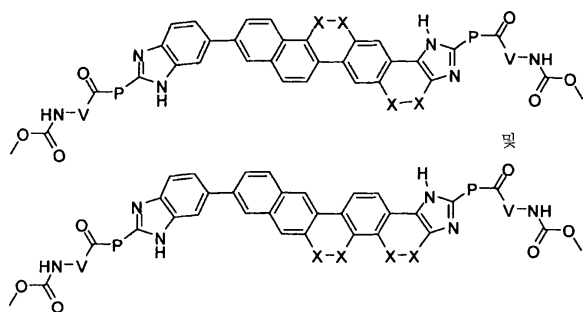
[1485]  로부터 선택된 화학식 Ia17의 화합물 (여기서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[1486] 한 실시양태에서 본 발명은 M^9 가  인 화학식 Ia17의 화합물을 제공한다.

[1487] 한 실시양태에서 본 발명은



[1488]

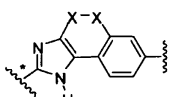


[1489]

로부터 선택된 화학식 Ia17의 화합물 (여기서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

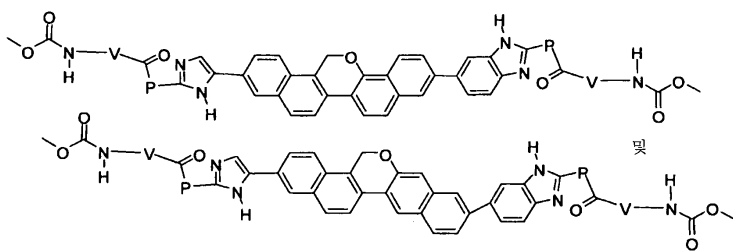
[1490]

한 실시양태에서 본 발명은 M¹¹이 이고, 여기서 X-X가 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택되고; *가 P에 대한 연결 부위를 표시하는 것인 화학식 Ia17의 화합물을 제공한다.



[1491]

본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은



[1492]

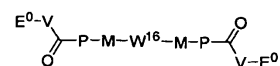
로부터 선택된다.

[1493]

한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ia18의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[1494]

<화학식 Ia18>



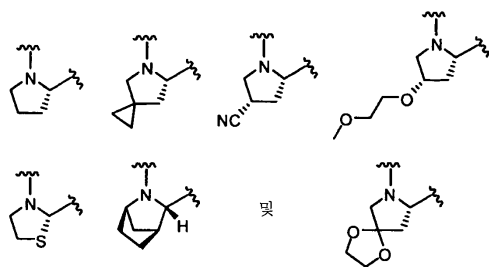
[1495]

상기 식에서,

[1496]

각각의 P는

[1497]



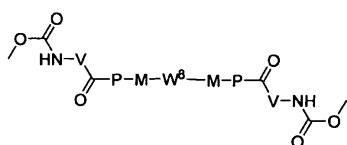
[1498]로부터 독립적으로 선택되고;

[1499] 각각의 M은 독립적으로 M^0 , M^9 또는 M^{10} 이고;

[1500] W^{16} 은 로부터 선택된다.

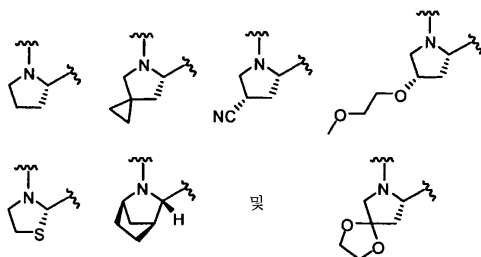
[1501] 한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ia19의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[1502] <화학식 Ia19>



[1503]

[1504] 상기 식에서,



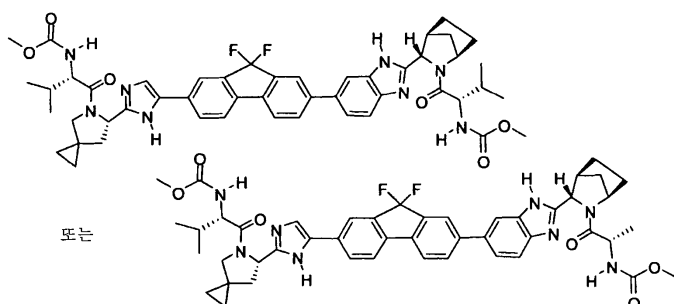
[1505] 각각의 P는 로부터 독립적으로 선택되고;

[1506] 각각의 M은 독립적으로 M^0 , M^9 또는 M^{10} 이고;

[1507] W^8 은 로부터 선택된다.

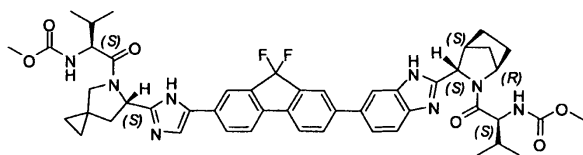
[1508] 한 실시양태에서 본 발명은 각각의 E⁰이 메톡시카르보닐아미노인 화학식 Ia18 또는 Ia19의 화합물을 제공한다

[1509] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은



[1510] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 다.

[1511] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은



- [1512] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.
- [1513] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 화학식 R⁹-Z-P-M-W-M-P-Z-R⁹의 화합물이다.
- [1514] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 화학식 R⁹-Z-P-M⁰-W⁶-M⁹-P-Z-R⁹의 화합물이다.
- [1515] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ia의 화합물은 화학식 R⁹-Z-P⁰-M⁰-W⁶-M⁹-P⁷-Z-R⁹의 화합물이다.
- [1516] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t, u, v, w 및 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1517] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 및 x 중 적어도 2개가 0 이외의 것인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1518] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 및 x 중 적어도 3개가 0 이외의 것인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1519] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 및 x 중 적어도 4개가 0 이외의 것인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1520] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 및 x 중 적어도 5개가 0 이외의 것인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1521] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 1개 이상의 t가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 및 11로부터 선택되는 것인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1522] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 및 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 (예를 들어, 1개의 w 및 2개의 u가 0이 아닐 수는 있으나, 2개의 u만 0이 아니고 나머지 r, t, v, w 및 x 값이 모두 0인 경우는 허용되지 않음) 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1523] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1524] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1525] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1526] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1527] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 4개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1528] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t, u, v, w 또는 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1529] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, u, v, w 또는 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1530] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r이 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11이고 1개 이상의 t가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1531] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1532] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, 및 1개 이상의 t 및 1개 이상의 u가 모두 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1533] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, w 및 t 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1534] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.

- [1535] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r , u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 g 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1536] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 적어도 r , 및 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1537] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 및 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 g 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1538] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 및/또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1539] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 및/또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1540] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u 가 0이 아니고 1개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1541] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개 이상의 u 가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1542] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1543] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1544] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1545] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 t 모두가 9이고 r 이 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1546] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r 이 1, 13 또는 14이고; 1개의 t 가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고; 다른 t 가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 또는 11인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1547] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개의 t 가 0이고; 다른 t 가 11이고; r 이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1548] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r 이 13이고; 1개의 t 가 0이고; 다른 t 가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1549] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r 이 13이고; 1개의 t 가 11이고; 다른 t 가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1550] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 t 모두가 11이고; W 가 결합이 아니거나, 또는 r 이 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1551] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W 가 결합인 경우 또는 W^1 이 부재하는 경우에 1개의 t 가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고 다른 t 가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1552] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 W 가 W^r 이고 r 이 6 또는 8인 경우에 1개 이상의 t 가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1553] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 t 모두가 0인 경우에 r 이 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1554] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t , u , v , w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1555] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1556] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r , t , u , w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.

- [1557] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1558] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1559] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 1개 이상의 t가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11로부터 선택되는 것인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1560] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1561] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1562] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1563] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1564] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t, u, v, w 또는 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1565] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, u, v, w 또는 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1566] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r이 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11이고 1개 이상의 t가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1567] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1568] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, 및 1개 이상의 t, 및 1개 이상의 u가 모두 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1569] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, w 및 t 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1570] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1571] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 r, u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1572] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 적어도 r 및 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1573] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1574] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 및 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1575] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1576] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1577] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1578] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1579] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1580] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1581] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.
- [1582] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 w 모두가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.

- [1583] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ia35의 화합물을 제공한다.
- [1584] <화학식 Ia35>
- [1585] $E^x \cdot V^w \cdot Z^v \cdot P^u \cdot M^0 \cdot W^r \cdot M^0 \cdot P^u \cdot Z^v \cdot V^w \cdot E^x$
- [1586] 상기 식에서, r은 1, 13 또는 14이다.
- [1587] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ia의 화합물이 제공된다.
- [1588] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니다.
- [1589] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니다.
- [1590] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니다.
- [1591] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 2개 이상의 u, v, w 또는 x가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1592] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1593] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아니다.
- [1594] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1595] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 및 x의 합이 0이 아니다.
- [1596] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아니다.
- [1597] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아니다.
- [1598] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1599] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1600] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 u가 0이 아니다.
- [1601] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 u 모두가 0이 아니다.
- [1602] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1603] 화학식 Ia35의 화합물에 대한 본 발명의 I 또 다른 구체적 실시양태에서 두 w 모두가 0이 아니다.
- [1604] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ia36의 화합물을 제공한다.
- [1605] <화학식 Ia36>
- [1606] $E^x \cdot V^w \cdot Z^v \cdot P^u \cdot M^0 \cdot W^{13} \cdot M^{11} \cdot P^u \cdot Z^v \cdot V^w \cdot E^x$
- [1607] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아니다.
- [1608] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니다.
- [1609] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아

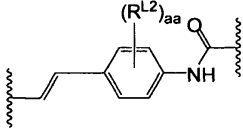
니다.

- [1610] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니다.
- [1611] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 2개 이상의 u, v, w 또는 x가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1612] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1613] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아니다.
- [1614] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1615] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 및 x의 합이 0이 아니다.
- [1616] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아니다.
- [1617] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아니다.
- [1618] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1619] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1620] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 u가 0이 아니다.
- [1621] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 u 모두가 0이 아니다.
- [1622] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1623] 화학식 Ia36의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 w 모두가 0이 아니다.
- [1624] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ia37의 화합물을 제공한다.
- [1625] <화학식 Ia37>
- [1626]
$$E^x-V^w-Z^v-P^u-M^{II}-M^{II}-P^u-Z^v-V^w-E^x$$
- [1627] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아니다.
- [1628] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니다.
- [1629] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니다.
- [1630] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니다.
- [1631] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 2개 이상의 u, v, w 또는 x가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1632] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1633] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아니다.
- [1634] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아

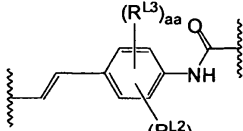
니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.

- [1635] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 및 x의 합이 0이 아니다.
- [1636] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아니다.
- [1637] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아니다.
- [1638] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1639] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1640] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 u가 0이 아니다.
- [1641] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 u 모두가 0이 아니다.
- [1642] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1643] 화학식 Ia37의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 w 모두가 0이 아니다.
- [1644] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ia38의 화합물을 제공한다.
- [1645] <화학식 Ia38>
- [1646]
$$E^x \cdot V^w \cdot Z^v \cdot P^u \cdot M^0 \cdot W^r \cdot M^0 \cdot P^u \cdot Z^v \cdot V^w \cdot E^x$$
- [1647] 상기 식에서, r은 6 또는 8이다.
- [1648] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아니다.
- [1649] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니다.
- [1650] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니다.
- [1651] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니다.
- [1652] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 2개 이상의 u, v, w 또는 x가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1653] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1654] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아니다.
- [1655] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아니다.
- [1656] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u, v, w 및 x의 합이 0이 아니다.
- [1657] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아니다.
- [1658] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아니다.
- [1659] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1660] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아니다.

- [1661] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 u가 0이 아니다.
- [1662] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 u 모두가 0이 아니다.
- [1663] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 w가 0이 아니다.
- [1664] 화학식 Ia38의 화합물에 대한 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 두 w 모두가 0이 아니다.
- [1665] 화학식 Ib의 화합물
- [1666] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.
- [1667] <화학식 Ib>
- [1668] **E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E**
- [1669] 상기 식에서,
- [1670] L은 $-L^n$ 이고;
- [1671] 각각의 A는 $-A^s$ 로부터 선택되고;
- [1672] 각각의 M은 $-M^t$ 로부터 선택되고;
- [1673] 각각의 P는 $-P^u$ 로부터 선택되고;
- [1674] 각각의 Z는 $-Z^v$ 로부터 선택되고;
- [1675] 각각의 V는 $-V^w$ 로부터 선택되고;
- [1676] 각각의 E는 $-E^x$ 로부터 선택되고;
- [1677] 각각의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 또는 10이고;
- [1678] 각각의 s는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 21이고;
- [1679] 각각의 t는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고;
- [1680] 각각의 u는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13 또는 14이고;
- [1681] 각각의 v는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [1682] 각각의 w는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21이고;
- [1683] 각각의 x는 0 또는 1이고; 여기서
- [1684] n, s, t, u, v, w 및 x의 합은 0이 아니고;

- [1685] 각각의 L^0 은 독립적으로  이고; 여기서

- [1686] 각각의 R^{L2} 는 수소, 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1687] 각각의 aa는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

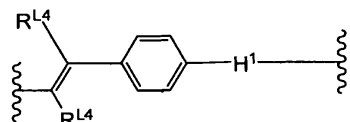
- [1688] 각각의 L^1 은 독립적으로  이고; 여기서

[1689] 각각의 R^{L2} 는 수소, 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1690] 각각의 R^{L3} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1691] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1692] 각각의 bb는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 각각의 aa는 1, 2, 3 또는 4이고; bb 및 aa의 합은 1, 2, 3 또는 4이고;



[1693] 각각의 L^2 는 독립적으로 이고; 여기서

[1694] L^2 에 나타낸 페닐 고리는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1695] 각각의 R^{L4} 는 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[1696] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1697] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1698] 각각의 H^1 은 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 고리이고;

[1699] 각각의 L^3 은 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1700] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1701] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1702] 각각의 L^4 는 독립적으로 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1703] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1704] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1705] 각각의 L^5 는 독립적으로 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 -CR=CR-융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

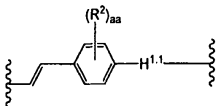
[1706] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1707] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1708] 각각의 L^6 은 독립적으로 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 -CR=CR-융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1709] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1710] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1711] 각각의 L^7 은 독립적으로  이고; 여기서

[1712] 각각의 $H^{1.1}$ 은 독립적으로 1개 이상의 R^2 로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[1713] 각각의 R^2 는 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-N(R^{L7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 및 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[1714] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[1715] 각각의 aa는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

[1716] 각각의 L^9 는 독립적으로 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-테트라시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[1717] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[1718] R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1719] 각각의 L^{10} 은 독립적으로 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-펜타시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

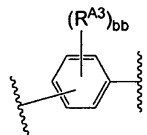
[1720] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[1721] R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1722] 각각의 L^{11} 은 독립적으로 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 6원-고리 융합된 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[1723] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[1724] R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

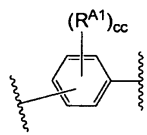


[1725] 각각의 A^0 은 독립적으로 이고; 여기서

[1726] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1727] bb는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이거나; 또는

[1728] 각각의 A^0 은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 고리는 1, 2, 3 또는 4개의 R^{A3} 기로 임의로 치환되고;

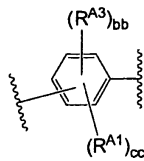


[1729] 각각의 A^1 은 독립적으로 이고; 여기서

[1730] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1731] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1732] 각각의 cc는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;



[1733] 각각의 A^2 는 독립적으로

[1734] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1735] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1736] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1737] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1738] 각각의 bb는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 각각의 cc는 1, 2, 3 또는 4이고; bb 및 cc의 합은 1, 2, 3 또는 4이고;

[1739] 각각의 A^3 은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 고리는 1개 이상의 R^{A1} 기로 치환되고, 상기 고리는 1개 이상의 R^{A3} 기로 임의로 치환되고;

[1740] 각각의 A^4 는 독립적으로 이고; 여기서

[1741] 각각의 H^5 는 독립적으로 페닐 고리 또는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^5 는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고; 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, $NRC(=O)NR$, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1742] 각각의 A^5 는 독립적으로 이고; 여기서

[1743] 각각의 H^6 은 독립적으로 페닐 고리 또는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^6 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고; 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, $NRC(=O)NR$, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고; 단, 1개 이상의 X^A 가 존재하며 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

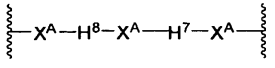
[1744] 각각의 A^6 은 독립적으로 이고; 여기서

[1745] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고; 단, 1개 이상의 X^A 가 존재하며 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1746] 각각의 A^7 은 독립적으로 이고; 여기서

[1747] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

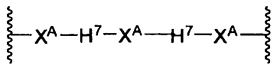
[1748] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고; 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1749] 각각의 A^8 은 독립적으로  이고; 여기서

[1750] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

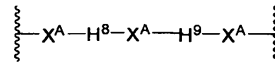
[1751] 각각의 H^8 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1752] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1753] 각각의 A^9 은 독립적으로  이고; 여기서

[1754] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

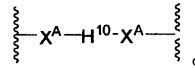
[1755] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1756] 각각의 A^{10} 은 독립적으로  이고; 여기서

[1757] 각각의 H^8 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1758] 각각의 H^9 은 독립적으로 6원 헤테로방향족 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1759] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1760] 각각의 A^{11} 은 독립적으로  이고; 여기서

[1761] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1762] 각각의 H^{10} 은 독립적으로 아릴에 임의로 융합된 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 H^{10} 은 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, -NR^aR^b, (NR^aR^b)알킬, 및 (NR^aR^b)카르보닐, 시아노, 니트로, SOR⁴, SO₂R⁴, -알킬SO₂R⁴, 할로알콕시, 시아노알킬, NR⁴SO₂R⁴, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬 및 (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각

의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1763] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1764] 각각의 A^{12} 는 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{11}-X^A\text{---} \\ | \quad | \end{array}$ 이고; 여기서

[1765] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1766] 각각의 H^{11} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 함유하며 아릴에 임의로 융합된 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 H^{11} 은 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬 및 (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1767] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1768] 각각의 A^{13} 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{12}-X^A\text{---} \\ | \quad | \end{array}$ 이고; 여기서

[1769] 각각의 H^{12} 는 독립적으로 융합된 방향족 비시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^1 및 R^3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1770] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1771] 각각의 A^{14} 는 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{13}-X^A\text{---} \\ | \quad | \end{array}$ 이고; 여기서

[1772] 각각의 H^{13} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 방향족 비시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1773] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1774] 각각의 A^{15} 는 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{14}-X^A\text{---} \\ | \quad | \end{array}$ 이고; 여기서

[1775] 각각의 H^{14} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

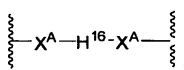
[1776] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1777] 각각의 A^{16} 은 독립적으로 $\begin{array}{c} \text{---}X^A-H^{15}-X^A\text{---} \\ | \quad | \end{array}$ 이고; 여기서

[1778] 각각의 H^{15} 는 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환

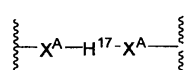
되고;

- [1779] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [1780] 각각의 A^{17} 은 독립적으로  이고; 여기서

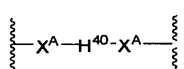
- [1781] 각각의 H^{16} 은 독립적으로 융합된 비시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

- [1782] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [1783] 각각의 A^{18} 은 독립적으로  이고; 여기서

- [1784] 각각의 H^{17} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 비시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

- [1785] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [1786] 각각의 A^{21} 은 독립적으로  이고; 여기서

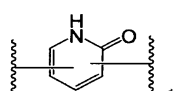
- [1787] 각각의 H^{40} 은 독립적으로 안티-방향족 모노시클릭 또는 융합된 카르보시클릭 고리계이고, 상기 카르보시클릭 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

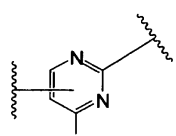
- [1788] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

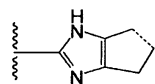
- [1789] 각각의 M^0 은 독립적으로 1개 이상의 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 할로알킬, (NR^aR^b)카르보닐 및 트리알킬실릴알콕시알킬로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 기이고;

- [1790] 각각의 M^1 은 -C(=O)NH-, -C(=O)NH-C(R^M)₂-, -NHC(=O)-, -C(R^M)₂NHC(=O)-, -NHC(=O)NR^M-, -NHC(=O)O-로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^M은 H 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [1791] 각각의 M^2 은 독립적으로 6원 헤테로방향족 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

- [1792] 각각의 M^3 은 독립적으로  이고;

- [1793] 각각의 M^4 는 독립적으로  이고;



[1794] 각각의 M^5 은 독립적으로 이고; 여기서

[1795] --- 으로 표시된 결합은 P에 대해 정의된 고리에 융합되고;

[1796] 각각의 M^6 은 독립적으로 5 내지 15개의 원자를 포함하는 비시클릭 가교된 고리계이고, 여기서 원자 중 적어도 1개는 헤테로원자이고;

[1797] 각각의 M^7 은 독립적으로 피리드-디-일이고;

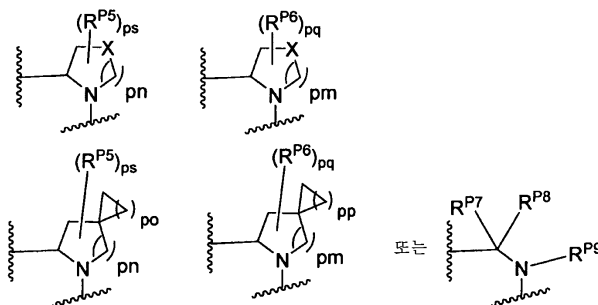
[1798] 각각의 M^8 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하고 1 또는 2개의 옥소로 임의로 치환된 부분 포화 또는 포화 5원 고리이고;

[1799] 각각의 M^9 은 독립적으로 1개 이상의 R^{P11} 로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[1800] 각각의 M^{10} 은 독립적으로 5원 헤테로아릴 기이고;

[1801] 각각의 M^{11} 은 독립적으로 1개 이상의 옥소, 할로, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 또는 $-S(=O)_2NR^{M7}$ 로 임의로 치환된 융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[1802] 각각의 R^{M7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;



[1803] 각각의 P^0 은 독립적으로 이고; 여기서

[1804] X는 O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

[1805] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1806] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이거나; 또는 R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

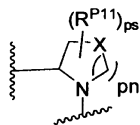
[1807] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1808] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[1809] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[1810] R^{P7} 및 R^{P8} 은 각각 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알킬, 할로알킬 및 $(NR^{Pa}R^{Pb})$ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{P7} 및 R^{P8} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 NR^{Pz} , 0 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원 포화 고리를 형성하고; 여기서 R^{Pz} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[1811] R^{P9} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;



[1812] 각각의 P^1 은 독립적으로 이고; 여기서

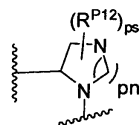
[1813] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

[1814] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1815] 1개 이상의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로아릴술포닐, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 나머지 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1816] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[1817] pn은 0, 1 또는 2이고;



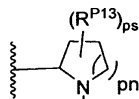
[1818] 각각의 P^2 은 독립적으로 이고; 여기서

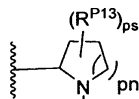
[1819] 각각의 R^{P12} 는 R^{P5} , R^{P11} , $-C(=O)OR^h$, 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테

테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1820] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[1821] pn은 0, 1 또는 2이고;



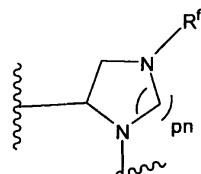
[1822] 각각의 P^3 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

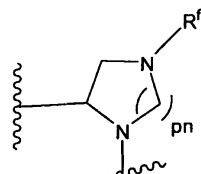
[1823] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[1824] 각각의 R^{P13} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1825] ps는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1826] pn은 0, 1 또는 2이고;

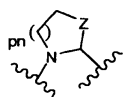


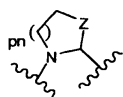
[1827] 각각의 P^4 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[1828] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P14} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P14} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1829] pn은 0, 1 또는 2이고;

[1830] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



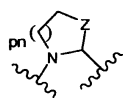
[1831] 각각의 P^5 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

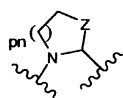
[1832] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P15} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P15} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[1833] pn은 0, 1 또는 2이고;

[1834] Z는 O, S, S(=O), S(=O)₂ 또는 NR^f 이고;

[1835] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[1836] 각각의 P^6 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

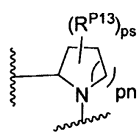
[1837] 고리는 1개 이상의 옥소로 치환되고, 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P16} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

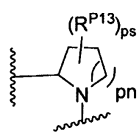
[1838] Z는 O, S, S(=O), S(=O)₂ 또는 NR^f 이고;

[1839] pn은 0, 1 또는 2이고;

[1840] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

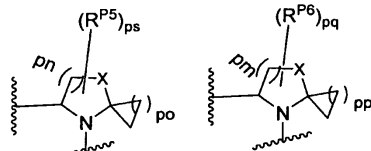
[1841] 각각의 P^7 은 1개의 N-연결 및 1개의 C-연결을 통해 화학식 I의 화합물의 나머지에 부착되어 있는 가교된 5 내지 15원 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 고리는 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;



[1842] 각각의 P^8 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[1843] ps는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1844] 각각의 R^{P13} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 하나 이상의 경우에서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



[1845] 각각의 P^{10} 은 독립적으로 이고; 여기서

[1846] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

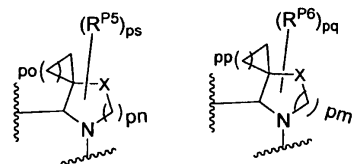
[1847] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1848] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1849] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1850] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[1851] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[1852] 각각의 P^{11} 은 독립적으로 이고; 여기서

[1853] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

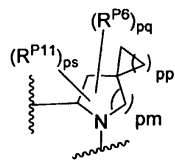
[1854] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1855] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1856] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1857] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[1858] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[1859] 각각의 P^{12} 는 독립적으로 이고; 여기서

[1860] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

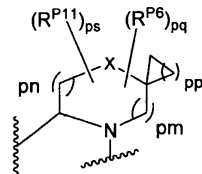
[1861] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1862] pm 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[1863] pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[1864] ps 는 1, 2, 3 또는 4이고;

[1865] R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, (NR^{hh}) 알킬, (NR^{hh}) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^h) 술포닐, 헤테로아릴술포닐, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 나머지 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[1866] 각각의 P^{13} 은 독립적으로 이고; 여기서

[1867] X 는 0, S, S(O), SO_2 또는 NR^h 로부터 선택되고;

[1868] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

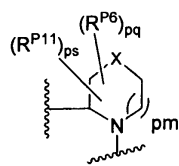
[1869] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1870] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이지만, pn 및 pm 의 합은 0보다 크고;

[1871] pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[1872] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[1873] 각각의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, (NR^hR^h) 술폰닐, 헤테로시클릴술폰닐, 헤테로아릴술폰닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^hR^h$, (NR^hR^h) 알킬, (NR^hR^h) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰닐알킬, (NR^hR^h) 술폰닐, 헤테로아릴술폰닐, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5} , 시아노, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, (NR^hR^h) 술폰닐, 헤테로시클릴술폰닐, 헤테로아릴술폰닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[1874] 각각의 P^{14} 는 독립적으로  이고; 여기서

[1875] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[1876] X 는 NR^f 의 고;

[1877] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1878] 각각의 R^{Pb}은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa}R^{Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[1879] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1880] pm은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[1881] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

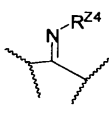
[1882] R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알킬닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1883] 각각의 $-Z^0$ -는 $-C(=O)-$ 또는 $-C(=S)-$ 이고;

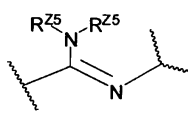
[1884] 각각의 $-Z^1$ -은 독립적으로 결합 또는 $-C(R^{Z1})_2-$ 이고; 여기서 각각의 R^{Z1} 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

[1885] 각각의 $-Z^2$ -는 독립적으로 포화 또는 부분 불포화 (C_3-C_8)시클로알킬이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1886] 각각의 $-Z^3$ -은 독립적으로 포화, 부분 불포화 또는 방향족 4 내지 8원 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1887] 각각의 $-Z^4$ -는 독립적으로  이고; 여기서

[1888] 각각의 R^{Z4} 는 독립적으로 H, 알킬, 시아노, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1889] 각각의 $-Z^5$ -는 독립적으로  이고; 여기서

[1890] 각각의 R^{Z5} 는 독립적으로 H, 알킬, 시아노, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R^{Z5} 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 1개 이상의 옥소로, 그리고 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 4 내지 8원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[1891] 각각의 $-Z^6$ -은 독립적으로 $-C(R^{Z1})-$ 이고 P에 이중-결합되고; 여기서 R^{Z1} 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

[1892] 각각의 E^0 은 독립적으로 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ 이고, 여기서

[1893] R^{Ec} 및 R^{Ed} 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^fR^f) 알킬, (NR^fR^f) 알킬카르보닐, (NR^fR^f) 카르보닐, (NR^fR^f) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^fR^f$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

- [1894] 각각의 E^1 은 독립적으로 $-OC(=O)NR^E R^F$ 이고, 여기서 각각의 R^E 및 R^F 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, $(NR^E R^F)$ 알킬, $(NR^E R^F)$ 알킬카르보닐, $(NR^E R^F)$ 카르보닐, $(NR^E R^F)$ 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^E R^F$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는 R^E 및 R^F 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;
- [1895] 각각의 V^0 은 독립적으로 H, 알킬, 아릴알킬, 알케닐, CO, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술포닐알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, NRRCO알킬이고;
- [1896] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;
- [1897] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [1898] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분; 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [1899] 각각의 V^1 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시아노알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1900] 각각의 V^2 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1901] 각각의 V^3 은 독립적으로, 1개 이상의 옥소로 치환되고 시클로알킬, 할로, 아릴, 알케닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬이고;

- [1902] 각각의 V^4 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^aR^bC(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알콕시알킬이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1903] 각각의 V^5 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬술폰닐알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1904] 각각의 V^6 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴술폰닐알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1905] 각각의 V^7 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로술폰닐알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1906] 각각의 V^8 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 스피로시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1907] 각각의 V^9 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 스피로시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1908] 각각의 V^{10} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1909] 각각의 V^{11} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1910] 각각의 V^{12} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 가교된-비시클릭시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1911] 각각의 V^{13} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 가교된-비시클릭-시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1912] 각각의 V^{14} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [1913] 각각의 V^{15} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시

및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1914] 각각의 V^{16} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1915] 각각의 V^{17} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시클로알킬알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1916] 각각의 V^{18} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

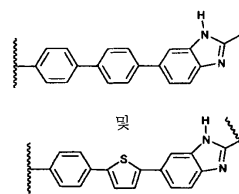
[1917] 각각의 V^{19} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1918] 각각의 V^{20} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

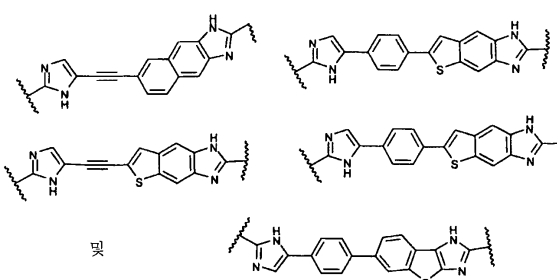
[1919] 각각의 V^{21} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴알킬알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[1920] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 L 이 L^3 이다.

[1921] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 L 이 벤즈이미다졸릴이다.

[1922] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-\text{A}-\text{L}-$ 이 로부터 선택된다.

[1923] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-\text{M}-\text{A}-\text{L}-$ 이 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된

[1924] 로부터 선택된다.

[1925] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib1의 화합물이다.

[1926] <화학식 Ib1>

[1927] $E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{15}-L-P-Z^0-V^0-E^0$

[1928] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib2의 화합물이다.

[1929] <화학식 Ib2>

[1930] $E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{15}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0$

[1931] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib3의 화합물이다.

[1932] <화학식 Ib3>

[1933] $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{15}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0$

[1934] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib4의 화합물이다.

[1935] <화학식 Ib4>

[1936] $E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{16}-L-P-Z^0-V^0-E^0$

[1937] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib5의 화합물이다.

[1938] <화학식 Ib5>

[1939] $E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0$

[1940] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib6의 화합물이다.

[1941] <화학식 Ib6>

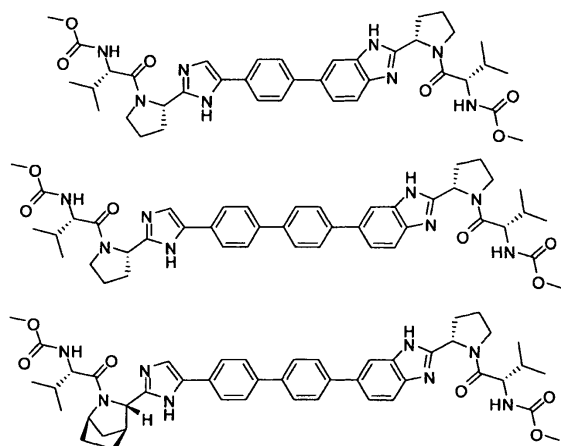
[1942] $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0$

[1943] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib7의 화합물이다.

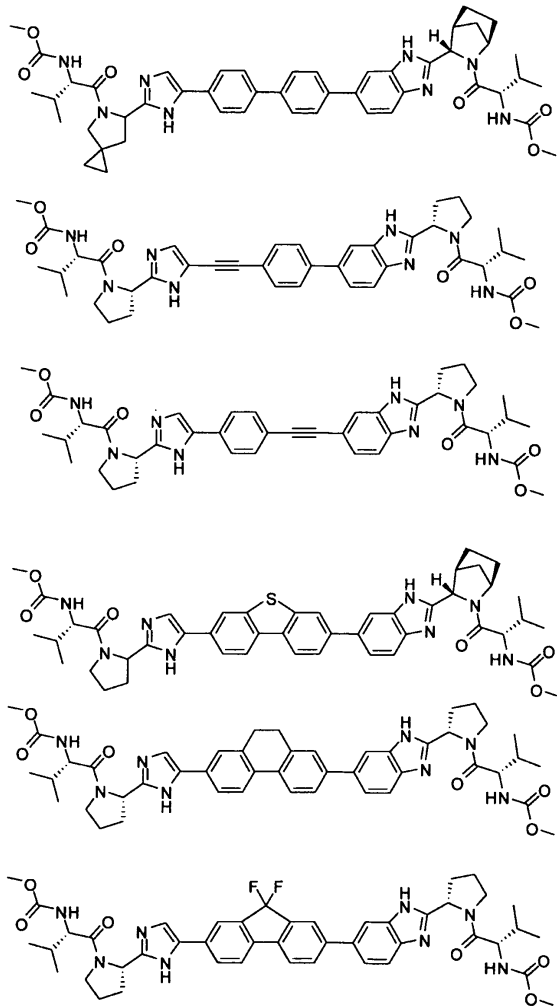
[1944] <화학식 Ib7>

[1945] $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0$

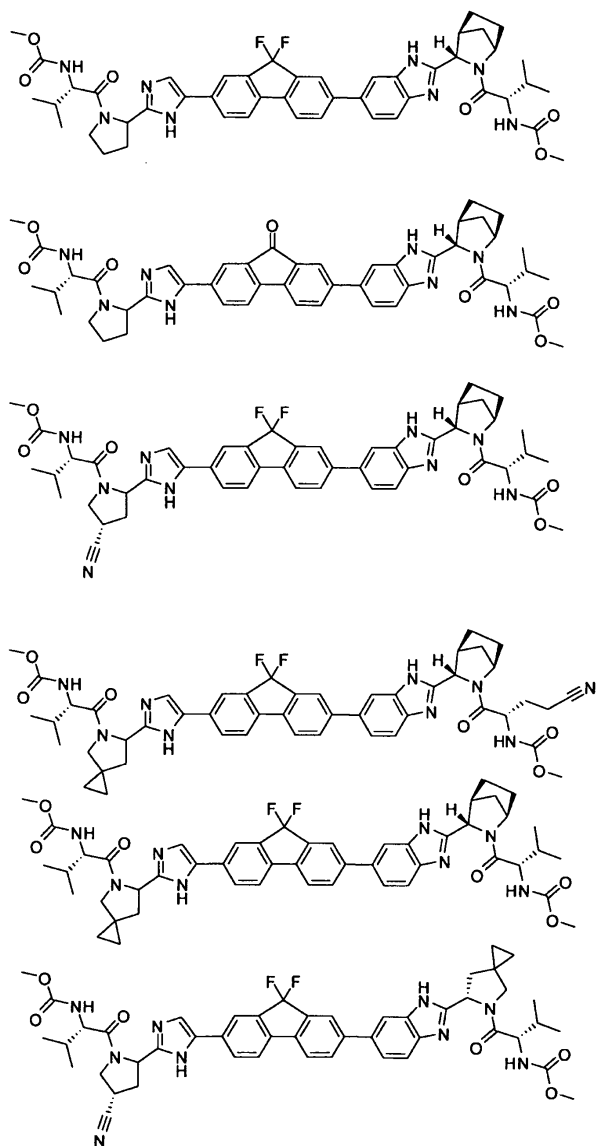
[1946] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은



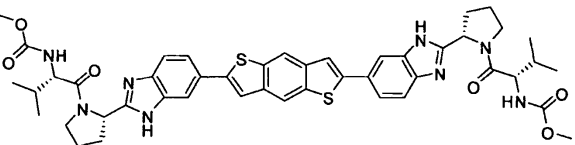
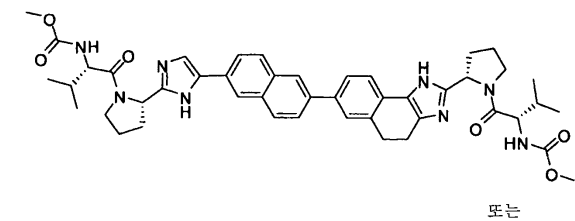
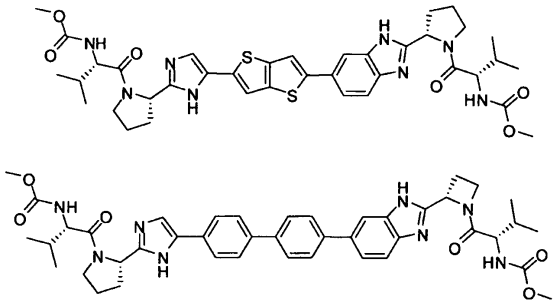
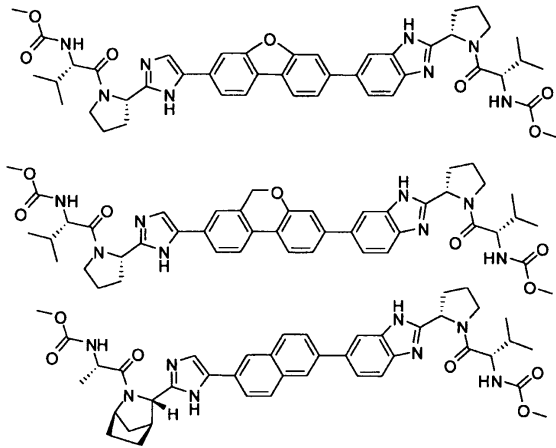
[1947]



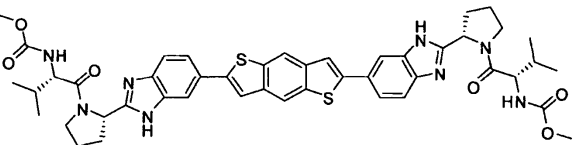
[1948]



[1949]



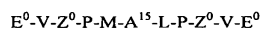
또는



, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

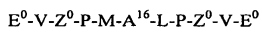
본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib60의 화합물이다.

<화학식 Ib60>



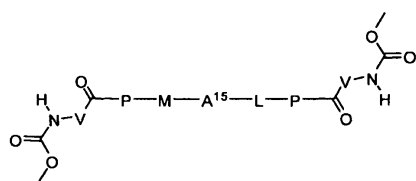
본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib61의 화합물이다.

<화학식 Ib61>



또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib35의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[1959] <화학식 Ib35>



[1960]

[1961] 상기 식에서,

[1962] V는 알킬이고;

[1963] L은 벤즈이미다졸릴이고;

[1964] M은 5원 헤테로아릴 고리이고;

[1965] A^{15} 는 $\text{---}X^A\text{---}H^{14}\text{---}X^A\text{---}$ 이고;

[1966] 각각의 H^{14} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

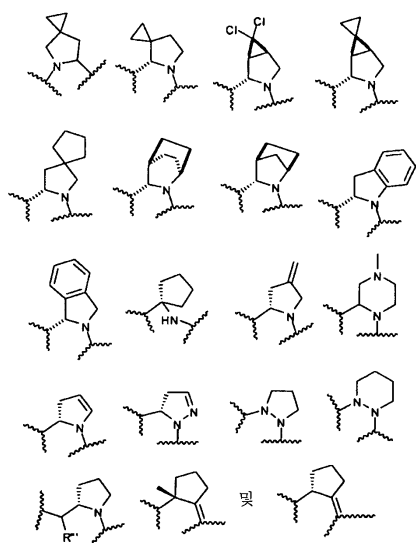
[1967] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1968] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SOR⁴, SO₂R⁴, -알킬SO₂R⁴, 할로알콕시, 시아노알킬, NR⁴SO₂R⁴, 시클로알킬, (할로) 시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[1969] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, -NR^aR^b, (NR^aR^b)알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1970] 각각의 R⁴는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1971] 각각의 P는

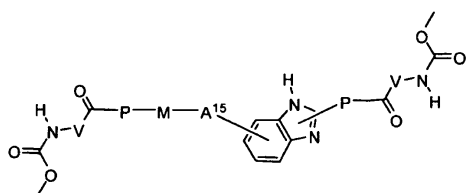


[1972]로부터 독립적으로 선택된다.

[1973] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib36의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구

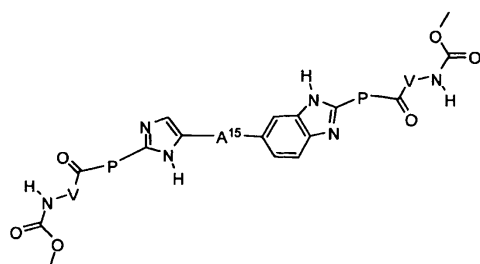
약물을 제공한다.

[1974] <화학식 Ib36>

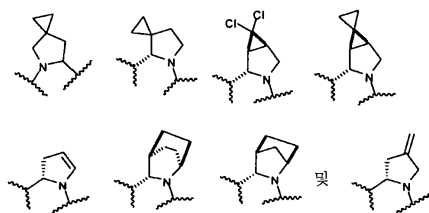


[1976] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib37의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구 약물을 제공한다.

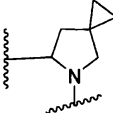
[1977] <화학식 Ib37>



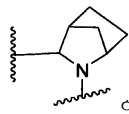
[1979] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가



[1980]로부터 선택되는 것인 화학식 Ib35, Ib36 또는 Ib37화합물을 제공한다.

[1981] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 인 화학식 Ib35, Ib36 또는 Ib37의 화합물을 제공한다.

[1982] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은

[1983] P가 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 이고;

[1984] 각각의 R^{P6} 이 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬이 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리가 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; R^{Pa} 및 R^{Pb} 가 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이거나; 또는 R^{Pa} 및 R^{Pb} 가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

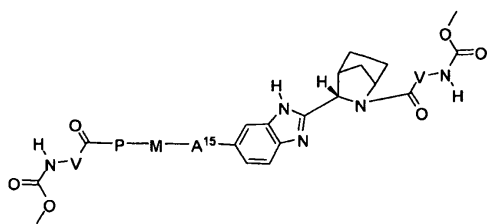
[1985] 각각의 R^{P11} 이 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 가 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐,

알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기가 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 R^{hh} 가 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰닐알킬, (NR^hR^h) 술폰닐, 헤테로아릴술폰닐 및 $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 인

[1986] 화학식 Ib35, Ib36 또는 Ib37의 화합물을 제공한다.

[1987] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib38의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

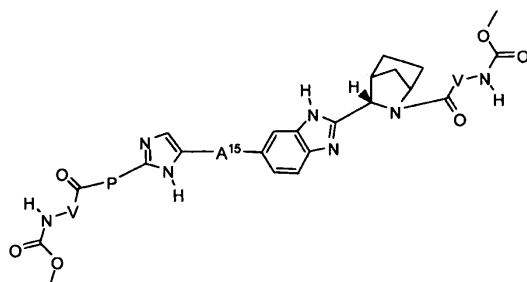
[1988] <화학식 Ib38>



[1989]

[1990] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib39의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

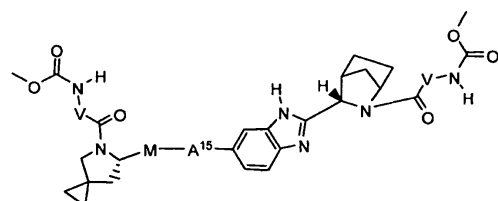
[1991] <화학식 Ib39>



[1992]

[1993] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib40의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

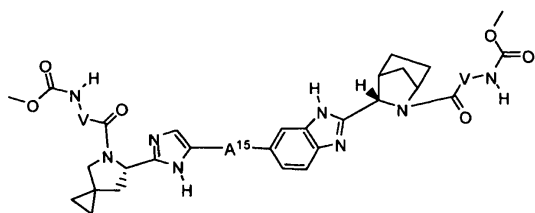
[1994] <화학식 Ib40>



[1995]

[1996] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib41의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

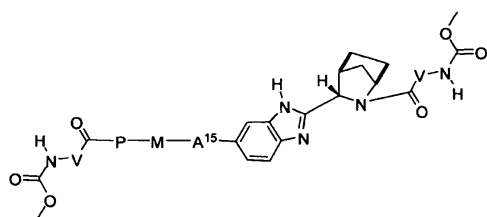
[1997] <화학식 Ib41>



[1998]

[1999] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib42의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구 약물을 제공한다.

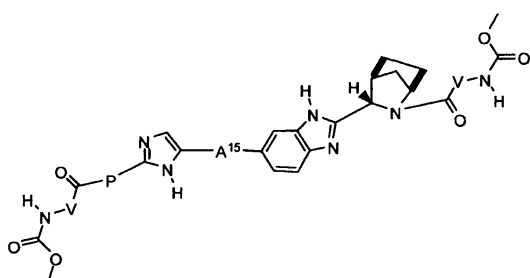
[2000] <화학식 Ib42>



[2001]

[2002] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib43의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구 약물을 제공한다.

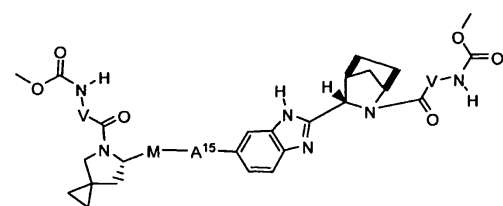
[2003] <화학식 Ib43>



[2004]

[2005] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib44의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구 약물을 제공한다.

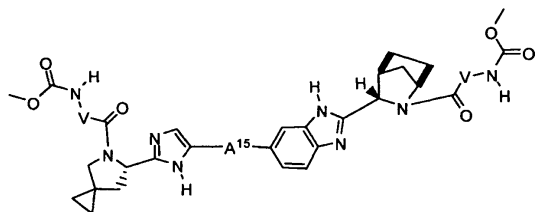
[2006] <화학식 Ib44>



[2007]

[2008] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib45의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구 약물을 제공한다.

[2009] <화학식 Ib45>



[2010]

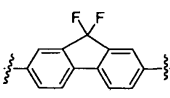
[2011] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 부제가 허용되는 각각의 X^A 가 부제하는 것인 화학식 Ib35, Ib36, Ib37, Ib38, Ib39, Ib40, Ib41, Ib42, Ib43, Ib44 또는 Ib45의 화합물을 제공한다.

[2012] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 A^{15} 가

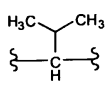
[2013]

로부터 선택되는 것인 화학식 Ib35, Ib36, Ib37, Ib38, Ib39, Ib40, Ib41, Ib42, Ib43, Ib44 또는 Ib45의 화합물을 제공한다.

[2014]

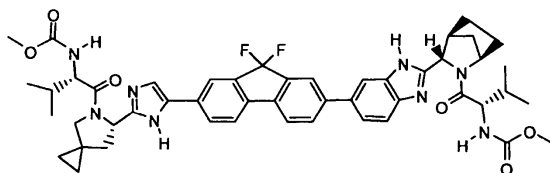
또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 A^{15} 가 로부터 선택되는 것인 화학식 Ib35, Ib36, Ib37, Ib38, Ib39, Ib40, Ib41, Ib42, Ib43, Ib44 또는 Ib45의 화합물을 제공한다.

[2015]

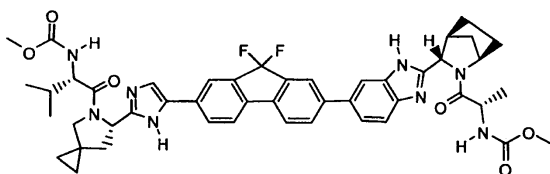
또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 V가 인 화학식 Ib35, Ib36, Ib37, Ib38, Ib39, Ib40, Ib41, Ib42, Ib43, Ib44 또는 Ib45의 화합물을 제공한다.

[2016]

또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은



또는



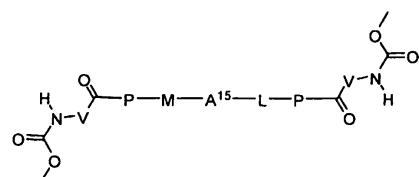
[2017]

인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

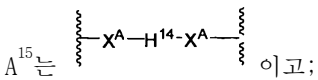
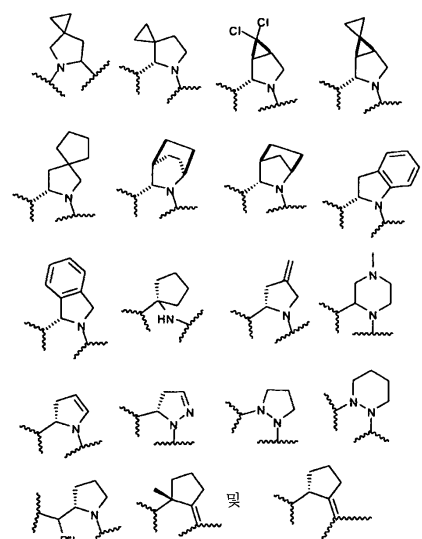
[2018]

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib8의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

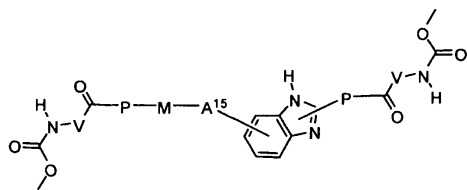
[2019] <화학식 Ib8>



[2020]

- [2021] 상기 식에서,
- [2022] V는 알킬이고;
- [2023] L은 벤즈이미다졸릴이고;
- [2024] M은 5원 헤테로아릴 고리이고;
- [2025] A^{15} 는  이고;
- [2026] 각각의 H^{14} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [2027] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고, 각각의 R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2028] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SO₂R⁴, SO₂R⁴, -알킬SO₂R⁴, 할로알콕시, 시아노알킬, NR⁴SO₂R⁴, 시클로알킬, (할로) 시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [2029] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, -NR^aR^b, (NR^aR^b)알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2030] 각각의 R⁴는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2031] P는
- 
- [2032]로부터 선택된다.
- [2033] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib9의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

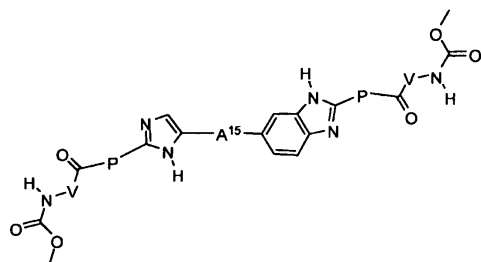
[2034] <화학식 Ib9>



[2035]

[2036] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib10의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

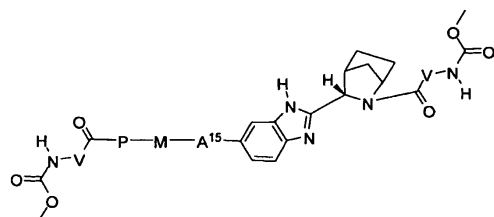
[2037] <화학식 Ib10>



[2038]

[2039] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib11의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

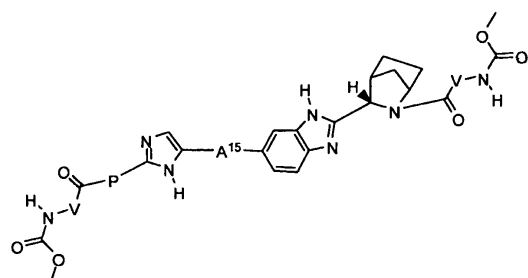
[2040] <화학식 Ib11>



[2041]

[2042] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

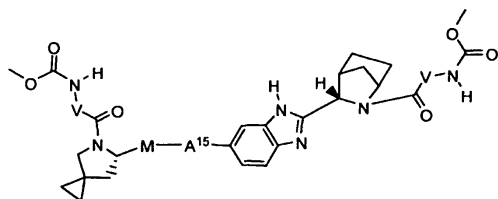
[2043] <화학식 Ib12>



[2044]

[2045] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib13의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

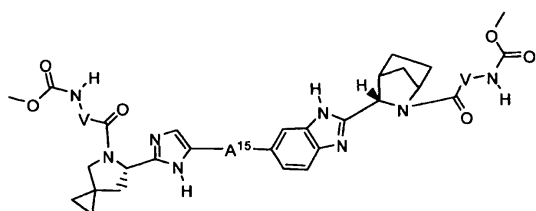
[2046] <화학식 Ib13>



[2047]

[2048] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib14의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

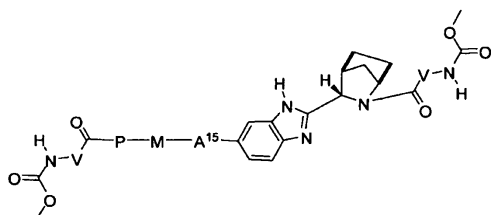
[2049] <화학식 Ib14>



[2050]

[2051] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib15의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

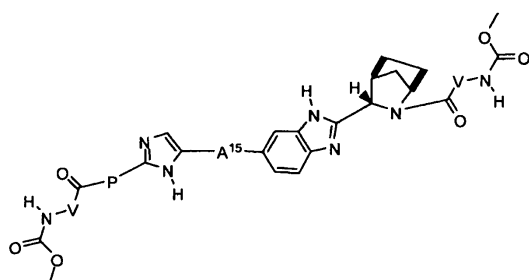
[2052] <화학식 Ib15>



[2053]

[2054] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib16의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

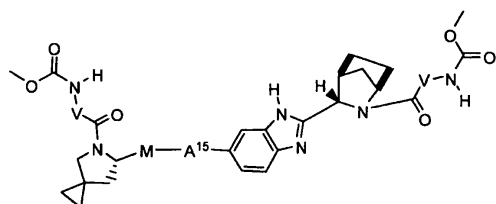
[2055] <화학식 Ib16>



[2056]

[2057] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib17의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

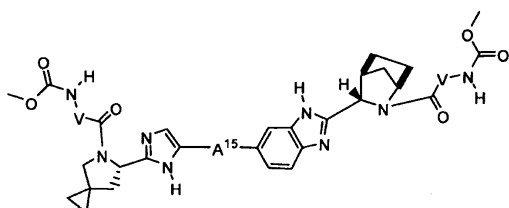
[2058] <화학식 Ib17>



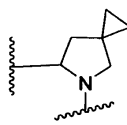
[2059]

[2060] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib18의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

[2061] <화학식 Ib18>

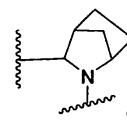


[2062]



[2063] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 P가 인 화학식 Ib의 화합물을 제공한다.

[2064] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은



[2065] P가 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 이고;

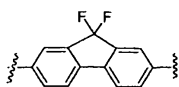
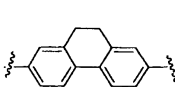
[2066] 각각의 R^{P6} 이 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬이 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리가 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; R^{Pa} 및 R^{Pb} 가 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이거나; 또는 R^{Pa} 및 R^{Pb} 가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

[2067] 각각의 R^{P11} 이 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 가 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기가 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 R^{hh} 가 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로아릴술포닐 및 $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 인

[2068] 화학식 Ib의 화합물을 제공한다.

[2069] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 부재가 허용되는 각각의 X^A 가 부재하는 것인 화학식 Ib의 화합물을 제공한다.

[2070] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 A^{15} 가

[2071]  또는 로부터 선택되는 것인 화학식 Ib의 화합물을 제공한다.

[2072] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 각각의 V가 인 화학식 Ib의 화합물을 제공한다.

[2073] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib19의 화합물이다.

[2074] <화학식 Ib19>

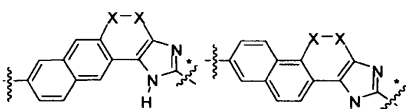
[2075] $E^0-V^w-Z^0-P^u-M^0-A^s-L^0-P^u-Z^0-V^w-E^0$

[2076] 상기 식에서,

[2077] 각각의 u는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

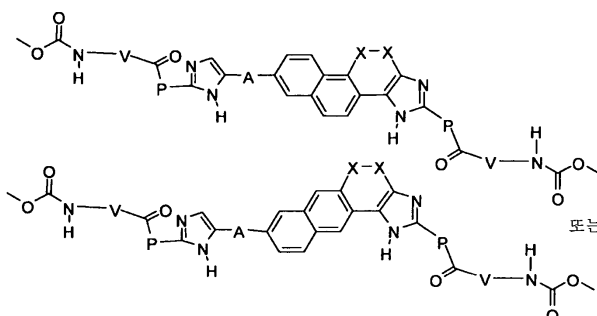
[2078] 각각의 w는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[2079] 각각의 s는 0, 6, 13 또는 14이다.

[2080] 한 실시양태에서 본 발명은 L^9 가 이고; 여기서 X-X가 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택되고; *가 P에 대한 연결 부위를 표시하는 것인 화학식 Ib19의 화합물을 제공한다.

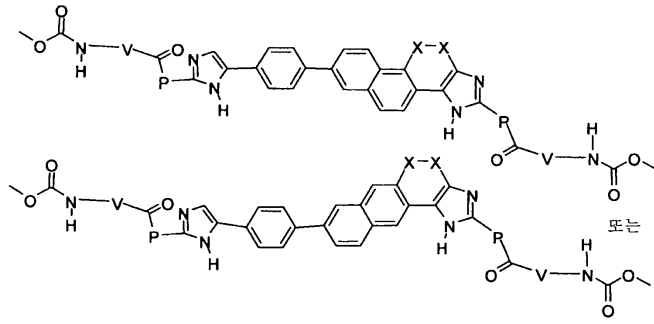
[2081] 한 실시양태에서 본 발명은 M^0 이 인 화학식 Ib19의 화합물을 제공한다.

[2082] 한 실시양태에서 본 발명은

[2083] 인 화학식 Ib19의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2084] 한 실시양태에서 본 발명은 A^0 이 인 화학식 Ib19의 화합물을 제공한다.

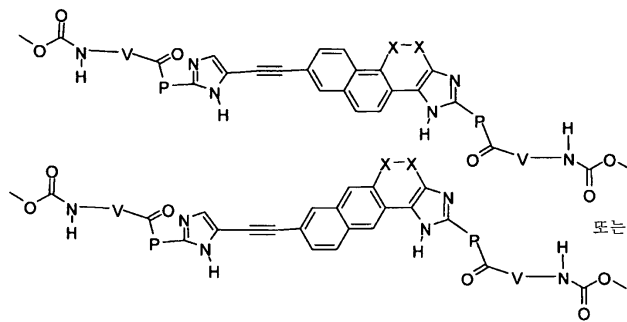
[2085] 한 실시양태에서 본 발명은



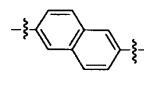
[2086] 인 화학식 Ib19의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2087] 한 실시양태에서 본 발명은 A⁶이  인 화학식 Ib19의 화합물을 제공한다.

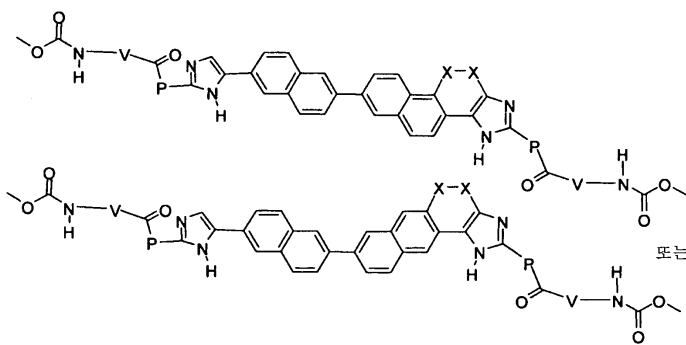
[2088] 한 실시양태에서 본 발명은



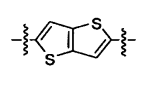
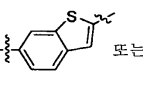
[2089] 인 화학식 Ib19의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2090] 한 실시양태에서 본 발명은 A¹³이  인 화학식 Ib19의 화합물을 제공한다.

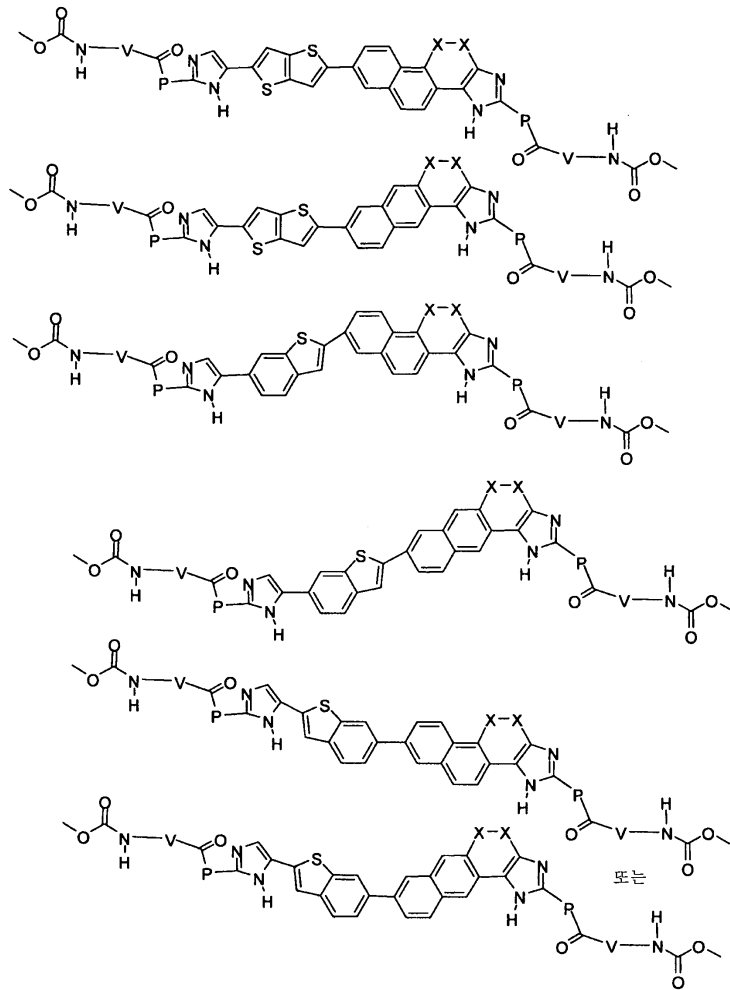
[2091] 한 실시양태에서 본 발명은



[2092] 인 화학식 Ib19의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2093] 한 실시양태에서 본 발명은 A¹⁴가  또는  인 화학식 Ib19의 화합물을 제공한다.

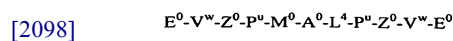
[2094] 한 실시양태에서 본 발명은



[2095] 인 화학식 Ib19의 화합물, 또는 그의 제약 상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2096] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib20의 화합물이다.

[2097] <화학식 Ib20>



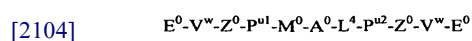
[2099] 상기 식에서,

[2100] 각각의 u는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[2101] 각각의 w는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[2102] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib21의 화합물이다.

[2103] <화학식 Ib21>



[2105] 상기 식에서,

[2106] 각각의 u1은 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[2107] u2는 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[2108] 각각의 w는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[2109] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib22의 화합물이다.

[2110] <화학식 Ib22>

[2111] $E^0-V^{w1}-Z^0-P^u-M^0-A^0-L^4-P^{u2}-Z^0-V^{w2}-E^0$

[2112] 상기 식에서,

[2113] 각각의 u는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[2114] 각각의 u2는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[2115] w1은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[2116] 각각의 w2는 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[2117] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib23의 화합물이다.

[2118] <화학식 Ib23>

[2119] $E^0-V^{w1}-Z^0-P^u-M^0-A^0-L^4-P^{u2}-Z^0-V^{w2}-E^0$

[2120] 상기 식에서,

[2121] 각각의 u는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

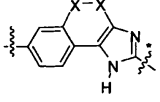
[2122] 각각의 u2는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[2123] w1은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[2124] 각각의 w2는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[2125] 한 실시양태에서 본 발명은 M^0 이  인 화학식 Ib20 내지 Ib23의 화합물을 제공한다.

[2126] 한 실시양태에서 본 발명은 A^0 이  인 화학식 Ib20 내지 Ib23의 화합물을 제공한다.

[2127] 한 실시양태에서 본 발명은 L^4 가  이고, 여기서 X-X가 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택되고; *가 P에 대한 연결 부위를 표시하는 것인 화학식 Ib20 내지 Ib23의 화합물을 제공한다.

[2128] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib24의 화합물이다.

[2129] <화학식 Ib24>

[2130] $E^0-V^w-Z^0-P^u-M^0-A^s-L^4-P^{u2}-Z^0-V^w-E^0$

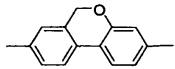
[2131] 상기 식에서,

[2132] 각각의 u는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

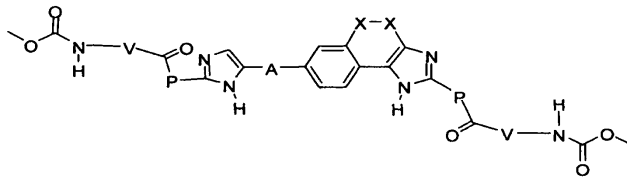
[2133] 각각의 u2는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[2134] 각각의 w는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[2135] s는 5, 6, 13, 14, 15 또는 16이다.

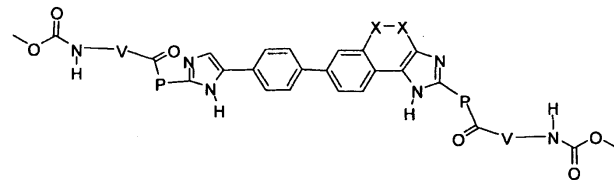
[2136] 한 실시양태에서 본 발명은 s가 16이고 A^{16} 이  인 화학식 Ib24의 화합물을 제공한다.

[2137] 한 실시양태에서 본 발명은 화학식



[2138] 의 화합물 (여기서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택되고; A는 A⁰임) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2139] 한 실시양태에서 본 발명은 화학식

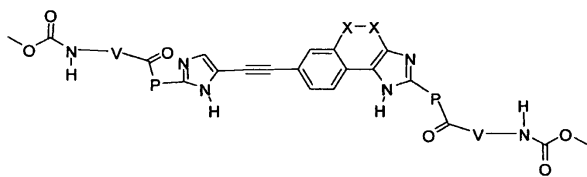


[2140] 의 화합물 (여기서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2141] 한 실시양태에서 본 발명은 s가 6이고 A⁶이 인 화학식 Ib24의 화합물을 제공한다.

[2142] 한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib25의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2143] <화학식 Ib25>



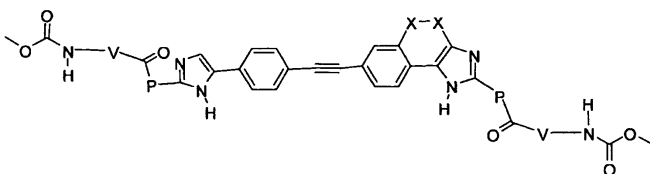
[2144]

[2145] 상기 식에서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택된다.

[2146] 한 실시양태에서 본 발명은 s가 5이고 A⁵가 인 화학식 Ib24의 화합물을 제공한다.

[2147] 한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib26의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2148] <화학식 Ib26>



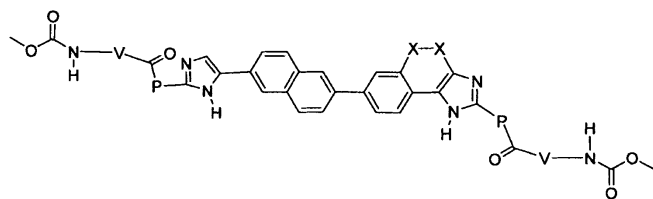
[2149]

[2150] 상기 식에서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택된다.

[2151] 한 실시양태에서 본 발명은 s가 13이고 A¹³이 인 화학식 Ib24의 화합물을 제공한다.

[2152] 한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib27의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

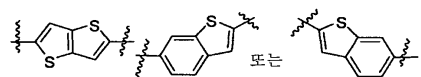
[2153] <화학식 Ib27>



[2154]

[2155] 상기 식에서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택된다.

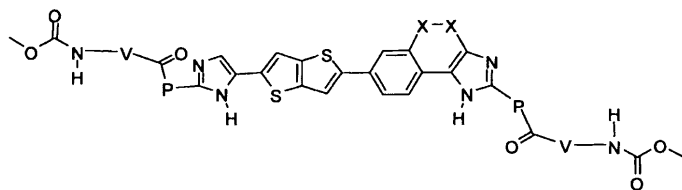
[2156] 한 실시양태에서 본 발명은 s가 14이고 A¹⁴가



[2157] 인 화학식 Ib24의 화합물을 제공한다.

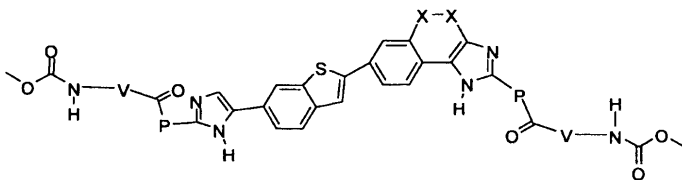
[2158] 한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib29, Ib30 또는 Ib31의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2159] <화학식 Ib29>



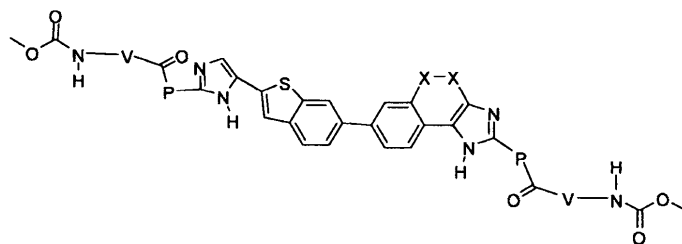
[2160]

[2161] <화학식 Ib30>



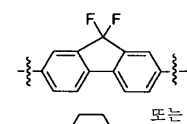
[2162]

[2163] <화학식 Ib31>



[2164]

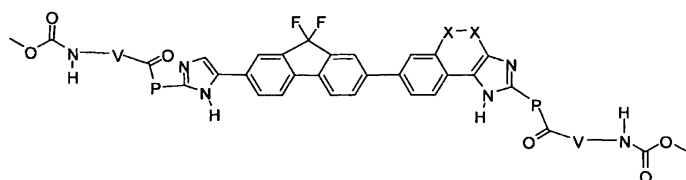
[2165] 상기 식에서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택된다.



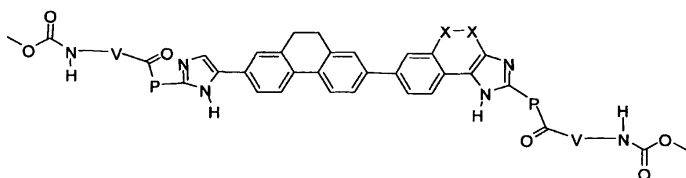
[2166] 한 실시양태에서, 본 발명은 s가 15이고 A¹⁵가

[2167] 한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib32 또는 Ib33의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2168] <화학식 Ib32>



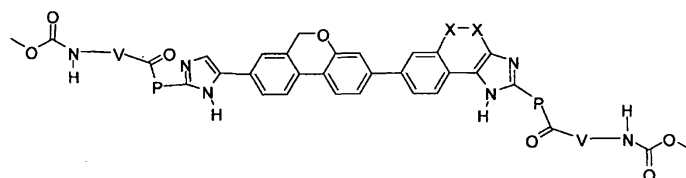
<화학식 Ib33>



상기 식에서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택된다.

한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib34의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

<화학식 Ib34>



상기 식에서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 화학식 R⁹-Z-P-M-A¹⁵-L-P-Z-R⁹의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 화학식 R⁹-Z-P-M-A¹⁵-L³-P-Z-R⁹의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 화학식 R⁹-Z-P-M⁰-A¹⁵-L³-P-Z-R⁹의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 화학식 R⁹-Z-P-M-A¹⁶-L-P-Z-R⁹의 화합물이다.

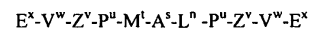
본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 화학식 R⁹-Z-P-M-A¹⁶-L³-P-Z-R⁹의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 화학식 R⁹-Z-P-M⁰-A¹⁶-L³-P-Z-R⁹의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ib의 화합물은 화학식 R⁹-Z-P-M⁹-A¹⁶-L³-P-Z-R⁹의 화합물이다.

또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.

<화학식 Ib50>



상기 식에서 t, s, n, u, v, w 및 x의 합은 0이 아니다.

또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.

또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x는 중 적어도 3개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.

또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중

적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.

- [2191] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2192] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2193] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2194] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2195] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2196] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 4개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2197] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, t, u, v, w 또는 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2198] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, u, v, w 또는 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2199] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2200] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, 및 1개 이상의 t, 및 1개 이상의 u가 모두 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2201] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, w 및 t 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2202] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2203] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2204] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 적어도 s 및 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2205] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2206] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2207] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2208] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2209] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2210] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2211] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2212] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2213] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t가 0 또는 10이고; n이 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고; s가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 21인 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2214] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t가 0 또는 10이고; n이 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고; s가

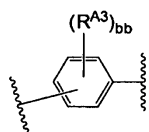
0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21인 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.

- [2215] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t가 9이고; n이 3이고; s가 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 21인 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2216] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t가 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고; n이 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고; s가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21인 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2217] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t가 0이고; n이 0, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고; s가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 20인 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2218] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t가 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고; n이 4이고; s가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 21인 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2219] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2220] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2221] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x는 중 적어도 3개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2222] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2223] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2224] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2225] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2226] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2227] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2228] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 4개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2229] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, t, u, v, w 또는 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2230] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, u, v, w 또는 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2231] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2232] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, 및 1개 이상의 t, 및 1개 이상의 u가 모두 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2233] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, w 및 t 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2234] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2235] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.

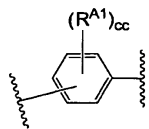
- [2236] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 적어도 s 및 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2237] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2238] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2239] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2240] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2241] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2242] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2243] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2244] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ib50의 화합물을 제공한다.
- [2245] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2246] <화학식 Ib51>
- [2247]
$$E^x-V^w-Z^v-P^u-M^p-A^s-L^3-P^u-Z^v-V^w-E^x$$
- [2248] 상기 식에서, s는 0, 1, 2, 5, 6 또는 7이다.
- [2249] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2250] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2251] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2252] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2253] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2254] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2255] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2256] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2257] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 및 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2258] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2259] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2260] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2261] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.

- [2262] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u 가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2263] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2264] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2265] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 w 모두가 0이 아닌 화학식 Ib51의 화합물을 제공한다.
- [2266] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2267] <화학식 Ib52>
- [2268] $E^x \cdot V^w \cdot Z^v \cdot P^u \cdot M^0 \cdot A^0 \cdot L^4 \cdot P^u \cdot Z^v \cdot V^w \cdot E^x$
- [2269] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2270] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2271] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2272] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2273] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2274] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2275] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2276] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2277] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 및 x 의 합이 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2278] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2279] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2280] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u 가 0이 아니고 1개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2281] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2282] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u 가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2283] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2284] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2285] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 w 모두가 0이 아닌 화학식 Ib52의 화합물을 제공한다.
- [2286] 화학식 Ic의 화합물
- [2287] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ic의 화합물이다.
- [2288] <화학식 Ic>
- [2289] $E \cdot V \cdot Z \cdot P \cdot M \cdot A \cdot A \cdot M \cdot P \cdot Z \cdot V \cdot E$

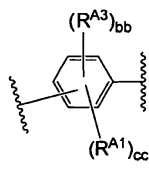
- [2290] 상기 식에서,
- [2291] 각각의 A는 $-A^s$ 로부터 선택되고;
- [2292] 각각의 M은 $-M^l$ 로부터 선택되고;
- [2293] 각각의 P는 $-P^u$ 로부터 선택되고;
- [2294] 각각의 Z는 $-Z^v$ 로부터 선택되고;
- [2295] 각각의 V는 $-V^w$ 로부터 선택되고;
- [2296] 각각의 E는 $-E^x$ 로부터 선택되고;
- [2297] 각각의 s는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21이고;
- [2298] 각각의 t는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고;
- [2299] 각각의 u는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13 또는 14이고;
- [2300] 각각의 v는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [2301] 각각의 w는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21이고;
- [2302] 각각의 x는 0 또는 1이고; 여기서
- [2303] s, t, u, v, w 및 x의 합은 0이 아니고;



- [2304] 각각의 A^0 은 독립적으로 이고; 여기서
- [2305] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2306] bb는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이거나; 또는
- [2307] 각각의 A^0 은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 고리는 1, 2, 3 또는 4개의 R^{A3} 기로 임의로 치환되고;



- [2308] 각각의 A^1 은 독립적으로 이고; 여기서
- [2309] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [2310] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2311] 각각의 cc는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;



[2312] 각각의 A^2 는 독립적으로

[2313] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[2314] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2315] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[2316] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2317] 각각의 bb 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 각각의 cc 는 1, 2, 3 또는 4이고; bb 및 cc 의 합은 1, 2, 3 또는 4이고;

[2318] 각각의 A^3 은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 고리는 1개 이상의 R^{A1} 기로 치환되고, 상기 고리는 1개 이상의 R^{A3} 기로 임의로 치환되고;

[2319] 각각의 A^4 는 독립적으로 이고; 여기서

[2320] 각각의 H^5 는 독립적으로 페닐 고리 또는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^5 는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고; 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, $NRC(=O)NR$, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;

[2321] 각각의 A^5 는 독립적으로 이고; 여기서

[2322] 각각의 H^6 은 독립적으로 페닐 고리 또는 6원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^6 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고; 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, $NRC(=O)NR$, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고; 단, 1개 이상의 X^A 가 존재하고;

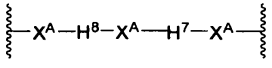
[2323] 각각의 A^6 은 독립적으로 이고; 여기서

[2324] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고; 단, 1개 이상의 X^A 가 존재하고;

[2325] 각각의 A^7 은 독립적으로 이고; 여기서

[2326] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

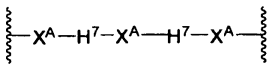
[2327] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;

[2328] 각각의 A^8 은 독립적으로  이고; 여기서

[2329] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

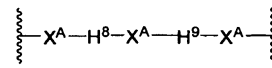
[2330] 각각의 H^8 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[2331] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;

[2332] 각각의 A^9 은 독립적으로  이고; 여기서

[2333] 각각의 H^7 은 독립적으로 5원 헤테로방향족 고리이고, 상기 H^7 은 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

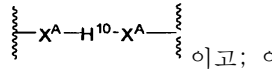
[2334] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;

[2335] 각각의 A^{10} 은 독립적으로  이고; 여기서

[2336] 각각의 H^8 은 독립적으로 페닐 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[2337] 각각의 H^9 은 독립적으로 6원 헤테로방향족 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

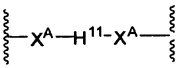
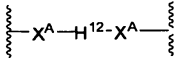
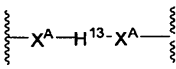
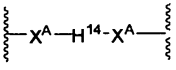
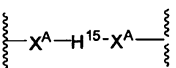
[2338] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;

[2339] 각각의 A^{11} 은 독립적으로  이고; 여기서

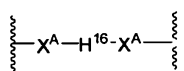
[2340] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;

[2341] 각각의 H^{10} 은 독립적으로 아릴에 임의로 융합된 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 H^{10} 은 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, 및 (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬 및 (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[2342] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

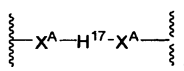
- [2343] 각각의 A^{12} 는 독립적으로 이고; 여기서
- [2344] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;
- [2345] 각각의 H^{11} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 함유하며 아릴에 임의로 융합된 5 내지 15개 탄소의 불포화, 부분 불포화 또는 포화 비시클릭 고리계이고, 상기 H^{11} 은 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬 및 (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [2346] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2347] 각각의 A^{13} 은 독립적으로 이고; 여기서
- [2348] 각각의 H^{12} 는 독립적으로 융합된 방향족 비시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [2349] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;
- [2350] 각각의 A^{14} 는 독립적으로 이고; 여기서
- [2351] 각각의 H^{13} 은 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 방향족 비시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [2352] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;
- [2353] 각각의 A^{15} 는 독립적으로 이고; 여기서
- [2354] 각각의 H^{14} 는 독립적으로 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 카르보사이클이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [2355] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;
- [2356] 각각의 A^{16} 은 독립적으로 이고; 여기서
- [2357] 각각의 H^{15} 는 독립적으로 고리계에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 불포화, 부분 불포화 또는 포화 트리시클릭 헤테로사이클이고, 상기 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[2358] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;

[2359] 각각의 A^{17} 은 독립적으로  이고; 여기서

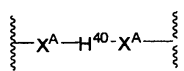
[2360] 각각의 H^{16} 은 독립적으로 융합된 비시클릭 카르보시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[2361] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;

[2362] 각각의 A^{18} 은 독립적으로  이고; 여기서

[2363] 각각의 H^{17} 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 융합된 비시클릭 고리계이고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고 또 다른 고리는 부분 또는 완전 포화이고, 상기 고리계는 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[2364] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;

[2365] 각각의 A^{21} 은 독립적으로  이고; 여기서

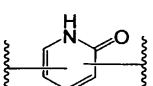
[2366] 각각의 H^{40} 은 독립적으로 안티-방향족 모노시클릭 또는 융합된 카르보시클릭 고리계이고, 상기 카르보시클릭 고리계는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

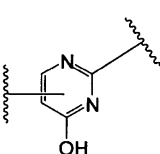
[2367] 각각의 X^A 는 독립적으로 O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, 알레닐, 알키닐이거나, 또는 부재하고;

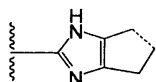
[2368] 각각의 M^0 은 독립적으로 1개 이상의 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 할로알킬, (NR^aR^b)카르보닐 및 트리알킬실릴알콕시알킬로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 기이고;

[2369] 각각의 M^1 은 -C(=O)NH-, -C(=O)NH-C(R^M)₂-, -NHC(=O)-, -C(R^M)₂NHC(=O)-, -NHC(=O)NR^M-, -NHC(=O)O-로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^M 은 H 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[2370] 각각의 M^2 는 독립적으로 6원 헤테로방향족 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[2371] 각각의 M^3 은 독립적으로  이고;

[2372] 각각의 M^4 는 독립적으로  이고;



[2373] 각각의 M^5 는 독립적으로 이고; 여기서

[2374] --- 으로 표시된 결합은 P에 대해 정의된 고리에 융합되고;

[2375] 각각의 M^6 은 독립적으로 5 내지 15개의 원자를 포함하는 비시클릭 가교된 고리계이고, 여기서 원자 중 적어도 1개는 헤테로원자이고;

[2376] 각각의 M^7 은 독립적으로 피리드-디-일이고;

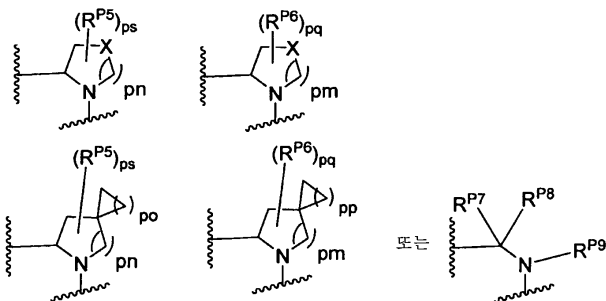
[2377] 각각의 M^8 은 독립적으로 1개 이상의 헤테로원자를 포함하고 1 또는 2개의 옥소로 임의로 치환된 부분 포화 또는 포화 5원 고리이고;

[2378] 각각의 M^9 은 독립적으로 1개 이상의 R^{P11} 로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[2379] 각각의 M^{10} 은 독립적으로 5원 헤테로아릴 기이고;

[2380] 각각의 M^{11} 은 독립적으로 1개 이상의 옥소, 할로, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 또는 $-S(=O)_2NR^{M7}$ 로 임의로 치환된 융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[2381] 각각의 R^{M7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;



[2382] 각각의 P^0 은 독립적으로 이고; 여기서

[2383] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

[2384] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2385] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이거나; 또는 R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

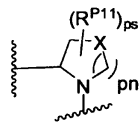
[2386] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2387] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2388] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[2389] R^{P7} 및 R^{P8} 은 각각 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알킬, 할로알킬 및 $(NR^{Pa}R^{Pb})$ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{P7} 및 R^{P8} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 NR^{Pz} , O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원 포화 고리를 형성하고; 여기서 R^{Pz} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[2390] R^{P9} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;



[2391] 각각의 P^1 은 독립적으로 이고; 여기서

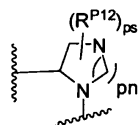
[2392] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

[2393] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2394] 1개 이상의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로아릴술포닐, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 나머지 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2395] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[2396] pn은 0, 1 또는 2이고;



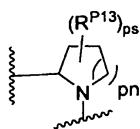
[2397] 각각의 P^2 은 독립적으로 이고; 여기서

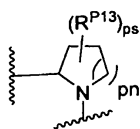
[2398] 각각의 R^{P12} 는 R^{P5} , R^{P11} , $-C(=O)OR^h$, 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2399] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[2400] pn은 0, 1 또는 2이고;



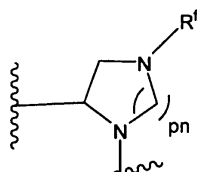
[2401] 각각의 P^3 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

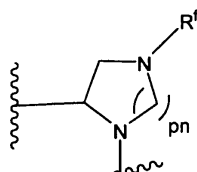
[2402] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[2403] 각각의 R^{P13} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2404] ps는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2405] pn은 0, 1 또는 2이고;

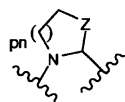


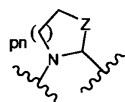
[2406] 각각의 P^4 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[2407] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P14} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P14} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2408] pn은 0, 1 또는 2이고;

[2409] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



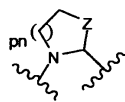
[2410] 각각의 P^5 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

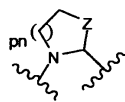
[2411] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P15} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P15} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[2412] pn은 0, 1 또는 2이고;

[2413] Z는 O, S, S(=O), S(=O)₂ 또는 NR^f 이고;

[2414] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[2415] 각각의 P^6 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

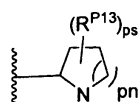
[2416] 고리는 1개 이상의 옥소로 치환되고, 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P16} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

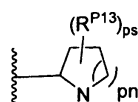
[2417] Z는 O, S, S(=O), S(=O)₂ 또는 NR^f 이고;

[2418] pn은 0, 1 또는 2이고;

[2419] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2420] 각각의 P^7 은 1개의 N-연결 및 1개의 C-연결을 통해 화학식 I의 화합물의 나머지에 부착되어 있는 가교된 5 내지 15원 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 고리는 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

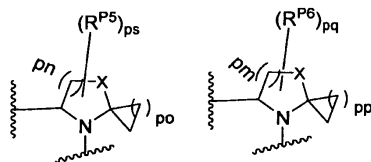


[2421] 각각의 P^8 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[2422] ps는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[2423] pn은 0, 1 또는 2이고;

[2424] 각각의 R^{P13} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 하나 이상의 경우에서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



[2425] 각각의 P^{10} 은 독립적으로 이고; 여기서

[2426] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

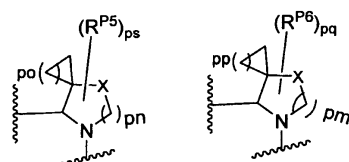
[2427] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2428] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2429] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2430] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2431] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[2432] 각각의 P^{11} 은 독립적으로 이고; 여기서

[2433] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

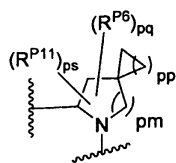
[2434] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2435] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2436] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2437] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2438] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[2439] 각각의 P^{12} 는 독립적으로 이고; 여기서

[2440] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

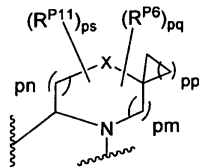
[2441] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2442] pm 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2443] pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[2444] ps 는 1, 2, 3 또는 4이고;

[2445] R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 $-H$, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로아릴술포닐, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 나머지 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 $-H$, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[2446] 각각의 P^{13} 은 독립적으로 이고; 여기서

[2447] X 는 0, S, S(O), SO_2 또는 NR^h 로부터 선택되고;

[2448] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

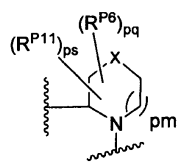
[2449] pq 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2450] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이지만, pn 및 pm 의 합은 0보다 크고;

[2451] pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[2452] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[2453] 각각의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로아릴술포닐, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[2454] 각각의 P^{14} 는 독립적으로 이고; 여기서

[2455] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[2456] X는 NR^f 이고;

[2457] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2458] 각각의 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2459] pq는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2460] pm은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2461] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

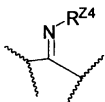
[2462] R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, NR^hR^h 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알킬닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2463] 각각의 $-Z^0$ -는 $-C(=O)-$ 또는 $-C(=S)-$ 이고;

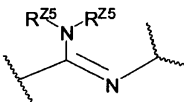
[2464] 각각의 $-Z^1$ -은 독립적으로 결합 또는 $-C(R^{Z1})_2-$ 이고; 여기서 각각의 R^{Z1} 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

[2465] 각각의 $-Z^2$ -는 독립적으로 포화 또는 부분 불포화 (C_3-C_8) 시클로알킬이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[2466] 각각의 $-Z^3$ -은 독립적으로 포화, 부분 불포화 또는 방향족 4 내지 8원 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리이고, 이는 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[2467] 각각의 $-Z^4$ -는 독립적으로  이고; 여기서

[2468] 각각의 R^{Z4} 는 독립적으로 H, 알킬, 시아노, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[2469] 각각의 $-Z^5$ -는 독립적으로  이고; 여기서

[2470] 각각의 R^{Z5} 는 독립적으로 H, 알킬, 시아노, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R^{Z5} 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 1개 이상의 옥소로, 그리고 R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 4 내지 8원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[2471] 각각의 $-Z^6$ -은 독립적으로 $-C(R^{Z1})-$ 이고 P에 이중-결합되고; 여기서 R^{Z1} 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

[2472] 각각의 E^0 은 독립적으로 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ 이고, 여기서

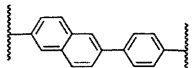
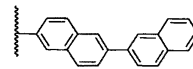
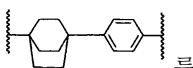
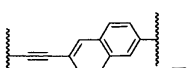
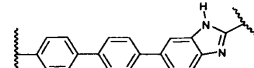
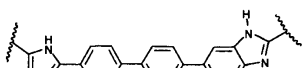
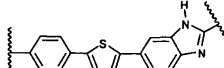
[2473] R^{Ec} 및 R^{Ed} 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^fR^f) 알킬, (NR^fR^f) 알킬카르보닐, (NR^fR^f) 카르보닐, (NR^fR^f) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^fR^f$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

- [2474] 각각의 E^1 은 독립적으로 $-OC(=O)NR^E R^F$ 이고, 여기서 각각의 R^E 및 R^F 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, $(NR^E R^F)$ 알킬, $(NR^E R^F)$ 알킬카르보닐, $(NR^E R^F)$ 카르보닐, $(NR^E R^F)$ 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^E R^F$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는 R^E 및 R^F 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;
- [2475] 각각의 V^0 은 독립적으로 H, 알킬, 아릴알킬, 알케닐, CO, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술포닐알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, NRRCO알킬이고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2476] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;
- [2477] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [2478] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [2479] 각각의 V^1 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O-$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시아노알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2480] 각각의 V^2 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O-$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2481] 각각의 V^3 은 독립적으로, 1개 이상의 옥소로 치환되고 시클로알킬, 할로, 아릴, 알케닐 및 시아노로부터 독립적

으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬이고;

- [2482] 각각의 V^4 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^aR^bC(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알콕시알킬이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2483] 각각의 V^5 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬술포닐알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2484] 각각의 V^6 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴술포닐알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2485] 각각의 V^7 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로술포닐알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2486] 각각의 V^8 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 스피로시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2487] 각각의 V^9 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 스피로시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2488] 각각의 V^{10} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2489] 각각의 V^{11} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2490] 각각의 V^{12} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 가교된-비시클릭시클로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2491] 각각의 V^{13} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 가교된-비시클릭-시클로알킬알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2492] 각각의 V^{14} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

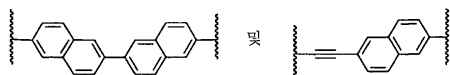
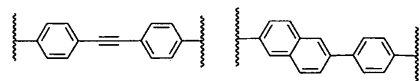
- [2493] 각각의 V^{15} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 아릴알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2494] 각각의 V^{16} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2495] 각각의 V^{17} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시클로알킬알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2496] 각각의 V^{18} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2497] 각각의 V^{19} 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2498] 각각의 V^{20} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴옥시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2499] 각각의 V^{21} 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴알킬알콕시알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [2500] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 $M^0-A-A-M^0$, $M^0-A-A-M^9$, $M^9-A-A-M^0$ 또는 $M^9-A-A-M^9$, $M^{10}-A-A-M^0$, $M^0-A-A-M^{10}$, $M^{10}-A-A-M^9$, $M^9-A-A-M^{10}$ 또는 $M^{10}-A-A-M^{10}$ 을 포함한다.
- [2501] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-A-A-$ 가 $-A^0-A^5-$ 이다.
- [2502] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-A-A-$ 가 $-A^0-A^{13}-$ 이다.
- [2503] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-A-A-$ 가 $-A^{13}-A^{13}-$ 이다.
- [2504] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-A-A-$ 가 $-A^0-A^{11}-$ 이다.
- [2505] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-A-A-$ 가 $-A^{13}-A^6-$ 이다.
- [2506] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개의 A가 A^0 이고 1개의 A가 A^5 이고, A^5 에서 1개의 X^A 가 부재하고 A^5 에서 다른 X^A 가 알킬닐이다.
- [2507] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-A^0-A^5-$ 가 구조 를 갖는다.
- [2508] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개의 A가 A^0 이고 1개의 A가 A^{13} 이고, A^{13} 에서 X^A 가 둘 다 부재한다.

- [2509] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-A^0-A^{13}-$ 이 구조  를 갖는다.
- [2510] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 A-A가 $A^{13}-A^{13}$ 이고, A^{13} 둘 다에서 모든 X^A 가 부재한다.
- [2511] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-A^{13}-A^{13}-$ 이 구조  를 갖는다.
- [2512] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 A-A가 A^0-A^{11} 이고, A^0 및 A^{11} 둘 다에서 모든 X^A 가 부재하거나 또는 알킬이다.
- [2513] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-A^0-A^{11}-$ 이 구조  를 갖는다.
- [2514] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 1개의 A^{13} (A^{13} 에서 모든 X^A 가 부재함) 및 1개의 A^6 을 포함한다.
- [2515] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-A^{13}-A^6-$ 이 구조  를 갖는다.
- [2516] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M^0 이 이미다졸릴이고 M^9 가 벤즈이미다졸릴이다.
- [2517] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 2개의 A^0 을 포함하고, 1개의 M은 M^9 이다.
- [2518] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 2개의 A^0 을 포함하고, 1개의 M은 M^0 이고 또 다른 M은 M^9 이다.
- [2519] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 구조  를 갖는 $A^0-A^0-M^9$ 를 포함한다.
- [2520] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 $M^0-A^0-A^0-M^9$ 를 포함한다.
- [2521] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $M^0-A^0-A^0-M^9$ 가 구조  를 갖는다.
- [2522] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 $A^0-A^7-M^9$ 를 포함한다.
- [2523] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $A^0-A^7-M^9$ 가 구조  를 갖는다.
- [2524] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 1 또는 2개의 M을 포함하고, 각각의 M은 M^0 이다.
- [2525] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 1 또는 2개의 M을 포함하고, 각각의 M은 이미다졸릴이다.
- [2526] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 1 또는 2개의 M을 포함하고, 각각의 M은 M^9 이다.
- [2527] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 1 또는 2개의 M을 포함하고, 각각의 M은 벤즈이미다졸릴이다.
- [2528] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 2개의 M을 포함하고, 여기서 1개의 M은 M^0 이고 1

개의 M은 M^9 이다.

[2529] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 2개의 M을 포함하고, 여기서 1개의 M은 이미다졸릴이고 1개의 M은 벤즈이미다졸릴이다.

[2530] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 A-A가



[2531] 로부터 선택된다.

[2532] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $-M-A-A-M-$ 이 $M^0-A-A-M^0$, $M^0-A-A-M^9$, $M^9-A-A-M^0$ 및 $M^9-A-A-M^9$ 로부터 선택된다.

[2533] 본 발명의 화학식 Ic의 화합물의 또 다른 구체적 실시양태에서 $M-A-A-M$ 이 $M^{10}-A-A-M^0$, $M^0-A-A-M^{10}$, $M^{10}-A-A-M^9$, $M^9-A-A-M^{10}$ 및 $M^{10}-A-A-M^{10}$ 으로부터 선택된다.

[2534] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 M이 독립적으로 5원 헤테로아릴 고리이다.

[2535] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 M이 2,4-이미다졸디일이다.

[2536] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^6 이다.

[2537] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이  및  로부터 선택된다.

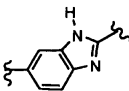
[2538] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^7 이다.

[2539] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이  이다.

[2540] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^8 이다.

[2541] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이   및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[2542] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M^0 이  이다.

[2543] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 M이 M^9 이고, 이것이  이다.

[2544] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 s, t, u, v, w 및 x의 합이 0이 아니다.

[2545] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 s, t, u, v, w 및 x 중 적어도 2개가 0 이외의 것이다.

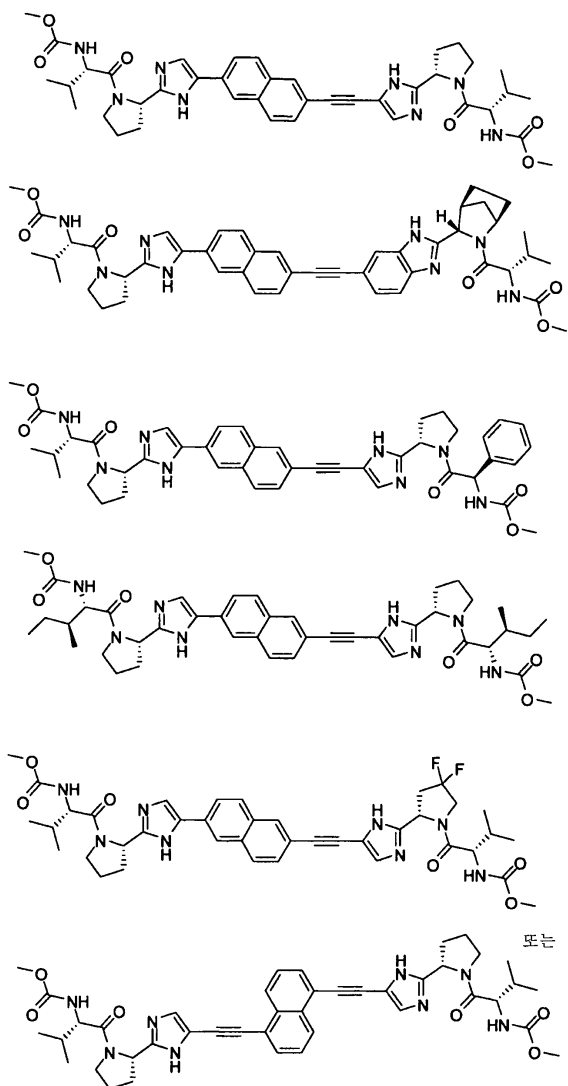
[2546] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 s, t, u, v, w 및 x 중 적어도 3개가 0 이외의 것이다.

[2547] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 s, t, u, v, w 및 x 중 적어도 4개가 0 이외의 것이다.

[2548] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 s, t, u, v, w 및 x 중 적어도 5개가 0 이외의 것이다.

[2549] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic1의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

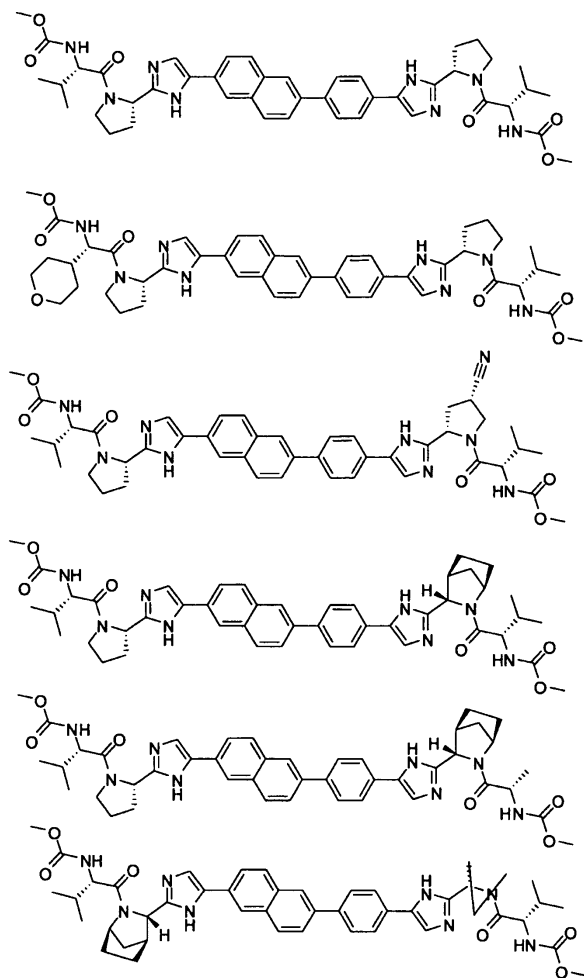
- [2550] <화학식 Ic1>
- [2551] $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0$
- [2552] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic2의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.
- [2553] <화학식 Ic2>
- [2554] $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0$
- [2555] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic3의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.
- [2556] <화학식 Ic3>
- [2557] $E^0-V^0-Z^0-P-M^{10}-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0$
- [2558] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic4의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.
- [2559] <화학식 Ic4>
- [2560] $E^0-V^0-Z^0-P-M^{11}-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0$
- [2561] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic5의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.
- [2562] <화학식 Ic5>
- [2563] $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0$
- [2564] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic6의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.
- [2565] <화학식 Ic6>
- [2566] $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0$
- [2567] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic7의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.
- [2568] <화학식 Ic7>
- [2569] $E^0-V^0-Z^0-P-M^{10}-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0$
- [2570] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic8의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.
- [2571] <화학식 Ic8>
- [2572] $E^0-V^0-Z^0-P-M^{11}-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0$
- [2573] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 $A^{13}-A^0$ 이
- [2574] 이다.
- [2575] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은



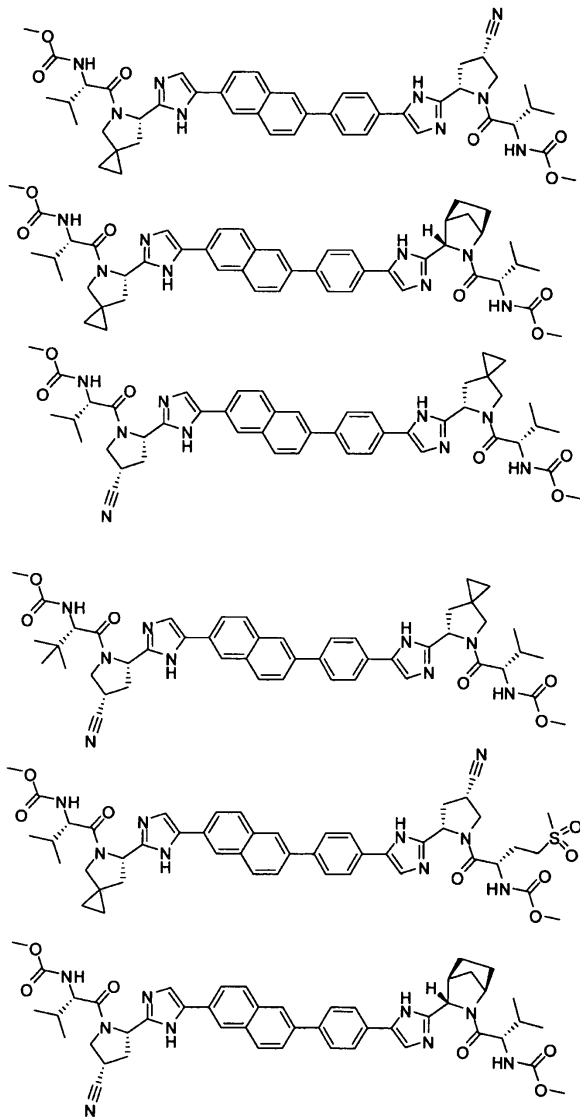
[2576]

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

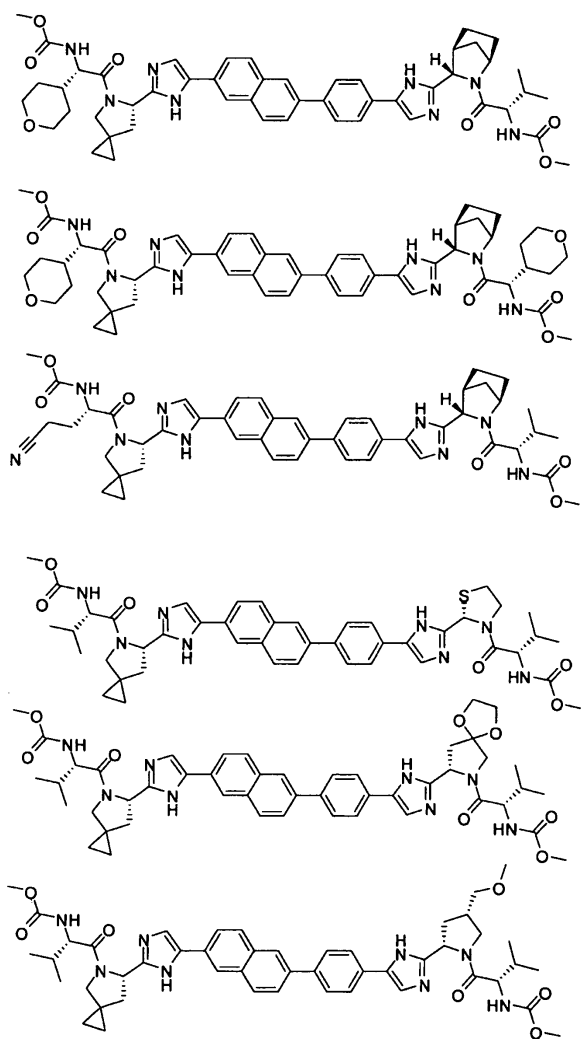
[2577] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은



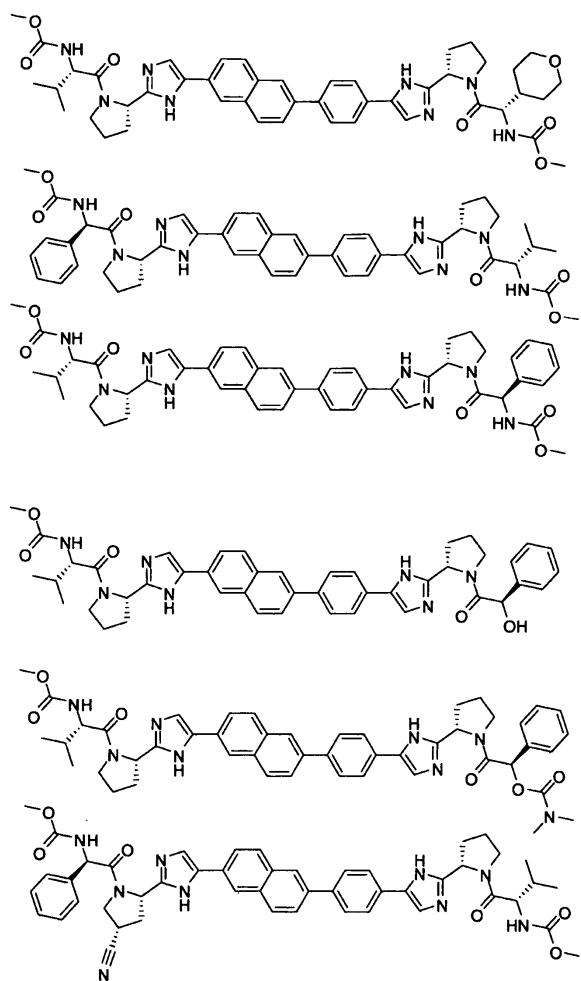
[2578]



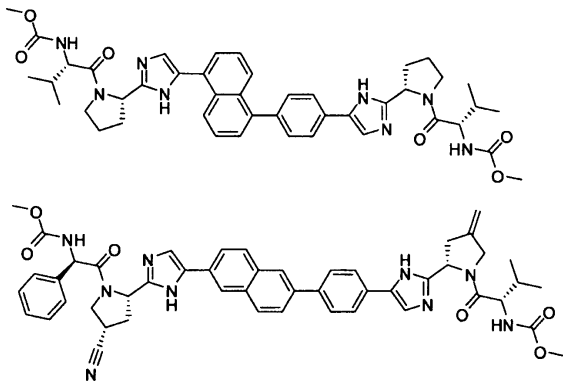
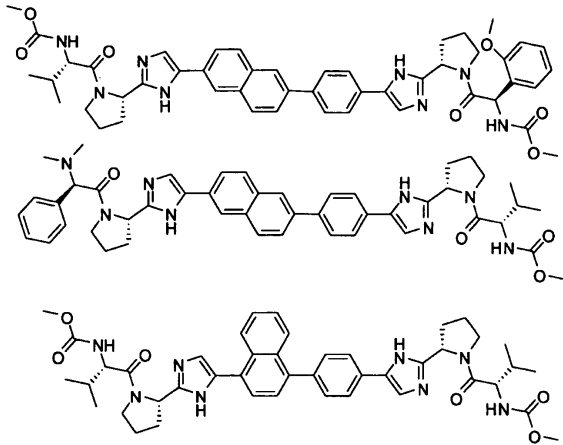
[2579]



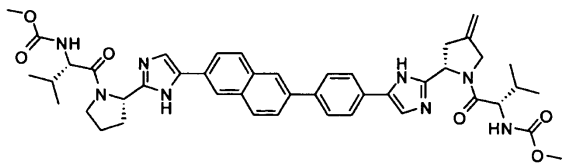
[2580]



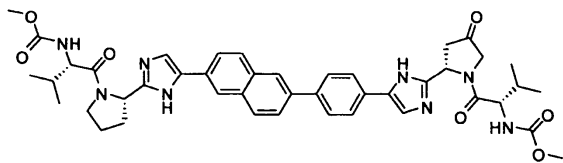
[2581]



[2582]



또는

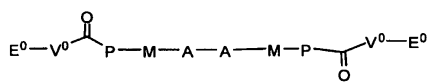


[2583]

[2584] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

[2585] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic9의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

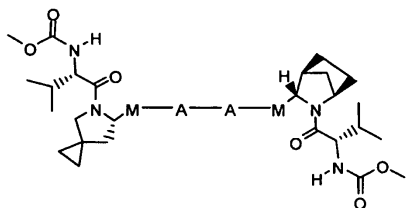
[2586] <화학식 Ic9>



[2587]

[2588] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic10의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

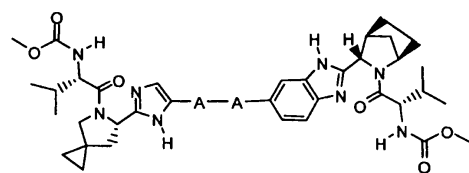
[2589] <화학식 Ic10>



[2590]

[2591] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic11의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

[2592] <화학식 Ic11>



[2593]

[2594] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 -A-A-가 $-A^{13}-A^6-$ 인 화학식 Ic9, Ic10 또는 Ic11의 화합물이다.

[2595] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 화학식 Ic의 화합물은 -A-A-가 $-A^{13}-A^0-$ 인 화학식 Ic9, Ic10 또는 Ic11의 화합물이다.

[2596] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

[2597] <화학식 Ic12>

[2598] $E^0-V^w-Z^0-P^u-M^{t1}-A^{s1}-A^{s2}-M^{t2}-P^u-Z^0-V^w-E^0$

[2599] 상기 식에서,

[2600] 각각의 u는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[2601] 각각의 w는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[2602] 각각의 t1은 0 또는 10이고;

[2603] 각각의 t2는 0 또는 10이고;

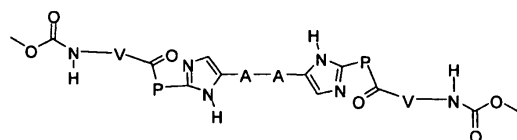
[2604] 각각의 s1은 4, 5, 6, 13, 14, 15 또는 16이고;

[2605] 각각의 s2는 0, 4 또는 13이다.

[2606] 한 실시양태에서 본 발명은 M^0 이 인 화학식 Ic12의 화합물을 제공한다.

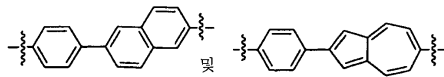
[2607] 한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ic13의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2608] <화학식 Ic13>



[2609]

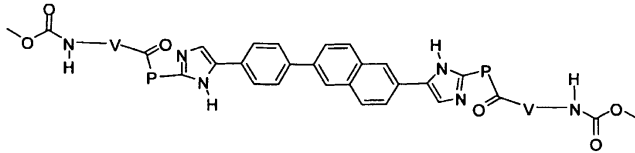
[2610] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A^0-A^{13} 이고, 이것이



[2611]로부터 선택되는 것인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

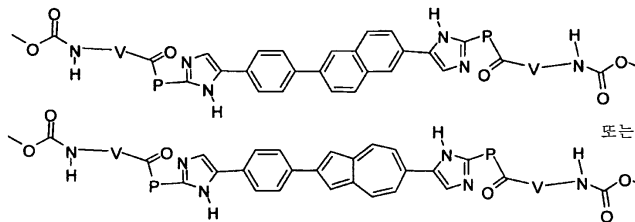
[2612] 한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ic14의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2613] <화학식 Ic14>



[2614]

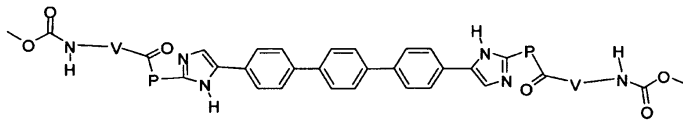
[2615] 한 실시양태에서 본 발명은



[2616]

는 염 또는 전구약물을 제공한다. 인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되

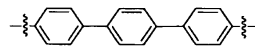
[2617] 한 실시양태에서 본 발명은



[2618]

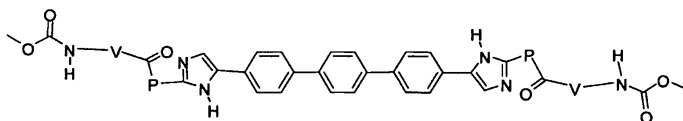
인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2619] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A^0-A^4 이고, 이것이



인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

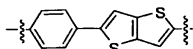
[2620] 한 실시양태에서 본 발명은



[2621]

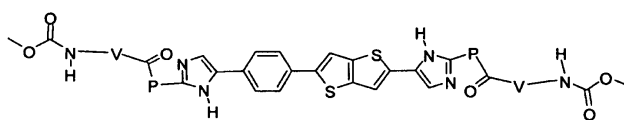
인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2622] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A^0-A^{14} 이고, 이것이



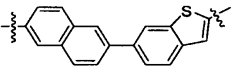
인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

[2623] 한 실시양태에서 본 발명은

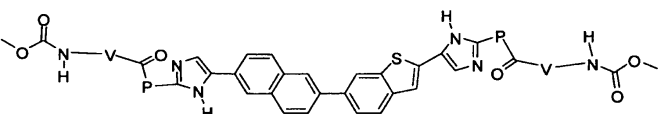


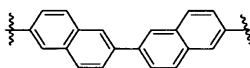
[2624]

인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

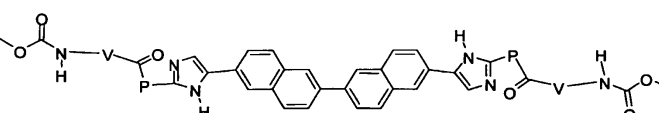
[2625] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A¹³-A¹⁴이고, 이것이  인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

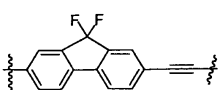
[2626] 한 실시양태에서 본 발명은

[2627]  인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

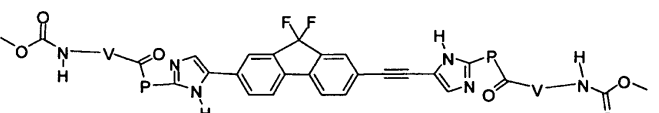
[2628] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A¹³-A¹³이고, 이것이  인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

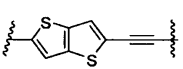
[2629] 한 실시양태에서 본 발명은

[2630]  인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

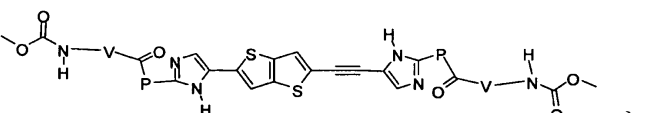
[2631] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A¹⁵-A⁶이고, 이것이  인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

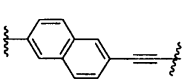
[2632] 한 실시양태에서 본 발명은

[2633]  인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

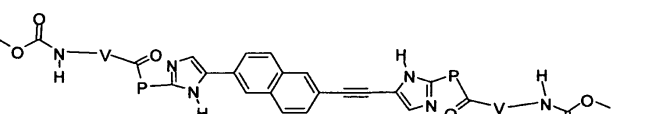
[2634] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A¹⁴-A⁶이고, 이것이  인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

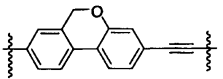
[2635] 한 실시양태에서 본 발명은

[2636]  인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

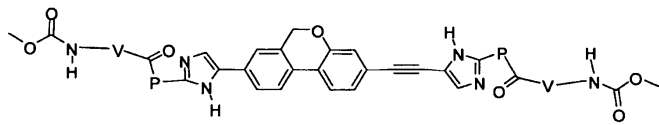
[2637] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A¹³-A⁶이고, 이것이  인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

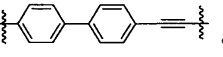
[2638] 한 실시양태에서 본 발명은

[2639]  인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

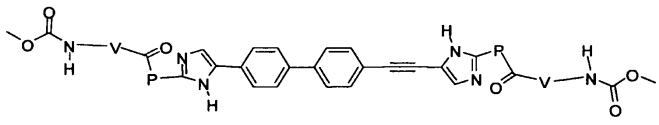
[2640] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A¹⁶-A⁶이고, 이것이  인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

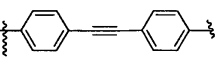
[2641] 한 실시양태에서 본 발명은

[2642]  인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

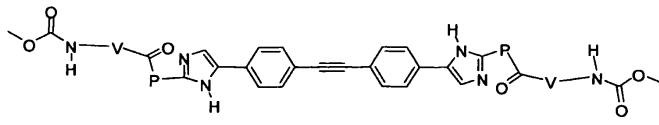
[2643] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A⁰-A⁵이고, 이것이  인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

[2644] 한 실시양태에서 본 발명은

[2645]  인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2646] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A⁰-A⁵이고, 이것이  인 화학식 Ic13의 화합물을 제공한다.

[2647] 한 실시양태에서 본 발명은

[2648]  인 화학식 Ic12의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2649] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ic15의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

[2650] <화학식 Ic15>

[2651] E⁰-V^w-Z⁰-P^u-M^{t1}-A^{s1}-A^{s2}-M^{t2}-P^u-Z⁰-V^w-E⁰

[2652] 상기 식에서,

[2653] 각각의 u는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[2654] 각각의 w는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[2655] 각각의 t1은 0, 10 또는 13이고;

[2656] t2는 9이고;

[2657] s1은 4, 5, 6, 13, 14, 15 또는 16이고;

[2658] s2는 0, 4 또는 13이다.

[2659] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ic16의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

[2660] <화학식 Ic16>

[2661] E⁰-V^w-Z⁰-P^u-M^{t1}-A^{s1}-A^{s2}-M^{t2}-P^u-Z⁰-V^w-E⁰

[2662] 상기 식에서,

[2663] 각각의 u는 독립적으로 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;

[2664] 각각의 w는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

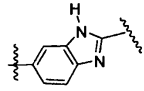
[2665] 각각의 t1은 9이고;

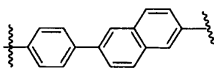
[2666] t2는 0, 10 또는 13이고;

[2667] s1은 4, 5, 6, 13, 14, 15 또는 16이고;

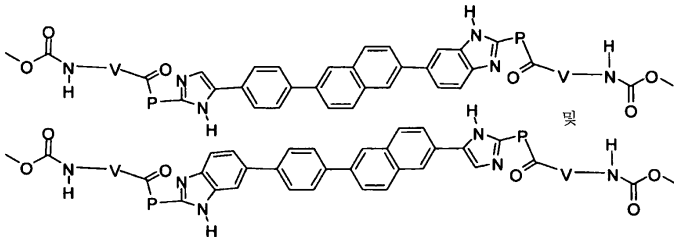
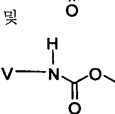
[2668] s2는 0, 4 또는 13이다.

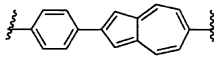
[2669] 한 실시양태에서 본 발명은 M^0 이  인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

[2670] 한 실시양태에서 본 발명은 M^9 가  인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

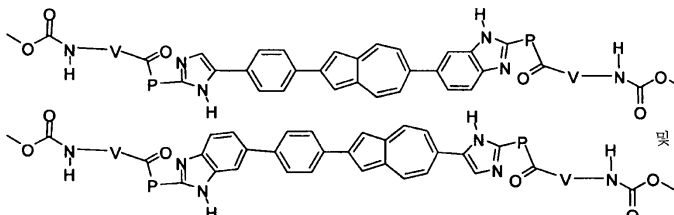
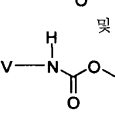
[2671] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A^0-A^{13} 이고 이것이  인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

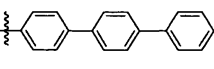
[2672] 한 실시양태에서 본 발명은

[2673]  및  로부터 선택된 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

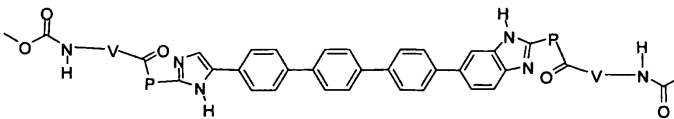
[2674] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A^0-A^{13} 이고 이것이  인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

[2675] 한 실시양태에서 본 발명은

[2676]  및  로부터 선택된 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

[2677] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A^0-A^4 이고 이것이  인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

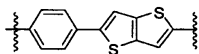
[2678] 한 실시양태에서 본 발명은

[2679]  인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 또는 그

의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2680]

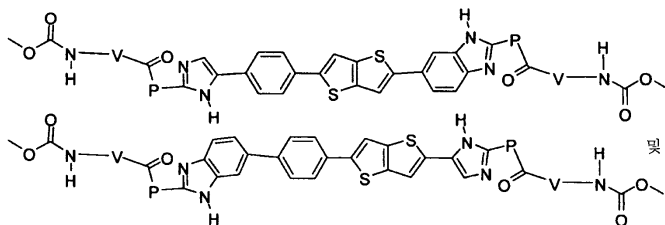
한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A^0-A^4 이고 이것이



인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

[2681]

한 실시양태에서 본 발명은

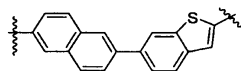


[2682]

로부터 선택된 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

[2683]

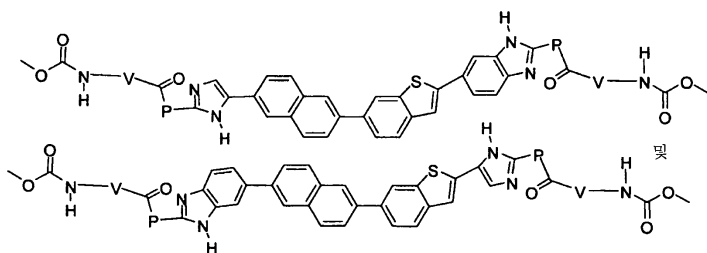
한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 $A^{13}-A^{14}$ 이고 이것이



인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

[2684]

한 실시양태에서 본 발명은

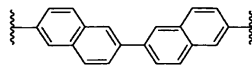


[2685]

로부터 선택된 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

[2686]

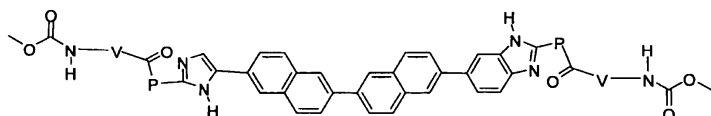
한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 $A^{13}-A^{13}$ 이고 이것이



인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

[2687]

한 실시양태에서 본 발명은

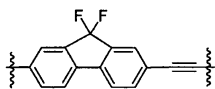


[2688]

인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2689]

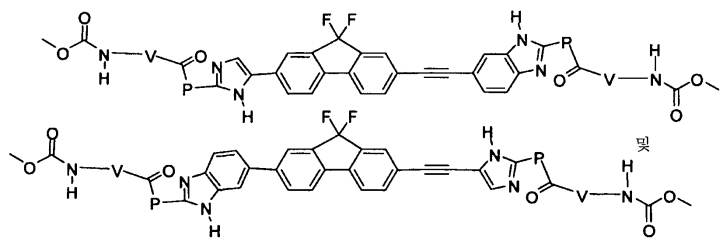
한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 $A^{15}-A^6$ 이고 이것이



인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

[2690]

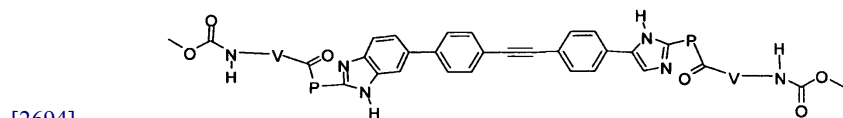
한 실시양태에서 본 발명은



[2691]로부터 선택된 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

[2692] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A^0-A^5 이고 이것이 인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

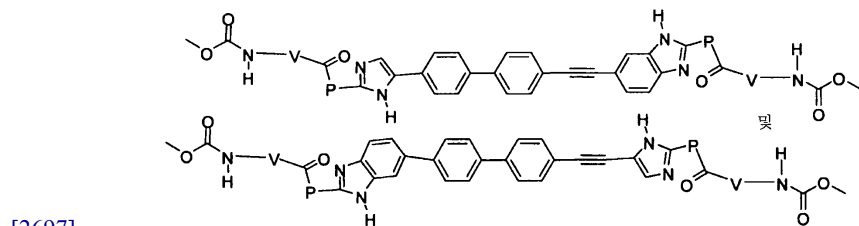
[2693] 한 실시양태에서 본 발명은



[2694]인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2695] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 A^0-A^5 이고 이것이 인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

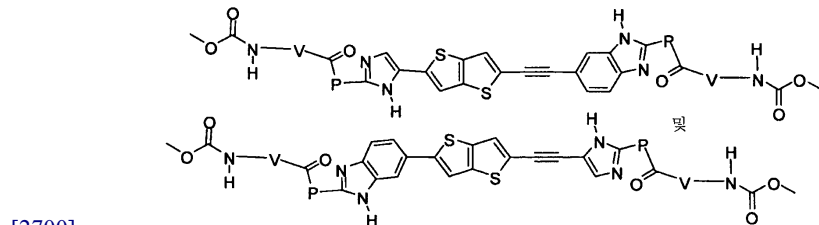
[2696] 한 실시양태에서 본 발명은



[2697]로부터 선택된 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

[2698] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 $A^{14}-A^6$ 이고 이것이 인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

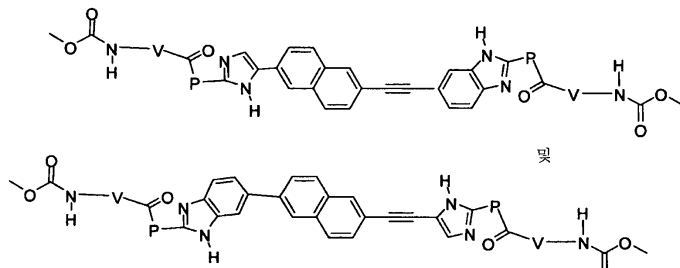
[2699] 한 실시양태에서 본 발명은



[2700]로부터 선택된 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

[2701] 한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 $A^{13}-A^6$ 이고 이것이 인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

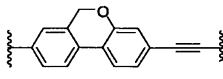
[2702] 한 실시양태에서 본 발명은



[2703]

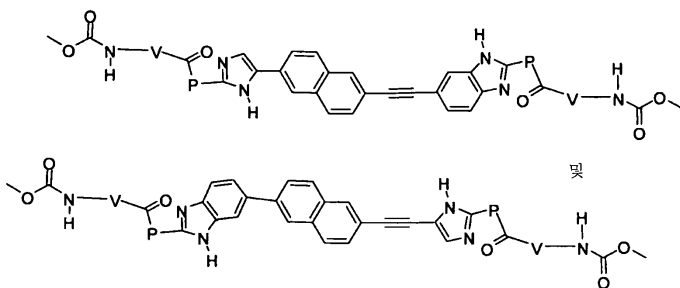
로부터 선택된 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

[2704]

한 실시양태에서 본 발명은 A-A가 $A^{16}-A^6$ 이고 이것이 인 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물을 제공한다.

[2705]

한 실시양태에서 본 발명은



[2706]

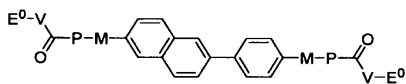
로부터 선택된 화학식 Ic15 또는 Ic16의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

[2707]

한 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ic17 또는 Ic18의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다

[2708]

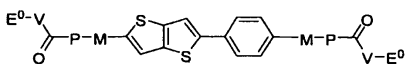
<화학식 Ic17>



[2709]

[2710]

<화학식 Ic18>



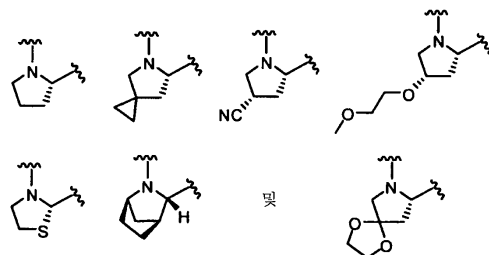
[2711]

[2712]

상기 식에서,

[2713]

각각의 P는



[2714]

로부터 독립적으로 선택되고;

[2715]

각각의 M은 독립적으로 M^0 , M^9 또는 M^{10} 이다.

[2716]

한 실시양태에서 본 발명은 각각의 E^0 이 메톡시카르보닐아미노인 화학식 Ic17 또는 Ic18의 화합물을 제공한다.

- [2717] 한 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 E^0 이 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ 이고, 여기서 R^{Ec} 가 H, 알킬 또는 시클로알킬이고, R^{Ed} 가 헤테로사이클인 화학식 Ic17 또는 Ic18의 화합물을 제공한다.
- [2718] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2719] <화학식 Ic30>
- [2720] $E^x-V^w-Z^y-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^y-V^w-E^x$
- [2721] 상기 식에서, s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 2개는 0이 아니다.
- [2722] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2723] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 t가 0 또는 10인 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2724] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 t 모두가 9이고; 1개의 s가 0이고; 1개의 s가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21인 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2725] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 t 모두가 9이고; 1개의 s가 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21이고; 1개의 s가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21인 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2726] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고, 1개 이상의 t가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11로부터 선택되는 것인 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2727] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2728] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2729] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2730] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2731] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2732] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2733] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2734] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, t, u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 4개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2735] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 t, u, v, w 또는 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2736] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, u, v, w 또는 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2737] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2738] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, 및 1개 이상의 t, 및 1개 이상의 u가 모두 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2739] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, w 및 t 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2740] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을

제공한다.

- [2741] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 s, u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2742] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 적어도 s 및 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2743] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2744] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2745] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2746] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2747] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2748] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2749] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2750] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2751] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 t 모두가 9이고; 1개의 s가 0이고; 1개의 s가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21인 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2752] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 t 모두가 9이고; 1개의 s가 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21이고; 1개의 s가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21인 화학식 Ic30의 화합물을 제공한다.
- [2753] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2754] <화학식 Ic31>
- [2755]
$$E^x-V^w-Z^v-P^u-M^9-A^s-A^s-M^9-P^u-Z^v-V^w-E^x$$
- [2756] 상기 식에서, 1개의 s는 0 또는 6이고, 1개의 s는 6이다.
- [2757] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2758] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2759] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2760] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2761] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2762] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2763] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2764] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.

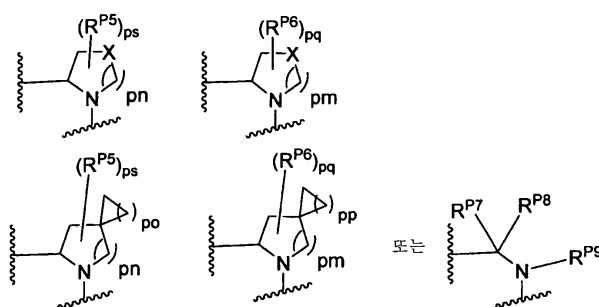
- [2765] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 및 x의 합이 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2766] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2767] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2768] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2769] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2770] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2771] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2772] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2773] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 w 모두가 0이 아닌 화학식 Ic31의 화합물을 제공한다.
- [2774] 화학식 Id의 화합물
- [2775] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Id의 화합물이다.
- [2776] <화학식 Id>
- [2777]
$$E^0-V^w-Z^0-P^u-L^{n1}-L^{n2}-P^v-Z^0-V^w-E^0$$
- [2778] 상기 식에서,
- [2779] n1은 3, 4 또는 9이고;
- [2780] n2는 9이고;
- [2781] 각각의 u는 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;
- [2782] 각각의 w는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [2783] 각각의 L^3 은 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-비시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [2784] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2785] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2786] 각각의 L^4 는 독립적으로 옥소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카르보닐, 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , $-알킬SO_2R^4$, 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-트리시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [2787] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[2788] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2789] 각각의 L^9 는 독립적으로 옥소, 할로, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, 알콕시알킬, 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 융합된-테트라시클릭 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계이고;

[2790] 각각의 R^{L7} 은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클이고;

[2791] R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



[2792] 각각의 P^0 은 독립적으로 이고; 여기서

[2793] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

[2794] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2795] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이거나; 또는 R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

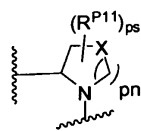
[2796] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2797] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2798] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[2799] R^{P7} 및 R^{P8} 은 각각 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알킬, 할로알킬 및 $(NR^{Pa}R^{Pb})$ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{P7} 및 R^{P8} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 NR^{Pz}, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원 포화 고리를 형성하고; 여기서 R^{Pz} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[2800] R^{P9} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;



[2801] 각각의 P^1 은 독립적으로 이고; 여기서

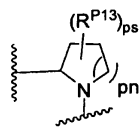
[2802] X 는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn이 0인 경우에 X 는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

[2803] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa, Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2804] 1개 이상의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h)술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h)알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, -NR^{hh}R^h, (NR^{hh}R^h)알킬, (NR^{hh}R^h)카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬, (NR^hR^h)술포닐, 헤테로아릴술포닐, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^hR^h이고; 나머지 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h)술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h)알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2805] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[2806] pn은 0, 1 또는 2이고;



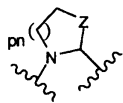
[2807] 각각의 P^3 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

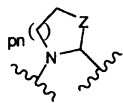
[2808] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[2809] 각각의 R^{P13} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h)술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h)알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술포닐알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2810] ps 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2811] pn 은 0, 1 또는 2이고;



[2812] 각각의 P^5 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

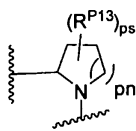
[2813] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P15} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P15} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

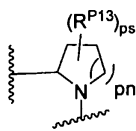
[2814] pn 은 0, 1 또는 2이고;

[2815] Z 는 O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ 또는 NR^f 이고;

[2816] 각각의 R^f 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알킬닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알킬닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

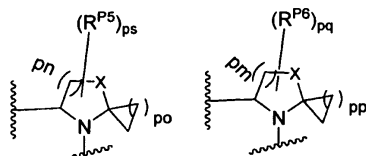
[2817] 각각의 P^7 은 1개의 N-연결 및 1개의 C-연결을 통해 화학식 I의 화합물의 나머지에 부착되어 있는 가교된 5 내지 15원 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 고리는 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

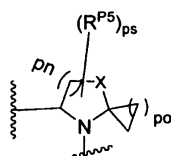


[2818] 각각의 P^8 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[2819] ps 는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[2820] 각각의 R^{P13} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 하나 이상의 경우에서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



[2821] 각각의 P^{10} 은 독립적으로 이고; 여기서

[2822] X 는 O, S, $S(O)$, SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm 이 0인 경우에 X 는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

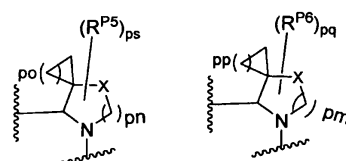
[2823] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2824] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2825] pq 및 ps 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2826] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2827] po 및 pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[2828] 각각의 P^{11} 은 독립적으로 이고; 여기서

[2829] X 는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm 이 0인 경우에 X 는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

[2830] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2831] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2832] pq 및 ps 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2833] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2834] po 및 pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[2835] 각각의 $-Z^0$ -은 $-C(=O)-$ 또는 $-C(=S)-$ 이고;

[2836] 각각의 E^0 은 독립적으로 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ 이고, 여기서

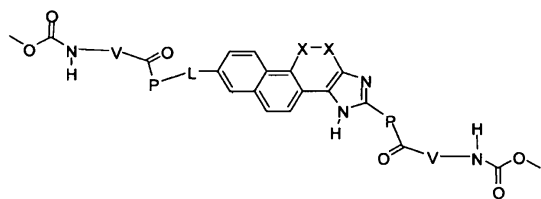
[2837] R^{Ec} 및 R^{Ed} 는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^fR^f)알킬, (NR^fR^f)알킬카르보닐, (NR^fR^f)카르보닐, (NR^fR^f)술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^X R^Y$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 $-NR^f R^f$ 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[2838] 각각의 V^0 은 독립적으로 H, 알킬, 아릴알킬, 알케닐, CO, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬

카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술폰알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, NRRC알킬이고;

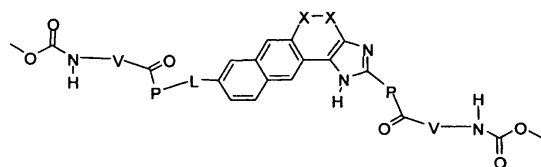
- [2839] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;
- [2840] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)$ 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [2841] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [2842] 각각의 V^1 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시아노알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2843] 각각의 V^2 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2844] 각각의 V^3 은 독립적으로, 1개 이상의 옥소로 치환되고 시클로알킬, 할로, 아릴, 알케닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬이고;
- [2845] 각각의 V^4 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^a R^b C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알콕시알킬이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2846] 각각의 V^5 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬술폰알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [2847] 한 실시양태에서 본 발명은 각각의 L이 벤즈이미다졸릴인 화학식 Id의 화합물을 제공한다.
- [2848] 한 실시양태에서 본 발명은 다음으로부터 선택된 화학식 Id1 또는 Id2의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2849] <화학식 Id1>



[2850]

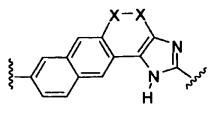
[2851] <화학식 Id2>



[2852]

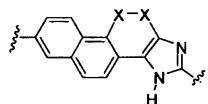
[2853] 상기 식에서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택된다.

[2854] 한 실시양태에서 본 발명은 L⁹가



인 화학식 Id의 화합물을 제공한다.

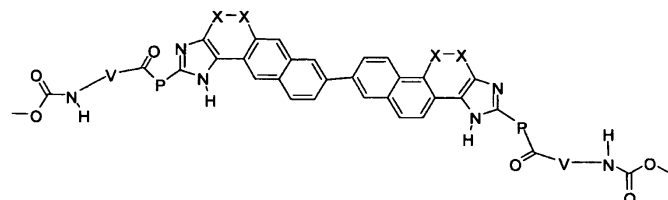
[2855] 한 실시양태에서 본 발명은 L⁹가



인 화학식 Id의 화합물을 제공한다.

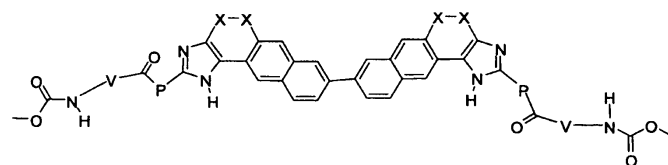
[2856] 한 실시양태에서 본 발명은 다음으로부터 선택된 화학식 Id3 또는 Id4의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2857] <화학식 Id3>



[2858]

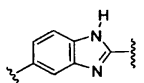
[2859] <화학식 Id4>



[2860]

[2861] 상기 식에서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택된다.

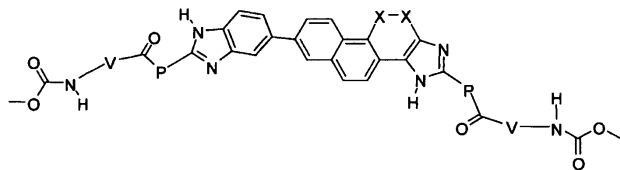
[2862] 한 실시양태에서 본 발명은 L³이



인 화학식 Id의 화합물을 제공한다.

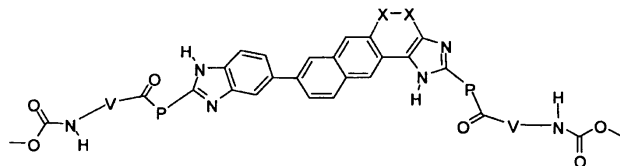
[2863] 한 실시양태에서 본 발명은 다음으로부터 선택된 화학식 Id5 또는 Id6의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2864] <화학식 Id5>



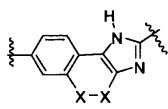
[2865]

[2866] <화학식 Id6>



[2867]

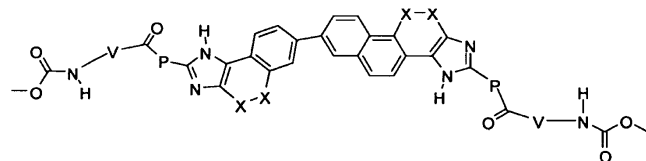
[2868] 상기 식에서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택된다.



[2869] 한 실시양태에서 본 발명은 L⁴가 인 화학식 Id의 화합물을 제공한다.

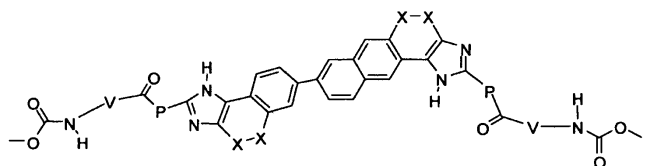
[2870] 한 실시양태에서 본 발명은 다음으로부터 선택된 화학식 Id7 또는 Id8의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[2871] <화학식 Id7>



[2872]

[2873] <화학식 Id8>



[2874]

[2875] 상기 식에서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택된다.

[2876] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.

[2877] <화학식 Id30>

[2878] E^x-V^w-Z^v-P^u-L^a-L^a-P^u-Z^v-V^w-E^x

[2879] 상기 식에서, u, v, w 또는 x 중 적어도 1개는 0이 아니다.

[2880] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개의 n이 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고, 1개의 n이 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10인 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.

[2881] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.

[2882] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n, u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고, 1개 이상의 n이 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 및 10으로부터 선택되는 것인 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.

- [2883] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n , u , v , w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고, 1개 이상의 n 이 0, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8 및 10으로부터 선택되는 것인 화학식 Id30의 화합물을 제공한다
- [2884] 여기서 n , u , v , w 또는 x 중 적어도 3개는 0이 아니다.
- [2885] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n , u , v , w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2886] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n , u , v , w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2887] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n , u , v , w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2888] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n , u , v , w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2889] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n , u , v , w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2890] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n , u , v , w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2891] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n , u , v , w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 4개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2892] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 n , u , v , w 또는 x 의 합이 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2893] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 의 합이 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2894] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u 가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2895] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 n 및 1개 이상의 u 가 모두 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2896] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , w 및 n 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2897] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2898] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 및 w 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2899] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 적어도 w 및 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2900] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u , v , w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2901] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2902] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2903] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u 가 0이 아니고 1개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2904] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개 이상의 u 가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2905] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2906] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 2개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2907] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w 가 0이 아닌 화학식 Id30의 화합물을 제공한다.
- [2908] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.

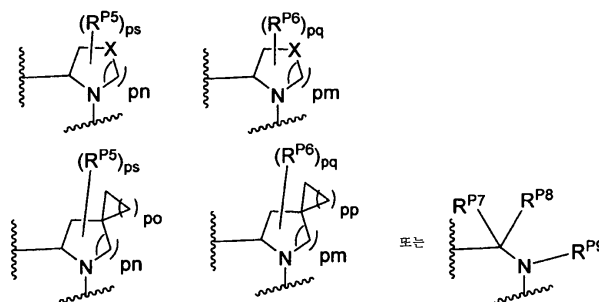
- [2909] <화학식 Id31>
- [2910] $E^x-V^w-Z^v-P^u-L^3-L^3-P^u-Z^v-V^w-E^x$
- [2911] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2912] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2913] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2914] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2915] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2916] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2917] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2918] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2919] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 및 x의 합이 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2920] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2921] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2922] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2923] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2924] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2925] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2926] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2927] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 w 모두가 0이 아닌 화학식 Id31의 화합물을 제공한다.
- [2928] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 하기 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2929] <화학식 Id32>
- [2930] $E^x-V^w-Z^v-P^u-L^4-L^4-P^u-Z^v-V^w-E^x$
- [2931] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2932] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2933] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2934] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.

공한다.

- [2935] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 2개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2936] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2937] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 3개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 3개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2938] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 또는 x 중 적어도 4개가 0이 아니고 0이 아닌 기 중 적어도 2개가 동일한 문자가 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2939] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u, v, w 및 x의 합이 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2940] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 1개가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2941] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 u 또는 w 중 적어도 2개가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2942] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2943] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아니고 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2944] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 u가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2945] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 u 모두가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2946] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 w가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2947] 또 다른 구체적 실시양태에서 본 발명은 두 w 모두가 0이 아닌 화학식 Id32의 화합물을 제공한다.
- [2948] 화학식 Ie의 화합물
- [2949] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ie의 화합물이다.
- [2950] <화학식 Ie>
- [2951] $E^0 \cdot V^w \cdot Z^0 \cdot P^u \cdot Y^2 \cdot P^u \cdot Z^0 \cdot V^w \cdot E^0$
- [2952] 상기 식에서,
- [2953] 각각의 u는 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 또는 11이고;
- [2954] 각각의 w는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [2955] 각각의 Y^2 는 독립적으로 완전 방향족 또는 부분 포화일 수 있고 C, N, O, S, SO_2 , SO로부터 선택된 원자를 함유하는 32개 이하의 원자를 갖는 융합된 5 내지 8원 고리계이고, 상기 고리계는 H, 옥소, R^{A1} 및 R^{A3} 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [2956] 각각의 R^{A1} 은 시아노, 니트로, SOR^4 , SO_2R^4 , -알킬 SO_2R^4 , 할로알콕시, 시아노알킬, $NR^4SO_2R^4$, 시클로알킬, (할로)시클로알킬, 헤테로사이클, (시클로알킬)알킬, (헤테로사이클)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클 및 시클로알킬은 1개 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [2957] 각각의 R^{A3} 은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2958] 각각의 R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[2959] R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



[2960] 각각의 P^0 은 독립적으로 이고; 여기서

[2961] X 는 O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm 이 0인 경우에 X 는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

[2962] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2963] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이거나; 또는 R^{Pa} 및 R^{Pb} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

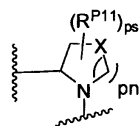
[2964] pq 및 ps 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2965] pm 및 pn 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2966] po 및 pp 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[2967] R^{P7} 및 R^{P8} 은 각각 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알킬, 할로알킬 및 $(NR^{Pa}R^{Pb})$ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{P7} 및 R^{P8} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 NR^{Pz} , O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원 포화 고리를 형성하고; 여기서 R^{Pz} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[2968] R^{P9} 는 수소 및 알킬로부터 선택되고;



[2969] 각각의 P^1 은 독립적으로 이고; 여기서

[2970] X 는 O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고; 단, pn 이 0인 경우에 X 는 CH_2 , CHR^{P10} 및 $C(R^{P10})_2$ 로부터 선택되고;

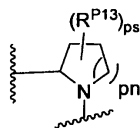
[2971] 각각의 R^{P10} 은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

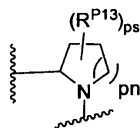
[2972] 1개 이상의 R^{P11} 은 시아노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, (NR^hR^h) 술포닐, 헤테로시클릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 할

로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ 알킬, $(NR^{hh}R^h)$ 카르보닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^{hh} 는 독립적으로 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로아릴술폰, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ 이고; 나머지 R^{P11} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2973] ps는 1, 2, 3 또는 4이고;

[2974] pn은 0, 1 또는 2이고;



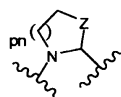
[2975] 각각의 P^3 은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

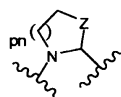
[2976] 고리는 1개 이상의 옥소 기로 치환되고;

[2977] 각각의 R^{P13} 은 R^{P5} , 시아노, 알킬술폰, 아릴술폰, (NR^hR^h) 술폰, 헤테로시클릴술폰, 헤테로아릴술폰, 할로알콕시, 알콕시알킬옥시, 할로알콕시알킬옥시, 시클로알콕시알킬옥시, 아릴옥시알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬옥시, 헤테로시클로옥시알킬옥시, (NR^hR^h) 알킬옥시, 시아노알콕시, 시아노시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 옥소, 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이고; 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[2978] ps는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2979] pn은 0, 1 또는 2이고;



[2980] 각각의 P^5 는 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

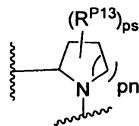
[2981] 고리는 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^{Pa}R^{Pb}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기 R^{P15} 로 임의로 치환되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P15} 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 3 내지 6원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

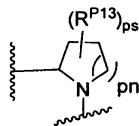
[2982] pn은 0, 1 또는 2이고;

[2983] Z는 0, S, S(=O), S(=O)₂ 또는 NR^f이고;

[2984] 각각의 R^f는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬, -S(=O)₂NR^hR^h, -S(=O)₂R^h, C(=O)R^h, C(=O)OR^h, -C(=O)NR^hR^h이고; 각각의 R^h는 독립적으로 -H, 알킬, 알콕시아미노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴옥시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노알킬, 할로알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 술폰알킬이거나; 또는 2개의 R^h 기가 존재하는 경우에 2개의 R^h 기는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4 내지 15원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

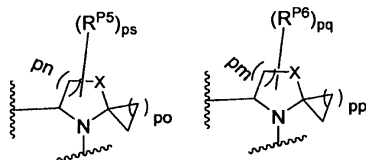
[2985] 각각의 P⁷은 1개의 N-연결 및 1개의 C-연결을 통해 화학식 I의 화합물의 나머지에 부착되어 있는 가교된 5 내지 15원 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 고리는 R^{P6} 및 R^{P11}로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

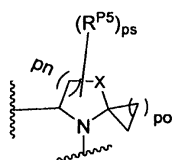


[2986] 각각의 P⁸은 독립적으로 화학식 의 고리이고; 여기서

[2987] ps는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[2988] 각각의 R^{P13}은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa}R^{Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고; 하나 이상의 경우에서 동일한 탄소에 부착되어 있는 2개의 기 R^{P13}은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



[2989] 각각의 P¹⁰은 독립적으로 이고; 여기서

[2990] X는 0, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

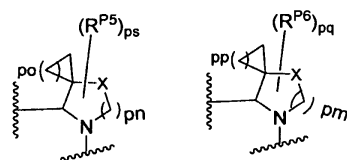
[2991] 각각의 R^{P10}은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa}R^{Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2992] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6}은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa}R^{Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2993] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2994] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2995] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;



[2996] 각각의 P^{11} 은 독립적으로 이고; 여기서

[2997] X 는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고; 단, pn 또는 pm이 0인 경우에 X 는 CH₂, CHR^{P10} 및 C(R^{P10})₂로부터 선택되고;

[2998] 각각의 R^{P10}은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa}R^{Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[2999] 각각의 R^{P5} 및 R^{P6}은 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^{Pa}R^{Pb}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3 내지 6원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 여기서 3 내지 6원 고리는 1 또는 2개의 알킬 기로 임의로 치환되고;

[3000] pq 및 ps는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[3001] pm 및 pn은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[3002] po 및 pp는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[3003] 각각의 -Z⁰-은 -C(=O)- 또는 -C(=S)-이고;

[3004] 각각의 E⁰은 독립적으로 -NR^{Ec}R^{Ed}이고, 여기서

[3005] R^{Ec} 및 R^{Ed}는 각각 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^{Ec}R^f)알킬, (NR^{Ec}R^f)알킬카르보닐, (NR^{Ec}R^f)카르보닐, (NR^{Ec}R^f)술포닐, -C(NCN)OR' 및 -C(NCN)NR^XR^Y로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R'는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 추가로 1개의 -NR^{Ec}R^f 기로 임의로 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[3006] 각각의 V⁰은 독립적으로 H, 알킬, 아릴알킬, 알케닐, CO, 시클로알킬알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술포닐알킬, 아릴알콕시알킬카르보닐알킬, 카르복시알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐알킬, 히드록시알킬, NRRCO알킬이고;

[3007] 아릴알킬에서의 알킬은 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분은 추가로 알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 기로 임의로 치환되고;

[3008] 아릴 부분은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)알킬, 옥소 및 -P(O)OR₂로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴 기, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬,

시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[3009] 헤테로시클릴은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분; 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴 기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[3010] 각각의 V^1 은 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 시아노알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

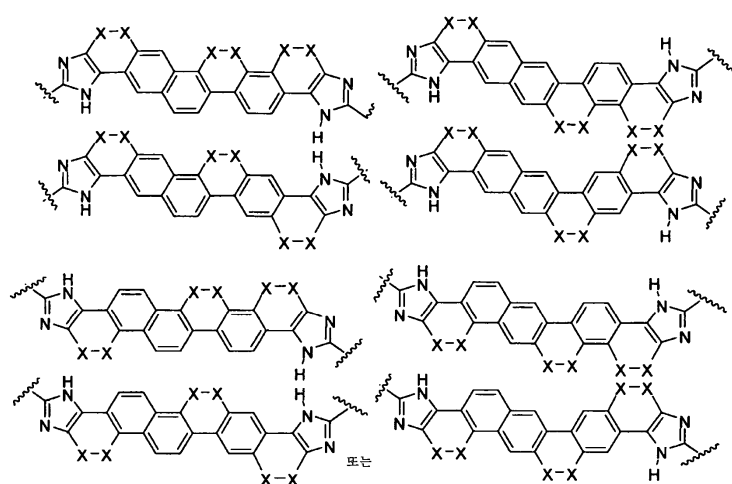
[3011] 각각의 V^2 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[3012] 각각의 V^3 은 독립적으로, 1개 이상의 옥소로 치환되고 시클로알킬, 할로, 아릴, 알케닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬이고;

[3013] 각각의 V^4 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^a R^b C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알콕시알킬이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

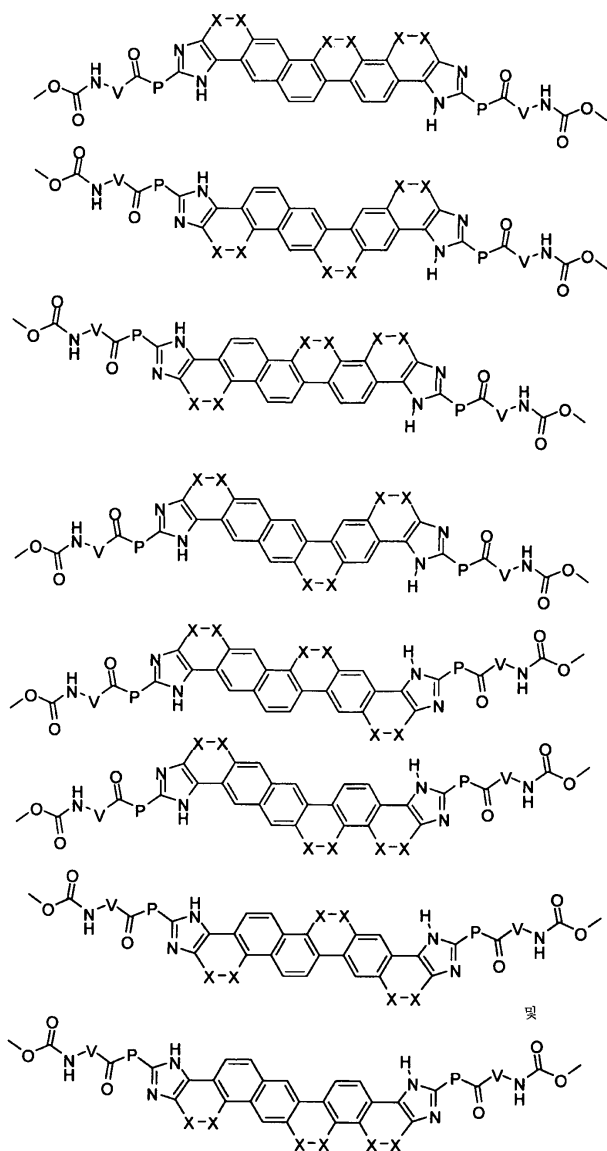
[3014] 각각의 V^5 는 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 히드록시 및 $NR^{Va} R^{Vb} C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 알킬술폰알킬이고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 는 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[3015] 한 실시양태에서 본 발명은 Y^2 가



[3016] (여기서, X-X는 O , CH_2 , $CH=CH$, CH_2-CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$, $CH_2-CH_2-CH_2$ 및 CH_2-O-CH_2 로부터 선택됨)인 화학식 1e의 화합물을 제공한다.

[3017] 한 실시양태에서 본 발명은



[3018] (여기서, X-X는 O, CH₂, CH=CH, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ 및 CH₂-O-CH₂로부터 선택됨)로부터 선택된 화학식 Ie의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[3019] E, P, V 및 Z에 대한 특정 값

[3020] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 E가 E⁰이다.

[3021] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 E가 -NHC(=O)알킬이다.

[3022] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 E⁰이 메톡시카르보닐아미노이다.

[3023] 본 발명의 한 실시양태에서 E⁰이 -NH₂, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이다.

[3024] 본 발명의 한 실시양태에서 E⁰이 시클로알킬아미노 또는 시클로알킬(알킬)아미노 또는 디시클로알킬아미노이다.

[3025] 본 발명의 한 실시양태에서 E⁰이 헤테로시클릴이다.

[3026] 본 발명의 한 실시양태에서 E⁰이 헤테로시클릴아미노이고, 여기서 아미노가 알킬로 임의로 치환된다.

[3027] 한 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 E⁰이 -NR^{Ec}R^{Ed} 이고, 여기서 R^{Ec}가 H이고, R^{Ed}가 메톡시카르보닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

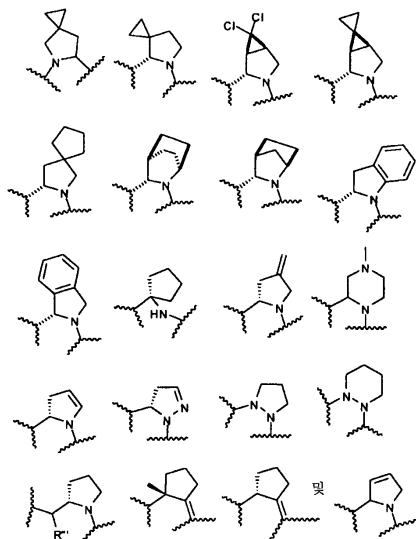
[3028] 한 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 E^0 이 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ 이고, 여기서 R^{Ec} 가 H 또는 알킬이고, R^{Ed} 가 H 또는 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[3029] 한 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 E^0 이 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ 이고, 여기서 R^{Ec} 가 H, 알킬 또는 시클로알킬이고, R^{Ed} 가 시클로알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[3030] 한 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 E⁰이 N-연결된 헤테로시클릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

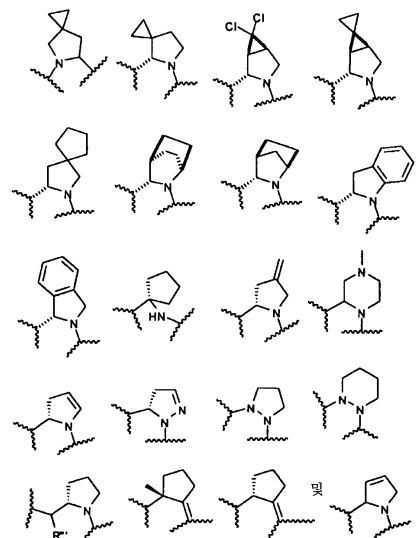
[3031] 한 실시양태에서 본 발명은 1개 이상의 E^0 이 $-NR^E R^E$ 이고, 여기서 R^E 가 H, 알킬 또는 시클로알킬이고; R^E 가 헤테로사이클인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[3032] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가



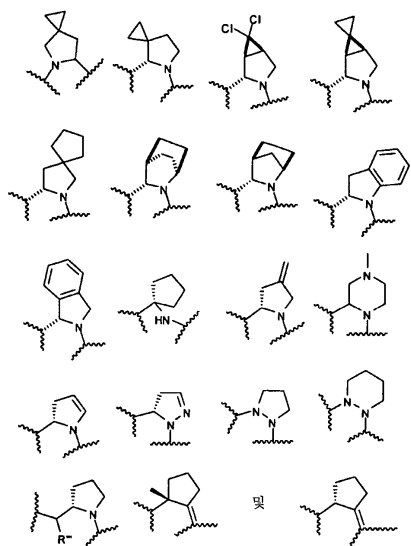
[3033] (여기서, R' ' '는 수소 또는 메틸임)로부터 선택된다.

[3034] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가



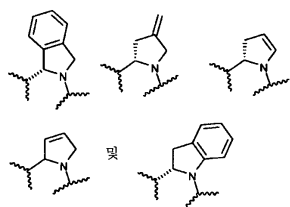
[3035]로부터 선택되고, 또 다른 P 가 P^0 이다.

[3036] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가



[3037] (여기서, R'''는 수소 또는 메틸임)로부터 선택되고, 또 다른 P가 P⁰이다.

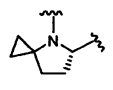
[3038] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가

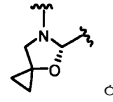


[3039] 로부터 선택된다.

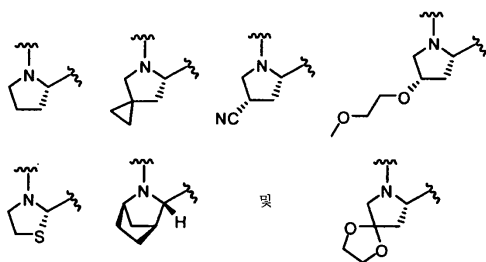
[3040] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 P가 P⁷이고, 이것이  이다.

[3041] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 P가 P⁸이고, 이것이  이다.

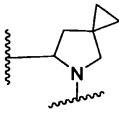
[3042] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가 P¹⁰이고, 이것이  이다.

[3043] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가 P¹¹이고, 이것이  이다.

[3044] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 P가

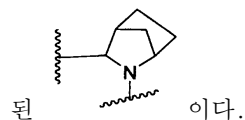


[3045] 로부터 독립적으로 선택된다.

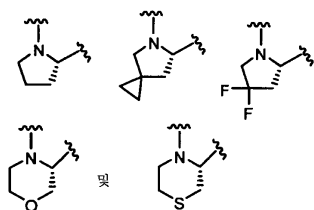
[3046] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P^0 이 이다.

[3047] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P^7 이 [2.2.1] 또는 [2.2.2] 고리계이다.

[3048] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P^7 이 R^{P6} 및 R^{P11} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환

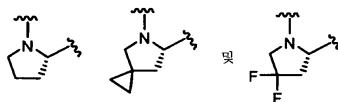


[3049] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가



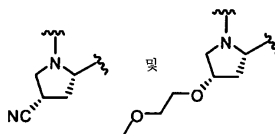
[3050] 로부터 선택된다.

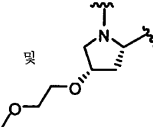
[3051] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가

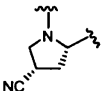


로부터 선택된다.

[3052] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가

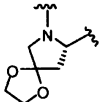


로부터 선택된다.

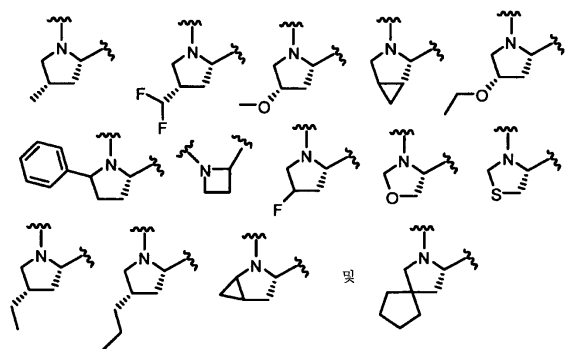
[3053] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가 이다.

[3054] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가 이다.

[3055] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가 이다.

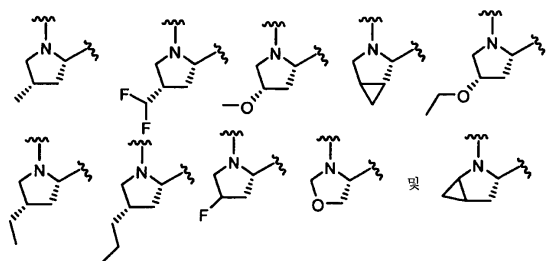
[3056] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가 이다.

[3057] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가



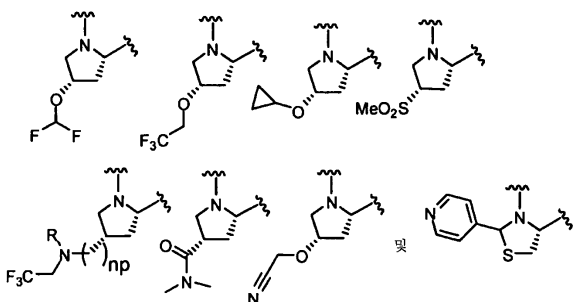
[3058] / 로부터 선택된다.

[3059] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가

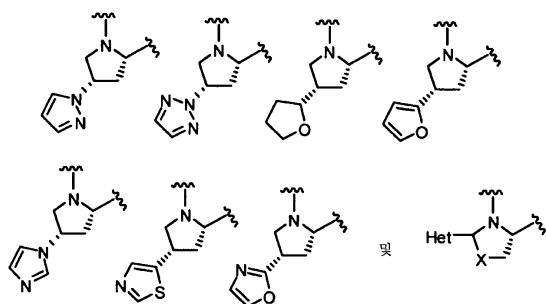


[3060] 로부터 선택된다.

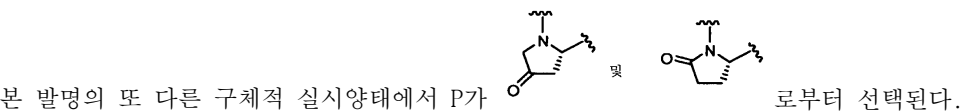
[3061] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가

[illegible]

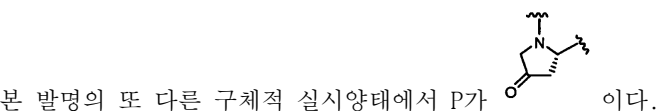
[3063] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가



[3064] 선택된다. (여기서, X는 0 또는 S이고; Het은 헤테로사이클임)로부터

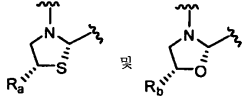
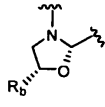


[3065] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가 로부터 선택된다.

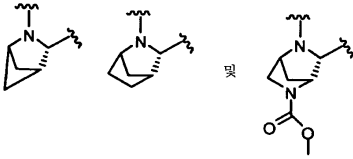


[3066] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가 $\text{O}=\text{C}$ 이다.

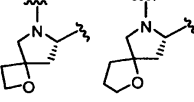
[3067]

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가  및  로 (여기서, R^a는 수소 또는 메틸이고, R^b는 메틸 또는 에틸임)부터 선택된다.

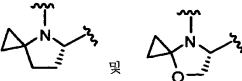
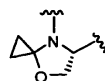
[3068]

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가  로부터 선택된다.

[3069]

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가  로부터 선택된다.

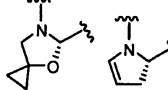
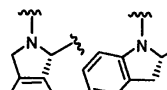
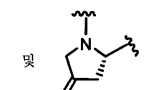
[3070]

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가  및  로부터 선택된다.

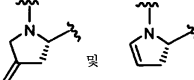
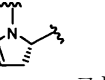
[3071]

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가

[3072]

   및  로부터 선택된다.

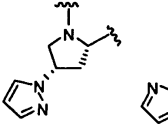
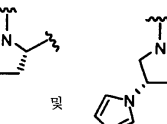
[3073]

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가  및  로부터 선택된다.

[3074]

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가

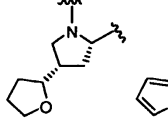
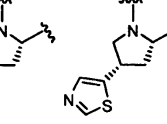
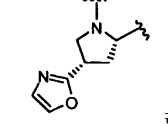
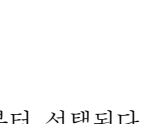
[3075]

  및  로부터 선택된다.

[3076]

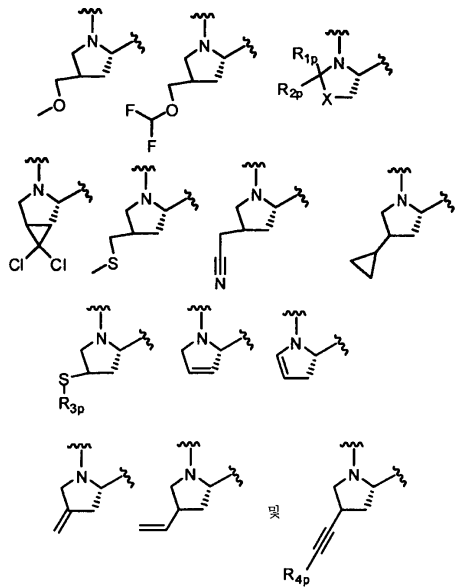
본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가

[3077]

   및  로부터 선택된다.

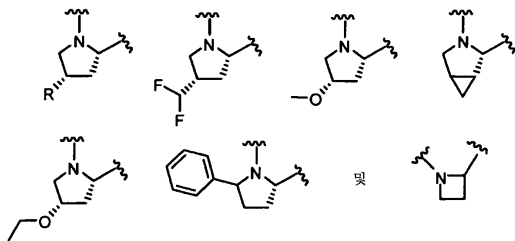
[3078]

본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가



[3079] (여기서, X는 O 또는 S이고; R_{1p} 및 R_{2p}는 탄소 연결되고, 함께 연결되는 경우 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; R_{3p}는 알킬 또는 시클로알킬이고; R_{4p}는 수소, 메틸 또는 시클로프로필임)로부터 선택된다.

[3080] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가 P⁰이고, 이것이



[3081] (여기서, R은 알킬임)로부터 선택한다.

[3082] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 P가 P의 질소 및 P의 탄소를 통해 연결된 2가 기인 경우, P의 질소가 Z에 연결된다.

[3083] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V가 V⁰이다.

[3084] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V가 알킬이다.

[3085] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V가 이소프로필이다.

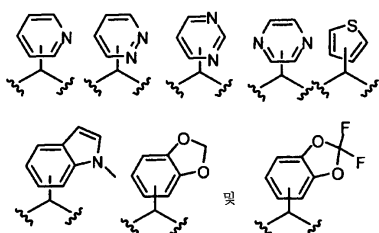
[3086] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V가 이소부틸이다.

[3087] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V가 V²이다.

[3088] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V가 할로알킬이다.

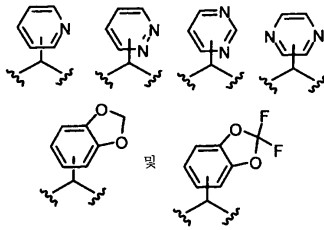
[3089] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V가 V⁰, V¹, V², V³, V⁴ 및 V⁵로부터 독립적으로 선택된다.

[3090] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가



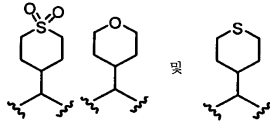
[3091]로부터 선택된다.

[3092] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가



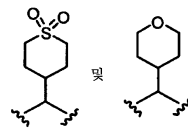
[3093]로부터 선택된다.

[3094] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가



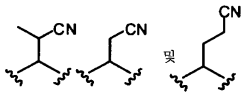
[3095]로부터 선택된다.

[3096] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가



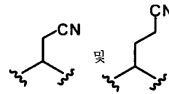
로부터 선택된다.

[3097] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가



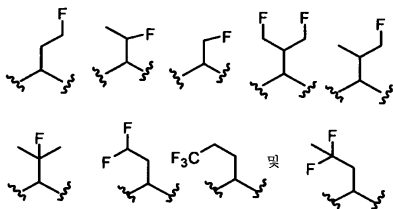
[3098]로부터 선택된다.

[3099] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가



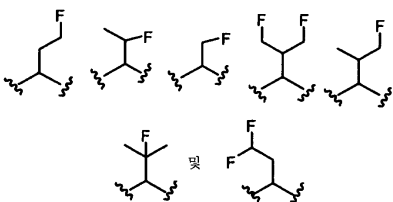
로부터 선택된다.

[3100] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가



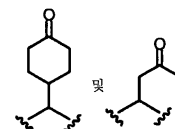
[3101]로부터 선택된다.

[3102] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가

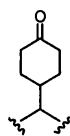


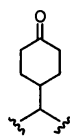
[3103]로부터 선택된다.

[3104] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가

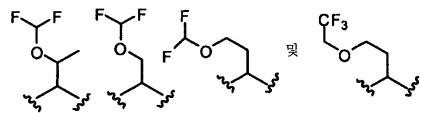


로부터 선택된다.

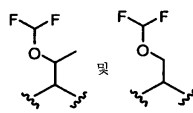


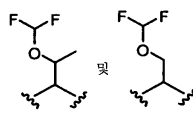
[3105] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가  이다.

[3106] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가

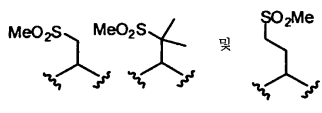


[3107] 로부터 선택된다.

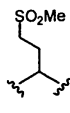


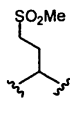
[3108] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가  로부터 선택된다.

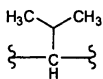
[3109] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가



[3110] 로부터 선택된다.



[3111] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가  이다.

[3112] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V가  이다.

[3113] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V^2 가 독립적으로, 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알킬이고; R^{Va} 및 R^{Vb} 가 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 V^4 가 독립적으로 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 히드록시 및 $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 할로알콕시알킬이고; R^{Va} 및 R^{Vb} 가 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

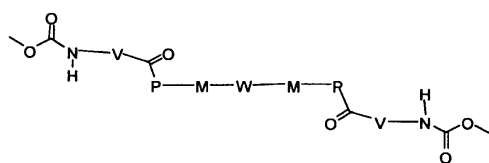
[3114] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V^0 이 독립적으로 아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬이고, 여기서 아릴알킬이 3개 이하의 아릴 기로 치환될 수 있고, 아릴알킬의 알킬 부분이 추가로 알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 추가의 기로 임의로 치환되고; 아릴 부분이 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제 2 아릴 기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$, $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{알킬}$, 옥소 및 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R이 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분이 추가로 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 헤테로시클릴이 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제 2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$, $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{알킬}$ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있다.

[3115] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V가 이소부틸이다.

[3116] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가 이소부틸이다.

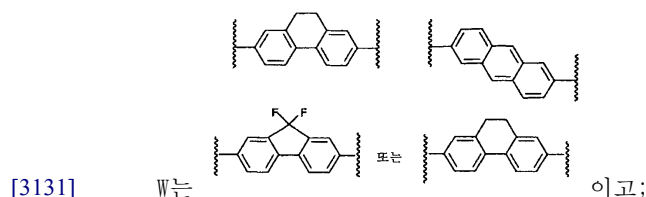
- [3117] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가, Z 및 E 기가 각각 메틸 기에 연결된 페닐메틸 (즉, -CH(Ph)-)이다.
- [3118] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가 V^0 이고, 1개 이상의 V^0 이, Z 및 E 기가 각각 메틸 기에 연결된 페닐메틸이고, 상기 페닐이 V^0 아릴 기에 대한 설명에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다.
- [3119] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V^0 이, Z 및 E 기가 각각 메틸 기에 연결된 아릴메틸이고, 상기 아릴이 V^0 아릴 기에 대한 설명에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다.
- [3120] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가 V^0 이고, 1개 이상의 V^0 이, Z 및 E 기가 각각 메틸 기에 연결된 헤테로시클릴메틸이다.
- [3121] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 1개 이상의 V가 V^0 이고, 1개 이상의 V^0 이, Z 및 E 기가 각각 메틸 기에 연결된 헤테로시클릴메틸이고, 상기 헤테로시클릴 기가 V^0 헤테로시클릴 기에 대한 설명에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다.
- [3122] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V^2 가 독립적으로 할로알킬이고, 이것이 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고; R^{Va} 및 R^{Vb} 가 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [3123] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 V^4 가 독립적으로 할로알콕시알킬이고, 이것이 시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알케닐, 히드록시 및 $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고; 여기서 R^{Va} 및 R^{Vb} 가 각각 수소, 알케닐 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [3124] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 Z가 Z^0 이다.
- [3125] 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태에서 각각의 Z가 -C(=O)-이다.
- [3126] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 (화학식 Ia, Ib, Ic, Id 및 Ie의 화합물 포함)에 대해, 가변기 E, P, V 및 Z에 대한 임의의 상기 특정 값 또는 실시양태를 적용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 본원에 기재된 J, T, P, W, L, M, A, R9, E, P, V 및 Z에 대한 특정 값 또는 실시양태 중 하나 이상이 화학식 Ia, Ib, Ic, Id 및 Ie 중 하나와 조합된 특정 실시양태를 포함하며, 이는 본 발명의 구체적 실시양태를 나타내는 화합물의 하위세트를 제공한다.
- [3127] 예를 들어, 상기 화학식 Ia9의 화합물을 본원에서 확인되는 P, M, W 및 V에 대한 특정 값과 함께 선택함으로써, 하기 화학식 Ia9의 화합물인 본 발명의 구체적 실시양태를 확인할 수 있다.

[3128] <화학식 Ia9>



[3129]

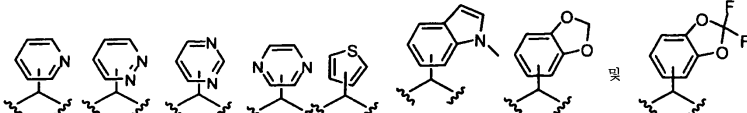
[3130] 상기 식에서,

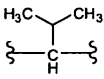


[3132] 1개의 M은 이미다졸릴이고, 1개의 M은 벤즈이미다졸릴이고;

[3133] 1개의 P는 P⁷이고, 이는  이고;

[3134] 1개의 P는 P⁸이고, 이는  이고;

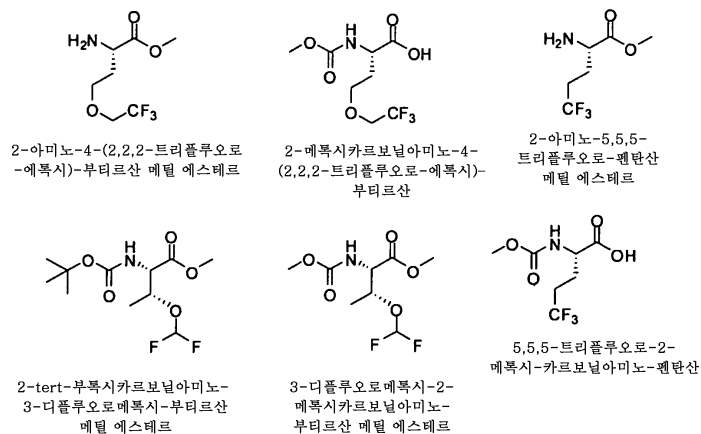
[3135] 1개의 V는  로부터 선택되고;

[3136] 1개의 V는  이다.

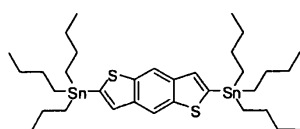
[3137] 본 발명은 이러한 모든 조합을 본 발명의 구체적 실시양태로서 제공한다.

[3138] 합성 중간체

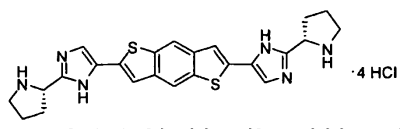
[3139] 본 발명은 또한 본원에 기재된 합성 방법 및 신규 합성 중간체를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제조하는 데 유용한 하기 특정 중간체 화합물을 제공한다.



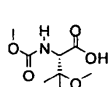
[3140]



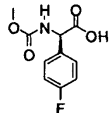
2,6-비스(트리-*n*-부틸스탄닐)-
벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]디티오펜



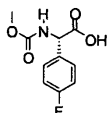
2-[5-(6-(2-[피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-
벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]디티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-
피롤리딘 테트라히드로클로라이드



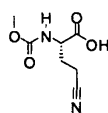
(S)-3-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-
3-메틸-부티르산



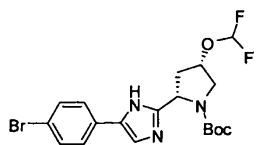
(R)-(4-플루오로-페닐)-
메톡시카르보닐아미노-아세트산



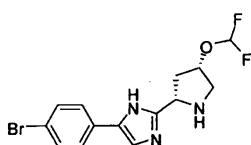
(S)-(4-플루오로-페닐)-
메톡시카르보닐아미노-아세트산



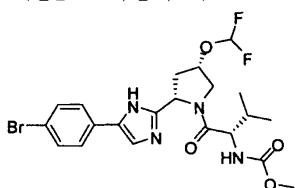
(S)-4-시아노-2-메톡시카르보닐-
아미노부티르산



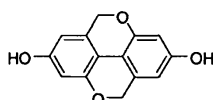
2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-
2-일]-4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1-
카르복실산 tert-부틸 에스테르



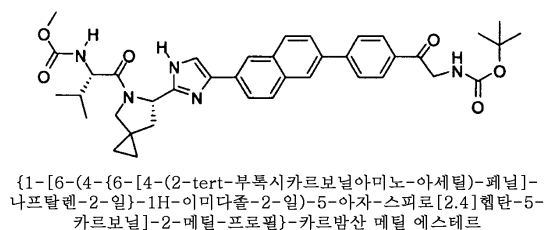
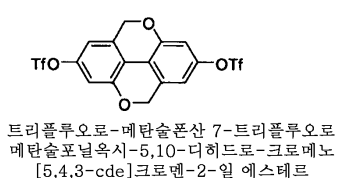
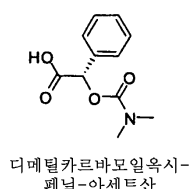
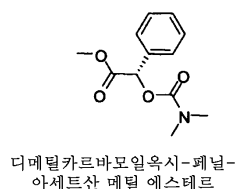
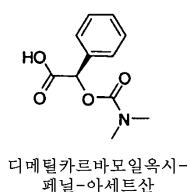
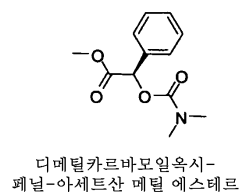
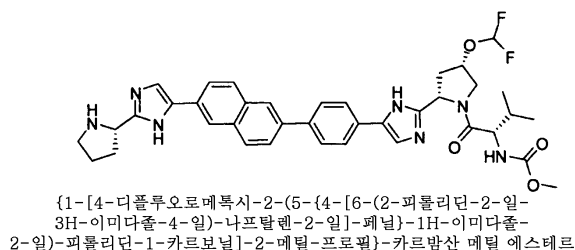
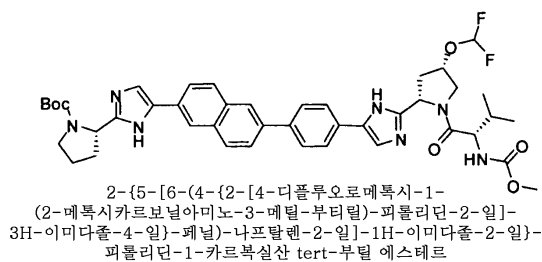
5-(4-브로모-페닐)-2-(4-디플루오로메톡시-
피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸



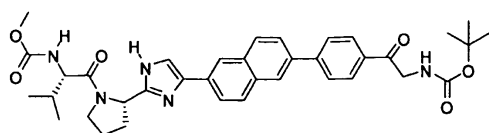
(1-(2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-
4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1-카르보닐)-
2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르



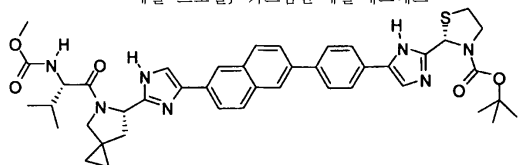
5,10-디히드로-크로메노
[5,4,3-*cde*]크로멘-2,7-디올



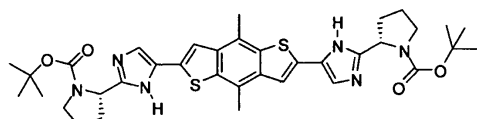
[3142]



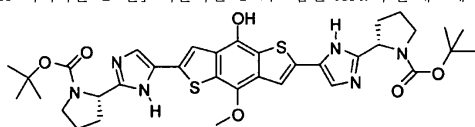
1-[2-(4-{6-[4-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-아세틸)-페닐]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르



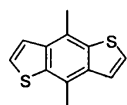
2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-티아졸리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



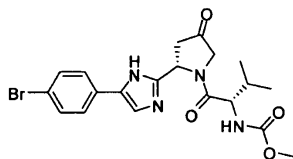
1-{2-[5-(6-{2-[1-카르바산 tert. 부틸 에스테르-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르바산 tert. 부틸 에스테르



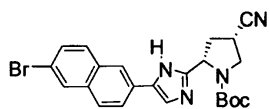
1-{2-[5-(6-{2-[1-카르바산 tert. 부틸 에스테르-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메톡시-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르바산 tert. 부틸 에스테르



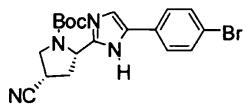
4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센



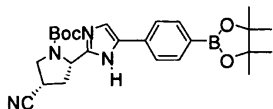
(1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-옥소-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르



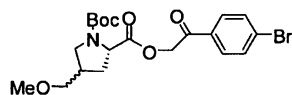
2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



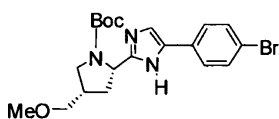
2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



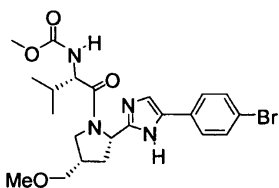
4-시아노-2-[5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일]-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



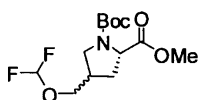
4-메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르



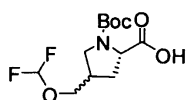
2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-메톡시메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



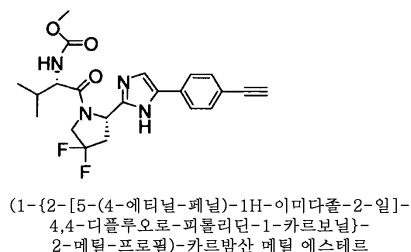
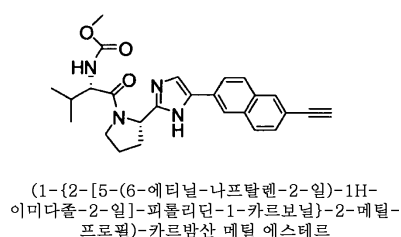
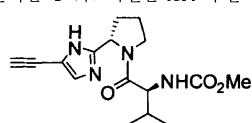
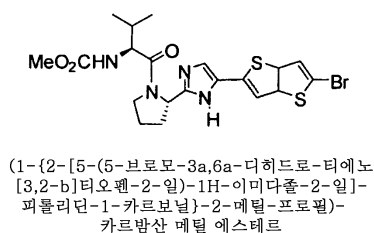
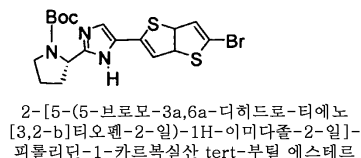
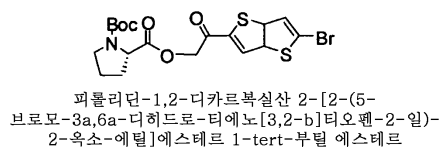
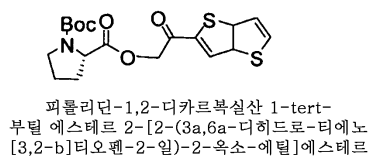
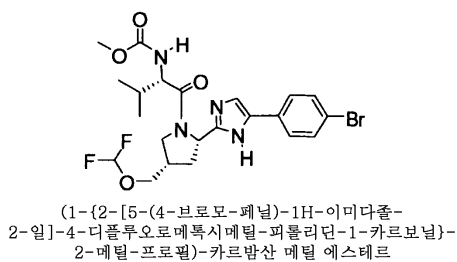
(1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-메톡시메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르



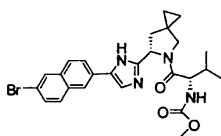
4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르



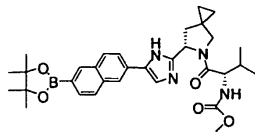
4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르



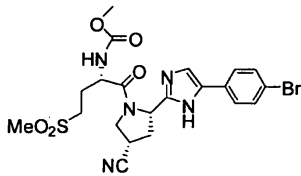
[3146]



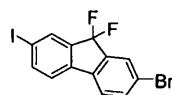
(1-{6-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르



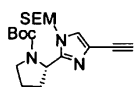
[2-메틸-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보틀란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-프로필)-카르바산 메틸 에스테르



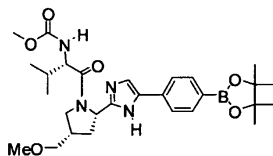
(1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-3-메탄술폰닐-프로필)-카르바산 메틸 에스테르



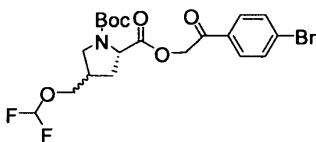
2-브로모-9,9-디플루오로-7-요오도-9H-플루오렌



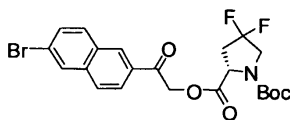
2-[4-에틸닐-1-(2-트리메틸실라닐-에폭시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



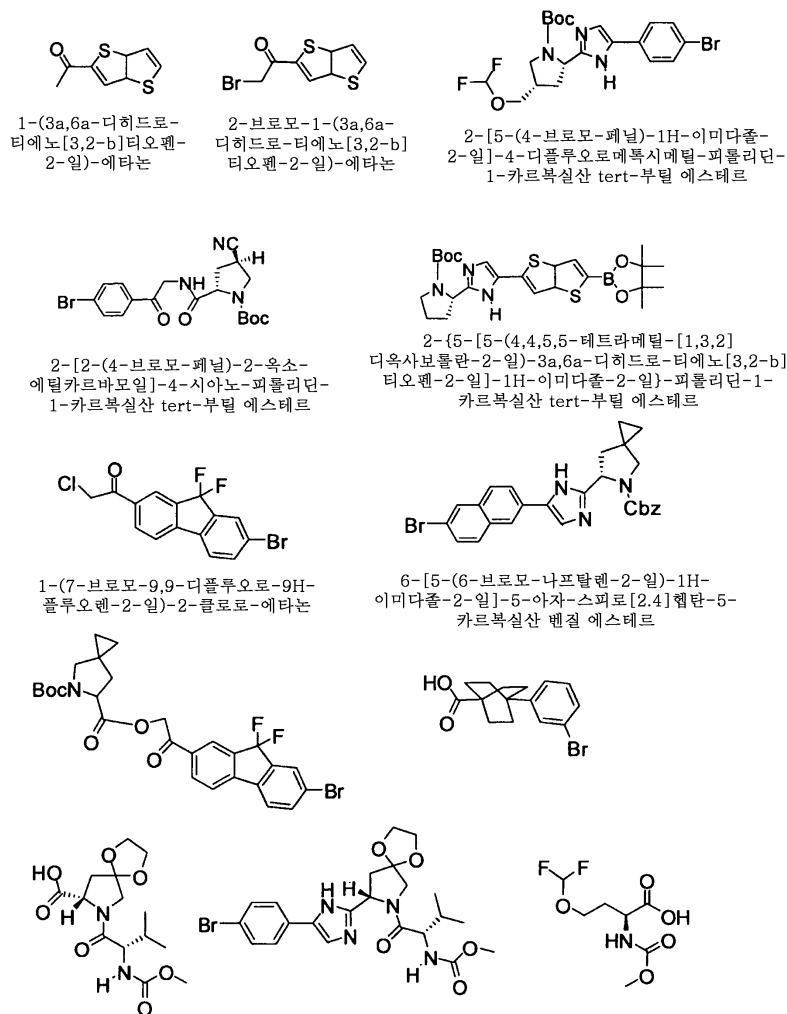
[1-(4-메톡시메틸-2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보틀란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르



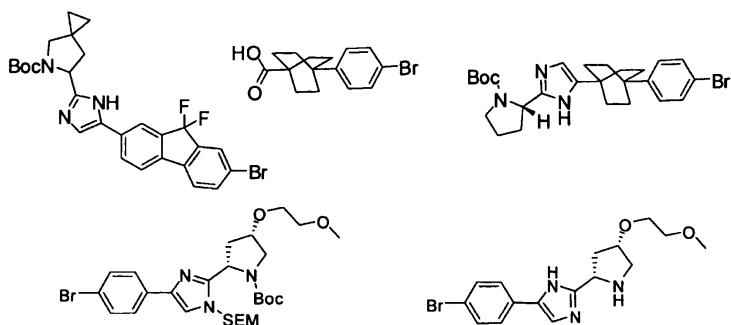
4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르



4,4-디플루오로-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르

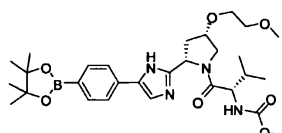


[3148]

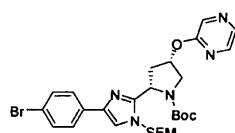


2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실릴라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

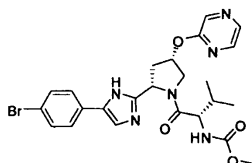
5-(4-브로모-페닐)-2-[4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸



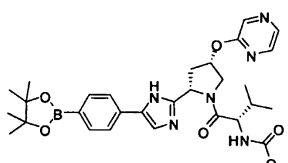
[1-(4-(2-메톡시-에톡시)-2-(5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보톨란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카복실)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르



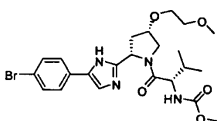
2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실릴라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-(피라진-2-일옥시)-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



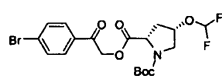
{1-[2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(피라진-2-일옥시)-피롤리딘-1-카복실]-2-메틸-프로필}-카르복산 메틸 에스테르



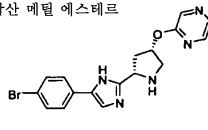
[2-메틸-1-(4-(피라진-2-일옥시)-2-(5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보톨란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카복실]-프로필]-카르복산 메틸 에스테르



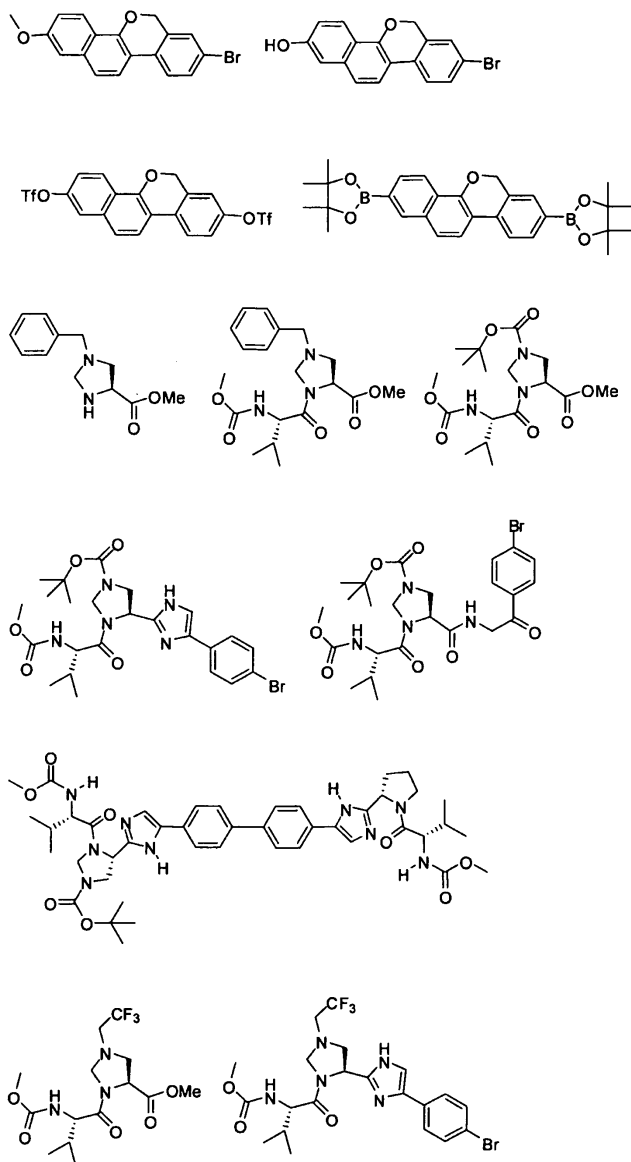
{1-[2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4O-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카복실]-2-메틸-프로필}-카르복산 메틸 에스테르



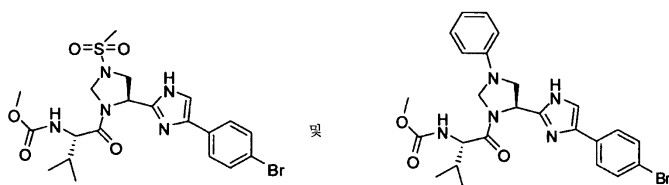
4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르



2-(5-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-3-일옥시)-피라진



[3150]



[3151]

[3152] 본 발명의 화합물의 예시적 제조 방법

[3153]

본 발명은 또한 본 발명의 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 조성물은 유기 합성의 임의의 적용 가능한 기술에 의해 제조된다. 이러한 많은 기술은 당업계에 널리 공지되어 있다. 그러나, 수많은 공지된 기술은 문헌 [Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971]; [Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974]; [Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977]; [Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980]; [Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984]; 및 [Vol. 6, Michael B. Smith; as well as March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, (John Wiley & Sons, New York, 1985)], [Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 printing)]에 상세히 설명되어 있다. 본 발명의 화합물의 제조에 적합한 다른 방법이 국제 특허 출원 공보 번호 WO 2006/020276에 기재되어 있다.

- [3154] 본 발명의 조성물의 제조를 위한 수많은 예시적 방법이 하기 반응식 및 실시예에 제공된다. 이들 방법은 이러한 제조의 특성을 예시하기 위한 의도이며, 적용 가능한 방법의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.
- [3155] 일반적으로, 반응 조건, 예컨대 온도, 반응 시간, 용매, 후처리 절차 등은 수행될 특정 반응에 대해 당업계에서 통상적인 반응 조건일 것이다. 인용된 참고 자료 (그 안에 인용된 자료 포함)에는 이러한 조건의 상세한 설명이 포함되어 있다. 전형적으로 온도는 -100°C 내지 200°C 일 것이고, 용매는 비양성자성 또는 양성자성일 것이고, 반응 시간은 10 초 내지 10 일일 것이다. 후처리는 전형적으로 임의의 미반응 시약을 켄칭하고, 이어서 물/유기 층계 사이에 분배하고 (추출), 생성물을 함유하는 층을 분리하는 것으로 이루어진다.
- [3156] 산화 및 환원 반응은 전형적으로 실온 부근의 온도 (약 20°C)에서 수행되나, 금속 히드라이드 환원을 위해 온도를 빈번히 0°C 내지 -100°C 로 감소시키고, 용매는 전형적으로 환원을 위한 비양성자성 용매이고, 산화를 위한 양성자성 또는 비양성자성 용매일 수 있다. 반응 시간은 바람직한 전환을 달성하기 위해 조정된다.
- [3157] 축합 반응은 전형적으로 실온 부근의 온도에서 수행되나, 비평형화의 동력학적으로 제어된 축합 환원 온도 (0°C 내지 -100°C) 역시 흔히 사용되는 온도이다. 용매는 양성자성 (평형화 반응에서 통상적임) 또는 비양성자성 (동력학적으로 제어된 반응에서 통상적임)일 수 있다.
- [3158] 반응 부산물의 공비 제거 및 무수 반응 조건 (예컨대, 불활성 기체 환경)의 이용과 같은 표준 합성 기술은 당업계에서 통상적이며, 적용가능한 경우에 적용할 것이다.
- [3159] 화학 합성 조작과 관련하여 사용되는 경우의 "처리된", "처리하는", "처리" 등의 용어는 접촉시키는 것, 혼합하는 것, 반응시키는 것, 반응되도록 하는 것, 접촉되도록 하는 것, 및 1개 이상의 화학 물질을 이러한 방식으로 처리하여 1개 이상의 다른 화학 물질로 전환시키는 것을 나타내기 위해 사용되는 당업계 통상의 다른 용어를 의미한다. "화합물 1을 화합물 2로 처리한다"라는 의미는 "화합물 1이 화합물 2와 반응되도록 한다", "화합물 1을 화합물 2와 접촉시킨다", "화합물 1을 화합물 2와 반응시킨다", 및 화합물 1을 화합물 2로 "처리하였다", "반응시켰다", "반응되도록 하였다" 등을 적절하게 나타내는 데 있어서 유기 합성 분야에서 통상적인 다른 표현들과 동의어이다. 예를 들어, 처리하다라는 것은 유기 화합물질이 반응되도록 하는 적절하고 통상적인 방식을 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 일반적인 농도 (0.01M 내지 10M , 전형적으로는 0.1M 내지 1M), 온도 (-100°C 내지 250°C , 전형적으로는 -78°C 내지 150°C , 보다 전형적으로는 -78°C 내지 100°C , 보다 더 전형적으로는 0°C 내지 100°C), 반응 용기 (전형적으로, 유리, 플라스틱, 금속), 용매, 압력, 대기 (전형적으로, 산소 및 물에 민감하지 않은 반응의 경우 공기, 또는 산소 및 물에 민감한 반응의 경우 질소 또는 아르곤) 등이 의도된다. 유기 합성 분야의 유사한 공지 반응의 지식을 이용하여 주어진 방법에서 "처리"를 위한 조건 및 기구를 선택한다. 특히, 유기 합성 분야의 숙련자라면 당업계의 지식을 바탕으로 기재된 방법의 화학 반응을 성공적으로 수행할 수 있을 것으로 기대되는 조건 및 장치를 합리적으로 선택할 것이다.
- [3160] 각각의 예시적 반응식 및 실시예 (이하 "예시적 반응식")의 변형에 의해 특정한 예시적 물질의 다양한 유사체가 도출된다. 적합한 유기 합성 방법을 설명하는 상기 언급된 인용문헌들은 이러한 변형에도 적용가능하다.
- [3161] 각각의 예시적인 반응식에서, 반응 생성물을 서로 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계의 원하는 생성물은 당업계 통상의 기술에 의해 원하는 정도의 균질성을 갖도록 분리 및/또는 정제 (이하, 분리)된다. 전형적으로, 이러한 분리는 다단계 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 수반한다. 크로마토그래피는 예를 들어 역상 및 정상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 기기; 소규모 분석; 모사 이동층 (SMB) 및 정제용 박층 또는 후층 크로마토그래피, 뿐만 아니라 소규모 박층 및 플래쉬 크로마토그래피 기술을 비롯한 임의의 수많은 방법을 수반할 수 있다.
- [3162] 또 다른 부류의 분리 방법은 혼합물을, 목적 생성물, 미반응 출발 물질, 반응 부산물 등과 결합하거나 이들이 다른 방식으로 분리가가능하도록 선택된 시약으로 처리하는 것을 포함한다. 이러한 시약은 흡착제 또는 흡수제, 예를 들어 활성탄, 분자 체, 이온 교환 매질 등을 포함한다. 대안적으로, 염기성 물질의 경우에 시약은 산일 수 있고, 산성 물질의 경우에는 염기일 수 있으며, 결합 시약, 예컨대 항체, 결합 단백질, 선택적 킬레이터, 예컨대 크라운 에테르, 액체/액체 이온 추출 시약 (LIX) 등일 수 있다.
- [3163] 적절한 분리 방법의 선택은 관련 물질의 성질에 따라 달라진다. 예를 들어, 증류 및 승화의 경우에는 비점 및 분자량, 크로마토그래피의 경우에는 극성 관능기의 존재 또는 부재, 다단계 추출의 경우에는 산성 및 염기성 매질 중 물질의 안정성 등이다. 당업자는 원하는 분리를 달성할 가능성이 가장 높은 기술을 적용할 것이다.

[3164] 다른 입체이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 단일 입체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체는 광학 활성 분할제를 이용하여 부분입체이성질체를 형성하는 것과 같은 방법을 이용하여 라세미 혼합물을 분할함으로써 수득할 수 있다 (문헌 [Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill]; [Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113, (3) 283-302]). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 (1) 키랄 화합물을 사용한 이온성 부분입체이성질체 염의 형성, 및 분별 결정화 또는 기타 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약을 사용한 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 키랄 조건하에 실질적으로 순수하거나 풍부한 입체이성질체의 직접 분리를 포함하는 임의의 적합한 방법으로 분리되고 단리될 수 있다.

[3165] 방법 (1)의 경우, 부분입체이성질체 염은 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 염기, 예컨대 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리키닌, α -메틸- β -페닐에틸아민 (암페타민) 등을 산성 관능기를 보유하는 비대칭 화합물, 예컨대 카르복실산 및 술폰산과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 부분입체이성질체 염이 분별 결정화 또는 이온 크로마토그래피에 의해 분리되도록 유도할 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체를 분리하기 위해, 키랄 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 캄포르술폰산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산을 첨가하여 부분입체이성질체 염이 형성되도록 할 수 있다.

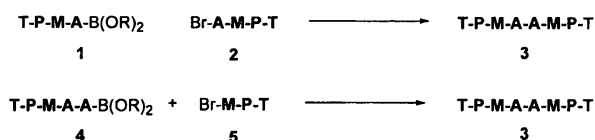
[3166] 별법으로, 방법 (2)에 의해, 분할하고자 하는 기질을 키랄 화합물의 한 거울상이성질체와 반응시켜, 부분입체이성질체 쌍을 형성한다 (문헌 [Eliel, E. and Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc, p. 322]). 비대칭 화합물을 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 유도체화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시킨 후에 부분입체이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수한, 거울상이성질체 풍부 기질을 수득함으로써 부분입체이성질체 화합물을 형성할 수 있다. 광학 순도를 결정하는 방법은 염기, 또는 모셔 (Mosher) 에스테르, α -메톡시- α -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트 (문헌 [Jacob III, (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165])의 존재하에 라세미 혼합물의 키랄 에스테르, 예컨대 멘틸 에스테르, 예를 들어 (-)멘틸 클로로포르메이트를 제조하고, 2종의 회전장애이성질체적 부분입체이성질체의 존재에 대하여 NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 회전장애이성질체 화합물의 안정적인 부분입체이성질체는 정상 및 역상 크로마토그래피에 이온 회전장애이성질체 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다 (WO 96/15111 (Hoye, T.)). 방법 (3)에 의해, 두 거울상이성질체의 라세미 혼합물을 키랄 정지상을 사용하는 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다 (문헌 [Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York]; [Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378]). 풍부 거울상이성질체 또는 순수한 거울상이성질체는 비대칭 탄소 원자를 갖는 다른 키랄 분자를 구별하는데 사용되는 방법, 예를 들어 광학 회전 및 원편광 이색성으로 구별할 수 있다.

[3167] 반응식 및 실시예

[3168] 이러한 예시적 방법의 일반적 측면을 하기 실시예에 기재하였다. 하기 과정의 각각의 생성물을 후속 과정에 그를 사용하기 전에 임의로 분리, 단리 및/또는 정제하였다.

[3169] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 수많은 예시적 방법을 하기, 예를 들어 실시예에 제공하였다. 이들 방법은, 이러한 제조의 특성을 예시하려는 의도이며, 적용가능한 방법의 범주를 제한하려는 의도가 아니다. 본 발명의 특정 화합물은 본 발명의 다른 화합물의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 예시적 방법에서, 단편 E-V-는 또한 R9-로 쓰여질 수 있다. 후속으로, 단편 E-V-Z- 또는 R9-Z-가 T-로 쓰여질 수 있다. 단편 E-V-Z-P, R9-Z-P- 또는 T-P-는 모두 J-로 쓰여질 수 있다.

[3170] 반응식 1: T-P-M-A-A-M-P-T의 대표적 합성

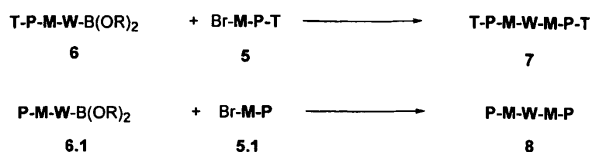


[3171]

[3172] 반응식 1은 본 발명의 T-P-M-A-A-M-P-T 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 A-A 결합 및/또는 A-M 결합을 구축하였다. 예시적 목적을 위해, 스즈키 반응을 이용하여 Br-M-P-T 및 (RO)₂B-A-A-M-P-T 중간체, 또는 Br-A-M-P-T 및 (RO)₂B-A-M-P-T 중간체를 커플링시켰다. 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄를 사용하여 보론산 에스테르 1 (또는 4)을 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드

2 또는 5)와 커플링시켜, 3을 수득하였다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 A-A 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다, 소나가쉬라 및 스틸 반응이 포함된다.

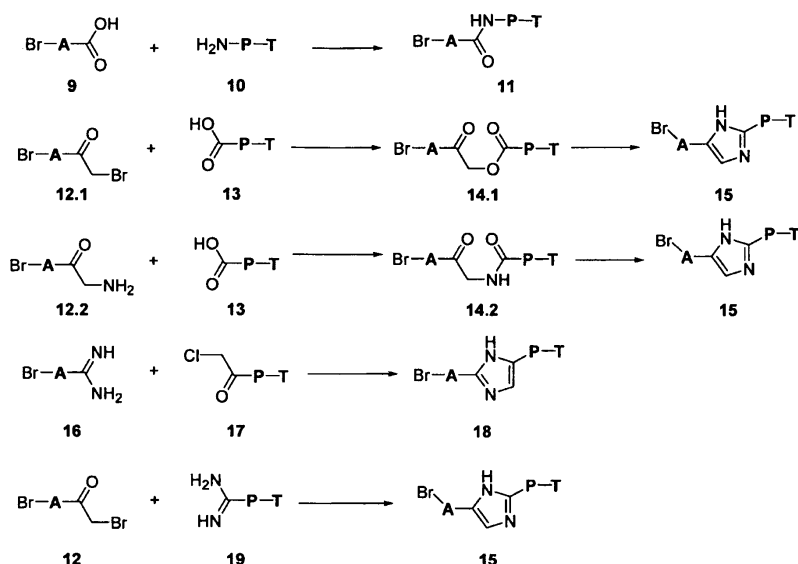
[3173] 반응식 1a: T-P-M-W-M-P-T의 대표적 합성



[3174]

반응식 1a는 본 발명의 T-P-M-W-M-P-T 분자 및 P-M-W-M-P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 W-M 결합을 구축하였다. 예시적 목적을 위해, 스즈키 반응을 이용하여 Br-M-P-T 및 (RO)₂B-W-M-P-T 중간체, 또는 Br-M-P-PG 및 (RO)₂B-W-M-P-PG 중간체를 커플링시켰다. 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄를 사용하여 보론산 에스테르 6 (또는 6.1)을 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드 5 또는 5.1)와 커플링시켜, 7 및 8을 수득하였다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 A-A 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다, 소나가쉬라 및 스틸 반응이 포함된다.

[3176] 반응식 2: A-M-P-T의 대표적 합성



[3177]

반응식 2는 본 발명의 A-M-P-T 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M은 아마이드 또는 이미다졸이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 10을 산 9와 커플링시켜 11을 함유하는 아마이드를 수득하였다.

[3179] 산 13을 염기성 조건 (예를 들어, Et₃N) 하에 α-할로케톤, 예컨대 α-브로모케톤 12.1과 커플링시켜 14.1을 수득하였다. 대안적으로, 산 13을 아마이드 형성 조건 (예를 들어, EDC, Et₃N) 하에 α-아미노케톤 12.2와 커플링시켜 14.2를 수득하였다. 14.1 또는 14.2를 아민 또는 아민 염 (예를 들어, 아세트산암모늄)과 반응시켜 분자 Br-A-M-P-T를 함유하는 이미다졸을 수득하였다.

[3180] 벤즈아미딘 16을 염기성 조건, 예컨대 K₂CO₃ 하에 α-할로케톤, 예컨대 α-클로로케톤 17과 커플링시켜 분자 Br-A-M-P-T 18을 함유하는 이미다졸을 수득하였다. A-M-P-T 15를 유사하게 제조할 수 있었다.

[3181] 반응식 3: A-M-P-T의 대표적 합성

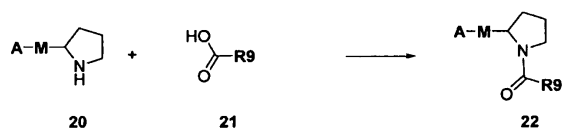


[3182]

[3183] 반응식 3은 본 발명의 A-M-P-T 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 보레이트 또는 보론산 1.1은 브로마이드

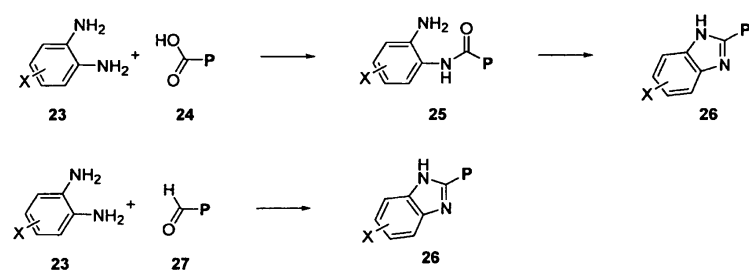
2.1로부터 합성할 수 있었다.

반응식 4: A-M-P-Z-R9의 대표적 합성



반응식 4는 본 발명의 A-M-P-Z-R9 단편의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P = 피롤리딘이고, Z = 카르보닐이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 20을 산 21과 커플링시켜 22를 수득하였다.

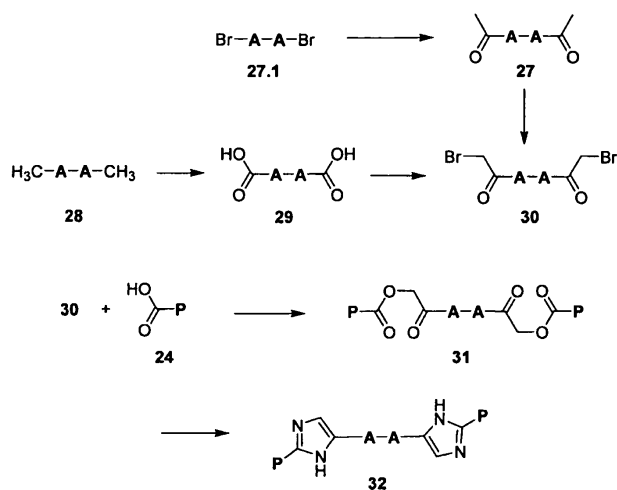
반응식 5: L-P의 대표적 합성



반응식 5는 본 발명의 L-P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 L = 벤즈이미다졸이다. 펩티드 커플링 시약, 예컨대 HATU를 사용하여 산 24를 23과 커플링시켜 25를 수득하였다. 용매 중에서 가열하여 (예컨대, 환류 에탄올) L-P 단편 26을 수득하였다.

대안적으로, L-P 단편 26을, 가열 조건 하의 용매 (예를 들어, 마이크로웨이브 조사 하의 에탄올) 중에서 디아민 (예컨대, 23)을 카르보닐 화합물 (예컨대, 알데히드 27)과 반응시켜 수득하였다.

반응식 6: P-M-A-A-M-P 단편의 대표적 합성

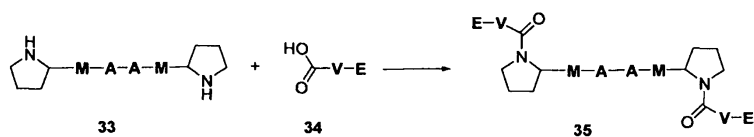


반응식 6은 본 발명의 P-M-A-A-M-P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M = 이미다졸이다. 예를 들어, 브롬을 사용하여 디케톤 27을 30으로 전환시켰다. 화합물 27은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 디브로마이드 27.1로부터 비닐주석 시약, 예컨대 트리부틸(에톡시비닐)스탄난과 커플링시켜 (팔라듐 사용) 제조할 수 있었다. 염기성 조건, 예컨대 디이소프로필에틸아민 하에 30을 산 24와 커플링시켜 디에스테르 31을 수득하였다. 31을 아세트산암모늄으로 처리하여 이미다졸을 형성함으로써 분자 P-M-A-A-M-P를 함유하는 이미다졸을 수득하였다.

대안적으로, 브로마이드 30을 28로부터 합성할 수 있었다. 메틸 화합물 28을 산화제로서 과망간산칼륨을 사용하여 상응하는 이산 29로 전환시킬 수 있었다.

[3195] 다-단계 반응 (29를 먼저 옥살릴 클로라이드로 처리하고, 이어서 트리메틸실릴 디아조메탄으로, 이어서 브롬화 수소산으로 처리함)에 의해 29를 30으로 전환시켜, 화합물 30을 수득하였다.

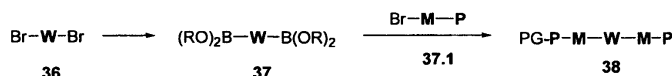
[3196] 반응식 7: E-V-P-M-A-A-M-P-V-E의 대표적 합성



[3197]

[3198] 반응식 7은 본 발명의 E-V-P-M-A-A-M-P-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P = 피롤리딘이고, Z = 카르보닐이다. 펩티드 커플링 시약, 예컨대 HATU를 사용하여 아민 33을 산 34와 커플링시켜 35를 수득하였다.

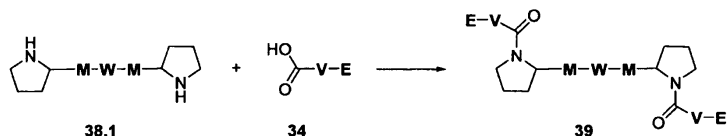
[3199] 반응식 8: P-M-W-M-P의 대표적 합성



[3200]

[3201] 반응식 8은 본 발명의 P-M-W-M-P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 W = 폴리시클릭이다. 전이 금속-매개 반응을 이용하여 36을 37로 전환시켰다. 스즈키 커플링 조건을 이용하여 디보론산 에스테르 또는 산 37을 적합한 반응 파트너, 예컨대 브로마이드 37.1과 커플링시켜 38을 수득하였다.

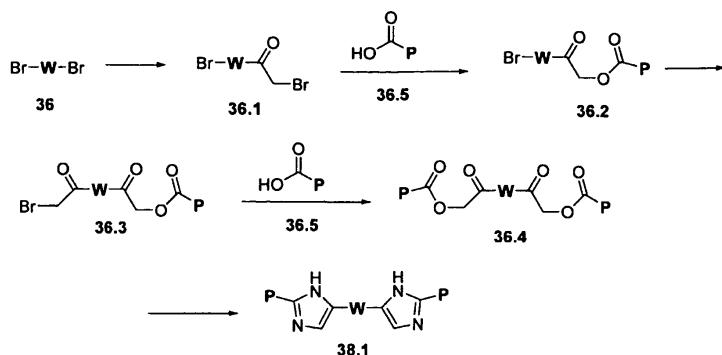
[3202] 반응식 9: E-V-P-M-W-M-P-V-E의 대표적 합성



[3203]

[3204] 반응식 9는 본 발명의 E-V-P-M-W-M-P-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P = 피롤리딘이고, Z = 카르보닐이다. 펩티드 커플링 시약, 예컨대 HATU를 사용하여 아민 38.1을 산 34와 커플링시켜 39를 수득하였다.

[3205] 반응식 9a: P-M-W-M-P의 대표적 합성



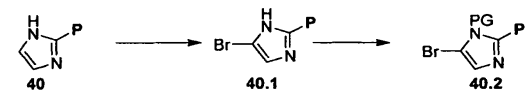
[3206]

[3207] 반응식 9a는 본 발명의 P-M-W-M-P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M = 이미다졸이고, W = 폴리시클릭이다. 화합물 36을 비닐주석 시약, 예컨대 트리부틸(에톡시비닐)스탄난과 커플링 (팔라듐 사용)시킨 후에 브롬화시키고 가수분해하여 (NBS 및 물 사용) 브로모케톤 36.1을 수득하였다. 염기성 조건 하에 브로마이드 36.1을 카르복실산 (36.5)과 반응시켜 에스테르 36.2를 수득하였다. 동일한 반응 순서에 따라, 화합물 36.2를 디에스테르 36.4로 전환시켰다. 승온에서 암모니아 시약, 예컨대 아세트산암모늄을 사용하여 36.4를 38.1로 전환시켰다.

[3208] 반응식 10: M-P의 대표적 합성

[3209]

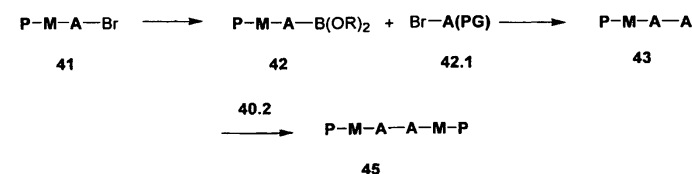
[3210]



반응식 10은 본 발명의 M-P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 PG는 보호기이다. 이 미다졸 40을, 예를 들어 N-브로모숙신이미드의 작용 하에, 할로젠화시켜 브로모이미다졸 40.1을 수득할 수 있었다. 표준 조건을 이용하여 브로모이미다졸 40.1을 보호함으로써 40.2, 예컨대 SEM-C1 및 수소화나트륨 (PG = SEM인 경우)을 수득하였다.

[3211]

반응식 11: P-M-A-M-P의 대표적 합성



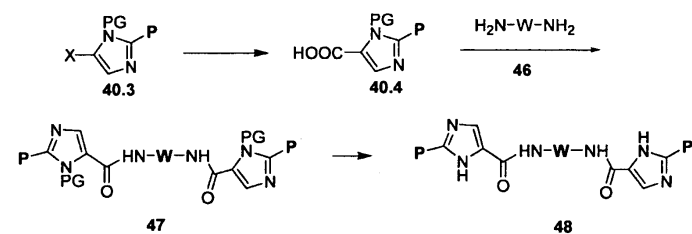
[3212]

[3213]

반응식 11은 본 발명의 P-M-A-A-M-P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M = 이미다졸이다. 브로마이드 41으로부터 제조할 수 있는 보론산 에스테르 42를 팔라듐 촉매, 예컨대 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 를 사용하여 적합하게는 보호된 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, PG로 임의로 보호된 아릴브로마이드 42.1)와 커플링시켜 43을 수득하였다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 A-A 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다 및 스틸 반응이 포함된다. 임의로 보호되는 경우, 보호기 (PG)를 제거하여 (예를 들어, 벤질 에테르의 촉매 수소화) 탈보호 화합물 43을 수득하였다. 금속 촉매 (예를 들어, CuI)를 사용하여 43을 적합하게 보호된 이미다졸 40.2 (예를 들어, PG = SEM 에테르)와 커플링시켜 보호된 P-M-A-A-M-P (45)를 수득하였다. 탈보호 (예를 들어, 산 예컨대 TFA를 사용하는 SEM 에테르의 탈보호)에 의해 단편 P-M-A-A-M-P 45를 함유하는 이미다졸을 수득하였다.

[3214]

반응식 12: P-M-W-M-P의 대표적 합성

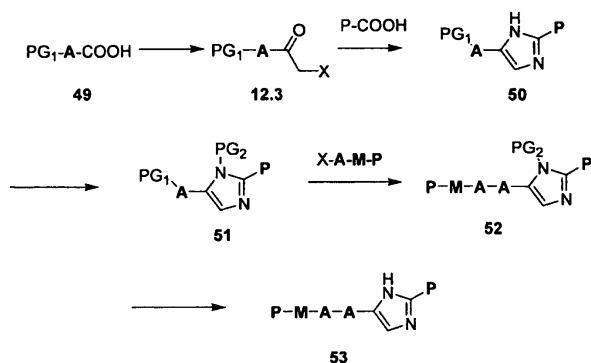


[3215]

[3216]

반응식 12는 본 발명의 P-M-W-M-P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 X = 할로젠 또는 트리플레이트이고, M = 이미다졸이고, W는 46이고, PG = 보호기이다. 할로이미다졸 40.3, 예컨대 브로모이미다졸을 금속-할로젠 교환 반응 (예컨대 THF 중 BuLi)에 적용하고 이어서 CO_2 공급원, 예컨대 고체 CO_2 로 처리하여 40.4를 수득하였다. 펩티드 커플링 조건, 예컨대 HATU를 이용하여 40.4를 및 46과 커플링시켜 47을 수득하였다. PG 탈보호, 예컨대 SEM 기의 TFA 탈보호에 의해 화합물 P-M-W-M-P 48을 수득하였다.

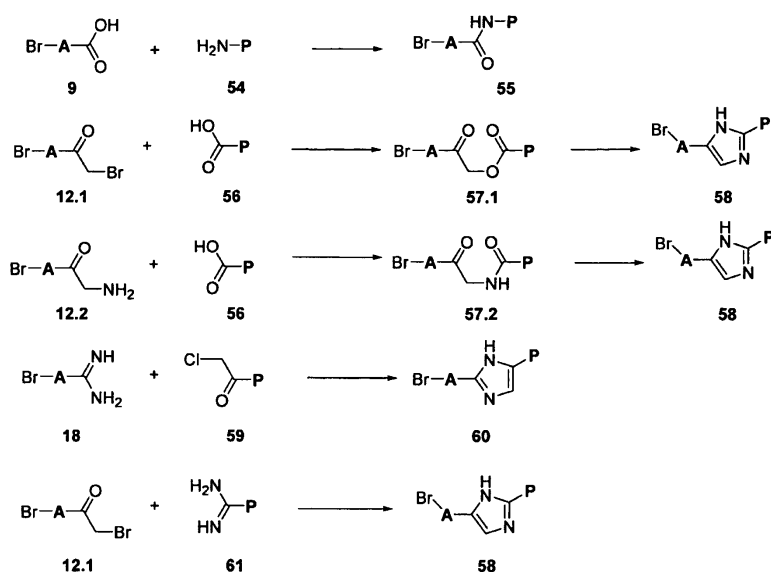
[3217] 반응식 13: P-M-A-A-M-P의 대표적 합성



[3218]

[3219] 반응식 13은 본 발명의 P-M-A-A-M-P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 X = 할로젠, 아민 또는 트리플레이트이고, M = 이미다졸이고, PG₁ 및 PG₂ = 보호기이다. 보호된 산 49 (PG₁은 적합한 보호기, 예컨대 Cbz임)를 α-할로메틸 케톤 12.3으로 전환시키고, 이어서 12.1 및 12.2를 15로 전환시키기 위한 조건과 유사한 조건을 이용하여 이를 PG₁-A-M-P 50으로 변환시켰다. 이미다졸을, 예를 들어 SEM을 사용하여 보호함으로써 51을 수득하고, H₂ 및 Pd를 사용하여 예를 들어 Cbz를 제거함으로써 탈보호하고, 이어서 예를 들어 표준 Pd 커플링 조건을 이용하여 단편 X-A-M-P와 커플링시킴으로써 52를 수득하였다. PG 탈보호, 예를 들어 SEM 기의 TFA 탈보호에 의해 화합물 P-M-A-A-M-P 53을 수득하였다.

[3220] 반응식 14: A-M-P의 대표적 합성



[3221]

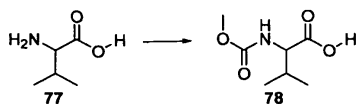
[3222] 반응식 14는 본 발명의 A-M-P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M은 아미드 결합 또는 이미다졸이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 54를 산 9와 커플링시켜 55를 함유하는 아미드를 수득하였다.

[3223] 산 56을 염기성 조건 (예를 들어, Et₃N) 하에 α-할로케톤, 예컨대 α-브로모케톤 12.1과 커플링시켜 57.1을 수득하였다. 대안적으로, 산 56을 아미드 형성 조건 (예를 들어, EDC, Et₃N) 하에 α-아미노케톤 12.2와 커플링시켜 57.2를 수득하였다. 57.1 및 57.2를 아민 또는 아민 염 (예를 들어, 아세트산암모늄)과 반응시켜 분자 A-M-P를 함유하는 이미다졸을 수득하였다.

[3224] 벤즈아미딘 18을 염기성 조건, 예컨대 K₂CO₃ 하에 α-할로케톤, 예컨대 α-클로로케톤 59와 커플링시켜 분자 A-M-P 60을 함유하는 이미다졸을 수득하였다. A-M-P 58을 유사하게 제조할 수 있었다.

[3237] 반응식 18은 본 발명의 P 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 X = 탄소 또는 헤테로원자이고, m 및 n = 독립적으로 0 내지 5이다. 예시적 목적을 위해, P를 에톡실카르보닐 기로 치환하였다. 상업적으로 입수가 가능한 아미노 에스테르, 예컨대 에틸 에스테르를, 예를 들어 환원성 아미노화 또는 미쯔노부 반응을 통하여 치환된 또는 고리화된 아미노 에스테르 73.1로 전환시켰다. 필요한 경우, 화합물 73.1을 보호하여 화합물 73을 수득하였다.

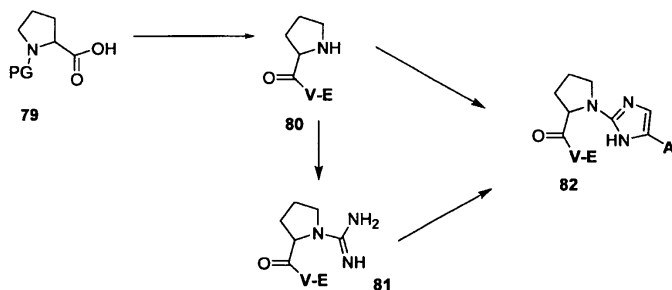
[3238] 반응식 19: E-V의 대표적 합성



[3239]

[3240] 반응식 19는 본 발명의 E-V 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 V는 이소부틸이고, E는 메톡시카르보닐아미노이다. 염기성 조건 (중탄산나트륨) 하에 아미노산 77을 메틸 클로로포르메이트와 반응시켜 상응하는 카르바메이트 78, 예컨대 메틸 카르바메이트로 전환시킬 수 있었다.

[3241] 반응식 20: E-V-Z-P-M-A의 합성

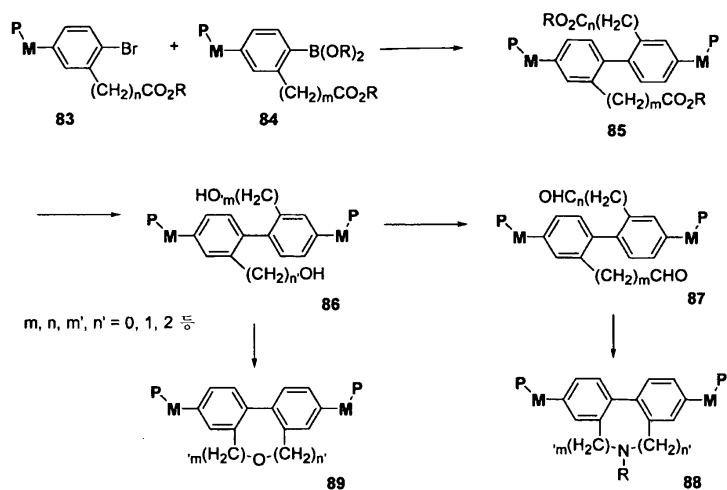


[3242]

[3243] 반응식 20은 본 발명의 E-V-Z-P-M-A 분자의 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M은 이미다졸이고, P는 피롤리딘이고, Z는 카르보닐이다. 커플링 시약, 예컨대 HATU를 사용하는 반응 조건을 통해 아미노산 유도체를 N-보호된 프롤린 유도체와 반응시키고, 생성된 커플링 생성물을 탈보호하고, 예를 들어 *tert*-부톡시 카르보닐의 경우, 양성자 공급원, 예컨대 HCl로 처리하여 화합물 80을 수득할 수 있었다. 친핵성 방향족 치환의 반응 조건 (예를 들어, 염기성 조건 및 승온 하에서의 메틸 술포네이트 대체) 하에 80을 E-V-Z-P-M-A (82)로 전환시킬 수 있었다.

[3244] 대안적으로, 예시적 목적을 위해, 구아니딜화 시약과의 반응을 통해 아미노산 유도체 80을 구아니디늄 함유 화합물 81로 전환시킬 수 있었다. 염기성 조건 하에 1,2 디-친전자체, 예컨대 α -할로젠화 카르보닐 기와 반응시켜 E-V-Z-P-M-A 화합물 82를 수득할 수 있었다.

[3245] 반응식 21: P-M-W-M-P의 대표적 합성

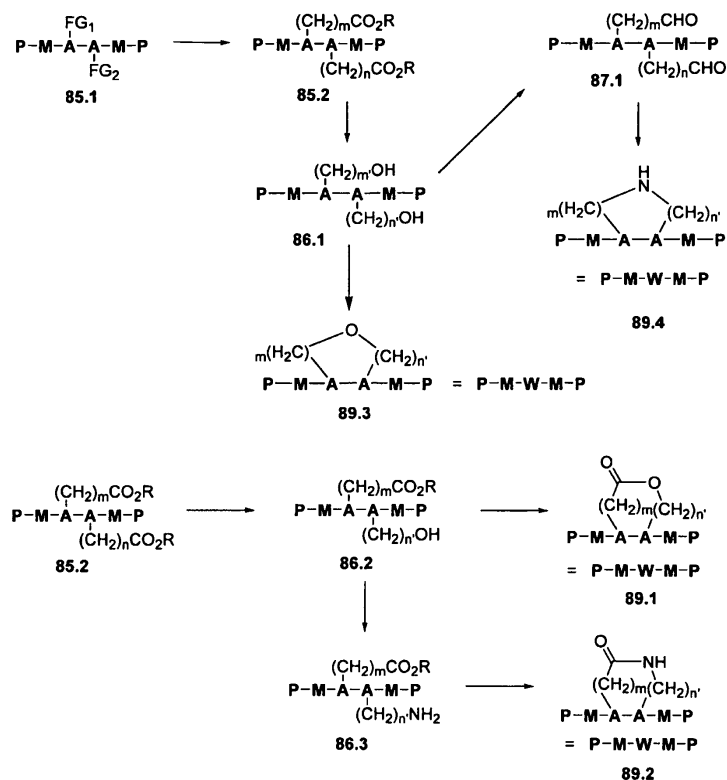


[3246]

[3247] 반응식 21은 본 발명의 P-M-W-M-P 분자의 일반적 합성을 보여준다. 팔라듐 촉매, 예컨대 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 를 사용하여

보론산 에스테르 84를 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드 83)와 커플링시켜 85를 수득하였다. 카르복실레이트 85를 시약, 예컨대 DIBAL-H로 환원시켜 디올 86을 수득하였다. 디올 86을 승온에서 산, 예컨대 H_3PO_4 로 처리하여 P-M-W-M-P 화합물 89를 수득하였다. 대안적으로, 디올 86을 시약, 예컨대 피리딘-황 트리옥시드로 산화시켜 디알데히드 87을 형성하고, 이를 환원 시약, 예컨대 $NaBH(OAc)_3$ 의 존재 하에 아민과 반응시켜 P-M-W-M-P 화합물 88을 수득할 수 있었다.

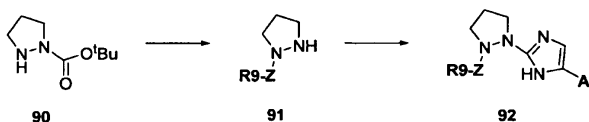
[3248] 반응식 21a: P-M-W-M-P의 대표적 합성



[3249]

[3250] 반응식 21a는 본 발명의 P-M-W-M-P 분자의 일반적 합성을 보여준다. 예시적 목적을 위해, FG_1 및 FG_2 를 A 기에 부착된 에스테르로 전환시킬 수 있었다. 카르복실레이트 85.2를 시약, 예컨대 DIBAL-H로 환원시켜 디올 86.1을 수득하였다. 승온에서 디올 86.1을 산 예컨대 H_3PO_4 로 처리하여 P-M-W-M-P 화합물 89.3을 수득하였다. 대안적으로, 디올 86.1을 시약, 예컨대 피리딘-황 트리옥시드로 산화시켜 디알데히드 87.1을 형성하고, 이를 환원 시약, 예컨대 $NaBH(OAc)_3$ 의 존재 하에 아민과 반응시켜 P-M-W-M-P 화합물 89.4를 수득하였다. 카르복실레이트 85.2를 선택적으로 환원시켜 히드록실 에스테르 86.2를 수득하고, 이를 고리화시켜 P-M-W-M-P 화합물 89.1을 수득할 수 있었다. 화합물 86.1을, 예를 들어 아지드 형성 및 수소화를 이용한 환원을 통하여, 아민 에스테르 86.3으로 전환시켰다. 화합물 86.3을 고리화시켜 P-M-W-M-P 화합물 89.2를 수득할 수 있었다.

[3251] 반응식 22: R9-Z-P-M-A의 구축

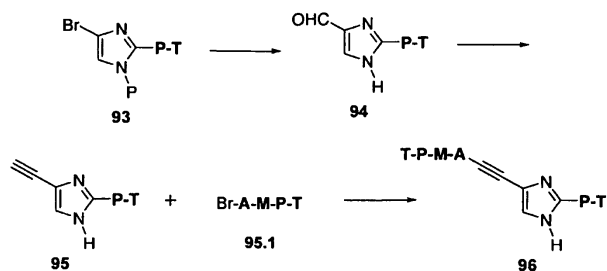


[3252]

[3253] 반응식 22는 R9-Z-P-M-A 분자의 일반적 합성을 보여주고, 예시적 목적을 위해 tert-부톡시 카르보닐 유도체 90 (문헌 [J. Am. Chem. Soc. 2003, 1221])으로 출발하였다. 커플링 시약, 예컨대 HATU를 사용하는 반응 조건을 통해, 화합물 90을 치환기 T (여기서, Z는 카르보닐임)로 아실화시켰다. 양성자 공급원, 예컨대 HCl로 처리하여 보호기를 제거함으로써 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐의 경우) 화합물 91을 수득하였다. 91과 같은 화합물을 친핵성 방향족 치환의 반응 조건 (예를 들어, 염기성 조건 및 승온 하에서의 메틸 술포네이트의 대체) 하에 전환시켜 R9-Z-P-M-A 화합물 92를 수득할 수 있었다. 대안적으로, 91을 구아니디늄 유도체로 전환시킬 수

있었다. 적합하게 치환된 경우, 고리화에 의해 R9-Z-P-M-A 화합물 92를 수득하였다.

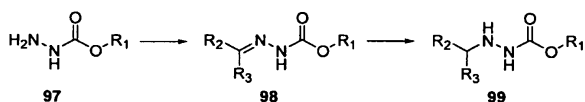
[3254] 반응식 23: T-P-M-A-A-M-P-T의 대표적 합성



[3255]

[3256] 반응식 23은 본 발명의 T-P-M-A-A-M-P-T 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M = 이미다졸이고, A = 알킨이다. 브로모이미다졸 93을 리튬화 및 포르메이트 등가물 (예를 들어, DMF)로의 포획에 의해 알킬닐화시켰다. 알데히드 94를 인-기재 시약 (예를 들어, 오히라-베스트만 시약)을 사용하여 알킨 95로 전환시켰다. 화합물 95를 소나가쉬라(Sonagashira) 조건 하에 Br-A-M-P-T와 커플링시켜 알킨-함유 화합물 96을 수득하였다.

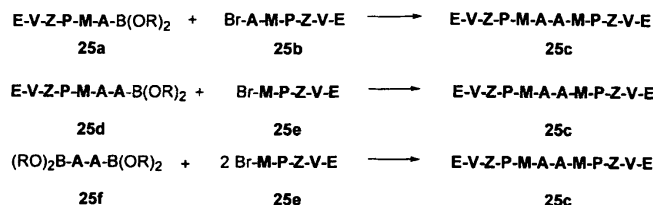
[3257] 반응식 24: R9 단편의 대표적 합성



[3258]

[3259] 반응식 24는 본 발명의 R9 분자의 일반적 합성을 보여준다. 산성 조건 (예를 들어, AcOH) 하에 히드라진 카르복실레이트 97을 케톤 또는 알데히드, 예컨대 아세트과 반응시켜 이민 98을 수득하였다. 환원 조건, 예컨대 PtO₂ 및 수소 기체 하에 98을 반응시켜 치환된 히드라진카르복실레이트 99를 수득하였다.

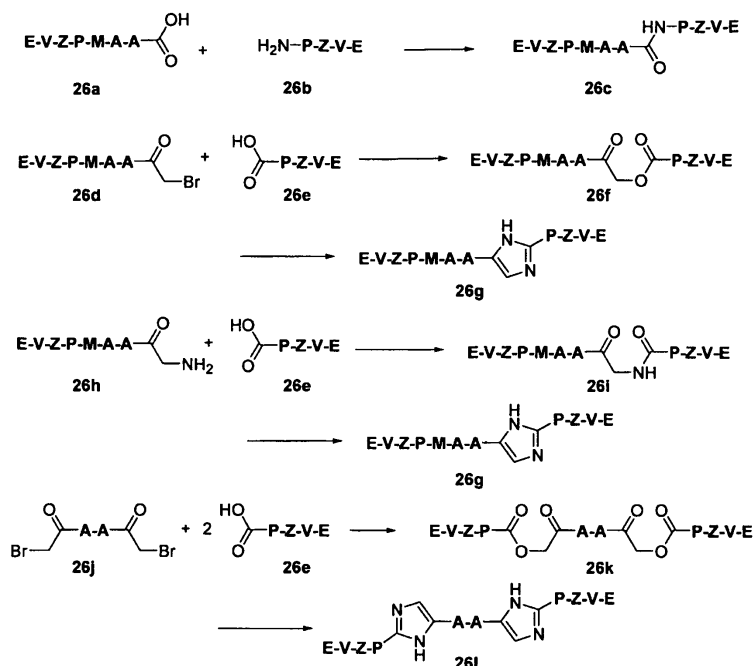
[3260] 반응식 25: E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3261]

[3262] 반응식 25는 본 발명의 E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 A-A 결합 및/또는 A-M 결합을 구축하였다. 예시적 목적을 위해, 스즈키 반응을 이용하여 Br-M-P-Z-V-E 및 (RO)₂B-A-A-M-P-Z-V-E, 또는 (RO)₂B-A-M-P-Z-V-E 및 Br-A-M-P-Z-V-E를 커플링시켰다. 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄를 사용하여 보론산 에스테르 25a (또는 25d)를 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드 25b 또는 25e)와 커플링시켜 25c를 수득하였다. 유사한 방식으로 다중 A-M 결합을 형성시킬 수 있었다. 예를 들어, 또한 스즈키 반응을 이용하여 (RO)₂B-A-A-B(OR)₂ (25f) 및 Br-M-P-Z-V-E의 2개의 등가물을 커플링시킬 수 있었다. 각각의 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 위해, 친핵체 및 친전자체의 역할을 반대로 하여 동일한 커플링 생성물을 수득할 수 있었다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 A-A 및/또는 A-M 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다 및 스틸 반응이 포함된다.

[3263] 반응식 26: E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E의 대표적 합성

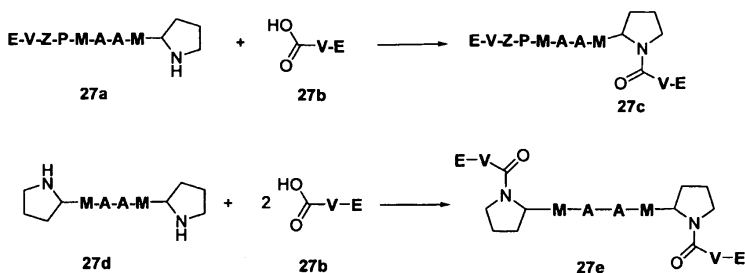


[3264]

[3265] 반응식 26은 본 발명의 E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M은 아마이드 또는 이미다졸이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 산 26a를 아민 26b와 커플링시켜 아마이드 생성물 26c를 수득하였다.

[3266] 염기성 조건 (예를 들어, Et₃N) 하에 산 26d를 α-할로케톤, 예컨대 α-브로모케톤 26e과 커플링시켜 이미다졸을 형성함으로써 26f를 수득하였다. 대안적으로, 아마이드 형성 조건 (예를 들어, EDC, Et₃N) 하에 산 26d를 α-아미노케톤 26h와 커플링시켜 26i를 수득하였다. 26f또는 26i를 아민 또는 아민 염 (예를 들어, 아세트산암모늄)과 반응시켜 분자 26g를 함유하는 이미다졸을 수득하였다. 비스-α-할로케톤, 예컨대 α-브로모케톤 26j로 출발하여 동일한 방식으로 다중 이미다졸의 형성을 수행하여 분자 26l을 수득하였다.

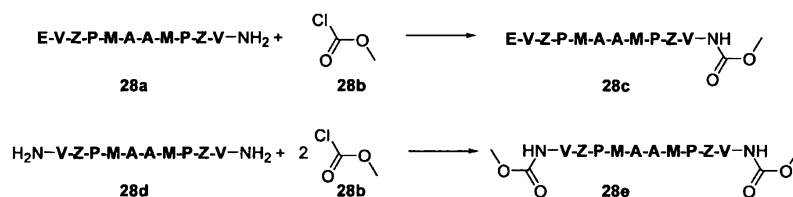
[3267] 반응식 27: E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3268]

[3269] 반응식 27은 본 발명의 E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P는 피롤리딘이고, Z는 카르보닐이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 27a를 산 27b와 커플링시켜 27c를 수득하였다. 대안적으로, 아민 27d를 유사한 조건 하에 27b의 2개의 등가물과 커플링시켜 27e를 수득하였다.

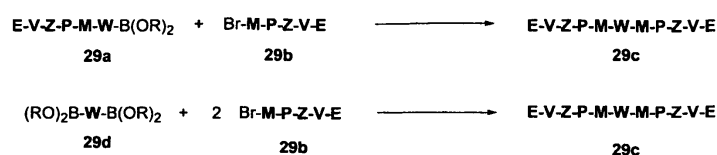
[3270] 반응식 28: E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3271]

[3272] 반응식 28은 본 발명의 E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 E는 메톡시카르보닐아미노이다. 염기성 조건 (예를 들어, 중탄산나트륨) 하에 28a 또는 28d를 각각 28b의 1 또는 2개의 당가물로 처리하여 분자 28c 또는 28e를 수득하였다.

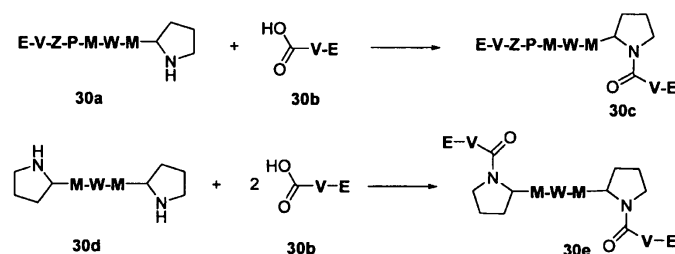
[3273] 반응식 29: E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3274]

[3275] 반응식 29는 본 발명의 E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 W-M 결합을 구축하였다. 예시적 목적을 위해, 스즈키 반응을 이용하여 Br-M-P-Z-V-E를 $(\text{RO})_2\text{B-W-M-P-Z-V-E}$ 또는 $(\text{RO})_2\text{B-W-B(OR)}_2$ 분자에 커플링시켰다. 팔라듐 촉매, 예컨대 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 를 사용하여 보론산 에스테르 29a (또는 29d)를 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드 29b)와 커플링시켜 29c를 수득하였다. 각각의 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 위해 친핵체 및 친전자체의 역할을 반대로 하여 동일한 커플링 생성물을 수득할 수 있었다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 M-W 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다, 소나가쉬라 및 스틸 반응이 포함된다.

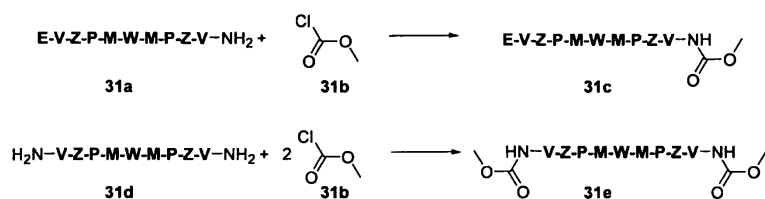
[3276] 반응식 30: E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3277]

[3278] 반응식 30은 본 발명의 E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P는 피롤리딘이고, Z는 카르보닐이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 30a를 산 30b와 커플링시켜 30c를 수득하였다. 대안적으로, 유사한 조건 하에 아민 30d를 30b의 2개의 당가물과 커플링시켜 30e를 수득하였다.

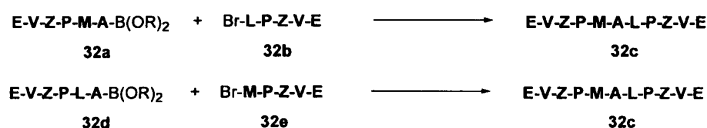
[3279] 반응식 31: E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3280]

[3281] 반응식 31은 본 발명의 E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 E는 메톡시카르보닐아미노이다. 31a 또는 31d를 염기성 조건 (예를 들어, 중탄산나트륨) 하에 각각 31b의 1 또는 2개의 당가물로 처리하여 분자 31c 또는 31e를 수득하였다.

[3282] 반응식 32: E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E의 대표적 합성



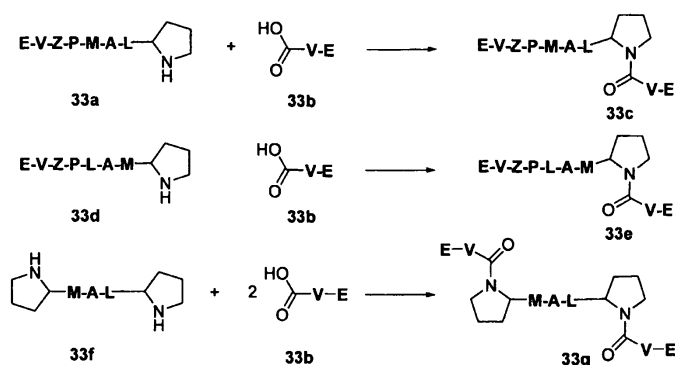
[3283]

[3284]

반응식 32는 본 발명의 E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 M-A 또는 A-L 결합을 구축하였다. 예시적 목적을 위해, 스즈키 반응을 이용하여 보론산 에스테르를 아릴브로마이드에 커플링시켰다. 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄를 사용하여 보론산 에스테르 32a (또는 32d)를 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드 32b 또는 32e)와 커플링시켜 32c를 수득하였다. 각각의 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 위해 친핵체 및 친전자체의 역할을 반대로 하여 동일한 커플링 생성물을 수득할 수 있었다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 M-A 또는 A-L 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다, 소나가쉬라 및 스틸 반응이 포함된다.

[3285]

반응식 33: E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E의 대표적 합성



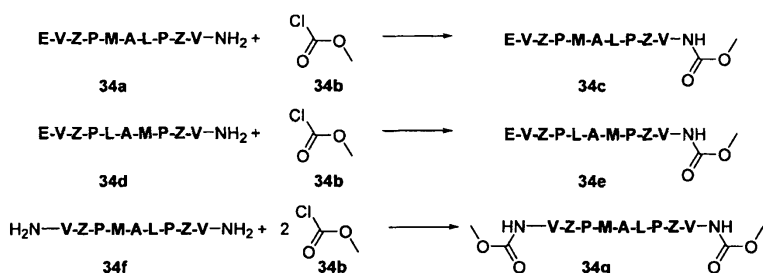
[3286]

[3287]

반응식 33은 본 발명의 E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P는 피롤리딘이고 Z는 카르보닐이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 33a 또는 33d를 산 33b와 커플링시켜 각각 33c 또는 33e를 수득하였다. 대안적으로, 유사한 조건 하에 아민 33f를 33b의 2개의 등가물과 커플링시켜 33g를 수득하였다.

[3288]

반응식 34: E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E의 대표적 합성



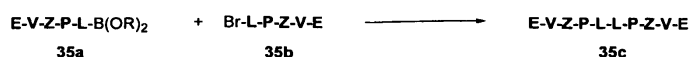
[3289]

[3290]

반응식 34는 본 발명의 E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 E는 메톡시카르보닐아미노이다. 염기성 조건 (예를 들어, 중탄산나트륨) 하에 34a 또는 34d를 34b로 처리하여 분자 34c 또는 34e를 수득하였다. 상응하게, 유사한 조건 하에 34f를 34b의 2개의 등가물로 처리하여 34g를 수득하였다.

[3291]

반응식 35: E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3292]

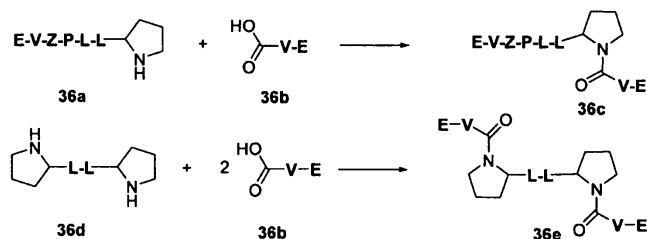
[3293]

반응식 35는 본 발명의 E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 L-L 결합을 구축하였다. 예시적 목적을 위해, 스즈키 반응을 이용하여 보론산 에스테르를

아릴브로마이드에 커플링시켰다. 팔라듐 촉매, 예컨대 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 를 사용하여 보론산 에스테르 35a를 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드 35b)와 커플링시켜 35c를 수득하였다. 각각의 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 위해 친핵체 및 친전자체의 역할을 반대로 하여 동일한 커플링 생성물을 수득할 수 있었다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 L-L 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다, 소나가쉬라 및 스틸 반응이 포함된다.

[3294]

반응식 36: E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E의 대표적 합성



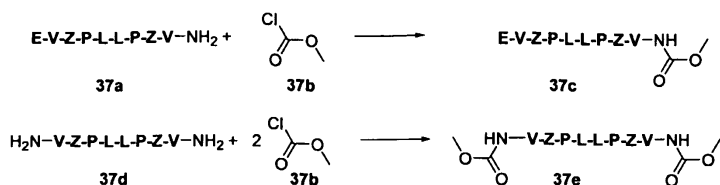
[3295]

[3296]

반응식 36은 본 발명의 E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P는 피롤리딘이고 Z는 카르보닐이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 36a를 산 36b와 커플링시켜 36c를 수득하였다. 대안적으로, 아민 36d를 유사한 조건 하에 36b의 2개의 등가물과 커플링시켜 36e를 수득하였다.

[3297]

반응식 37: E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E의 대표적 합성

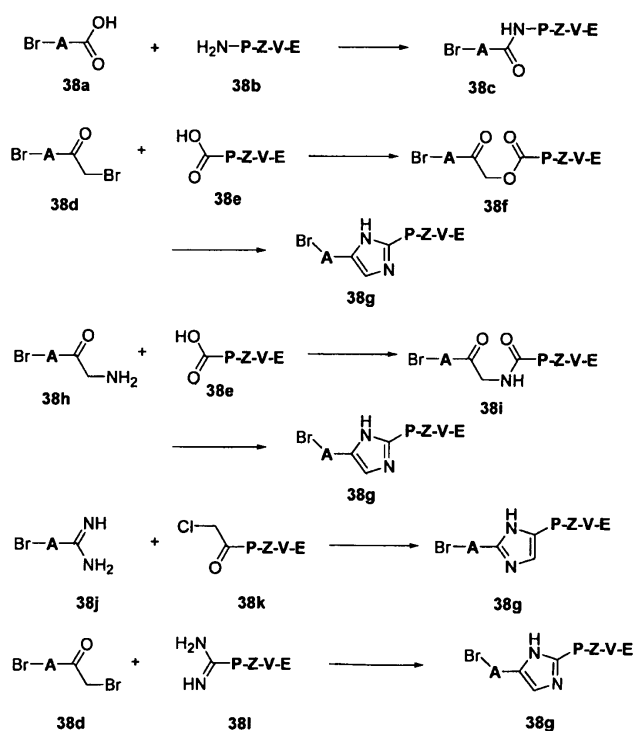


[3298]

[3299]

반응식 37은 본 발명의 E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 E는 메톡시카르보닐아미노이다. 염기성 조건 (예를 들어, 중탄산나트륨) 하에 37a 또는 37d를 37b로 처리하여 분자 37c 또는 37e를 수득하였다.

[3300] 반응식 38: R-A-M-P-R¹의 대표적 합성



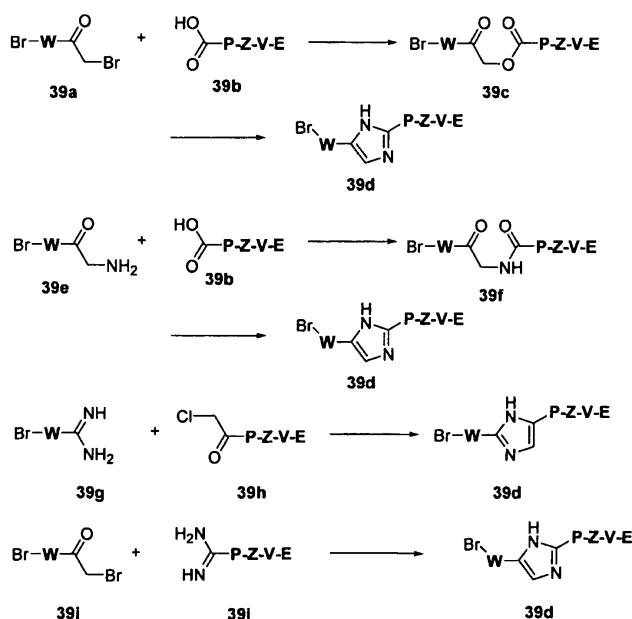
[3301]

[3302] 반응식 38은 본 발명의 R-A-M-P-R¹ 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M은 아마이드 또는 이미다졸이고, R은 Br로 도식된 일반 기이고, R¹은 -Z-V-E로 도식된 일반 기이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 38b를 산 38a와 커플링시켜 38c를 함유하는 아마이드를 수득하였다.

[3303] 산 38e을 염기성 조건 (예를 들어, Et₃N) 하에 α-할로케톤, 예컨대 α-브로모케톤 38d와 커플링시켜 38f를 수득하였다. 대안적으로, 산 38e를 아마이드 형성 조건 (예를 들어, EDC, Et₃N) 하에 α-아미노케톤 38h와 커플링시켜 38i를 수득하였다. 38f 또는 38i를 아민 또는 아민 염 (예를 들어, 아세트산암모늄)과 반응시켜 중간체 Br-A-M-P-Z-V-E (38 g)를 함유하는 이미다졸을 수득하였다.

[3304] 벤즈아미딘 38j를 염기성 조건, 예컨대 K₂CO₃ 하에 α-할로케톤, 예컨대 α-클로로케톤 38k와 커플링시켜 38g를 수득하였다. Br-A-M-P-Z-V-E 중간체를 38d와 38l의 커플링으로부터 유사하게 제조할 수 있었다.

[3305] 반응식 39: R-W-M-P-R¹의 대표적 합성



[3306]

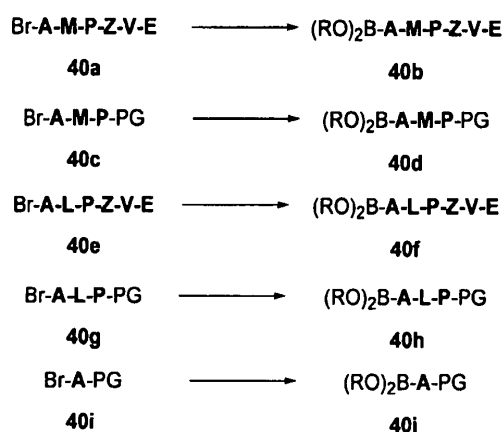
[3307] 반응식 39는 본 발명의 R-W-M-P-R¹ 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M은 아마이드 또는 이미다졸이고, R은 Br로 도화된 일반 기이고, R¹은 -Z-V-E로 도화된 일반 기이다. 산 39b를 염기성 조건 (예를 들어, Et₃N) 하에 α-할로케톤, 예컨대 α-브로모케톤 39a와 커플링시켜 39c를 수득하였다. 대안적으로, 산 39b를 아마이드 형성 조건 (예를 들어, EDC, Et₃N) 하에, α-아미노케톤 39e와 커플링시켜 39f를 수득하였다. 39c 또는 39f를 아민 또는 아민 염 (예를 들어, 아세트산암모늄)과 반응시켜 중간체 Br-A-M-P-Z-V-E (39d)를 함유하는 이미다졸을 수득하였다.

[3308]

벤즈아미딘 39g를 염기성 조건, 예컨대 K₂CO₃ 하에 α-할로케톤 예컨대 α-클로로케톤 39h와 커플링시켜 39d를 수득하였다. Br-A-M-P-Z-V-E 중간체를 39i 및 39j의 커플링으로부터 유사하게 제조할 수 있었다.

[3309]

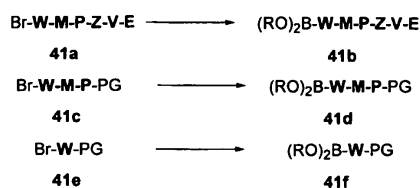
반응식 40: R-A-R¹의 대표적 합성



[3310]

[3311] 반응식 40은 본 발명의 R-A-R¹ 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 R은 보론산 에스테르로 도화된 일반 기이고 R¹은 -M-P-Z-V-E, -M-P-PG, -L-P-Z-V-E, -L-P-PG 또는 보호기로 도화된 일반 기이다. 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 A 기에 보론산 에스테르를 도입하였다. 상응하는 아릴 브로마이드를 팔라듐 촉매, 예컨대 PdCl₂(dppf) 및 붕소 공급원, 예컨대 비스(피나콜레이트)디보란으로 처리하여 보론산 에스테르 40b, 40d, 40f, 40h 또는 40j를 수득하였다.

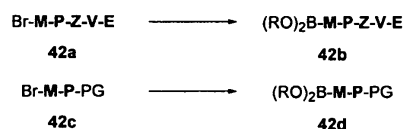
[3312] 반응식 41: $R-W-R^1$ 의 대표적 합성



[3313]

[3314] 반응식 41은 본 발명의 $R-W-R^1$ 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 R은 보론산 에스테르로 도식된 일반 기이고, R^1 은 -M-P-Z-V-E, -M-P-PG 또는 보호기로 도식된 일반 기이다. 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 W 기에 보론산 에스테르를 도입하였다. 팔라듐 촉매, 예컨대 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 및 붕소 공급원, 예컨대 비스(피나콜레이트)디보란으로 상응하는 아릴브로마이드를 처리하여 보론산 에스테르 41b, 41d 또는 41f를 수득하였다.

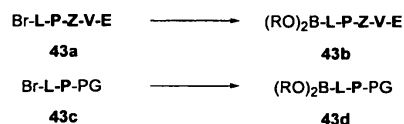
[3315] 반응식 42: $R-M-R^1$ 의 대표적 합성



[3316]

[3317] 반응식 42는 본 발명의 $R-M-R^1$ 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 R은 보론산 에스테르로 도식된 일반 기이고 R^1 은 -P-Z-V-E 또는 -P-PG로 도식된 일반 기이다. 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 M 기에 보론산 에스테르를 도입하였다. 팔라듐 촉매, 예컨대 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 및 붕소 공급원, 예컨대 비스(피나콜레이트)디보란으로 상응하는 아릴브로마이드를 처리하여 보론산 에스테르 42b 또는 42d를 수득하였다.

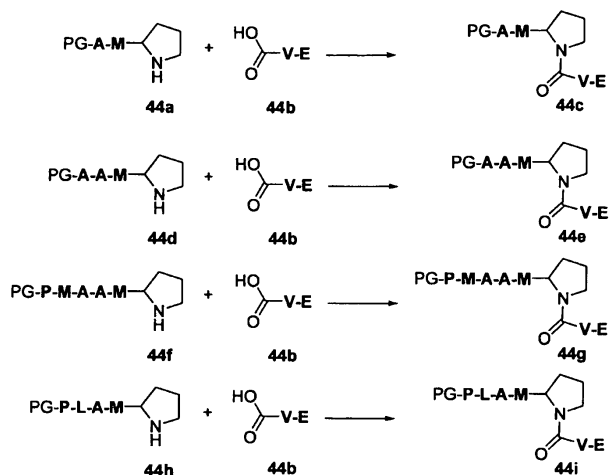
[3318] 반응식 43: $R-L-R^1$ 의 대표적 합성



[3319]

[3320] 반응식 43은 본 발명의 $R-L-R^1$ 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 R은 보론산 에스테르로 도식된 일반 기이고, R^1 은 -P-Z-V-E 또는 -P-PG로 도식된 일반 기이다. 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 L 기에 보론산 에스테르를 도입하였다. 팔라듐 촉매, 예컨대 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 및 붕소 공급원, 예컨대 비스(피나콜레이트)디보란으로 상응하는 아릴브로마이드를 처리하여 보론산 에스테르 43b 또는 43d를 수득하였다.

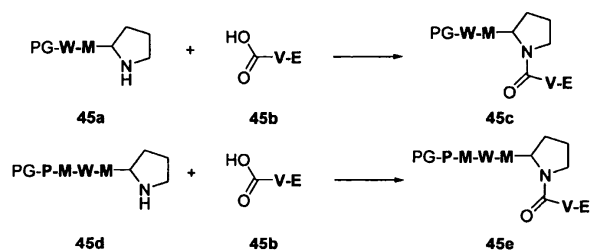
[3321] 반응식 44: R-A-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3322]

[3323] 반응식 44는 본 발명의 R-A-M-P-Z-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P는 피롤리딘이고, Z는 카르보닐이고, R은 -A-PG, -A-M-P-PG, -L-P-PG 또는 보호기로 도시된 일반 기이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 44a, 44d, 44f 또는 44h를 산 44b와 커플링시켜 각각 44c, 44e, 44g 또는 44i를 수득하였다.

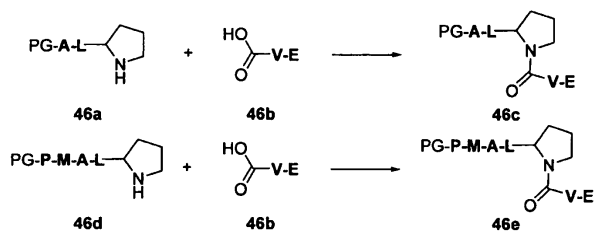
[3324] 반응식 45: R-W-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3325]

[3326] 반응식 45는 본 발명의 R-W-M-P-Z-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P는 피롤리딘이고, Z는 카르보닐이고, R은 -M-P-PG 또는 보호기로 도시된 일반 기이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 45a 또는 45d를 산 45b와 커플링시켜 각각 45c 또는 45e를 수득하였다.

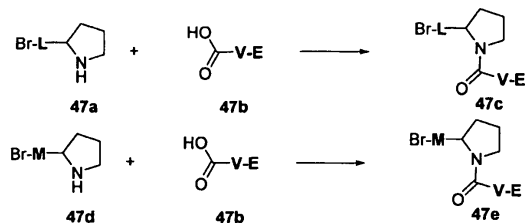
[3327] 반응식 46: R-A-L-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3328]

[3329] 반응식 46은 본 발명의 R-A-L-P-Z-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P는 피롤리딘이고, Z는 카르보닐이고, R은 -M-P-PG 또는 보호기로 도시된 일반 기이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 46a 또는 46d를 산 46b와 커플링시켜 각각 46c 또는 46e를 수득하였다.

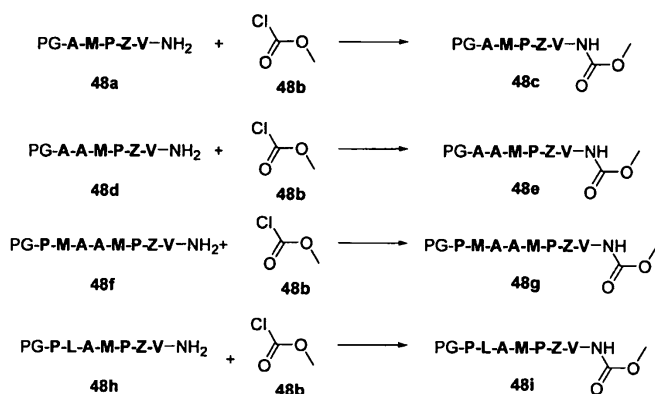
[3330] 반응식 47: R-L-P-Z-V-E 및 R-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3331]

[3332] 반응식 47은 본 발명의 R-L-P-Z-V-E 또는 R-M-P-Z-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P는 피롤리딘이고, Z는 카르보닐이고, R은 Br로 도시된 일반 기이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 47a 또는 47d를 산 47b와 커플링시켜 각각 47c 또는 47e를 수득하였다.

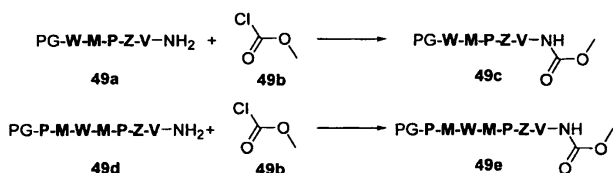
[3333] 반응식 48: R-A-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3334]

[3335] 반응식 48은 본 발명의 R-A-M-P-Z-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 E는 메톡시카르보닐아미노이고 R은 -A-PG, -A-M-P-PG, -L-P-PG 또는 보호기로 도시된 일반 기이다. 염기성 조건 (예를 들어, 중탄산나트륨) 하에 48a, 48d, 48f 또는 48h를 48b로 처리하여 각각 중간체 48c, 48e, 48g 또는 48i를 수득하였다.

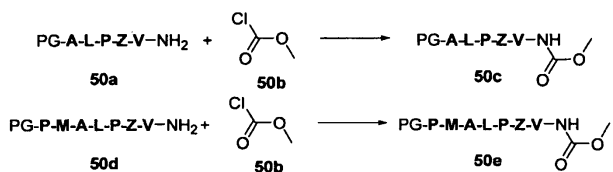
[3336] 반응식 49: R-W-M-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3337]

[3338] 반응식 49은 본 발명의 R-W-M-P-Z-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 E는 메톡시카르보닐아미노이고, R은 -M-P-PG 또는 보호기로 도시된 일반 기이다. 염기성 조건 (예를 들어, 중탄산나트륨) 하에 49a 또는 49d를 49b로 처리하여 각각 중간체 49c 또는 49e를 수득하였다.

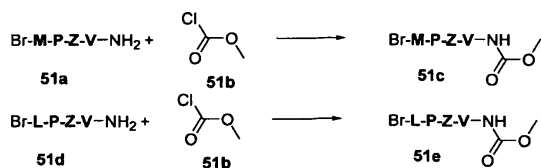
[3339] 반응식 50: R-A-L-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3340]

[3341] 반응식 50은 본 발명의 R-A-L-P-Z-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 E는 메톡시카르보닐아미노이고, R은 -M-P-PG 또는 보호기로 도시된 일반 기이다. 염기성 조건 (예를 들어, 중탄산나트륨) 하에 50a 또는 50d를 50b로 처리하여 각각 중간체 50c 또는 50e를 수득하였다.

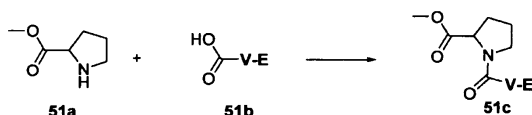
[3342] 반응식 51: R-A-L-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3343]

[3344] 반응식 51은 본 발명의 R-L-P-Z-V-E 또는 R-M-P-Z-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 E는 메톡시카르보닐아미노이고, R은 Br로 도시된 일반 기이다. 염기성 조건 (예를 들어, 중탄산나트륨) 하에 51a 또는 51d를 51b로 처리하여 각각 중간체 51c 또는 51e를 수득하였다.

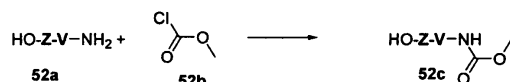
[3345] 반응식 51a: R-P-Z-V-E의 대표적 합성



[3346]

[3347] 반응식 51a는 본 발명의 R-P-Z-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 P는 피롤리딘 이고, Z는 카르보닐이고, R은 메톡시카르보닐로 도시된 일반 기이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 51a를 산 51b와 커플링시켜 51c를 수득하였다.

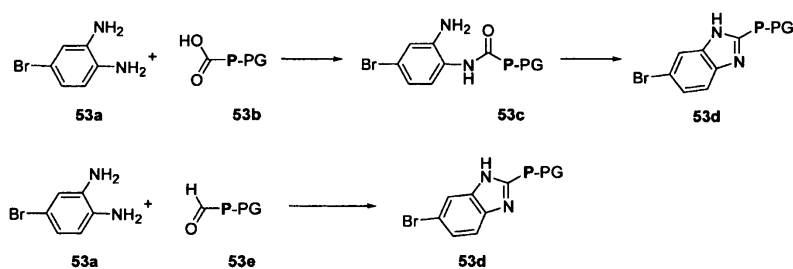
[3348] 반응식 52: R-Z-V-E의 대표적 합성



[3349]

[3350] 반응식 52는 본 발명의 R-Z-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 E는 메톡시카르보닐아미노이고, R은 히드록실로 도시된 일반 기이다. 염기성 조건 (예를 들어, 중탄산나트륨) 하에 52a를 52b로 처리하여 중간체 52c를 수득하였다.

[3351] 반응식 53: R-L-P-R¹의 대표적 합성

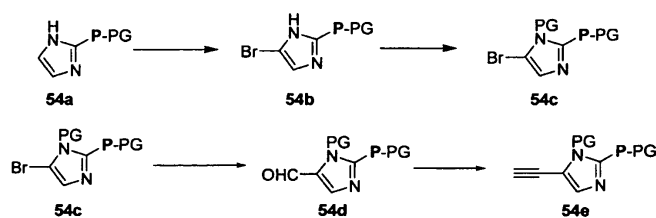


[3352]

[3353] 반응식 53은 본 발명의 R-L-P-R¹ 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 L은 벤즈이미다 졸이고, R은 브로마이드로 도시된 일반 기이고, R¹은 보호기이다. 펩티드 커플링 시약, 예컨대 HATU를 사용하여 산 53b를 53a와 커플링시켜 53c를 수득하였다. 용매 (예컨대, 환류 에탄올) 중에서 가열하여 R-L-P-R¹ 중간체 53d를 수득하였다.

[3354] 대안적으로, 가열 조건 하의 용매 (예를 들어, 마이크로웨이브 조사 하의 에탄올) 중에서 디아민 (예컨대, 53a)을 카르보닐 화합물 (예컨대, 알데히드 53e)과 반응시켜, R-L-P-R¹ 중간체 53d를 수득하였다.

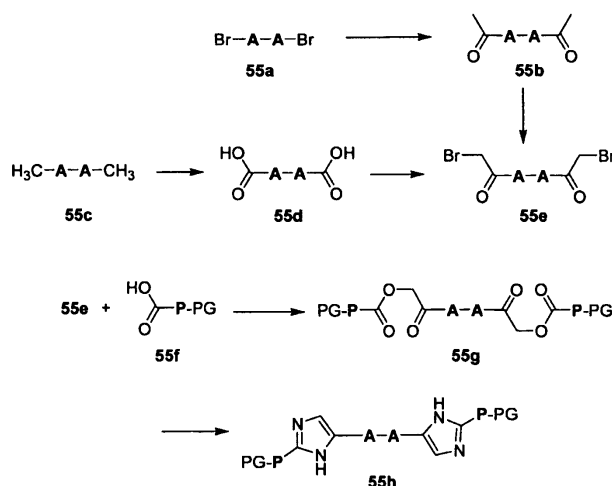
[3355] 반응식 54: R-M-P-R¹의 대표적 합성



[3356]

[3357] 반응식 54는 본 발명의 R-M-P-R¹ 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M은 이미다졸이고, R은 브로마이드, 알데히드 또는 알킨으로 도식된 일반 기이고, R¹은 보호기이다. 이미다졸 54a를, 예를 들어 N-브로모숙신이미드의 작용 하에 할로젠화시켜 브로모이미다졸 54b를 수득하였다. 표준 조건을 이용하여 브로모이미다졸 54b를 보호함으로써 54c, 예컨대 SEM-Cl 및 수소화나트륨 (PG = SEM인 경우)을 수득하였다. 브로모이미다졸 54b를, 예를 들어 상응하는 알데히드 또는 알킨으로 추가 정교화시킬 수 있었다. 54c의 리튬화 및 포르메이트 등가물 (예를 들어, DMF)과의 축합에 의해 알데히드 54d를 수득하였다. 인-기제 시약 (예를 들어, 오히라-베스트만 시약)을 사용하여 알데히드 54d를 알킨 54e로 전환시켰다.

[3358] 반응식 55: R-P-M-A-A-M-P-R의 대표적 합성



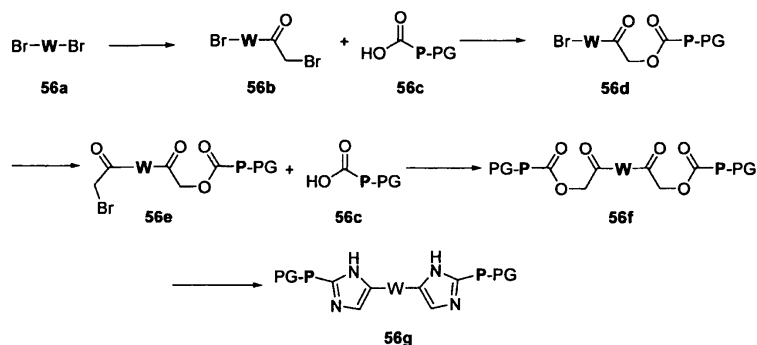
[3359]

[3360] 반응식 55는 본 발명의 R-P-M-A-A-M-P-R 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M은 이미다졸이고 R은 보호기로 도식된 일반 기이다. 예를 들어, 브롬을 사용하여 디케톤 55b를 55e로 전환시켰다. 화합물 55b는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 팔라듐 촉매의 존재 하에 비닐주석 시약, 예컨대 트리부틸(에톡시비닐)스탄과 커플링시킴으로써 상응하는 디브로마이드 55a로부터 제조할 수 있었다. 염기성 조건, 예컨대 디이소프로필에틸아민 하에 55e를 산 55f와 커플링시켜 디에스테르 55g를 수득하였다. 55g를 아세트산암모늄으로 처리하여 이미다졸을 형성함으로써 중간체 R-P-M-A-A-M-P-R (55h)을 함유하는 이미다졸을 수득하였다.

[3361] 대안적으로, 브로마이드 55e를 55c로부터 합성될 수 있었다. 디메틸 화합물 55c를 산화제로서 과망간산칼륨을 사용하여 상응하는 이산 55d로 전환시킬 수 있었다.

[3362] 다-단계 승인에 의해 55d를 55e로 전환시켰다. 예를 들어, 55d를 옥살릴 클로라이드, 이어서 트리메틸실릴 디아조메탄, 이어서 브롬화수소산으로 처리하여 화합물 55e를 수득할 수 있었다.

[3363] 반응식 56: R-P-M-W-M-P-R의 대표적 합성



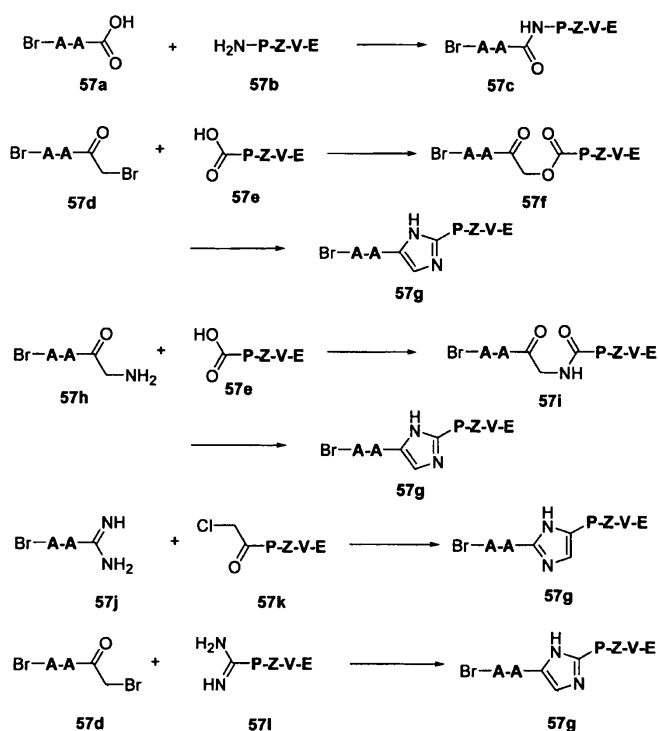
[3364]

[3365]

반응식 56은 본 발명의 R-P-M-W-M-P-R 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M은 이미다졸이고 R은 보호기로 도식된 일반 기이다. 화합물 56a를 팔라듐 촉매의 존재 하에 비닐주석 시약, 예컨대 트리부틸(에톡시비닐)스탄난과 커플링시킨 후, 브로마화시키고 가수분해하여 (NBS 및 물 사용) 브로모케톤 56b를 수득하였다. 브로마이드 56b를 염기성 조건 하에 카르복실산과 반응시켜 에스테르 56d를 수득하였다. 동일한 반응 순서에 따라, 화합물 56d를 디에스테르 56f로 정교화시킬 수 있었다. 승온에서 암모니아 시약, 예컨대 아세트산암모늄을 사용하여 56f를 56g로 전환시켰다.

[3366]

반응식 57: R-A-A-M-P-R¹의 대표적 합성



[3367]

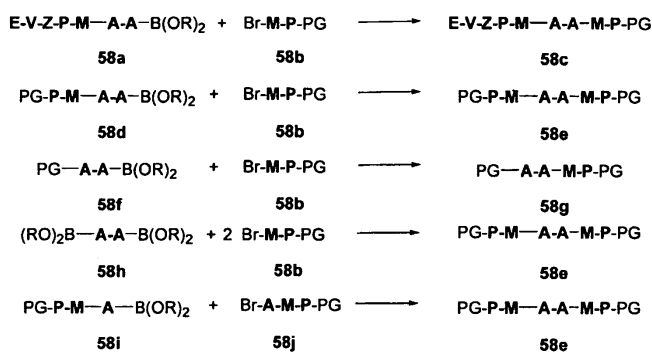
[3368]

반응식 57은 본 발명의 R-A-A-M-P-R¹ 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 M은 아미드 또는 이미다졸이고, R은 Br로 도식된 일반 기이고, R¹은 -Z-V-E로 도식된 일반 기이다. 펩티드 커플링 시약 (예를 들어, HATU)을 사용하여 아민 57b를 산 57a와 커플링시켜 57c를 함유하는 아미드를 수득하였다.

[3369]

산 57e를 염기성 조건 (예를 들어, Et₃N) 하에 α-할로케톤, 예컨대 α-브로모케톤 57d와 커플링시켜 57f를 수득하였다. 대안적으로, 산 57e를 아미드 형성 조건 (예를 들어, EDC, Et₃N) 하에 α-아미노케톤 57h와 커플링시켜 57i를 수득하였다. 57f 또는 57i를 아민 또는 아민 염 (예를 들어, 아세트산암모늄)과 반응시켜 중간체 Br-A-M-P-Z-V-E (57g)를 함유하는 이미다졸을 수득하였다. 또한, 중간체 Br-A-M-P-Z-V-E (57g)의 제조에, 적절한 조건 하에서의 57j 및 57k, 대안적으로 57d 및 57l의 커플링을 이용할 수 있었다.

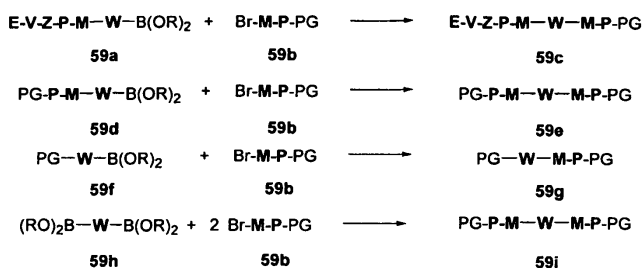
[3370] 반응식 58: R-A-A-M-P-R¹의 대표적 합성



[3371]

[3372] 반응식 58은 본 발명의 R-A-A-M-P-R¹분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 A-A 결합 또는 A-M 결합을 구축하였다. 예시적 목적을 위해, 스즈끼 반응을 이용하여 두 상응하는 중간체를 커플링시켰고, R은 -M-P-Z-V-E, -M-P-PG 또는 보호기로 도시된 일반 기이고, R¹은 보호기로 도시된 일반 기이다. 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄를 사용하여 보론산 에스테르 58a, 58d, 58f 또는 58i를 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드 58b 또는 58j)와 커플링시켜 58c, 58e 또는 58g를 수득하였다. 유사한 방식으로 다중 A-M 결합을 형성할 수 있었다. 예를 들어, 또한 스즈끼 반응을 이용하여 (RO)₂B-A-A-B(OR)₂ (58h) 및 Br-M-P-PG의 2개의 등가물을 커플링시킬 수 있었다. 각각의 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 위해 친핵체 및 친전자체의 역할을 반대로 하여 동일한 커플링 생성물을 수득할 수 있었다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 A-A 및/또는 A-M 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다 및 스틸 반응이 포함된다.

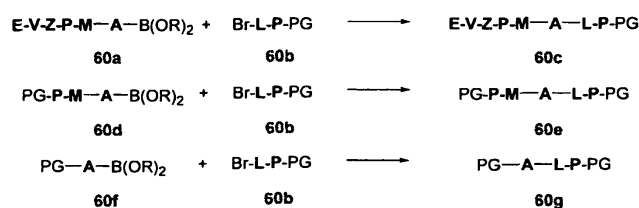
[3373] 반응식 59: R-W-M-P-R¹의 대표적 합성



[3374]

[3375] 반응식 59는 본 발명의 R-W-M-P-R¹분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 W-M 결합을 구축하였다. 예시적 목적을 위해, 스즈끼 반응을 이용하여 두 상응하는 중간체를 커플링시켰고, R은 -M-P-Z-V-E, -M-P-PG 또는 보호기로 도시된 일반 기이고, R¹은 보호기로 도시된 일반 기이다. 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄를 사용하여 보론산 에스테르 59a, 59d 또는 59f를 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드 59b)와 커플링시켜 59c, 59e 또는 59g를 수득하였다. 유사한 방식으로 다중 W-M 결합을 형성할 수 있었다. 예를 들어, 또한 스즈끼 반응을 이용하여 (RO)₂B-W-B(OR)₂ (59h) 및 Br-M-P-PG의 2개의 등가물을 커플링시킬 수 있었다. 각각의 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 위해 친핵체 및 친전자체의 역할을 반대로 하여 동일한 커플링 생성물을 수득할 수 있었다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 W-M 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다, 소나가쉬라 및 스틸 반응이 포함된다.

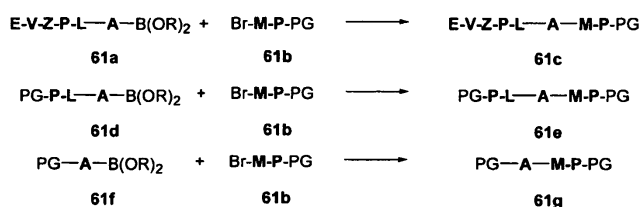
[3376] 반응식 60: R-A-L-P-R¹의 대표적 합성



[3377]

[3378] 반응식 60은 본 발명의 R-A-L-P-R¹분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 A-L 결합을 구축하였다. 예시적 목적을 위해, 스즈키 반응을 이용하여 두 상응하는 중간체를 커플링시켰고, R은 -M-P-Z-V-E, -M-P-PG 또는 보호기로 도식된 일반 기이고, R¹은 보호기로 도식된 일반 기이다. 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄를 사용하여 보론산 에스테르 60a, 60d 또는 60f를 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드 60b)와 커플링시켜 60c, 60e 또는 60g를 수득하였다. 각각의 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 위해 친핵체 및 친전자체의 역할을 반대로 하여 동일한 커플링 생성물을 수득할 수 있었다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 A-L 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다, 소나가쉬라 및 스틸 반응이 포함된다.

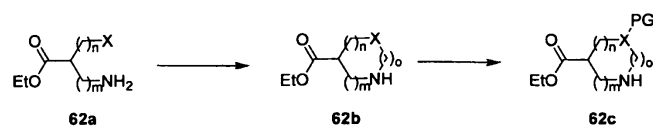
[3379] 반응식 61: R-A-M-P-R¹의 대표적 합성



[3380]

[3381] 반응식 61은 본 발명의 R-A-M-P-R¹분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 이용하여 A-M 결합을 구축하였다. 예시적 목적을 위해, 스즈키 반응을 이용하여 두 상응하는 중간체를 커플링시켰고, R은 -L-P-Z-V-E, -L-P-PG 또는 보호기로 도식된 일반 기이고, R¹은 보호기로 도식된 일반 기이다. 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄를 사용하여 보론산 에스테르 61a, 61d 또는 61f를 적절한 커플링 파트너 (예를 들어, 아릴브로마이드 61b)와 커플링시켜 61c, 61e 또는 61g를 수득하였다. 각각의 전이 금속-매개 교차-커플링 반응을 위해 친핵체 및 친전자체의 역할을 반대로 하여 동일한 커플링 생성물을 수득할 수 있었다. 대안적 커플링 파트너 및 시약을 사용하여 A-M 결합을 형성시킬 수 있는 팔라듐 매개된 교차-커플링 반응에는, 예를 들어 네기시, 쿠마다, 소나가쉬라 및 스틸 반응이 포함된다.

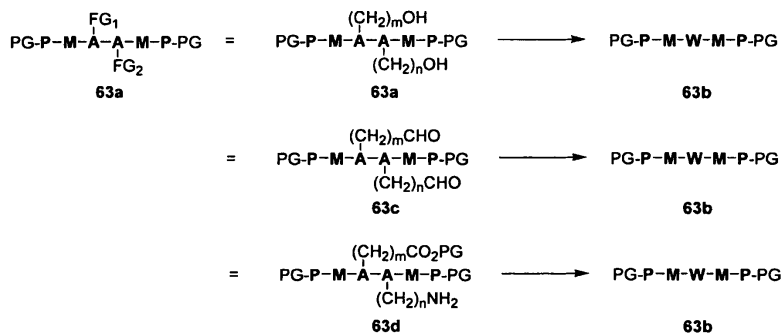
[3382] 반응식 62: R-P-H의 대표적 합성



[3383]

[3384] 반응식 62는 본 발명의 R-P-H 분자의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 R은 에톡시카르보닐로 도식된 일반 기이고, P는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, X는 탄소 또는 헤테로원자임)이고, m, n 및 o는 독립적으로 0 내지 3이다. 아미노 에스테르 62a를, 예를 들어 환원성 아미노화 또는 미쯔노부 반응을 통해 치환된 또는 고리화된 아미노 에스테르 62b로 전환시켰다. 필요한 경우, 화합물 62b를 보호하여 화합물 62c를 수득할 수 있었다.

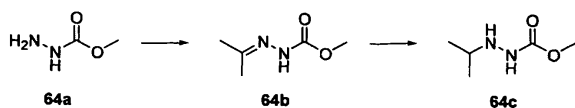
[3385] 반응식 63: R-P-M-W-M-P-R의 대표적 합성



[3386]

[3387] 반응식 63은 본 발명의 R-P-M-W-M-P-R 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 R은 보호기로 도식된 일반 기이고, A는 히드록시알킬, 아미노알킬, 카르보닐알킬 또는 알콕시카르보닐알킬로 도식된 기로 관능화된다. 63a, 63c 및 63d의 고리화, 미쯔노부 반응, 환원성 아미노화 및 락탐화를 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 여러 관능기 변형을 통해 수행할 수 있었다.

[3388] 반응식 64: H-V-E의 대표적 합성



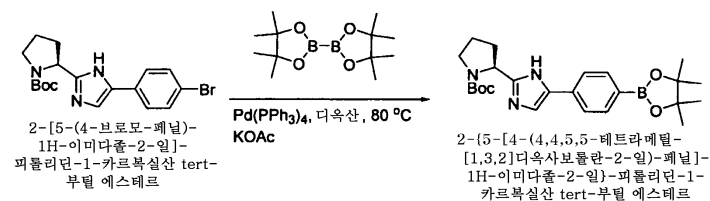
[3389]

[3390] 반응식 64는 본 발명의 H-V-E 중간체의 일반적 합성을 보여주며, 여기서 예시적 목적을 위해 E는 메톡시카르보닐아미노이고, V는 이소프로필아미노이다. 산성 조건 (예를 들어, AcOH) 하에 히드라진 카르복실레이트 64a를 케톤 또는 알데히드, 예컨대 아세톤과 반응시켜 이민 64b를 수득하였다. 환원 조건, 예컨대 PtO₂ 및 수소 기체 하에 64b를 반응시켜 치환된 히드라진카르복실레이트 64c를 수득하였다.

[3391] 본 발명은 하기 비제한적 실시예에 의해 예시된다.

[3392] 실시예

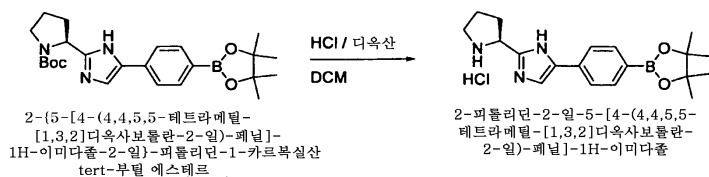
[3393] 실시예 AA



[3394]

[3395] (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 1,4-디옥산 (300 mL)을 (S)-2-[5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (21.1 g, 53.7 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (27.3 g, 107.5 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (3.10 g, 2.68 mmol) 및 아세트산칼륨 (15.02 g, 153.0 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 80°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 생성된 고체를 여과하였다. 대부분의 1,4-디옥산을 여과물로부터 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL)에 녹였다. 유기 상을 포화 중탄산나트륨 (2x 150 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 여과물로부터 감압 하에 제거하였다. 생성된 오일을 330 g 이스코(ISCO) 칼럼과 용리액으로서 20→100% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (18 g, 76%) 및 담황색 고체를 수득하였다.

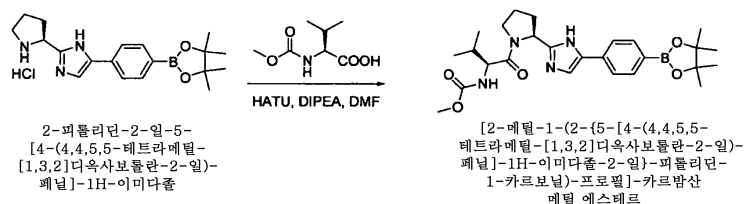
[3396] 실시예 AB



[3397]

[3398] (S)-2-피롤리딘-2-일-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸 히드로클로라이드: 1,4-디옥산 중 염화수소의 용액 (4 N, 75 mL)을 디클로로메탄 (50 mL) 중 (S)-2-(5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (7.0 g, 15.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 기체 발생이 관찰되었다. 30 분 후, 고체가 형성되었다. 1.5 시간 후, 생성된 고체를 디에틸 에테르로 세척하면서 여과에 의해 단리시켰다. 잔류 용매를 감압 하에 제거하여 (S)-2-피롤리딘-2-일-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸 히드로클로라이드 (5.6 g, 95%)를 희백색 고체로서 수득하였다.

[3399] 실시예 AC



[3400]

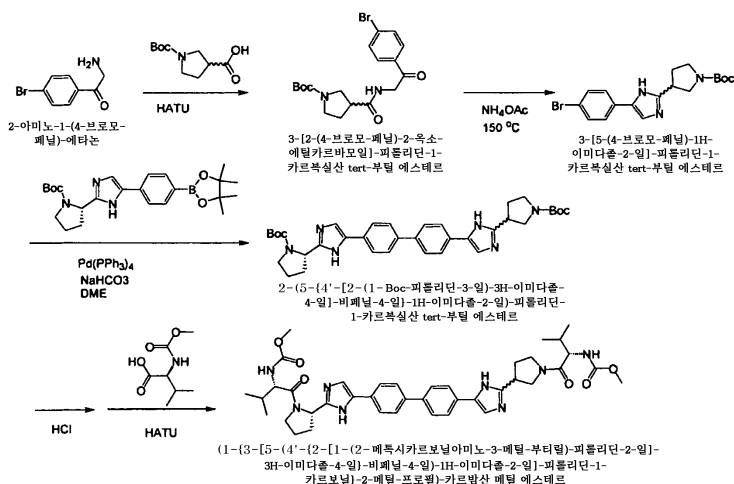
[3401] (S,S)-[2-메틸-1-(2-(5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: 디이소프로필에틸아민 (7.63 mL, 43.8 mmol)을 디메틸포름아미드 (75 mL) 중 (S)-2-피롤리딘-2-일-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸 히드로클로라이드 (7.33 g, 19.5 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 g, 19.9 mmol) 및 (S) 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (3.59 g, 20.5 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 모든 고체가 용해되었다. 30 분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 1/2 포화 염화나트륨 (1 x 300 mL), 절반 포화 중탄산나트륨 (2 x 150 mL) 및 염수 (1 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 황갈색 발포체를 용리액으로서 20→100% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여 (S,S)-[2-메틸-1-(2-(5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르복산 메틸 에스테르 (6.6 g, 68%)를 백색 발포체로서 수득하였다.

¹H

(DMSO-d₆): δ = 11.81 (br s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.04 (m, 2 H), 3.78 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.28 (s, 12H), 0.85 (dd, J₁ = 6.6 Hz, J₂ = 11.4 Hz, 6H).

[3402]

[3403] 실시예 AD



[3404]

[3405] 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: *N,N*-디이소프로필에틸아민 (5.3 mL, 30.6 mmol)을 피롤리딘-1,3-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (2.2 g, 10.1 mmol), HATU (4.0 g, 10.5 mmol), 2-아미노-1-(4-브로모페닐)에타논의 HCl 염 (2.4 g, 9.6 mmol) 및 DMF (40 mL)의 혼합물에 적가하고, 주위 조건에서 1 시간 동안 교반하였다. 대부분의 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸아세테이트 (150 mL) 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 백색 발포체-유사 고체 (3.5 g, 90%)로서 수득하였다.

[3406] m/z 432.9, 434.9 ($M + Na$)⁺.

[3407] 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 크실렌 (15 mL) 중 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.5 g, 3.6 mmol) 및 아세트산암모늄 (1.4 g, 18.2 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 140°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (795 mg, 56%)로서 수득하였다.

[3408] m/z 391.8, 393.8 ($M + H$)⁺.

[3409] 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: Pd(Ph₃)₄ (54 mg, 0.046 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (8 mL) 및 물 (2 mL) 중 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (378 mg, 0.97 mmol), 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (408 mg, 0.93 mmol), NaHCO₃ (273 mg, 3.26 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80°C에서 6 시간 동안 가열한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (370 mg, 64%)로서 수득하였다.

[3410] m/z 625.1 ($M + H$)⁺.

[3411] (1-{3-[5-(4'-[2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 메탄올 (5 mL) 중 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (200 mg, 0.232 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl의 4.0 M 용액 (1 mL, 과량)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 3 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 처리하여 잉여 HCl을 제

[3412]

[3413]



[3415]

[3416]

[3417]

[3418]

[3419]

로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르 (600 mg, 1.27 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (675 mg, 2.66 mmol), 아세트산칼륨 (324 mg, 3.3 mmol) 및 1,4-디옥산 (15 mL)의 혼합물을 함유하는 밀봉된 튜브에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80 °C에서 16 시간 동안 가열한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (440 mg, 66%)로서 수득하였다.

[3420] m/z 523.2 (M + H)⁺.

[3421] (1-{2-[5-(4'-(2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르: 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 및 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 [2-메틸-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르 및 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.90-7.70 (m, 10H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.24 (t, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.40-3.80 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.60-1.60 (m, 13H), 1.05-0.90 (m, 12H); m/z 765.2 (M + H)⁺.

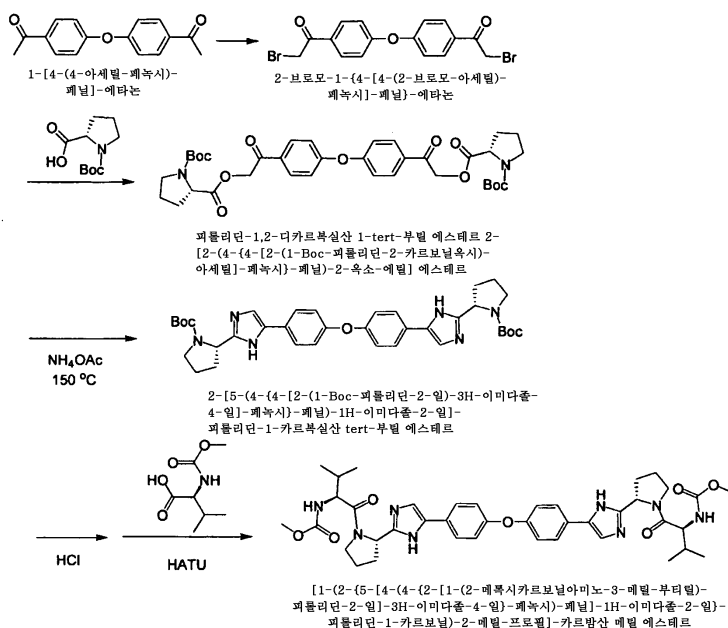
[3422]

[3423] (1-{3-[5-(4'-(2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르: 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 및 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 [2-메틸-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르 및 (1-{3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.90-7.20 (m, 10H), 4.83-4.25 (m, 5H), 3.90-3.40 (m, 6H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.40-2.10 (m, 3H), 2.10-1.40 (m, 11H), 1.10-0.90 (m, 12H); m/z 791.3 (M + H)⁺.

[3424]

[3425] 실시예 AF



[3426]

[3427] 2-브로모-1-[4-[4-(2-브로모-아세틸)-페녹시]-페닐]-에타논: 디클로로메탄 (25 mL) 중 브롬 (2.02 mL, 39.3 mmol)을 디클로로메탄 (65 mL) 중 4-아세틸페닐 에테르 (5.0 g, 19.7 mmol)의 교반 용액에 30℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에탄올 (40 mL)로부터 재결정화하여 황색 결정 유사 생성물 (2.3 g, 29%)을 수득하였다.

[3428]

피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-페녹시}-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르: 아세트니트릴 (20 mL) 중 2-브로모-1-[4-[4-(2-브로모-아세틸)-페녹시]-페닐]-에타논 (2.0 g, 4.9 mmol) 및 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (2.2 g, 10.2 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA (1.76 mL, 10.1 mmol)를 첨가하였다. 슬라이더를 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (2.2 g, 65%)로서 수득하였다.

[3429]

m/z 703.1 (M + Na)⁺.

[3430]

2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페녹시}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 크실렌 (8 mL) 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-페녹시}-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 (250 mg, 0.37 mmol) 및 아세트산암모늄 (570 mg, 7.3 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 기계에서 140℃에서 80 분 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (62 mg, 26%)로서 수득하였다.

[3431]

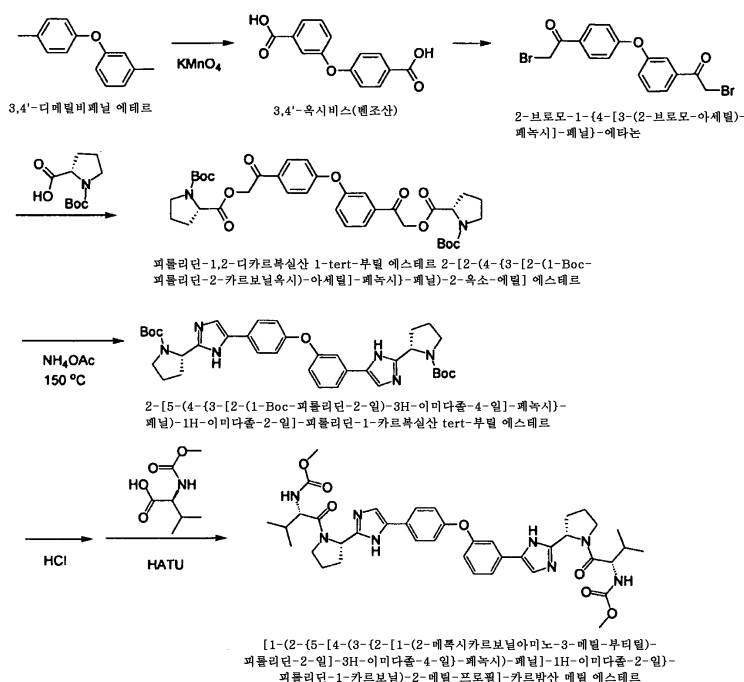
m/z 641.1 (M + H)⁺.

[3432]

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페녹시}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페녹시}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 (1-{3-[5-(4'-[2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.80-7.60 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.10-0.95 (m, 4H), 5.16 (t, 1H), 4.30-3.50 (m, 12H), 2.40-1.90 (m, 10H), 1.10-0.90 (m, 12H); m/z 755.2 (M + H)⁺.

실시예 AG



3,4'-옥시비스(벤조산): 물 (200 mL) 중 3,4'-디메틸비페닐 에테르 (1.7 g, 8.6 mmol) 및 과망간산칼륨 (6.0 g, 38 mmol)의 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 뜨거운 용액을 여과하고, 냉각시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 수성 층을 2N HCl에 의해 산성화시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하여 백색 고체 (0.55 g, 25%)를 수득하였다.

m/z 257.1 (M - H)⁻.

2-브로모-1-(4-{3-(2-브로모-아세틸)-페녹시}-페닐)-에타논: DMF (4 방울)를 함유하는 디클로로메탄 (40 mL) 중 3,4'-옥시비스(벤조산) (0.55 g, 2.1 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (10.6 mL, 21.3 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 톨루엔 (3x)과 함께 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 (15 mL)에 0°C에서 현탁시키고, 15 분에 걸쳐 에테르 중 2.0 M 트리메틸실릴디아조메탄 (3.2 mL, 6.4 mmol)으로 처리하여 갈색 혼합물을 수득하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 밤새 가온한 다음, 농축시켰다. 생성된 갈색 고체를 에틸 아세테이트 (15 mL)에 현탁시키고, 0°C로 냉각시켰다. 아세트산 중 HBr (1.2 mL, 33%w, 6.4 mmol)을 5 분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 1 시간에 걸쳐 가온하였다. 고체 중탄산나트륨 (0.3 g)을 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 갈색 침전물이 있는 2상 혼합물을 수득하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 디클로로메탄으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 고체 (0.47 g)를 수득하였다.

피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-페녹시}-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르: 2-브로모-1-(4-{4-(2-브로모-아세틸)-페녹시}-페닐)-에타논 대신에 2-브로모-1-(4-{3-(2-브로모-아세틸)-페녹시}-페닐)-에타논을 사용한 것을 제외하고는 화합물 (1-{3-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

m/z 703.1 (M + Na)⁺.

2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페녹시}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘

-2-카르보닐옥시)-아세틸]-페녹시}-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 대신에 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-페녹시}-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페녹시}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

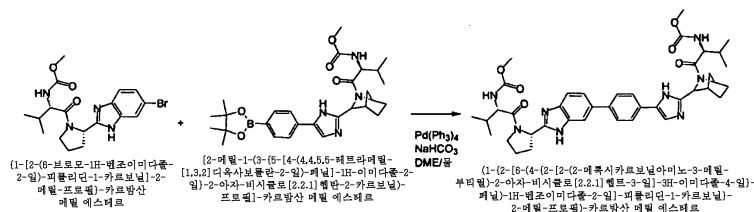
[3442] m/z 641.0 (M + H)⁺.

[3443] [1-(2-{5-[4-(3-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페녹시}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페녹시}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 (1-{3-[5-(4'-[2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.80-7.10 (m, 10H), 5.30-5.15 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 6H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.85 (m, 12H); m/z 755.3 (M + H)⁺.

[3444]

[3445] 실시예 AH



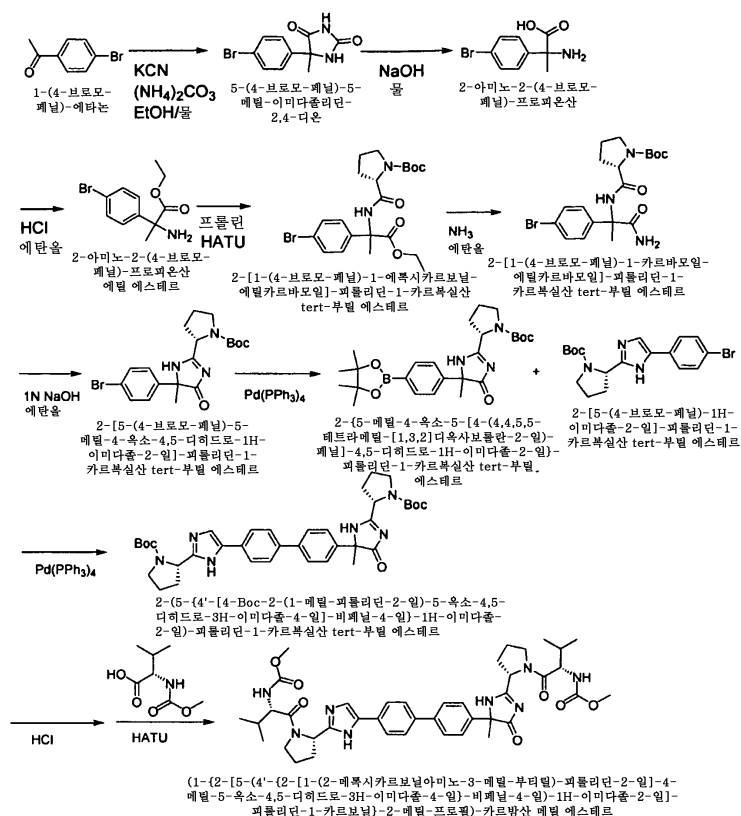
[3446]

[3447] (1-{2-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 및 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 [2-메틸-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-프로필]-카르복산 메틸 에스테르 및 {1-[2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필]-카르복산 메틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.10-7.80 (m, 7H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.50-1.60 (m, 12H), 1.10-0.80 (m, 12H); m/z 739.3 (M + H)⁺.

[3448]

[3449] 실시예 AI



[3450]

[3451]

5-(4-브로모-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온: 에탄올 (90 mL) 및 물 (90 mL)의 혼합된 용매 중 4-브로모아세트페논 (8.0 g, 40.2 mmol), 탄산암모늄 (40 g, 402 mmol) 및 시안화칼륨 (3.4 g, 52.3 mmol)의 혼합물을 55℃에서 5 시간 동안 교반한 다음, 주위 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 용액을 6N HCl을 사용하여 pH = 6으로 조심스럽게 조정한 다음, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 수집된 백색 고체를 진공 하에 건조시켜 생성물 (9.2 g, 85%)을 수득하였다.

[3452]

m/z 267.1, 269.1 (M - H)⁻.

[3453]

2-아미노-2-(4-브로모-페닐)-프로피온산: 5-(4-브로모-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온 (4.0 g, 14.9 mmol) 및 3N NaOH (50 mL)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 145℃에서 2 일 동안 가열한 다음, 물 (100 mL)로 희석하였다. 용액을 6N HCl을 사용하여 pH = 4로 조심스럽게 조정한 다음, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 수집된 백색 고체를 진공 하에 건조시켜 생성물 (2.5 g, 65%)을 수득하였다.

[3454]

m/z 243.7, 245.7 (M + H)⁺.

[3455]

2-아미노-2-(4-브로모-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르: 에탄올 (20 mL) 중 2-아미노-2-(4-브로모-페닐)-프로피온산 (1.0 g, 4.1 mmol)의 용액에 HCl 기체를 5 분 동안 버블링하였다. 혼합물을 주위 온도에서 24 시간 동안 교반한 다음, 18 시간 동안 환류하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (800 mg, 72%)을 수득하였다.

[3456]

m/z 271.7, 273.7 (M + H)⁺.

[3457]

2-[1-(4-브로모-페닐)-1-에톡시카르보닐-에틸카르바모일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: N,N-디이소프로필에틸아민 (4.1 mL, 23.6 mmol)을 DMF (20 mL) 중 피롤리딘-1,3-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (0.7 g, 3.2 mmol), HATU (1.2 g, 3.2 mmol) 및 2-아미노-2-(4-브로모-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.8 g, 2.9 mmol)의 혼합물에 적가하고, 주위 조건에서 3 시간 동안 교반하였다. 대부분의 휘발성 성분을 진공 하

에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 무색 오일 (0.8 g, 58%)로서 수득하였다.

[3458] m/z 490.9, 492.9 (M + Na)⁺.

[3459] 2-[1-(4-브로모-페닐)-1-카르바모일-에틸카르바모일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 에탄올 (8 mL) 중 2-[1-(4-브로모-페닐)-1-에톡시카르보닐-에틸카르바모일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (280 mg, 0.6 mmol)의 교반 용액에 NH₃ 기체를 -78°C에서 5 분 동안 버블링하였다. 용액을 밀봉된 튜브에서 주위 온도에서 3 일 동안 교반하였다. 대부분의 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 무색 오일 (169 mg, 64%)로서 수득하였다.

[3460] m/z 439.8, 441.8 (M + H)⁺.

[3461] 2-[5-(4-브로모-페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 에탄올 (10 mL) 중 2-[1-(4-브로모-페닐)-1-카르바모일-에틸카르바모일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (160 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 1N NaOH (5 mL)를 첨가하고, 주위 조건에서 3 시간 동안 교반하였다. 대부분의 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (120 mg, 79%)로서 수득하였다.

[3462] m/z 421.8, 423.8 (M + H)⁺.

[3463] 2-{5-메틸-4-옥소-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.03 mmol)를 2-[5-(4-브로모-페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (113 mg, 0.27 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (144 mg, 0.57 mmol), 아세트산칼륨 (66 mg, 0.68 mmol) 및 1,4-디옥산 (3 mL)의 혼합물을 함유하는 밀봉된 튜브에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80°C에서 16 시간 동안 가열한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 무색 오일 (100 mg, 79%)로서 수득하였다.

[3464] m/z 470.0 (M + H)⁺.

[3465] 2-(5-{4'-[4-Boc-2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-5-옥소-4,5-디히드로-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 2-(5-메틸-4-옥소-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

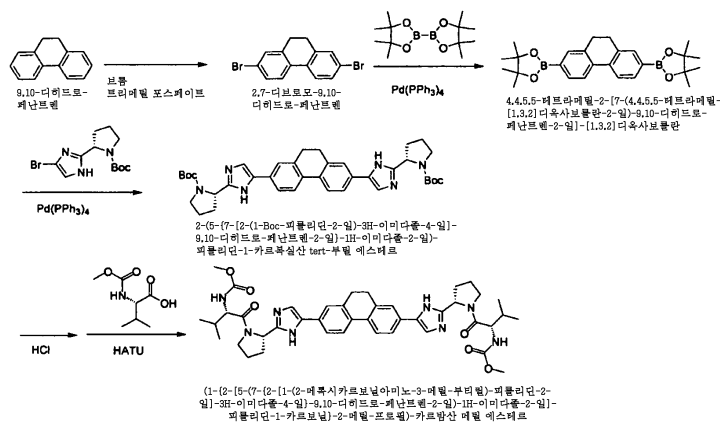
[3466] m/z 655.1 (M + H)⁺.

[3467] (1-{2-[5-(4'-[2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바미산 메틸 에스테르: 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 2-(5-{4'-[4-Boc-2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-5-옥소-4,5-디히드로-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 (1-{3-[5-(4'-[2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바미산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

¹H-NMR (300

MHz, CD₃OD) δ 7.90-7.50 (m, 9H), 5.25 (t, 1H), 4.23 (d, 2H), 4.18-3.75 (m, 4H), 3.75-3.30 (m, 6H), 2.65-2.40 (m, 2H), 2.40-1.70 (m, 12H), 1.10-0.80 (m, 12H); m/z 769.2 (M + H)⁺.

실시예 AJ



2,7-디브로모-9,10-디히드로-페난트렌: 트리메틸포스페이트 (60 mL) 중 9,10-디히드로페난트렌 (10 g, 55.5 mmol)의 교반 용액에 트리메틸포스페이트 (40 mL) 중 브롬 (6.13 mL, 119.3 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하고, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 클로로포름으로부터 재결정화하여 백색 결정 (9.45 g, 51%)을 수득하였다.

4,4,5,5-테트라메틸-2-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-9,10-디히드로-페난트렌-2-일]-[1,3,2]디옥사보롤란: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (24 mg, 0.03 mmol)를 2,7-디브로모-9,10-디히드로-페난트렌 (1.0 g, 3.0 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (3.8 g, 14.9 mmol), 아세트산칼륨 (1.5 g, 14.9 mmol) 및 1,4-디옥산 (30 mL)의 혼합물을 함유하는 밀봉된 튜브에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플라싱하고, 80°C에서 16 시간 동안 가열한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL) 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (1.2 g, 93%)로서 수득하였다.

m/z 432.8 (M + H)⁺.

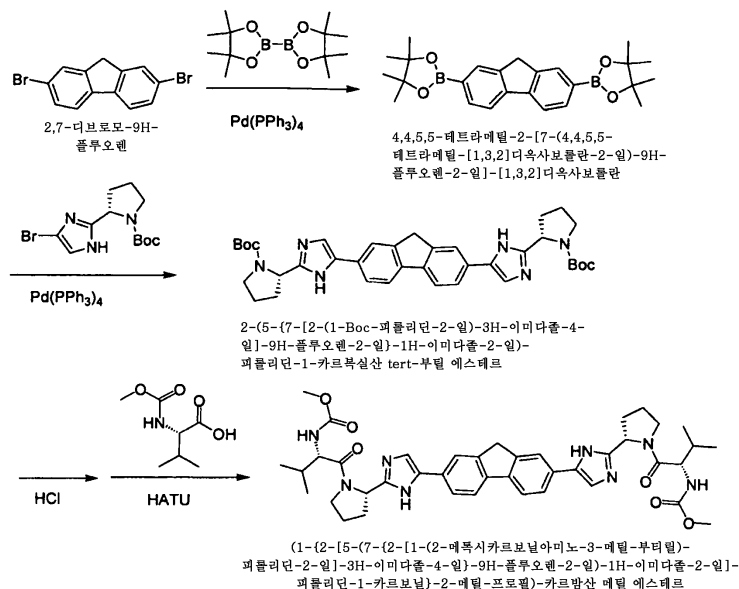
2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (31 mg, 0.03 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-9,10-디히드로-페난트렌-2-일]-[1,3,2]디옥사보롤란 (115 mg, 0.27 mmol), 2-(4-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (173 mg, 0.55 mmol), NaHCO_3 (159 mg, 1.9 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플라싱하고, 80°C에서 6 시간 동안 가열한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO_3 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (42 mg, 24%)로서 수득하였다.

m/z 651.0 (M + H)⁺.

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ
7.99 (d, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.80-7.65 (m, 4H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.24 (d, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 3.00 (s, H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.80 (m, 12H); m/z 765.3 (M + H)⁺.

실시예 AK



4,4,5,5-테트라메틸-2-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-9H-플루오렌-2-일]-[1,3,2]디옥사보롤란: 2,7-디브로모-9,10-디히드로-페난트렌 대신에 2,7-디브로모플루오렌을 사용한 것을 제외하고는 4,4,5,5-테트라메틸-2-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-9,10-디히드로-페난트렌-2-일]-[1,3,2]디옥사보롤란을 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

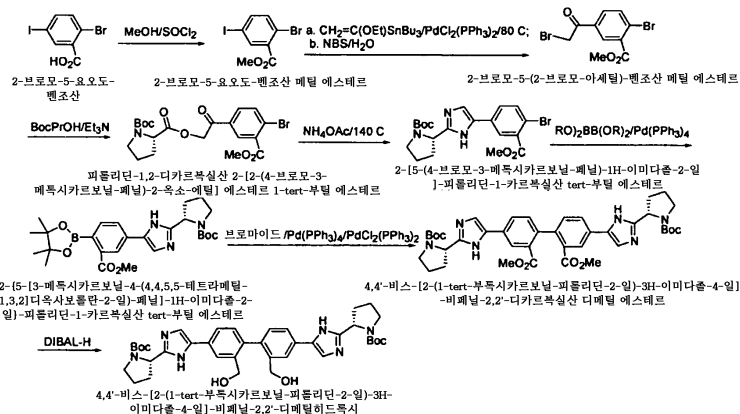
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 2H), 7.84 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 1.38 (s, 24H).

2-(5-(7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 4,4,5,5-테트라메틸-2-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-9,10-디히드로-페난트렌-2-일]-[1,3,2]디옥사보롤란 대신에 4,4,5,5-테트라메틸-2-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-9H-플루오렌-2-일]-[1,3,2]디옥사보롤란을 사용한 것을 제외하고는 화합물 2-(5-(7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

m/z 637.1 (M + H)⁺.

(1-(2-[5-(7-[2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-9H-플루오렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-(5-(4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 2-(5-(7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 (1-(3-[5-(4'-[2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.77 (d, 2H), 5.26 (t, 2H), 4.24 (d, 2H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.90 (m, 12H); m/z 751.3 (M + H)⁺.



- 274 -

석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 2-{5-[3-메톡시카르보닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (168 mg)를 수득하였다.

m/z: 498.0 (M + H)⁺.

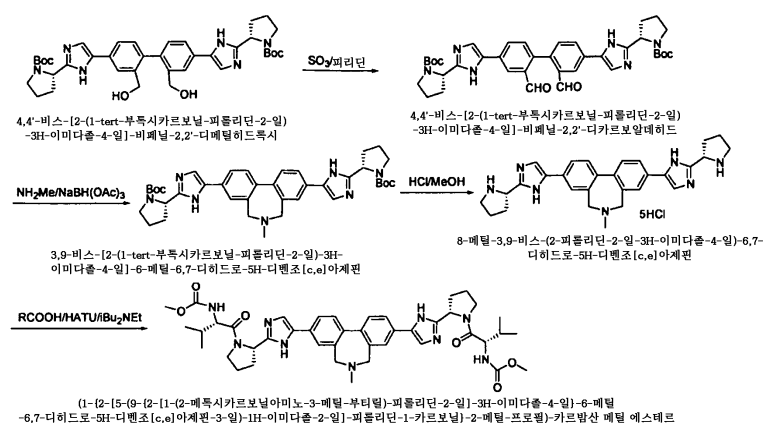
4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2,2'-디카르복실산 디메틸 에스테르: 1,2-디메톡시에테르 (3 ml) 및 물 (1 ml) 중 2-[5-(4-브로모-3-메톡시카르보닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (158 mg, 0.35 mmol) 및 2-{5-[3-메톡시카르보닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (166 mg, 0.33 mmol)의 용액에 중탄산나트륨 (91 mg, 1.1 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (15 mg) 및 PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (15 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 7 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2,2'-디카르복실산 디메틸 에스테르 (85 mg)를 수득하였다.

m/z: 741.0 (M + H)⁺, 370.9 (M + 2H)⁺/2.

4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2,2'-디메틸히드록시: -78℃에서 THF (2 ml) 중 4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2,2'-디카르복실산 디메틸 에스테르 (85 mg, 0.11 mmol)의 용액에 DIBAL-H THF 용액 (1.4 ml, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고, 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 2.0 N NaOH 용액으로 PH=11 까지 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH)에 의해 정제하여 4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2,2'-디메틸히드록시 (54 mg)를 수득하였다.

m/z: 685.1 (M + H)⁺, 343.0 (M + 2H)⁺/2.

실시예 AN



4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2,2'-디카르보알데히드: DMSO (1.2 ml) 중 4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2,2'-디메틸히드록시 (54 mg, 0.08 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.14 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 피리딘-황 트리옥사이드 (170 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 90 분 동안 교반하고, 빙수로 켄칭하였다. 교반을 추가로 30 분 동안 계속하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜 4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2,2'-디카르보알데히드 (40 mg)를 수득하였다.

m/z: 681.0 (M + H)⁺.

3,9-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀: MeOH/THF (2.5 ml/0.5 ml) 중

4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2,2'-디카르보알데히드 (40 mg, 0.06 mmol)의 용액에 메틸아민 메탄올 용액 (29 μ l, 0.06 mmol)에 이어서 아세트산 (14 μ l, 0.23 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (50 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12 시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 1.0 N 수산화나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH)에 의해 정제하여 화합물 3,9-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀 (24 mg)을 수득하였다.

m/z: 680.3 (M + H)⁺.

3,9-비스-[2-(피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀: DCM/MeOH (1.6 ml/0.75 ml) 중 3,9-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀 (24 mg)의 용액에 디옥산 중 염산 (0.44 ml, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 가열하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 혼합물을 물 및 아세트니트릴로 희석하고, 동결건조시켜 3,9-비스-[2-(피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀을 갈색 분말 (25 mg)로서 수득하였다.

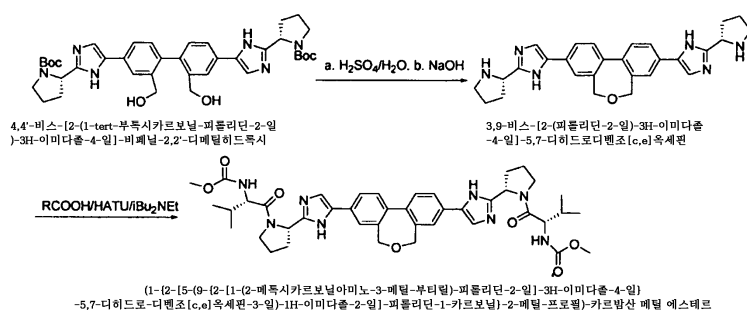
m/z: 480.1 (M + H)⁺.

1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DMF (1.2 ml) 중 3,9-비스-[2-(피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀 (25 mg, 0.035 mmol) 및 MeOCO-Val-OH (13 mg, 0.074 mmol)의 용액에 HATU (28 mg, 0.074 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (61 μ l, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)에 의해 정제하여 (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (24 mg)를 수득하였다.

m/z: 794.3 (M + H)⁺, 397.8 (M + 2H)⁺/2. ¹H

NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.0-7.9 (8 H, m), 5.27 (2 H, m), 4.3-4.2 (2 H, m), 4.2-3.8 (8 H, m), 3.66 (6 H, s), 3.08 (3 H, s), 2.7-2.5 (2 H, m), 2.4-1.9 (8 H, m), 0.94-0.90 (12 H, m).

실시예 AO



3,9-비스-[2-(피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로디벤조[c,e]옥세핀: 물 (1.5 ml) 중 4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2,2'-디메틸히드록시 (8 mg, 0.011 mmol)의 현탁액에 황산 (1.5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 14 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 2N 수산화나트륨 용액을 pH = 7까지 첨가하였다. 혼합물을 동결건조시켜 3,9-비스-[2-(피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀을 수득하였다.

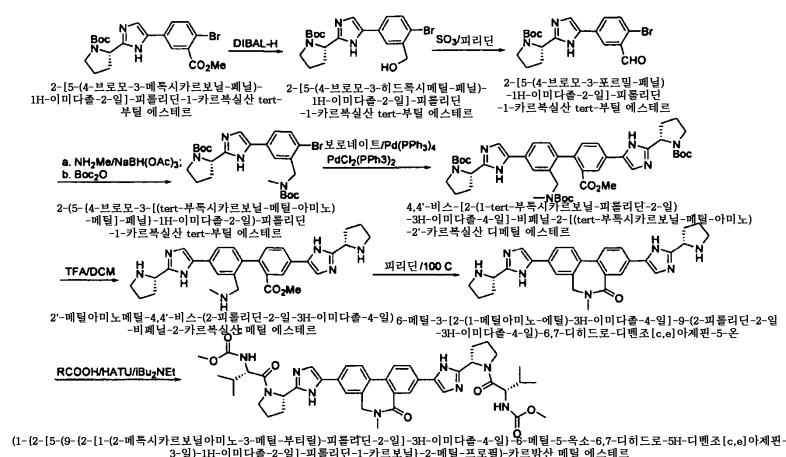
m/z: 467.1 (M + H)⁺.

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:

DMF (5 ml) 중 3,9-비스-[2-(피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀 (0.011 mmol) 및 MeOCO-Val-OH (4 mg, 0.023 mmol)의 용액에 HATU (9 mg, 0.023 mmol)에 이어서 디소프로필에틸아민 (38 μ l, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60 분 동안 교반하고, EtOAc로 회석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)에 의해 정제하여 (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (1.5 mg)를 수득하였다.

m/z: 781.2 (M+1), 391.2 (M+2)/2; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.9-7.8 (8 H, m), 5.27 (2 H, m), 4.44 (4 H, s), 4.22 (2 H, m), 4.17-4.05 (2 H, m), 3.95-3.83 (2 H, m), 5.67 (6 H, s), 2.65-2.50 (2 H, m), 2.35-1.95 (8 H, m), 0.99-0.89 (12 H, m).

실시예 AP



2-[5-(4-브로모-3-히드록시메틸-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: -78℃에서 THF (4 ml) 중 2-[5-(4-브로모-3-메톡시카르보닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg, 0.44 mmol)의 용액에 DIBAL-H THF 용액 (3.33 ml, 3.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고, 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 2.0 N NaOH 용액으로 pH=11까지 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜 2-[5-(4-브로모-3-히드록시메틸-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (196 mg)를 수득하였다.

m/z: 421.9 (M + H)⁺, 420.2 (M - H)⁻.

2-[5-(4-브로모-3-포르밀-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DMSO (3.5 ml) 중 2-[5-(4-브로모-3-히드록시메틸-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (196 mg, 0.46 mmol)의 용액에 트리ethyl아민 (0.40 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 피리딘-황 트리옥시드 (500 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 빙수로 켄칭하였다. 교반을 추가로 30 분 동안 계속하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜 2-[5-(4-브로모-3-포르밀-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (180 mg)를 수득하였다.

2-(5-{4-브로모-3-[(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-메틸]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: MeOH/THF (2.5 ml/2.5 ml) 중 2-[5-(4-브로모-3-포르밀-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (180 mg, 0.46 mmol)의 용액에 메틸아민 메탄올 용액 (0.69 ml, 1.38 mmol)에 이어서 아세트산 (110 μ l, 1.84 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (975 mg, 4.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12 시간 동안 교반하고, 1N 수산화나트륨 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜 중간체 (171 mg)를 수득하였다. DCM (4 ml) 중 상기 중간체 (171 mg, 0.39 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (86 mg, 0.39 mmol)에 이어서 디소프로필에틸아민 (135 μ l, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12 시간 동안 교반하고, 용매 및 시약을 증발시켰다.

플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)로 정제하여 2-(5-{4-브로모-3-[(*tert*-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-메틸]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (142 mg)를 수득하였다.

[3529] m/z : 535 ($M + H$)⁺.

[3530] 4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2-[(*tert*-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-2'-카르복실산 디메틸 에스테르: 1,2-디메톡시에테르 (2.3 ml) 및 물 (0.7 ml) 중 2-(5-{4-브로모-3-[(*tert*-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-메틸]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (142 mg, 0.27 mmol) 및 2-{5-[3-메톡시카르보닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (125 mg, 0.25 mmol)의 용액에 중탄산나트륨 (63 mg, 0.75 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (12 mg) 및 PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (12 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 20 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2-[(*tert*-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-2'-카르복실산 디메틸 에스테르 (82 mg)를 수득하였다.

[3531] m/z : 826 ($M + H$)⁺, 413.6 ($M + 2H$)⁺/2.

[3532] 2'-메틸아미노메틸-4,4'-비스-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르: DCM (3 ml) 중 4,4'-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-2-[(*tert*-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-2'-카르복실산 디메틸 에스테르 (77 mg, 0.09 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (3 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 용매 및 시약을 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 아세토니트릴 및 물로 희석하고, 동결건조시켜 2'-메틸아미노메틸-4,4'-비스-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르를 백색 분말 (90 mg)로서 수득하였다.

[3533] m/z : 526.1 ($M + H$)⁺.

[3534] 6-메틸-3,9-비스-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온: 피리딘 (5 ml) 중 2'-메틸아미노메틸-4,4'-비스-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르 (90 mg)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (1 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 혼합물을 아세토니트릴 및 물로 희석하고, 동결건조시켜 6-메틸-3,9-비스-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온을 갈색 분말로서 수득하였다.

[3535] m/z : 494.1 ($M + H$)⁺.

[3536] (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-6-메틸-5-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DMF (3 ml) 중 6-메틸-3,9-비스-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온 (0.09 mmol) 및 MeOCO-Val-OH (33 mg, 0.19 mmol)의 용액에 HATU (71 mg, 0.19 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (323 μ l, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60 분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)에 의해 정제하여 (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-6-메틸-5-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (16 mg)를 수득하였다.

m/z : 808.2 ($M+1$), 404.8 ($M+2$)/2, 806.3 ($M-1$).

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.1-7.8 (8 H, m), 5.4-5.2 (2 H, m), 4.6-4.2 (4 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.95-3.80 (2 H, m), 3.64 (6 H, m), 3.25 (3 H, s), 2.65-2.45 (2 H, m), 2.35-2.0 (8 H, m), 1.05-0.9 (12 H, m).

[3537]

염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)에 의해 정제하여 3,9-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀 (195 mg)을 수득하였다.

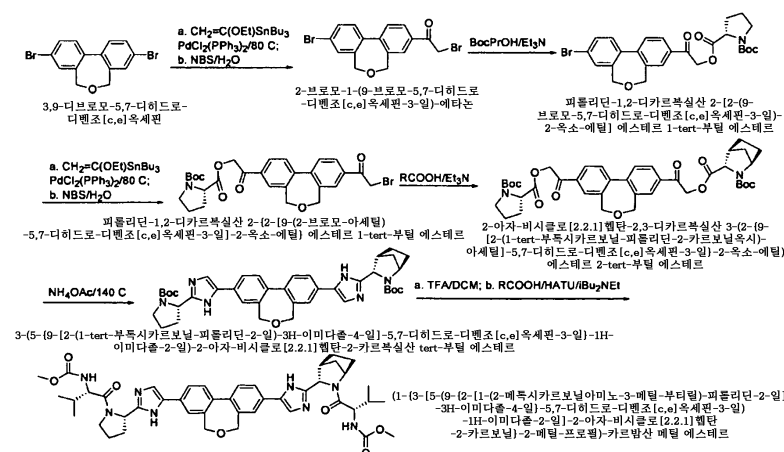
m/z: 667.1 (M + H)⁺.

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)]-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-
-디벤조[c,e]옥세핀-3-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:
DCM (3 ml) 중 3,9-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조
[c,e]옥세핀 (190 mg)의 용액에 TFA (1.5 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60 분 동안 교반하고, 용매 및 시약을
감압 하에 제거하였다. 혼합물을 아세토니트릴 및 물로 희석하고, 동결건조시켜 디피롤리딘을 수득하였다.
DMF (8 ml) 중 디피롤리딘 (0.29 mmol) 및 (S)-Moc-Val-OH (100 mg, 0.57 mmol)의 용액에 HATU (227 mg, 0.60
mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (0.5 ml, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 분 동안 교반하고,
EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키
고 HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)에 의해 정제하여 (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부
틸)]-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-
1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (142 mg)를 수득하였다.

m/z: 781.3 (M+1), 779.3 (M-1), 391.3 (M+2)/2. ¹H

NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.9-7.8 (8 H, m), 5.27 (2 H, m), 4.44 (4 H, s), 4.22 (2 H, m), 4.17-4.05 (2 H, m), 3.95-3.83 (2 H, m), 5.67 (6 H, s), 2.65-2.50 (2 H, m), 2.35-1.95 (8 H, m), 0.99-0.89 (12 H, m).

실시예 AR



2-브로모-1-(9-브로모-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일)-에탄논: 디옥산 (6 ml) 중 3,9-디브로모-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀 (416 mg, 1.2 mmol) 및 트리부틸(에톡시비닐)스탄난 (878 μ l, 2.6 mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (30 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 가열하고, 0°C로 냉각시켰다. 물 (2 ml)을 첨가하고, 이어서 NBS (464 mg, 2.6 mmol)를 5 분 기간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 추가로 40 분 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 2-브로모-1-(9-브로모-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일)-에탄논 (120 mg)을 수득하였다.

피롤리딘-1,2-디카복실산 2-[2-(9-브로모-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르: 아세트니트릴 (2 ml) 중 (S)-Boc-Pro-OH (118 mg, 0.55 mmol) 및 트리에틸아민 (65 μ l, 0.46 mmol)의 용액에 DMF (4 ml) 중 2-브로모-1-(9-브로모-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일)-에탄논 (120 mg, 0.31 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜 피롤리딘-1,2-디카복실산 2-[2-(9-브로모-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (160 mg)를 수득하였다.

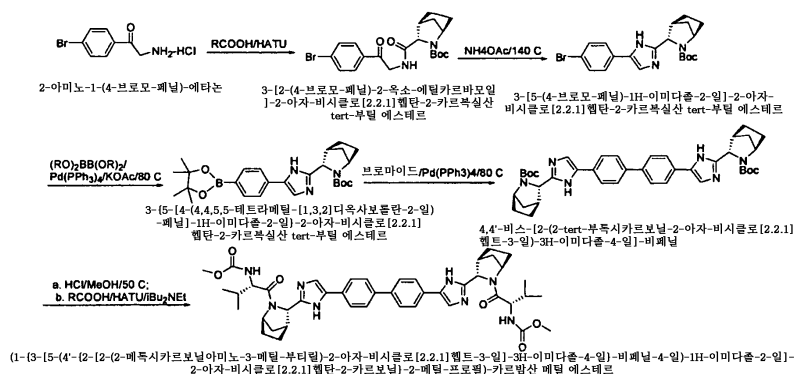
- [3554] **m/z: 553.8 (M + Na)⁺.**
- [3555] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-{2-[9-(2-브로모-아세틸)-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일]-2-옥소-에틸} 에스테르 1-tert-부틸 에스테르: 디옥산 (2 ml) 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(9-브로모-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (160 mg, 0.30) 및 트리부틸(에톡시비닐)스탄난 (112 μ l, 0.33 mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂ (8 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하고, 0℃로 냉각시켰다. 물 (0.7 ml)을 첨가하고, 이어서 NBS (59, 0.33 mmol)를 5 분 기간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 추가로 40 분 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-{2-[9-(2-브로모-아세틸)-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일]-2-옥소-에틸} 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (156 mg)를 수득하였다.
- [3556] **m/z: 593.9 (M + Na)⁺.**
- [3557] 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{9-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일]-2-옥소-에틸} 에스테르 2-tert-부틸 에스테르: 아세토니트릴 (2 ml) 중 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.42 mmol) 및 트리에틸아민 (50 μ l, 0.36 mmol)의 용액에 DMF (4 ml) 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-{2-[9-(2-브로모-아세틸)-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일]-2-옥소-에틸} 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (136 mg, 0.24 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{9-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일]-2-옥소-에틸} 에스테르 2-tert-부틸 에스테르 (142 mg)를 수득하였다.
- [3558] **m/z: 731.3 (M - H)⁻, 755.2 (M + Na)⁺.**
- [3559] 3-(5-{9-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 크실렌 (5 ml) 중 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{9-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일]-2-옥소-에틸} 에스테르 2-tert-부틸 에스테르 (142 mg, 0.19 mmol) 및 아세트산암모늄 (860 mg, 11 mmol)의 혼합물을 140℃에서 마이크로웨이브 하에 80 분 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)에 의해 정제하여 3-(5-{9-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (86 mg)를 수득하였다.
- [3560] **m/z: 693.1 (M + H)⁺.**
- [3561] (1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DCM (3 ml) 중 3-(5-{9-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (86 mg)의 용액에 TFA (1.5 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60 분 동안 교반하고, 용매 및 시약을 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 아세토니트릴 및 물로 희석하고, 동결건조시켜 갈색 분말을 수득하였다. DMF (4 ml) 중 상기 분말 (0.12 mmol) 및 (S)-Moc-Val-OH (44 mg, 0.25 mmol)의 용액에 HATU (99 mg, 0.26 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (0.22 ml, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)에 의해 정제하여 (1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (84 mg)를 수득하였다.

m/z: 807.4 (M+1), 805.3 (M-1), 404.4

(M+2)/2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.0-7.8 (8 H, m), 5.26 (2 H, m), 4.66 (1 H, m), 4.44 (4 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.89 (1 H, m), 3.67 (6 H, m), 2.85 (2 H, m), 2.60 (2 H, m), 2.3-1.4 (9 H, m), 1.05-0.85 (12 H, m).

[3562]

[3563] 실시예 AS



[3564]

3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DMF (13 ml) 중 2-아미노-1-(4-브로모-페닐)-에타논 (HCl 염, 1.0 g, 4 mmol) 및 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.98 g, 4 mmol)의 용액에 HATU (1.64 g, 4.3 mmol)를 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (2.2 ml, 12.7 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.7 g)를 수득하였다.

[3566] m/z: 460.9 (M + Na)⁺.

3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 크실렌 (20 ml) 중 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.7 g, 4 mmol), 아세트산 (24 μl) 및 아세트산암모늄 (1.54 g, 20 mmol)의 혼합물을 140°C에서 20 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.21 g)를 수득하였다.

[3568] m/z: 417.9 (M + H)⁺.

3-[5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 1,4-디옥산 (12.5 ml) 중 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (667 mg, 1.6 mmol) 및 비스(피나콜레이트)디보론 (813 mg, 3.2 mmol)의 용액에 아세트산칼륨 (401 mg, 4.1 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (78 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 3-[5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (560 mg)를 수득하였다.

[3570] m/z: 466.1 (M + H)⁺.

4,4'-비스-[2-(2-tert-부톡시카르보닐-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐: 1,2-디메톡시에테르 (11 ml) 및 물 (3.5 ml) 중 3-[5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (560 mg, 1.22 mmol) 및 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (535 mg, 1.28 mmol)의 용액에 중탄산나트륨 (343 mg, 4 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (55 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서

7 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH)에 의해 정제하여 4,4'-비스-[2-(2-*tert*-부톡시카르보닐-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐 (50 mg)을 수득하였다.

m/z: 677.2 (M + H)⁺.

(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: MeOH (2 ml) 중 4,4'-비스-[2-(2-*tert*-부톡시카르보닐-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐 (50 mg, 0.07 mmol)의 용액에 염산 (0.24 ml, 1.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5 시간 동안 가열하고, 용매 및 시약을 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 아세트니트릴 및 물로 희석하고, 동결 건조시켜 갈색 분말을 수득하였다.

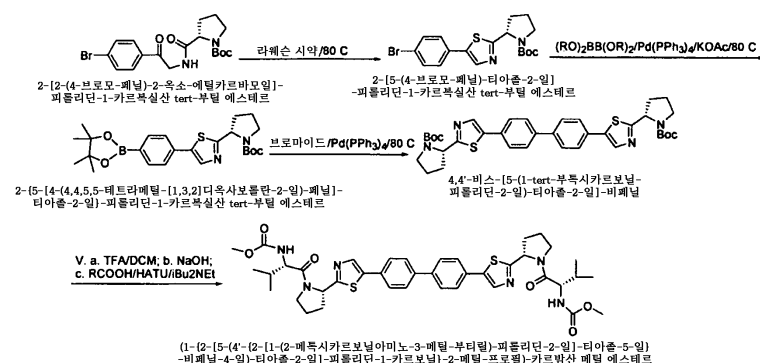
m/z: 477.2 (M+1), 239.1 (M+2)/2.

DMF (1.5 ml) 중 상기 분말 (29 mg, 0.047 mmol) 및 MeOCO-Val-OH (20 mg, 0.0113 mmol)의 용액에 HATU (40 mg, 0.10 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (50 ml, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1 N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고, HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)로 정제하여, (1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (15 mg)를 수득하였다.

m/z: 791.2 (M+1), 396.5 (M+2)/2. ¹H NMR (CD₃OD, 300

MHz) δ 7.92-7.82 (10 H, m), 4.82 (2 H, m), 4.32 (2 H, m), 4.05 (2 H, m), 3.65 (6 H, m), 2.85 (2 H, m), 2.3-1.6 (14 H, m), 1.05-0.85 (12 H, m).

실시예 AT



2-[5-(4-브로모-페닐)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: THF (16 ml) 중 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.0 g, 2.44 mmol) 및 라웨슨 시약 (1.23 g, 3.0 mmol)의 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 포화 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 2-[5-(4-브로모-페닐)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (655 mg)를 수득하였다.

m/z: 410.7 (M + H)⁺.

2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 1,4-디옥산 (7 ml) 중 2-[5-(4-브로모-페닐)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (380 mg, 0.93 mmol) 및 비스(피나콜레이트)디보론 (500 mg, 2.0 mmol)의 용액에 아세트산칼륨 (240 mg, 2.1 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (46 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 20 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부

틸 에스테르 (400 mg)를 수득하였다.

m/z : 479.0 (M + Na)⁺.

[3582]

[3583]

4,4'-비스-[5-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-티아졸-2-일]-비페닐: 1,2-디메톡시에테르 (4.7 ml) 및 물 (1.5 ml) 중 2-[5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (242 mg, 0.53 mmol) 및 2-[5-(4-브로모-페닐)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (224 mg, 0.55 mmol)의 용액에 중탄산나트륨 (150 mg, 1.8 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (24 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 7 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH)에 의해 정제하여 4,4'-비스-[5-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-티아졸-2-일]-비페닐 (270 mg)을 수득하였다.

[3584]

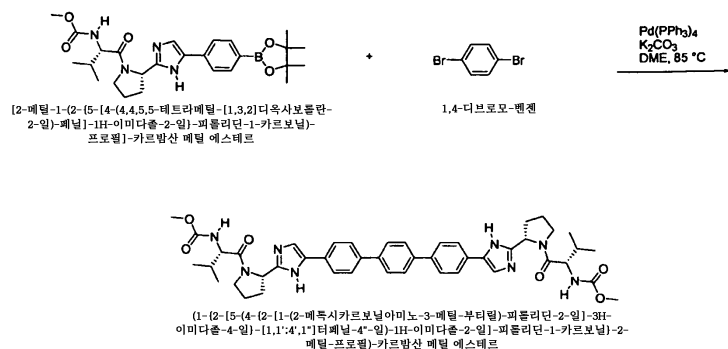
(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-티아졸-5-일}-비페닐-4-일)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DCM (4 ml) 중 4,4'-비스-[5-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-티아졸-2-일]-비페닐 (270 mg)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 교반하고, 용매 및 시약을 감압 하에 제거하였다. 혼합물은 묽은 DCM이었고, pH 11까지 1.0 N 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 유기 상을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜 백색 고체 (182 mg)를 수득하였다. DMF (3 ml) 중 상기 분말 (46 mg, 0.1 mmol) 및 MeOCO-Val-OH (42 mg, 0.24 mmol)의 용액에 HATU (84 mg, 0.22 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (100 μ l, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)에 의해 정제하여 (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-티아졸-5-일}-비페닐-4-일)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (57 mg)를 수득하였다.

m/z : 773.3 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.14 (2 H, s), 7.8-7.6 (8 H, m), 7.37 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 5.32 (2 H, m), 4.11 (2 H, m), 3.80 (4 H, m), 3.51 (6 H, s), 2.3-1.9 (10 H, m), 0.90 (12 H, m).

[3585]

[3586]

실시예 AU



[3587]

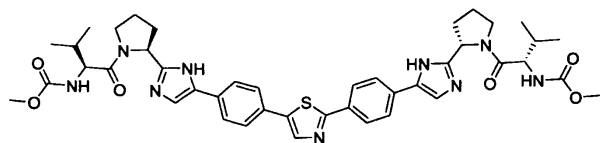
[3588]

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-[1,1';4',1'']테르페닐-4'-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디메톡시에탄 (4 mL) 중 [2-메틸-1-(2-[5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (300 mg, 0.60 mmol), 1,4-디브로모-벤젠 (95 mg, 0.40 mmol) 및 수성 K₂CO₃ (2M 용액 800 μ l)의 용액을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄를 첨가하고, 반응물을 85℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 아세트산으로 켄칭하고, 여과한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC (10→85% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여, 모노치환된 생성물 (1-{2-[5-(4'-브로모-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (111 mg, 0.21 mmol, 53% 수율) 및 목적 비스를 치환된 생성물 (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-[1,1';4',1'']테르페닐-4'-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (24 mg, 0.074 mmol, 19% 수율)를 둘 다 수득하였다.

¹H-

NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ: 11.79 (s, 2H), 7.85-7.62 (m, 12H), 7.53 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 5.02 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.15-1.90 (m, 10H), 0.91 (d, 6H), 0.86 (d, 6H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₅N₈O₆: 815.4 (M+H)⁺; 실측치: 815.7 (M+H)⁺.

실시예 AV

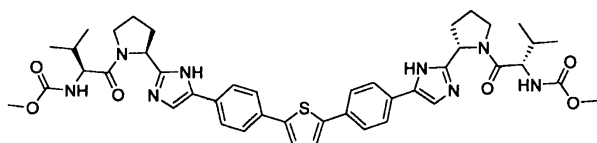


{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-티아졸-2-일]-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-티아졸-2-일]-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-[1,1';4',1'']테르페닐-4''-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르에 대해 상세히 기재한 방법에 따라 2,6-디브로모벤젠 대신에 2,5-디브로모-티아졸을 사용하여 제조하였다:

¹H (DMSO-d₆): δ = 8.09 (s, 2H), 7.85 (m, 8 H), 7.71 (s, 2H), 7.33 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 2.38 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.03 (m, 6H), 0.82 (m 12H). C₄₃H₅₁N₉O₆S 계산치 821.4 실측치 [M + H]⁺ 822.6; rt = 1.61 min

실시예 AW

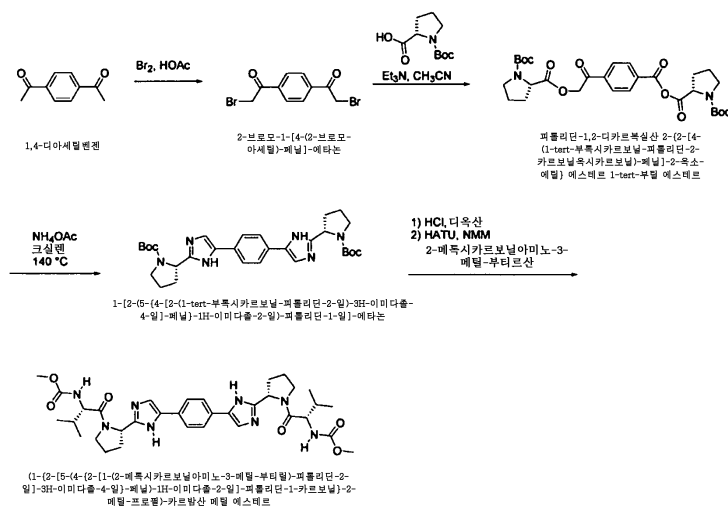


{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-티오펜-2-일]-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-티오펜-2-일]-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-[1,1';4',1'']테르페닐-4''-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르에 대해 상세히 기재한 방법에 따라 2,6-디브로모벤젠 대신에 2,5-디브로모-티오펜을 사용하여 제조하였다.

¹H (DMSO-d₆): δ = 8.47 (s, 2H), 8.09 (m, 4H), 7.89 (m, 6H), 7.33 (d J = 10.4 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 10.0 ZH, 2H), 4.10 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.10 (m, 9H), 0.822 (m, 12H). C₄₄H₅₂N₈O₆S 계산치 820.4 실측치 [M + 1]⁺ 821.8; rt = 1.66 min

[3598] 실시예 AX



[3599]

[3600] 2-브로모-1-[4-(2-브로모-아세틸)-페닐]-에타논: HOAc (12 mL) 중 Br₂ (1.27 mL, 24.66 mmol)의 용액에 1,4-디아세틸벤젠 (2.00 g, 12.33 mmol)을 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물로 희석하고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 이어서, 조 생성물을 톨루엔으로부터 재결정화하여 2-브로모-1-[4-(2-브로모-아세틸)-페닐]-에타논 (2.87 g, 8.97 mmol, 73% 수율)을 수득하였다.

[3601] ¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.13 (s, 4H), 5.01 (s, 4H).

[3602] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-{2-[4-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시카르보닐)-페닐]-2-옥소-에틸} 에스테르 1-tert-부틸 에스테르: CH₃CN (15 mL) 중 2-브로모-1-[4-(2-브로모-아세틸)-페닐]-에타논 (2.87 g, 8.97 mmol)의 현탁액을 CH₃CN (30 mL) 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (3.85 g, 17.9 mmol) 및 트리에틸아민 (2.49 mL, 17.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (20→60% EtOAc-헥산 구배)로 정제하여 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-{2-[4-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시카르보닐)-페닐]-2-옥소-에틸} 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (4.91 g, 8.34 mmol, 93% 수율)를 수득하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.11 (s, 4H), 5.69-5.50 (m, 4H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.42-3.29 (m, 6H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

[3603]

[3604] 1-[2-(5-{4-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-일]-에타논: 크실렌 (42 mL) 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-{2-[4-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시카르보닐)-페닐]-2-옥소-에틸} 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (4.91 g, 8.35 mmol) 및 아세트산암모늄 (6.44 g, 8.36 mmol)의 용액을 밀봉된 압력 플라스크에서 밤새 140°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (3→10% MeOH-CH₂Cl₂ 구배)로 정제하여 1-[2-(5-{4-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-일]-에타논 (1.58 g, 2.87 mmol, 34% 수율)을 수득하였다.

[3605] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₀H₄₁N₆O₄: 549.3 (M+H⁺); 실측치: 549.3 (M+H⁺).

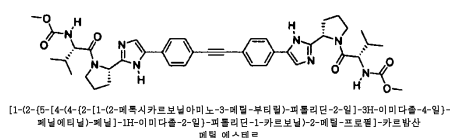
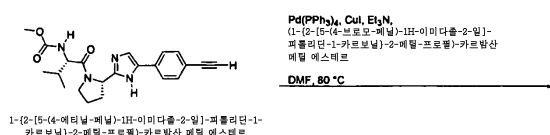
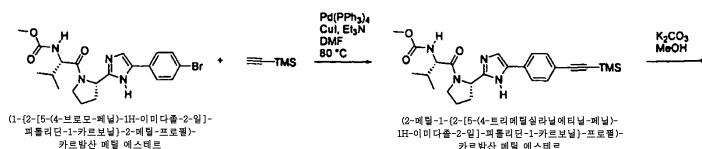
[3606] (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-일]-에타논 (500 mg, 0.91 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (3 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염 (530 mg)을 수득하였다. DMF (2 mL) 중 조 아민 (200 mg, 0.41 mmol)의 분량에 N-메틸모르폴린 (270 μL, 2.44 mmol)을 첨가하였다. 모든 물질이 용해된 후, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산

(144 mg, 0.82 mmol) 및 HATU (312 mg, 0.82 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을 AcOH로 킨 다음, 역상 정제용 HPLC (10→85% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (56 mg, 0.085 mmol, 21% 수율)를 수득하였다.

¹H-

NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ: 11.68 (s, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.41 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 5.07-5.05 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.13 (m, 4H), 1.95 (m, 6H), 0.90 (d, 6H), 0.85 (d, 6H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₄H₄₇N₈O₆: 663.4 (M+H⁺); 실측치: 663.1 (M+H⁺).

실시예 AY



(2-메틸-1-{2-[5-(4-트리메틸실라닐에틸-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DMF (56 mL) 중 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (5.00 g, 11.1 mmol), TMS-아세틸렌 (7.90 mL, 55.5 mmol) 및 트리에틸아민 (4.64 mL, 33.3 mmol)의 용액을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (1.28 g, 1.11 mmol) 및 CuI (106 mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 압력 플라스크를 밀봉한 후, 80℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성 상을 2회 역추출한 다음, 유기 상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 농축시킨 후, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (10→80% EtOAc-헥산 구배)로 정제하여 (2-메틸-1-{2-[5-(4-트리메틸실라닐에틸-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (3.08 g, 6.60 mmol, 59% 수율)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₅H₃₅N₄O₃Si: 467.3 (M+H⁺); 실측치: 467.1 (M+H⁺).

(1-{2-[5-(4-에틸-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: MeOH 중 (2-메틸-1-{2-[5-(4-트리메틸실라닐에틸-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (3.08 g, 6.60 mmol)에 K₂CO₃ (1.82 g, 13.2 mmol)을 첨가하였다. 5 시간 동안 교반한 후, 반응물을 여과한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석한 다음, H₂O로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc로 2회 역추출한 다음, 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (5→10% MeOH-CH₂Cl₂ 구배)로 정제하여 (1-{2-[5-(4-에틸-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (2.62 g, 6.6 mmol, 정량적 수율)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₂H₂₇N₄O₃: 395.2 (M+H⁺); 실측치: 395.2 (M+H⁺).

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DMF (13 mL) 중 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (947

mg, 2.11 mmol), (1-{2-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (1.00 g, 2.53 mmol) 및 트리에틸아민 (882 μ l, 6.33 mmol)의 용액을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기 하였다. 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (244 mg, 0.21 mmol) 및 CuI (40 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 압력 플라스크를 밀봉한 후, 80℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성 상을 2회 역추출한 다음, 유기 상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 농축시킨 후, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (0→20% MeOH-EtOAc 구배)에 이어서 역상 정제용 HPLC (10→85% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)에티닐]-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (600 mg, 1.00 mmol, 47% 수율)를 수득하였다.

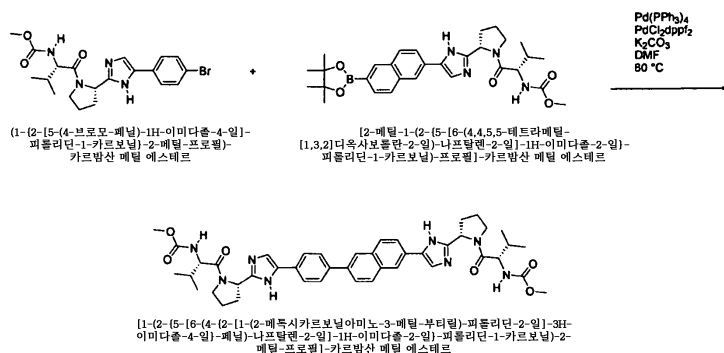
¹H-

NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ : 11.84 (s, 2H), 7.75 (d, 4H), (7.56 (s, 2H), 7.47 (d, 4H), 7.28 (d, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.14 (m, 4H) 2.00-1.90 (m, 6H), 0.89 (d, 6H), 0.84 (d, 6H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₅₁N₈O₆: 763.4 (M+H⁺); 실측치: 763.4 (M+H⁺).

[3615]

[3616]

실시예 AZ



[3617]

[3618]

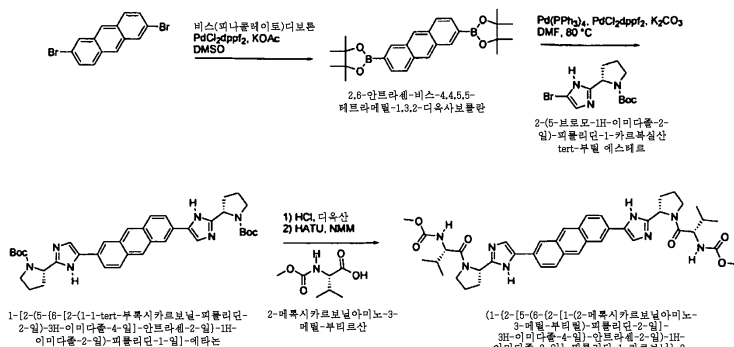
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 톨루엔 (3 mL) 및 DMF (1 mL) 중 (1-(2-{5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (244 mg, 0.54 mmol), [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일]-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (270 mg, 0.49 mmol) 및 수성 K₂CO₃ (2M 용액 490 μ l, 0.98 mmol)의 용액을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.027 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (20 mg, 0.027 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 80℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 아세트산으로 켄칭하고, 여과한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC (10→85% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (149 mg, 0.19 mmol, 35% 수율)를 수득하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ : 11.82 (s,

1H), 11.79 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.92-7.79 (m, 8H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.20-1.85 (m, 10H), 0.95-0.86 (m, 12H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₃N₈O₆: 789.4 (M+H⁺); 실측치: 789.2 (M+H⁺).

[3619]

[3620] 실시예 AA1



[3621]

[3622]

2,6-안트라센-비스-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란: DMSO (10 mL) 중 2,6-디브로모안트라센 (500 mg, 1.49 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (756 mg, 2.98 mmol) 및 KOAc (585 mg, 5.96 mmol)의 혼합물을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 PdCl₂(dppf) (55 mg, 0.075 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 상을 수집한 다음 H₂O 및 염수로 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 유기 상을 농축시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (30→100% CH₂Cl₂-헥산 구배)로 정제하여 2,6-안트라센-비스-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (241 mg, 0.56 mmol, 38% 수율)을 수득하였다.

[3623]

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.57 (s, 2H), 8.46 (s, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

[3624]

1-[2-(5-{6-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피콜리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-안트라센-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피콜리딘-1-일]-에타논: 톨루엔 (6 mL) 및 DMF (1 mL) 중 2,6-안트라센-비스-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (241 mg, 0.56 mmol), 2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피콜리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (531 mg, 1.68 mmol) 및 수성 K₂CO₃ (2M 용액 1.12 mL, 2.24 mmol)의 용액을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (32 mg, 0.028 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (21 mg, 0.028 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 수성 상을 2회 역추출한 다음, 유기 층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC (20→80% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 1-[2-(5-{6-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피콜리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-안트라센-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피콜리딘-1-일]-에타논 (117 mg, 0.18 mmol, 32% 수율)을 수득하였다.

[3625]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₈H₄₃N₆O₄: 649.4 (M+H⁺); 실측치: 648.9 (M+H⁺).

[3626]

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피콜리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-안트라센-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피콜리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르: 디옥산 (5 mL) 중 1-[2-(5-{6-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피콜리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-안트라센-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피콜리딘-1-일]-에타논 (117 mg, 0.18 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (180 μL, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 밤새 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (3 mL) 중 아민에 N-메틸모르폴린 (119 μL, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 모든 물질이 용해된 후, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (76 mg, 0.43 mmol) 및 HATU (151 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 AcOH로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (15→70% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피콜리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-안트라센-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피콜리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르 (46 mg, 0.098 mmol, 54% 수율)를 수득하였다.

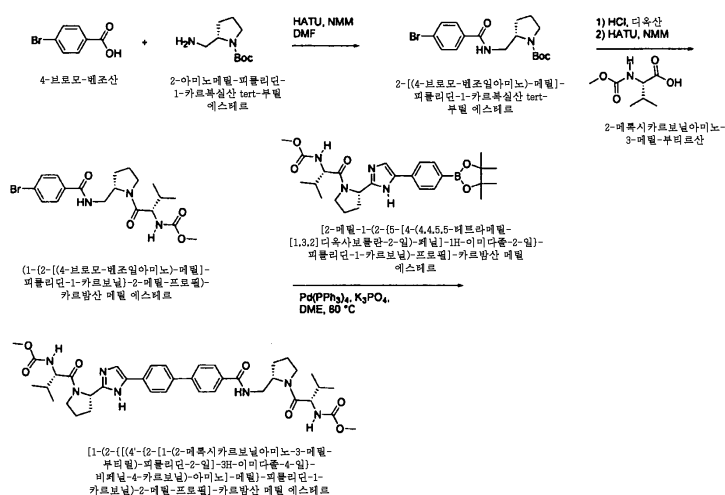
1)을 첨가하였다. 5 시간 동안 교반한 후, 반응물을 여과한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석한 다음, H₂O로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc로 2회 역추출한 다음, 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (20→80% EtOAc-헥산 구배)로 정제하여 (1-{2-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (371 mg, 0.82 mmol, 정량적 수율)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₂H₂₅F₂N₄O₃: 431.2 (M+H⁺); 실측치: 431.1 (M+H⁺).

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-디플루오로-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)에티닐]-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DMF (8 mL) 중 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (400 mg, 0.89 mmol), (1-{2-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (371 mg, 0.89 mmol) 및 트리에틸아민 (372 μ L, 2.67 mmol)의 용액을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (103 mg, 0.089 mmol) 및 CuI (17 mg, 0.089 mmol)를 첨가하였다. 압력 플라스크를 밀봉한 후, 80°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 AcOH로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (10→70% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)에 이어서 실리카 겔 크로마토그래피 (0→10% MeOH-EtOAc 구배)로 정제하여 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-디플루오로-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)에티닐]-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (231 mg, 0.29 mmol, 33% 수율)를 수득하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ : 12.04 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 6H), 7.28 (d, 2H), 5.29 (t, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.93 (t, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.14-1.88 (m, 6H), 0.90-0.84 (m, 12H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₉N₈O₆: 799.4 (M+H⁺); 실측치: 799.0 (M+H⁺).

실시예 AC1



2-[(4-브로모-벤조일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DMF (25 mL) 중 2-아미노메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.00 g, 4.97 mmol) 및 4-브로모-벤조산 (996 mg, 4.97 mmol)에 N-메틸모르폴린 (655 μ L, 5.96 mmol) 및 HATU (1.89 g, 4.97 mmol)를 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (20→50% EtOAc-헥산 구배)로 정제하여 2-[(4-브로모-벤조일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.91 g, 4.97 mmol, 정량적 수율)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₇H₂₄BrN₂O₃: 383.1 (M+H⁺); 실측치: 383.6 (M+H⁺).

[3643]

[3644]

[3645]

[3646]

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ: 11.8 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.94-7.73 (m, 9H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.07 (t, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.16-1.81 (m, 10H), 0.90-0.84 (m, 12H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₉H₅₂N₇O₇: 730.4 (M+H⁺); 실험치: 730.1 (M+H⁺).



[3648]

하에 건조시켰다. 잔류물에 4-요오도-벤조산 에틸 에스테르 (2.40 g)를 첨가하고, 톨루엔 (2 x 20 mL)과 함께 공증발시켰다. 요오드화구리 (0.829 g) 및 DMF (10 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95℃에서 18 시간 동안 가열하고, 빛으로부터 보호하였다. 냉각된 반응 혼합물에 3N 수산화암모늄을 첨가하고, 디클로로메탄 (4x)으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→5% 메탄올/디클로로메탄 + 1% 트리에틸아민)로 정제하여 1-(4-에톡시카르보닐-페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-카르복실산 (1.155 g)을 트리에틸암모늄 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₅H₁₂NO₃: 286.27 (M-H⁺); 실측치: 286.1 (M-H⁺).

1-(4-카르복시-페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-카르복실산: 0℃에서 THF (20 mL) 중 1-(4-에톡시카르보닐-페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-카르복실산 (1.155 g)의 용액에 5M 수산화나트륨 (1.19 mL)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시켜 침전물을 수득하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, H₂O로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 1-(4-카르복시-페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-카르복실산 (0.7196 g)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₃H₈NO₃: 258.2 (M-H⁺); 실측치: 258.1 (M-H⁺).

4-(2-브로모-아세틸)-1-[4-(2-브로모-아세틸)-페닐]-1H-피리딘-2-온: DMF (4 방울)를 함유하는 디클로로메탄 (20 mL) 중 1-(4-카르복시-페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-카르복실산 (0.696 g) 및 옥살릴 클로라이드 (2.34 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 톨루엔 (3x)과 함께 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL)에 0℃에서 현탁시키고, 15 분에 걸쳐 에테르 중 2.0 M 트리메틸실릴디아조메탄 (4.0 mL)으로 처리하여 갈색 혼합물을 수득하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 밤새 가온한 다음, 농축시켰다. 생성된 갈색 고체를 에틸 아세테이트 (10 mL)에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. 아세트산 중 5.7 M HBr을 5 분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 1 시간에 걸쳐 가온하였다. 고체 중탄산나트륨 (0.3 g)을 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. H₂O를 첨가하여 갈색 침전물이 있는 2상 혼합물을 수득하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 디클로로메탄 (2x)으로 추출하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 30→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 4-(2-브로모-아세틸)-1-[4-(2-브로모-아세틸)-페닐]-1H-피리딘-2-온 (0.555 g)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₅H₁₂Br₂NO₃: 414.06 (M+H⁺); 실측치: 411.9, 413.9, 415.8 (M+H⁺).

2-[5-(1-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 아세토니트릴 (10.8 mL) 중 4-(2-브로모-아세틸)-1-[4-(2-브로모-아세틸)-페닐]-1H-피리딘-2-온 (0.555 g), 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (0.6 g) 및 디이소프로필에틸아민 (0.48 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 묶은 염수 (2x)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 갈색 오일 (1.034 g)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₅H₄₂N₃O₁₁: 680.73 (M-H⁺); 실측치: 680.3 (M-H⁺).

잔류물을 톨루엔 (5.5 mL) 중에 용해시키고, 아세트산암모늄 (2.066 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 묶은 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 수성 층을 메탄올을 함유하는 디클로로메탄 (3x)으로 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0→15% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 2-[5-(1-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.098 g)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₅H₄₄N₃O₅: 642.76 (M+H⁺); 실측치: 642.1 (M+H⁺).

[1-(2-{5-[1-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (6.0 mL) 중 2-[5-(1-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.098 g)를 주위 온

도에서 디옥산 중 4N HCl (2.0 mL)로 90 분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (2.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.055 g), 4-메틸모르폴린 (0.099 mL)에 이어서 HATU (0.116 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 90 분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출하고 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 [1-(2-{5-[1-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.037 g)으로서 수득하였다.

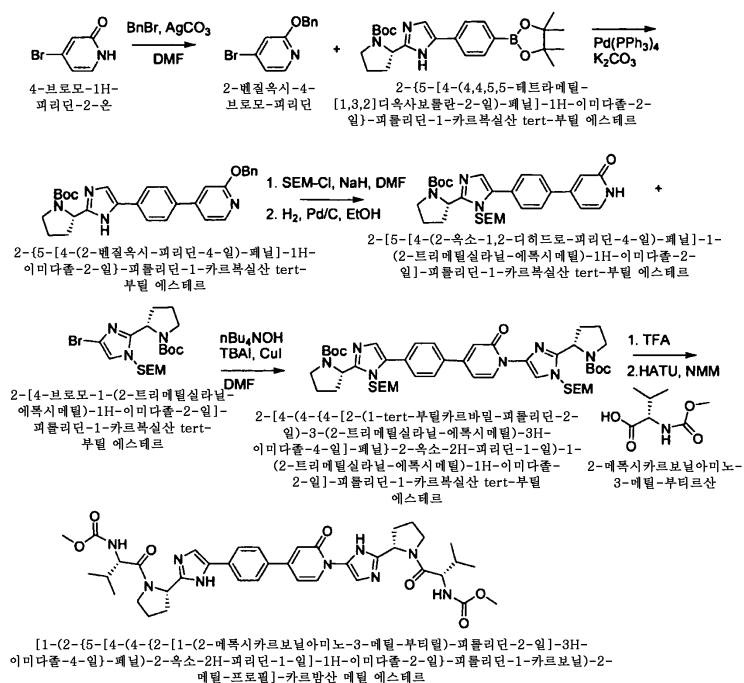
¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.14 (s, 2H), 7.88 (d, J=8.4, 2H), 7.79

(d, J=7.2, 1H), 7.63 (d, J=8.4, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.88 (s, H), 6.74 (d, J=8.4, 1H), 5.13-5.10

(m, 2H), 3.90-3.80 (m, 8H), 3.53 (s, 6H), 2.40-2.01 (m, 10H), 0.83-0.75 (m, 12 H); LCMS-ESI⁺:

계산치 C₃₉H₅₀N₉O₇: 756.86 (M+H⁺); 실측치: 756.3 (M+H⁺).

실시예 AE1



2-벤질옥시-4-브로모-피리딘: 벤젠 (10 mL) 중 4-브로모-1H-피리딘-2-온 (0.613 g), 탄산은 (0.63 g) 및 벤질 브로마이드 (0.50 mL)의 혼합물을 50℃에서 24 시간 동안 가열하고, 빛으로부터 보호하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 이를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-벤질옥시-4-브로모-피리딘 (0.6043 g)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₂H₁₁BrNO: 265.12 (M+H⁺); 실측치: 263.8, 265.8 (M+H⁺).

2-{5-[4-(2-벤질옥시-피리딘-4-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: K₂CO₃ 수용액/디메톡시에탄 (1.82 mL/5.0 mL) 중 2-벤질옥시-4-브로모-피리딘 (0.292 g), 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.533 g, W02008021927 A2에 따라 제조됨) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.064 g)의 혼합물을 80 내지 90℃에서 8 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-{5-[4-(2-벤질옥시-피리딘-4-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.530

g)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{30}H_{33}N_4O_3$: 497.6 ($M+H^+$); 실측치: 497.0 ($M+H^+$).

2-[5-[4-(2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 0°C에서 DMF (5.0 mL) 중 2-[5-[4-(2-벤질옥시-피리딘-4-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.530 g)의 용액에 60% 수소화나트륨 (0.047 g)을 첨가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하였다. 유기 층을 5% 염화리튬 용액 (2x), 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시켰다. 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[5-[4-(2-벤질옥시-피리딘-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.495 g)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{36}H_{47}N_4O_4Si$: 627.87 ($M+H^+$); 실측치: 627.1 ($M+H^+$).

에탄올 (5.5 mL) 중 2-[5-[4-(2-벤질옥시-피리딘-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.495 g) 및 10% Pd/C (0.023 g)의 혼합물을 수소 분위기하에 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 메탄올로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0→10% 메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여 2-[5-[4-(2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.3027 g)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{29}H_{41}N_4O_4Si$: 537.47 ($M+H^+$); 실측치: 537.0 ($M+H^+$).

2-[4-(4-{4-[2-(1-*tert*-부틸카르바미)-피롤리딘-2-일]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 에탄올 (5.0 mL) 중 2-[5-[4-(2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.3027 g)의 용액에 테트라부틸수산화암모늄 (1.5 M 용액 0.375 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 무색 오일을 수득하였다. 잔류물을 아세트니트릴로부터 동결건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물에 2-[4-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.301 g, DMF 중 수소화나트륨을 사용하여 2-(4-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (W02008021927 A2에 따라 제조됨)를 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드와 반응시켜 제조함)을 첨가하고, 혼합물을 톨루엔 (15 mL)과 함께 공동-증발시켰다. DMF (1.0 mL) 및 요오드화구리(I) (0.035 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95°C에서 24 시간 동안 교반하고, 빛으로부터 보호하였다. 반응 혼합물에 테트라부틸암모늄 요오다이드 (50 mg)를 첨가하고, 반응을 2 일 동안 계속하였다. 추가량의 2-[4-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.35 g) 및 요오드화구리(I) (0.050 g)를 첨가하고, 반응을 24 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 3N 수산화암모늄으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 3N 수산화암모늄, H_2O , 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시킨 다음, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→10% 이소프로판올/헥산)로 정제하여 불순한 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 역상 HPLC (제미니, 25→100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)로 다시 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 2-[4-(4-{4-[2-(1-*tert*-부틸카르바미)-피롤리딘-2-일]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.042 g)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{47}H_{72}N_7O_7Si_2$: 903.28 ($M+H^+$); 실측치: 902.2, 903.2 ($M+H^+$).

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 2-[4-(4-{4-[2-(1-*tert*-부틸카르바미)-피롤리딘-2-일]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.042 g)를 주위 온도에서 트리플루오로아세트산 (0.3 mL)으로 7 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 1 시간 동안 건조시켰다. 잔류물을 DMF (0.7 mL) 중에

용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.013 g), 4-메틸모르폴린 (0.024 mL)에 이어서 HATU (0.028 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 45 분 동안 교반한 다음, 추가량의 4-메틸모르폴린 (0.024 mL)을 첨가하였다. 반응을 30 분 동안 계속하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-2-옥소-2H-피리딘-1-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.077 mg)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8.48 (d, J=7.2,

1H), 7.96-7.80 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 5.29-5.17 (m, 2H), 4.26-3.88 (m, 8H),

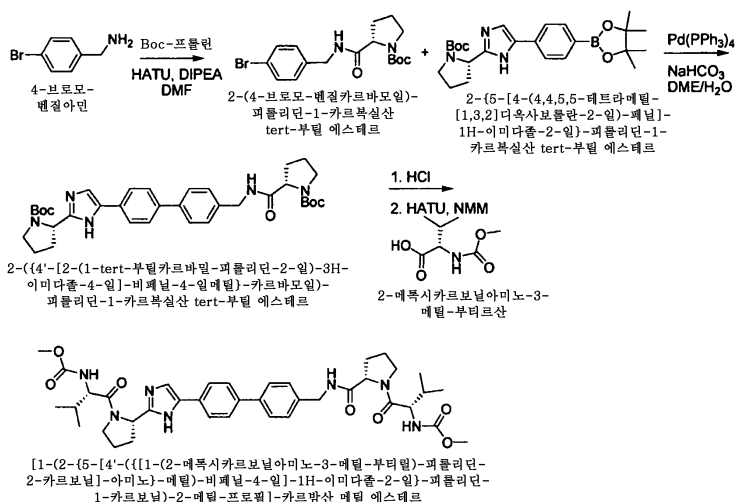
3.66 (s, 6H), 2.60-2.01 (m, 12H), 0.83-0.75 (m, 12 H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₉H₅₀N₉O₇:

756.86 (M+H⁺); 실측치: 756.3 (M+H⁺).

[3673]

[3674]

실시예 AF1



[3675]

[3676]

2-(4-브로모-벤질카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DMF (40 mL) 중 4-브로모-벤질아민 (2.00 g), Boc-L-프롤린 (2.01 g) 및 4-메틸모르폴린 (3.26 mL)의 혼합물에 HATU (3.48 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 분 동안 교반한 다음 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 10:1 H₂O/포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(4-브로모-벤질카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.38 g)를 수득하였다.

[3677]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₇H₂₄BrN₂NaO₃: 405.29 (M+Na⁺); 실측치: 405.0 (M+Na⁺).

[3678]

2-(4'-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일 메틸)-카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: H₂O (2.0 mL)/디메톡시에탄 (6.0 mL) 중 2-(4-브로모-벤질카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.257 g), 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.309 g, W02008021927 A2에 따라 제조됨), NaHCO₃ (0.186 g) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.064 g)의 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, H₂O로 세척하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출하고 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(4'-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일 메틸)-카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.280 g)를 수득하였다.

[3679]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₅H₄₆N₅O₅: 616.76 (M+H⁺); 실측치: 616.1 (M+H⁺).

[3680]

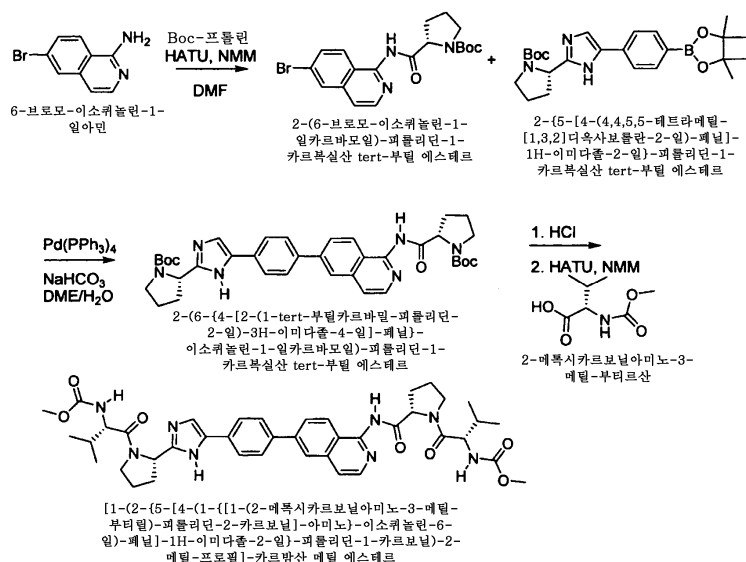
[1-(2-{5-[4'-(4-{[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-메틸)-비페닐-4-일]

-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (5.0 mL) 중 2-(4'-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일메틸)-카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.280 g)를 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (3.0 mL)로 2 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켜 황색 분말 (0.2548 g)을 수득하였다. 황색 분말 (0.129 g)을 DMF (2.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.090 g), 4-메틸모르폴린 (0.136 mL)에 이어서 HATU (0.192 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 90 분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 [1-(2-{5-[4'-({1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-메틸)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.089 mg)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.40-8.37 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4, 2H), 7.72 (d, J=8.1, 2H), 7.63 (d, J=8.4, 2H), 7.37-7.29 (m, 3H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 3H), 4.03-3.95 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.30-1.80 (m, 10H), 0.90 (d, J=6.9, 3H), 0.86 (d, J=6.3, 3H), 0.78 (d, J=6.6, 3H), 0.68 (d, J=6.9, 3H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₉H₅₀N₇O₇: 728.86 (M-H⁺); 실측치: 728.2 (M-H⁺).

실시예 AG1



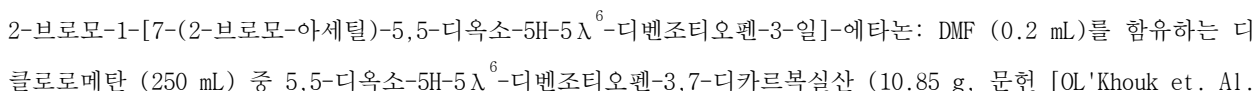
2-(6-브로모-이소퀴놀린-1-일 카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DMF (10 mL) 중 6-브로모-이소퀴놀린-1-일아민 (0.80 g), Boc-L-프롤린 (0.803 g) 및 4-메틸모르폴린 (0.83 mL)의 혼합물에 HATU (1.39 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 추가의 Boc-L-프롤린 (0.803 g), 4-메틸모르폴린 (0.83 mL) 및 HATU (1.39 g)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 10:1 H₂O/포화 중탄산나트륨 용액, 5% 염화리튬 용액, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→70% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(6-브로모-이소퀴놀린-1-일 카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.74 g)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₉H₂₃BrN₃O₃: 421.31 (M-H⁺); 실측치: 419.8, 421.8 (M-H⁺).

2-(6-{4-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-이소퀴놀린-1-일 카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2M 수성 K₂CO₃ (1.4 mL)/디메톡시에탄 (3.0 mL) 중 2-(6-브로모-이소퀴놀린-1-일 카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.426 g), 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.405 g,

[1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-이소퀴놀린-6-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바미산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (5.0 mL) 중 2-(6-{4-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-이소퀴놀린-1-일 카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.272 g)를 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (5.0 mL)로 2 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 에테르 중에 현탁시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 밤새 건조시켜 황색 분말 (0.2279 g)을 수득하였다. 황색 분말 (0.1005 g)을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.061 g), 4-메틸모르폴린 (0.092 mL)에 이어서 HATU (0.130 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 유기 층을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결 건조시켜 [1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-이소퀴놀린-6-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바미산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.093 mg)으로서 수득하였다.

실시예 AH1



Russian J. Org. Chem. 2006, 42(8) 1164-1168]에 따라 제조됨) 및 옥살릴 클로라이드 (31.11 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 6 시간 동안 교반하였다. 소량의 고체 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다.

[3693] 이 갈색 고체를 디클로로메탄에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 hexan 중 2.0M (트리메틸실릴)디아조메탄 (52.5 mL)을 첨가하고, 주위 온도로 16 시간에 걸쳐 가온하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 갈색 잔류물을 수득하였다. 생성된 갈색 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. 아세트산 중 5.7M 브롬화수소산 (15.3 mL)을 천천히 첨가하고, 0℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 30 분 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 갈색 침전물을 수득하였다. 고체를 수집하고, H₂O, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 2-브로모-1-[7-(2-브로모-아세틸)-5,5-디옥소-5H-5λ⁶-디벤조티오펜-3-일]-에타논을 갈색 고체 (25 g)로서 수득하였다.

[3694] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₆H₁₁Br₂O₄S: 459.12 (M+H⁺); 실측치: 생성 물질이 관측되지 않음

[3695] 2-(5-{7-[2-(1-tert부틸-카르바밀-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,5-디옥소-5H-5λ⁶-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 아세트니트릴 (300 mL) 중 2-브로모-1-[7-(2-브로모-아세틸)-5,5-디옥소-5H-5λ⁶-디벤조티오펜-3-일]-에타논 (25 g), Boc-L-프롤린 (15.82 g) 및 디이소프로필 에틸아민 (12.6 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, 에틸 아세테이트 (3x)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/hexan)로 정제하여 황색 발포체 (10 g)를 수득하였다.

[3696] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₆H₄₁N₂O₁₂S: 725.79 (M+H⁺); 실측치: 725.1 (M+H⁺).

[3697] 크실렌 (20 mL) 중 황색 발포체 (7 g) 및 아세트산암모늄 (3.72 g)의 혼합물을 120℃에서 3.5 시간 동안 교반한 다음 냉각시켰다. 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x)에 이어서 메탄올 함유 디클로로메탄 (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄) 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0→5% 메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여, 2-(5-{7-[2-(1-tert-부틸-카르바밀-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,5-디옥소-5H-5λ⁶-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.56 g)를 수득하였다.

[3698] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₆H₄₃N₆O₆S: 687.82 (M+H⁺); 실측치: 687.0 (M+H⁺).

[3699] (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-5,5-디옥소-5H-5λ⁶-디벤조티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (50 mL) 중 2-(5-{7-[2-(1-tert부틸-카르바밀-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-5,5-디옥소-5H-5λ⁶-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.56 g)를 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (50 mL)로 3 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 에테르로 연화처리하고, 오렌지색 고체를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 이 오렌지색 고체의 일부 (0.15 g)를 DMF (2.5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.187 g), 4-메틸모르폴린 (0.13 mL)에 이어서 HATU (0.184 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 중탄산나트륨 용액, 5% 염화리튬 용액, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시켰다. 농축시키고 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)에 의해 정제하고 동결건조시켜 (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-5,5-디옥소-5H-5λ⁶-디벤조티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.150 mg)으로서 수득하였다.

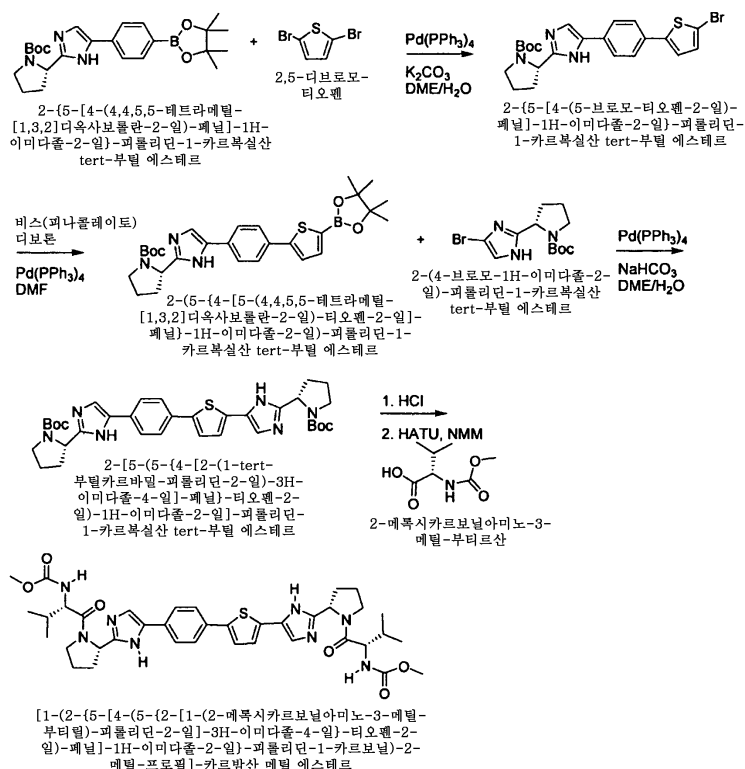
¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.40-8.14 (m, 8H), 7.33 (d, J=8.1, 2H), 5.13-5.10 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.34-1.98 (m, 10H), 0.85 (d, J=6.6, 6H), 0.81 (d, J=6.6, 6H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₄₉N₈O₈S: 801.92 (M+H⁺); 실측치: 801.2 (M+H⁺).

[3700]

[3701]

실시예 AI1



[3702]

[3703]

2-{5-[4-(5-브로모-티오펜-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2M K₂CO₃ (3.06 mL)/디메톡시에탄 (6.12 mL) 중 2,5-디브로모-티오펜 (4.93 g), 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.896 g, W02008021927 A2에 따라 제조됨) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.118 g)의 혼합물을 90℃에서 8 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-{5-[4-(5-브로모-티오펜-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.955 g)를 수득하였다.

[3704]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₂H₂₅BrN₃O₂S: 475.42 (M+H⁺); 실측치: 473.8, 475.9 (M+H⁺).

[3705]

2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 1,4-디옥산 중 2-(5-[4-(5-브로모-티오펜-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.4807 g), 비스(피나콜레이트)디보론 (0.54 g), Pd(PPh₃)₄ (0.058) 및 아세트산칼륨 (0.257 g)의 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.3752 g)를 갈색 발포체로서 수득하였다.

[3706]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₈H₃₇BN₃O₄S: 522.48 (M+H⁺); 실측치: 521.9 (M+H⁺).

[3707]

2-[5-(5-{4-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2.0M 중탄산나트륨 용액 (0.33 mL) 및 디메톡시에탄 (0.66 mL)

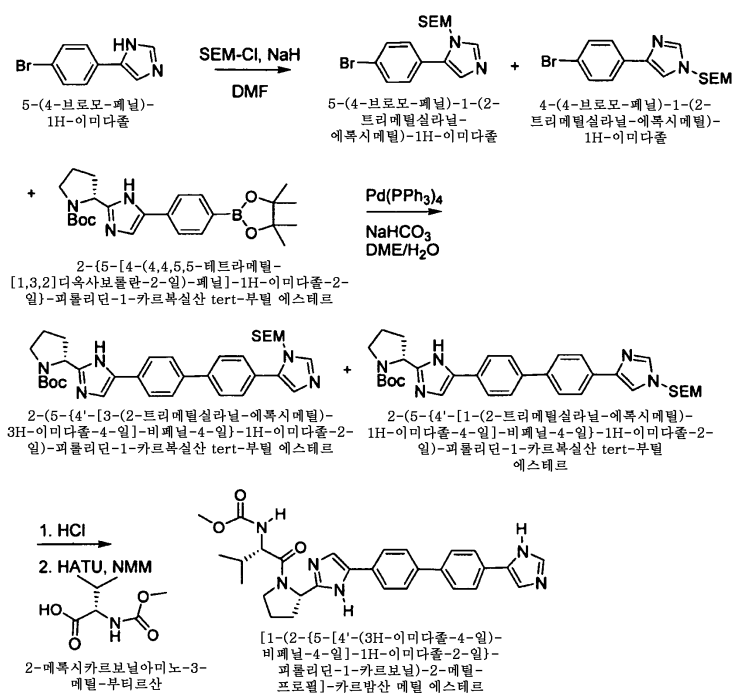
중 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.1050 g), 2-(4-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.070 g, W02008021927 A2에 따라 제조됨) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.012 g)의 혼합물을 120°C에서 마이크로웨이브 조사 하에 20 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[5-(5-{4-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.069 g)를 갈색 발포체로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 631.80 ($\text{M}+\text{H}^+$); 실측치: 631.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-티오펜-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바미 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (3.0 mL) 중 2-[5-(5-{4-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.069 g)를 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (3.0 mL)로 30 분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켜 적색빛 갈색 고체 (0.084 g)를 수득하였다. 잔류물을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.053 g), 4-메틸모르폴린 (0.083 mL)에 이어서 HATU (0.113 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 중탄산나트륨 용액, 5% 염화리튬 용액, 염수로 세척한 다음, 건조 (MgSO_4)시켰다. 농축시키고 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)에 의해 정제하고 동결건조시켜 [1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-티오펜-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바미 산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.040 mg)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.09 (s, 1H), 7.81 (br s, 4H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.402-7.30 (m, 21H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.10 (q, $J=6.9$, 3H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.40-1.90 (m, 10H), 0.90-0.76 (m, 12H); LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$: 745.90 ($\text{M}+\text{H}^+$); 실측치: 745.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

실시예 AJ1



5-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸 및 4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-

에톡시메틸)-1H-이미다졸: 0℃에서 DMF (15.0 mL) 중 5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸 (0.997 g)의 용액에 60% 수소화나트륨 (0.197 g)을 첨가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (1.18 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 층을 5% 염화리튬 용액 (2x), 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시켰다. 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸 및 4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸의 1:1 혼합물(0.89 g)을 수득하였다.

[3714] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₅H₂₂BrN₂OSi: 354.33 (M+H⁺); 실측치: 생성 물질이 관측되지 않음

[3715] 2-(5-{4'-[3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
2-(5-{4'-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 수성 K₂CO₃ 수용액 (0.51 mL)/ 디메톡시에탄 (1.5 mL) 중 5-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸 및 4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸의 1:1 혼합물 (0.145 g), 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.150 g, W02008021927 A2에 따라 제조됨) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.020 g)의 혼합물을 80℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(5-{4'-[3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 2-(5-{4'-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 1:1 혼합물 (0.0998 g)을 수득하였다.

[3716] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₃H₄₄N₅O₃Si: 586.82 (M+H⁺); 실측치: 586.0 (M+H⁺).

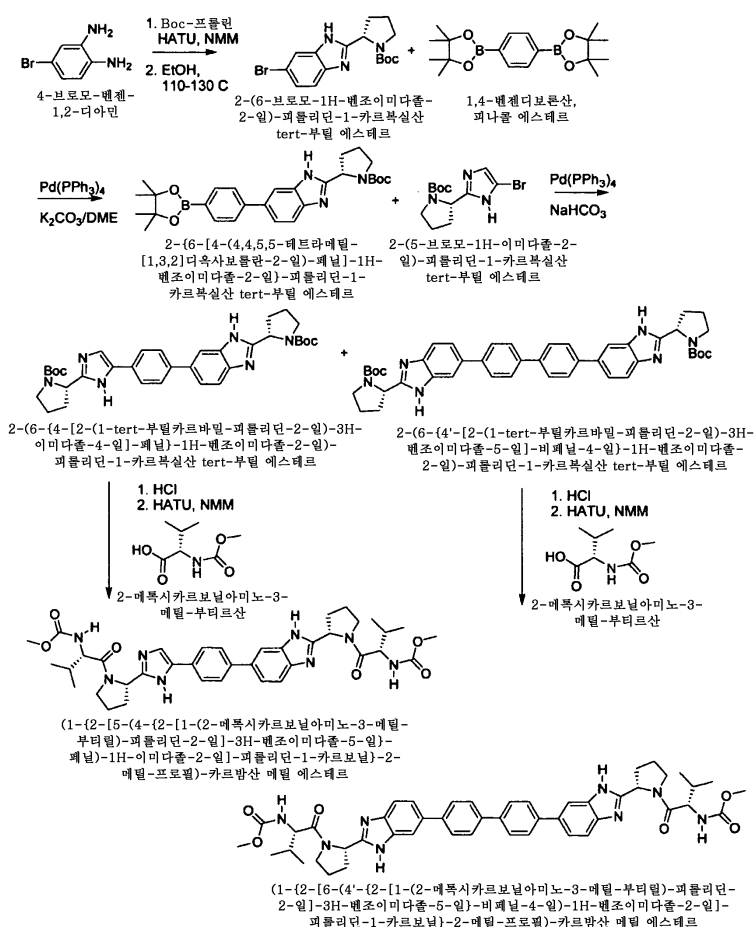
[3717] 1-(2-{5-[4'-(3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바미산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (3.0 mL) 중 2-(5-{4'-[3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 2-(5-{4'-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 1:1 혼합물 (0.0998 g)을 주위 온도에서 트리플루오로아세트산 (3.0 mL)으로 18 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 아세트니트릴과 함께 공증발시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하고, 농축시켜 황색 필름 (0.087 g)을 수득하였다. 잔류물을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.023 g), 4-메틸모르폴린 (0.055 mL)에 이어서 HATU (0.049 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 1-(2-{5-[4'-(3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바미산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.016 mg)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300

MHz, (DMSO-d₆) δ: 9.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.93-7.80 (m, 8H), 7.32 (d, J=7.8, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.40-1.85 (m, 6H), 0.83 (d, J=7.2, 3H), 0.80 (d, J=6.9, 3H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₉H₃₃N₆O₃: 513.61 (M+H⁺); 실측치: 513.1 (M+H⁺).

[3718]

[3719] 실시예 AK1 및 AL1



[3720]

[3721]

2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DMF (100 mL) 중 4-브로모-벤젠-1,2-디아민 (5.0 g), Boc-L-프롤린 (6.0 g) 및 4-메틸모르폴린 (5.88 mL)의 혼합물에 HATU (10.7 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 용액 (2x), 염수로 세척하고 건조시키고 (MgSO_4), 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 30→60% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 암갈색 발포체로 정제하였다. 갈색 발포체를 에탄올 (100 mL) 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브에서 110 내지 130 °C에서 2 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 1N HCl (3x)로 추출하였다. 수성 층을 50% NaOH 용액을 사용하여 pH 10으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→10% 이소프로판올/헥산)로 정제하여 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (6.5 g)를 회백색 발포체로서 수득하였다.

[3722]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 367.26 ($\text{M}+\text{H}^+$); 실측치: 365.8, 367.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[3723]

2-{6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: H_2O (2.0 mL)/디메톡시에탄 (5.0 mL) 중 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.257 g), 1,4-벤젠디보론산, 피나콜 에스테르 (1.158 g), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.041 g) 및 탄산칼륨 (0.485 g)의 혼합물을 마이크로웨이브로 120 °C에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→70% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-{6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.187 g)를 수득하였다.

[3724] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₈H₃₇BN₃O₄: 490.42 (M+H⁺); 실측치: 490.0 (M+H⁺).

[3725] 2-(6-{4-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2.0M 탄산칼륨 용액 (0.35 mL) 및 디메톡시에탄 (1.0 mL) 중 2-(6-{4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.116 g), 2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.112 g, WO2008021927 A2에 따라 제조됨) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.014 g)의 혼합물을 90℃에서 6 시간 동안 가열하였다. 추가의 Pd(PPh₃)₄ (0.014 g)를 첨가하고, 반응을 12 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, H₂O, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 1→30% 이소프로판올/헥산) 및 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하여 2-(6-{4-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.035 g)를 비스-TFA 염으로서 수득하였다.

[3726] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₄H₄₃N₆O₄: 599.74 (M+H⁺); 실측치: 599.1 (M+H⁺).

[3727] 반응 부산물을 또한 분리하고, 비스-TFA 염으로서의 2-(6-{4'-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.013 g)인 것으로 결정하였다.

[3728] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₄₉N₆O₄: 725.89. (M+H⁺); 실측치: 725.1 (M+H⁺).

[3729] (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 2-(6-{4-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.035 g)를 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (1.0 mL)로 1 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.0155 g), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL)에 이어서 HATU (0.033 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하고, 묶은 중탄산나트륨 용액, 5% 염화리튬 용액, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 유기 층을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.0226 g)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7.98 (s, 1H), 7.90-7.70 (m, 8H), 5.32 (t, J=6.9, 1H), 5.21 (t, J=6.9, 1H), 4.22 (dd, J=10.8, 6.9, 2H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.61 (s, 6H), 2.65-1.80 (m, 10H), 0.950-0.80 (m, 12H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₈H₄₉N₆O₆: 713.84 (M+H⁺); 실측치: 713.3 (M+H⁺).

[3730]

[3731] 실시예 AL1

[3732] (1-{2-[6-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 2-(6-{4'-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.013 g)를 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (1.0 mL)로 1 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.0155 g), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL)에 이어서 HATU (0.033 g)를 첨가하였다. 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 추가의 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.0155 g), HATU (0.033 g)를 첨가하고, 이어서 4-메틸모르폴린 (0.023 mL)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 묶은 중탄산나트륨 용액, 5% 염화리튬 용액, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 유기 층을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[6-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.0226 g)으로서 수득하였다.

2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.0106 g)으로서 수득하였다.

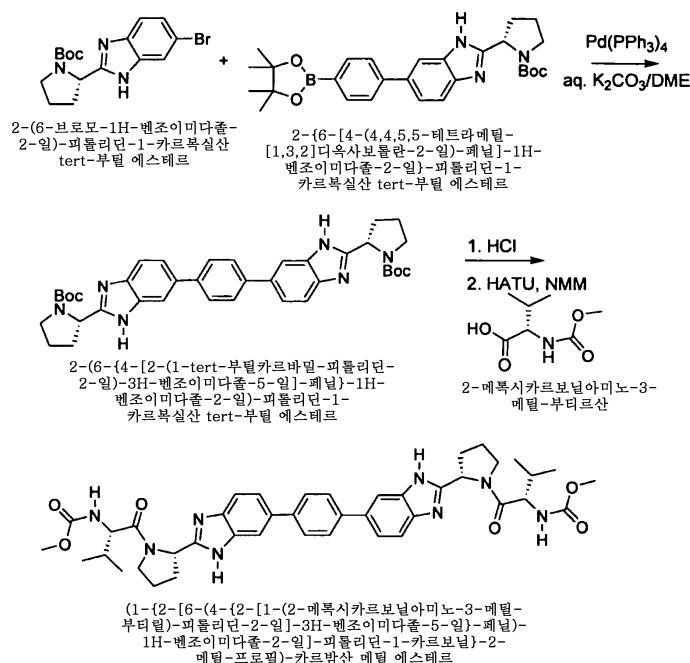
¹H-NMR: 300

MHz, (CD₃OD) δ: 8.00 (s, 2H), 7.90-7.70 (m, 14H), 5.40-5.35 (m, 2H), 4.28 (d, J=7.2, 2H),

4.15-3.85 (m, 5H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.06 (m, 10H), 0.95 (d, J=6.6, 6H), 0.88 (d, J=6.6, 6H):

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₅N₈O₆: 839.99 (M+H⁺); 실측치: 839.4 (M+H⁺).

실시예 AM1



2-(6-{4-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-페닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2.0M 탄산칼륨 용액 (0.18 mL) 및 디메톡시에탄 (0.36 mL) 중 2-(6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.058 g), 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.052 g) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.0069 g)의 혼합물을 마이크로웨이브로 110℃에서 30 분 동안 가열한 다음, 120℃에서 60 분 동안 가열하였다. 추가의 Pd(PPh₃)₄ (0.069 g)를 첨가하고, 관례적으로 반응물을 90℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 1→20% 이소프로판올/헥산) 및 정제용 역상 HPLC (제미니, 5 →100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하여 2-(6-{4-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-페닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.0315 g)를 비스-TFA 염으로서 수득하였다.

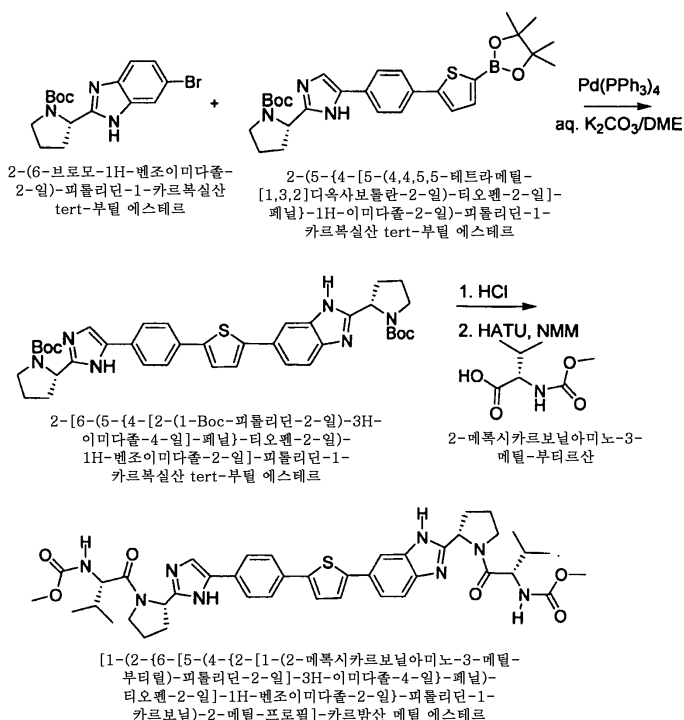
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₈H₄₅N₆O₄: 649.79 (M+H⁺); 실측치: 649.1 (M+H⁺).

(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-페닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 2-(6-{4-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-페닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.0315 g)의 용액을 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (1.0 mL)로 1 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.0128 g), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL)에 이어서 HATU (0.027 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 추가의 4-메틸모르폴린 (0.023 mL)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 중탄산나트륨 용액, 5% 염화리튬 용액, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 유기 층을 농축시키고, 정제용 역상

HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-페닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.0263 g)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8.00 (s, 2H), 7.90-7.70 (m, 8H), 5.40-5.35 (m, 2H), 4.28 (d, J=7.2, 2H), 4.15-3.85 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.06 (m, 10H), 0.95 (d, J=6.6, 6H), 0.88 (d, J=6.6, 6H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₅₁N₈O₆: 763.90 (M+H⁺); 실측치: 763.3 (M+H⁺).

실시예 AN1



2-[6-(5-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-티오펜-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2.0M 탄산칼륨 용액 (0.32 mL) 및 디메톡시에탄 (0.64 mL) 중 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.110 g), 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.115 g) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.012 g)의 혼합물을 마이크로웨이브로 110℃에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50→100% 에틸 아세테이트/헥산) 및 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하여 2-[6-(5-{4-[2-(1-포르밀-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-티오펜-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.085 g)를 비스-TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₈H₄₅N₆O₄S: 681.86 (M+H⁺); 실측치: 681.0 (M+H⁺).

1-(2-{6-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-티오펜-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 2-[6-(5-{4-[2-(1-포르밀-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-티오펜-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.085 g)의 용액을 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (2.0 mL)로 1.5 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.033 g), 4-메틸모르폴린 (0.060 mL)에 이어서 HATU (0.070 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 45 분 동안 교반하고, 반응 혼합물

을 에틸 아세테이트로 희석하고, 묶은 중탄산나트륨 용액, 5% 염화리튬 용액, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 유기 층을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 [1-(2-{6-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-티오펜-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.048 mg)으로서 수득하였다.

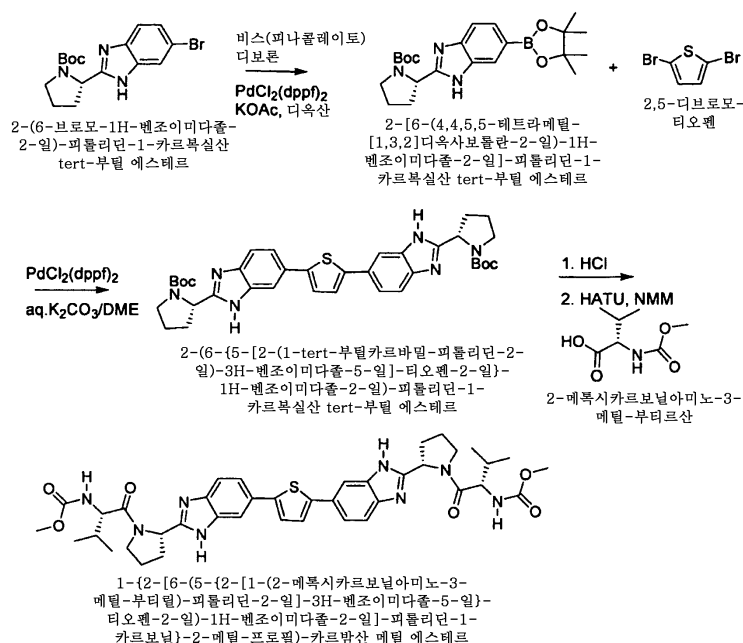
¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ:

8.09 (br s, 1H), 7.90-7.75 (m, 8H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.34 (d, J=8.1, 2H), 5.25-5.10 (m, 2H),

4.20-4.15 (m, 4H), 4.15-3.85 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.50-1.85 (m, 10H), 0.87-0.75 (m, 12H):

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₅₁N₈O₆S: 795.96 (M+H⁺); 실측치: 795.2 (M+H⁺).

실시예 A01



2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 1,4-디옥산 중 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.450 g), 비스(피나콜레이트)디보론 (0.655 g), PdCl₂(dppf) (0.050 g) 및 아세트산칼륨 (0.314 g)의 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 30→70% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.452 g)를 회백색 발포체로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₂H₃₃N₃O₄: 414.32 (M+H⁺); 실측치: 414.0 (M+H⁺).

2-(6-{5-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-티오펜-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2.0M 탄산칼륨 용액 (0.36 mL) 및 디메톡시에탄 (1.0 mL) 중 2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.149 g), 2,5-디브로모-티오펜 (0.035 g) 및 PdCl₂(dppf)₂ (0.006 g)의 혼합물을 90℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 추가의 2M 탄산칼륨 용액 (0.36 mL) 및 PdCl₂(dppf) (0.006 g)을 첨가하고, 반응을 48 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)를 사용하여 정제하여 2-(6-{5-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-티오펜-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.0475 g)를 비스-TFA 염으로서 수득하였다.

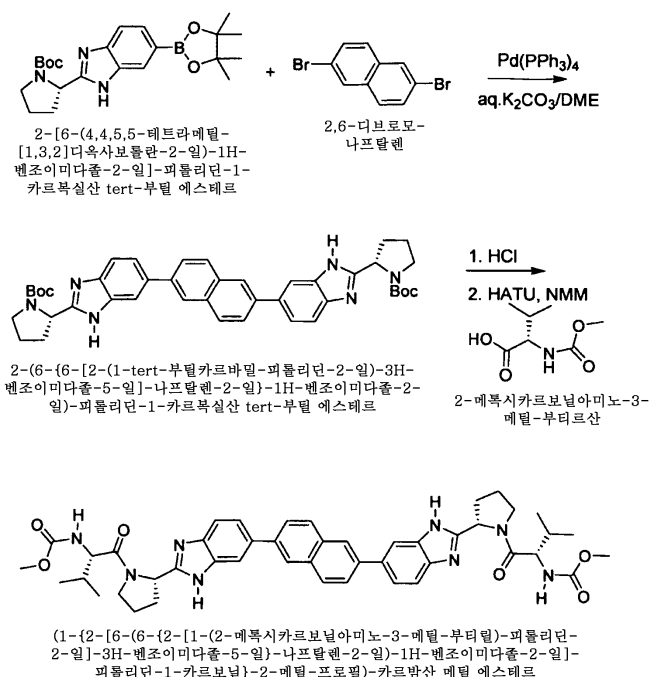
[3751] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₆H₄₃N₆O₄S: 655.82 (M+H⁺); 실측치: 655.0 (M+H⁺).

[3752] (1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-티오펜-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 2-(6-{5-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-티오펜-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.0475 g)의 용액을 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (1.0 mL)로 1.5 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.0196 g), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL)에 이어서 HATU (0.042 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 추가의 4-메틸모르폴린 (0.023 mL)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물은 중탄산나트륨 용액, 5% 염화리튬 용액, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 유기 층을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-티오펜-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.0296 g)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 7.91(s, 2H), 7.71 (s, 4H), 7.61 (s, 2H), 7.35 (d, J=9.0, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 4H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.25-1.85 (m, 10H), 0.83 (d, J=6.6, 6H), 0.79 (d, J=6.9, 6H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₄₉N₈O₆S: 769.92 (M+H⁺); 실측치: 769.2 (M+H⁺).

[3753]

[3754] 실시예 AP1



[3755]

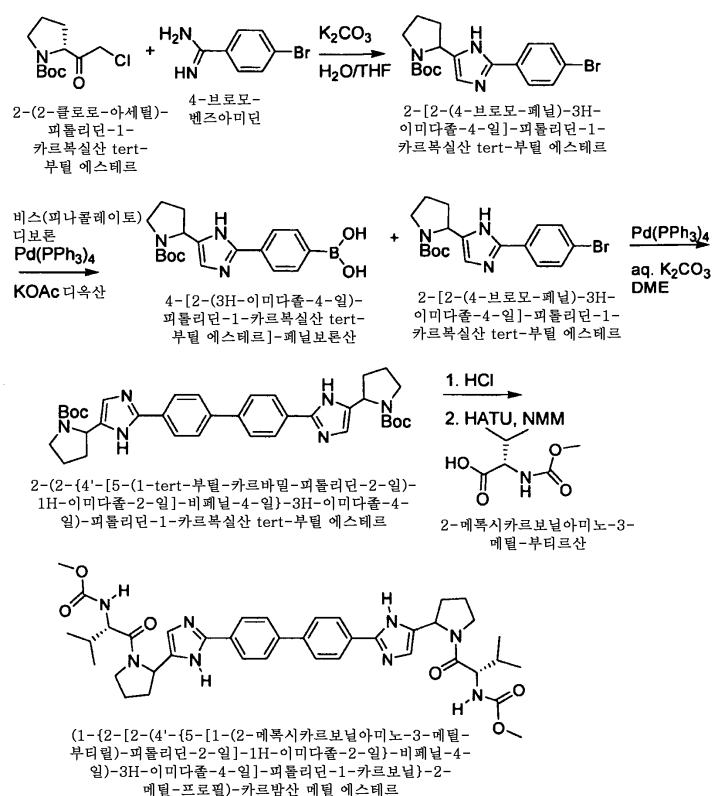
[3756] 2-(6-{6-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-나프탈렌-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2.0M 탄산칼륨 용액 (0.41 mL) 및 디메톡시에탄 (0.8 mL) 중 2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.170 g), 2,6-디브로모-나프탈렌 (0.047 g) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.0095 g)의 혼합물을 마이크로웨이브로 110°C에서 40 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(6-{6-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-나프탈렌-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.0961 g)를 황색 필름으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₇N₆O₄: 699.85 (M+H⁺); 실측치: 699.1 (M+H⁺).

(1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 2-(6-{6-[2-(1-*tert*-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.0961 g)의 용액을 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (1.0 mL)로 1 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1.1 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.0501 g), 4-메틸모르폴린 (0.091 mL)에 이어서 HATU (0.107 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 묶은 중탄산나트륨 용액, 5% 염화리튬 용액, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 유기 층을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결 건조시켜 (1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.035 mg)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.33 (s, 2H), 8.18-8.01 (m, 4H), 7.95-7.80 (m, 5H), 7.35 (d, J=8.70, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.55 (s, 6H), 2.55-1.90 (m, 10H), 0.84 (d, J=6.6, 6H), 0.79 (d, J=6.9, 6H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₃N₈O₆: 813.96 (M+H⁺); 실측치: 813.3 (M+H⁺).

실시예 AQ1



2-[2-(4-브로모-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: H₂O (0.286 mL) 및 THF (1.1 mL) 중 4-브로모-벤즈아미딘 (0.202 g) 및 탄산칼륨 (0.237 g)의 혼합물을 65°C로 가열하였다. THF (0.7 mL) 중 2-(2-클로로-아세틸)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.106 g)를 1 시간에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 65°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 약 0.5 mL로 농축시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 H₂O, 염수 및 건조 (MgSO₄)로 세척하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[2-(4-브로모-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-피롤리딘-1-카르

복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.075 g)를 오렌지색 필름으로서 수득하였다.

[3763] LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{18}H_{23}BrN_3O_2$: 393.30 (M+H⁺); 실측치: 391.8, 393.83 (M+H⁺).

[3764] 4-[2-(3H-이미다졸-4-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르]-페닐보론산: 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 2-[2-(4-브로모-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.075 g), 비스(피나콜레이토)디보론 (0.102 g), Pd(PPh₃)₄ (0.011 g) 및 아세트산칼륨 (0.049 g)의 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 추가량의 Pd(PPh₃)₄ (0.011 g)를 첨가하고, 반응을 24 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 4-[2-(3H-이미다졸-4-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르]-페닐보론산 (0.027 g)을 백색 분말로서 수득하였다.

[3765] LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{18}H_{25}BN_3O_4$: 357.21 (M+H⁺); 실측치: 357.9 (M+H⁺).

[3766] 2-(2-{4'-[5-(1-*tert*-부틸-카르바미-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-비페닐-4-일}-3H-이미다졸-4-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2.0M 탄산칼륨 용액 (0.031 mL) 및 디메톡시에탄 (0.8 mL) 중 4-[2-(3H-이미다졸-4-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르]-페닐보론산 (0.0098 g), 2-[2-(4-브로모-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.0118 g) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.0012 g)의 혼합물을 90℃에서 18 시간 동안 가열하였다. PdCl₂(dppf) (0.003 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)를 이용하여 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 2-(2-{4'-[5-(1-*tert*-부틸-카르바미-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-비페닐-4-일}-3H-이미다졸-4-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.0018 g)를 백색 분말로서 수득하였다.

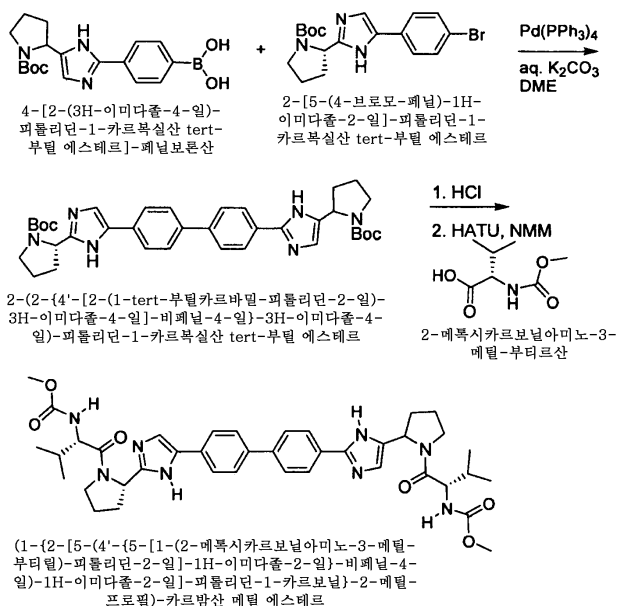
[3767] LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{36}H_{45}N_6O_4$: 624.77 (M+H⁺); 실측치: 625.0 (M+H⁺).

[3768] (1-{2-[2-(4'-[5-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-비페닐-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바미 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 2-(2-{4'-[5-(1-*tert*-부틸-카르바미-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-비페닐-4-일}-3H-이미다졸-4-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.0018 g)의 용액을 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (0.5 mL)로 1 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DMF (0.4 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.0008 g), 4-메틸모르폴린 (0.0024 mL)에 이어서 HATU (0.0016 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1.5 시간 동안 교반한 다음, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[2-(4'-[5-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-비페닐-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바미 메틸 에스테르를 비스-TFA 염의 부분입체이성질체의 혼합물 (0.0017 g)로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8.10-7.95 (m, 8H), 7.55-7.40 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.20-3.65 (m, 6H), 3.62 (s, 6H), 2.40-1.90 (m, 10H), 1.05-0.85 (m, 12H); LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739.88 (M+H⁺); 실측치: 739.3 (M+H⁺).

[3769]

[3770] 실시예 AR1



[3771]

[3772] 2-(2-{4'-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-3H-이미다졸-4-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2.0M 탄산칼륨 용액 (0.056 mL) 및 디메톡시에탄 (0.8 mL) 중 4-[2-(3H-이미다졸-4-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르]-페닐보론산 (0.0177 g), 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.0148 g) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.0022 g), PdCl₂(dppf) (0.0016 g)의 혼합물을 90°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)를 이용하여 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 2-(2-{4'-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-3H-이미다졸-4-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.0066 g)를 백색 분말로서 수득하였다.

[3773]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₆H₄₅N₆O₄: 624.77 (M+H⁺); 실측치: 625.0 (M+H⁺).

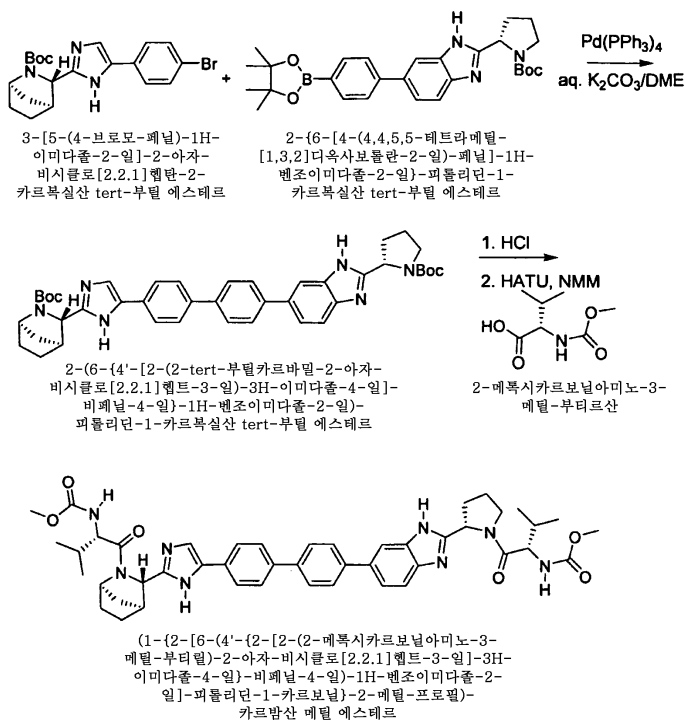
[3774]

(1-{2-[5-(4'-[5-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 2-(2-{4'-[2-(1-tert-부틸카르바미-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-3H-이미다졸-4-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.0066 g)의 용액을 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (0.5 mL)로 1 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DMF (0.4 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.0028 g), 4-메틸모르폴린 (0.012 mL)에 이어서 HATU (0.006 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[5-(4'-[5-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염의 부분입체이성질체의 혼합물 (0.0081 g)로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8.05-7.80 (m, 9H), 7.55-7.40 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.20-3.65 (m, 6H), 3.62 (s, 6H), 2.55-1.95 (m, 10H), 1.05-0.85 (m, 12H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₅₁N₈O₆: 739.88 (M+H⁺); 실측치: 739.3 (M+H⁺).

[3775]

[3776] 실시예 AS1



[3777]

[3778]

2-(6-[4'-[2-(2-tert-부틸카르바미-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2.0M 탄산칼륨 용액 (0.036 mL) 및 디메톡시에탄 (0.8 mL) 중 2-(6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.142 g), 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.1013 g) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.014 g)의 혼합물을 마이크로웨이브로 110℃에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)를 이용하여 정제하였다. 생성물을 동결건조시켰다.

2-(6-[4'-[2-(2-tert-부틸카르바미-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.128 g)를 백색 분말로서 수득하였다.

[3779]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₉N₆O₄: 701.87 (M+H⁺); 실측치: 701.1 (M+H⁺).

[3780]

(1-{2-[6-(4'-[2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 2-(6-[4'-[2-(2-tert-부틸카르바미-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.128 g)의 용액을 주위 온도에서 디옥산 중 4N HCl (1.0 mL)로 1 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DMF (2.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.050 g), 4-메틸모르폴린 (0.090 mL)에 이어서 HATU (0.106 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 추가의 4-메틸모르폴린 (0.090 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물은 중탄산나트륨 용액, 5% 염화리튬 용액, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시킨 다음, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 비스-TFA 염 (0.080 g)으로서의 (1-{2-[6-(4'-[2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르로 동결건조시켰다.

탄 (30 mL)으로 희석하고, 물 (15 mL), 포화 염화암모늄 (15 mL) 및 포화 염화나트륨 (15 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 5-[(*tert*-부톡시카르보닐메틸-메톡시카르보닐-아미노)-메틸]-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 2-에틸 에스테르 (304 mg, 0.68 mmol, 88%)를 수득하였다.

[3788] $C_{21}H_{36}N_2O_8$ 계산치 444.3, 실측치 $[M + 1]^+$ 445.3; $rt = 2.58$ min.

[3789] 5-[(카르복시메틸-메톡시카르보닐-아미노)-메틸]-피롤리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르: 5-[(*tert*-부톡시카르보닐메틸-메톡시카르보닐-아미노)-메틸]-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 2-에틸 에스테르 (304 mg, 0.68 mmol)를 디옥산 중 염화수소의 용액 (4N, 15 mL)에 첨가하였다. 16 시간 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 톨루엔과 공비혼합하여 5-[(카르복시메틸-메톡시카르보닐-아미노)-메틸]-피롤리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (224 mg)를 수득하였다 - 100% 수율로 가정함.

[3790] 4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2,6-디카르복실산 6-에틸 에스테르 2-메틸 에스테르: HATU (390 mg, 1.03 mmol)를 디메틸포름아미드 (30 mL) 중 5-[(카르복시메틸-메톡시카르보닐-아미노)-메틸]-피롤리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (187 mg, 0.68 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (375 μ L, 3.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 50 분 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)에 녹이고, 이를 절반 포화 염화나트륨 (2 x 10 mL), 포화 중탄산나트륨 (2 x 10 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 수성 상은 또한 생성물을 함유하였다. 물을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔과 공비혼합하고, 이어서 에틸 아세테이트 (50 mL)와 함께 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 유기 추출물과 합하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 용리액으로서 (에틸 아세테이트 중 10% 메탄올) 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2,6-디카르복실산 6-에틸 에스테르 2-메틸 에스테르 (141 mg, 0.52 mmol, 76%)를 수득하였다.

[3791] $C_{12}H_{18}N_2O_5$ 계산치 270.1, 실측치 $[M + 1]^+$ 271.1; $rt = 1.54$ min.

[3792] 다음의 (에스테르 가수분해)은 방법 801의 실시예를 구성한다.

[3793] 4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2,6-디카르복실산 2-메틸 에스테르: 물 (0.5 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (16.8 mg, 0.38 mmol)의 용액을 메탄올 (1 mL) 및 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2,6-디카르복실산 6-에틸 에스테르 2-메틸 에스테르 (86 mg, 0.32 mmol)의 용액에 첨가하였다. 2 시간 후, 염화수소의 수용액 (1N, 0.41 mL, 0.41 mmol)을 첨가하고, 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 수용액을 16 시간 동안 동결건조시켜 4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2,6-디카르복실산 2-메틸 에스테르를 수득하였다. 후속 단계를 위해 100% 수율로 가정하였다.

[3794] $C_{10}H_{14}N_2O_5$ 계산치 242.1, 실측치 $[M + 1]^+$ 242.9, $[M + 1]^+$ 241.1; $rt = 1.54$ min.

[3795] 다음의 3 단계 (아미드 형성, 이미다졸 고리화 및 스즈끼 커플링)는 방법 802의 실시예를 구성한다.

[3796] 6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르: 디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2,6-디카르복실산 2-메틸 에스테르 (81 mg, 0.33 mmol), HATU (152 mg, 0.40 mmol) 및 4-메틸 모르폴린 (146 μ L, 1.33 mmol)의 용액을 주위 온도에서 5 분 동안 교반하였다. 2-아미노-1-(4-브로모-페닐)-에타논 히드로클로라이드 (91 mg, 0.37 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 1 시간 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)에 녹였다. 생성된 혼합물은 고체를 함유하였고, 이를 여과하였다. 용매를 여과물로부터 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 용리액으로서 (에틸 아세테이트 중 10% 메탄올) 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (110 mg, 0.25 mmol, 75%)를 수득하였다.

[3797] $C_{18}H_{20}BrN_3O_5$ 계산치 437.1 실측치 $[M + 1]^+$ 438.1; $rt = 1.82$ min.

[3798] 6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르: 6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (110 mg, 0.25 mmol), 아세트산암모늄 (193 mg, 2.5 mmol) 및 크실렌 (8 mL)의 혼합물을 130°C로 가열하였다. 1 시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 크실렌을 감압 하에 제거하였다. 디클로로메탄을 생성된 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 용매를 여과물로부터 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 용리액으로서 (에틸

아세트레이트 중 10% 메탄올) 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (65 mg, 0.15 mmol, 60%)를 수득하였다.

[3799]

$C_{18}H_{19}BrN_4O_3$ 계산치 418.1 실측치 $[M + 1]^+$ 419.1; $rt = 1.50$ min.

[3800]

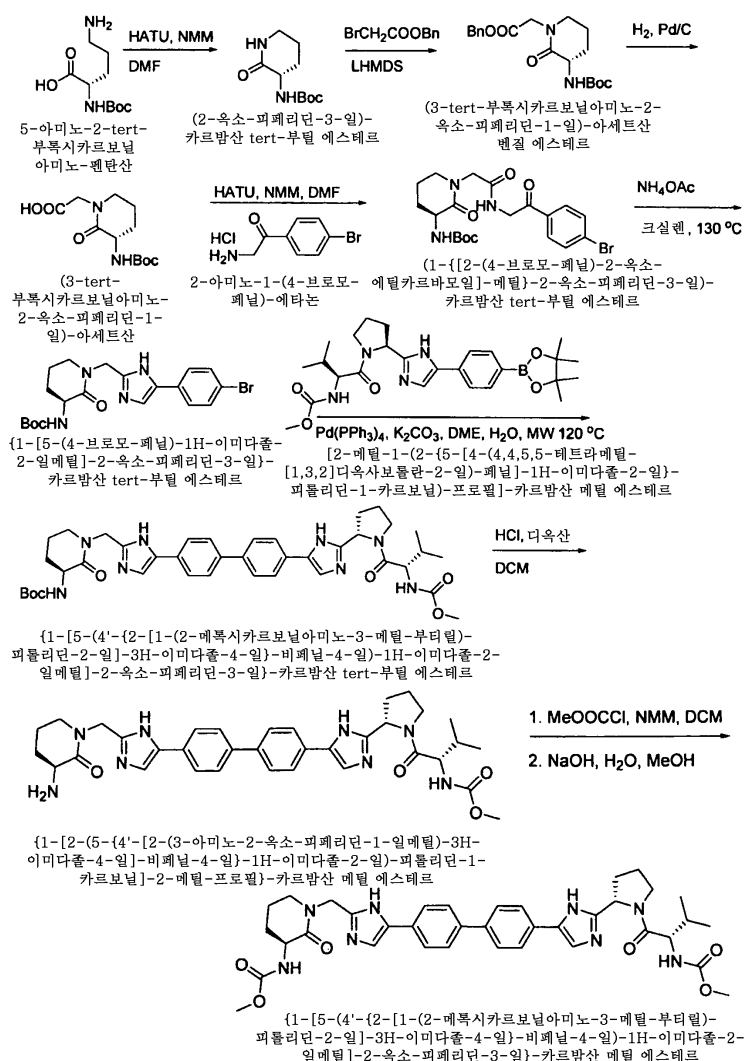
6-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르: 6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (65 mg, 0.15 mmol), [2-메틸-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (77 mg, 0.15 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (18 mg, 0.015 mmol), 탄산칼륨 (42.8 mg, 0.31 mmol), 1,2-디메톡시에탄 (4 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 20 분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 모든 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 디메틸포름아미드 (2 mL)에 녹이고, 용리액으로서 물 중 0.1% TFA 및 아세트니트릴 중 0.1% TFA를 사용하여 역상 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 동결건조에 의해 제거하여 6-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (16.8 mg, 0.024 mmol, 15%)를 수득하였다.

$C_{38}H_{44}BrN_8O_6$

계산치 708.3 실측치 $[M + 1]^+$ 709.4; $rt = 1.39$ min. ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 8.10$ (s, 2H), 7.89 (m, 7H), 7.33 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.11 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.01 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 0.82 (m, 6H).

[3801]

[3802] 실시예 AU1



[3803]

[3804]

(2-옥소-피페리딘-3-일)-카르바산 *tert*-부틸 에스테르: 4-메틸모르폴린 (4.73 mL, 43.0 mmol)을 디메틸포름아미드 (100 mL) 중 R-5-아미노-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-펜탄산 (5 g, 21.5 mmol) 및 HATU (9 g, 23.6 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 2 시간 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 포화 중탄산나트륨 (100 mL)을 잔류물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 75 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 염화나트륨 (50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 (에틸 아세테이트 중 10% 메탄올) 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 (R)-(2-옥소-피페리딘-3-일)-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (3 g, 14.0 mmol, 66%)를 수득하였다.

[3805]

C₁₀H₁₈N₂O₃ 계산치 214.1 실측치 [M + 1]⁺ 215.2; rt = 1.73 min.

[3806]

R-(3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르: 테트라히드로푸란 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 16.8 mL, 16.8 mmol)의 용액을 건조 플라스크 중에서 테트라히드로푸란 중 R-(2-옥소-피페리딘-3-일)-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (3 g, 14.0 mmol)의 용액에 질소의 분위기 하에 적가하였다. 30 분 후, 브로모-아세트산 벤질 에스테르 (2.41 mL, 15.4 mmol)를 적가하였다. 추가로 30 분 후, 혼합물을 포화 염화암모늄 (30 mL)으로 켄칭하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염화나트륨 (50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 (R)-(3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (2.31 g, 6.37 mmol, 45%)를 수득하였다.

C₁₉H₂₆N₂O₅ 계산치 362.2 실측치 [M + 1]⁺ 363.1; rt = 2.40 min.

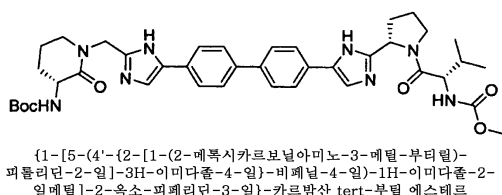
다음의 (벤질 에스테르 절단)은 방법 803의 및 실시예를 구성한다.

(R)-(3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-아세트산: 탄소 상 팔라듐 (10%, 500 mg)을 에탄올 (50 mL) 중 (R)-(3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 (2.31 g, 6.37 mmol)의 용액에 첨가하였다. 분위기를 수소로 대체하고, 수소가 충전된 풍선으로 유지하고, 상기 혼합물을 격렬히 교반하였다. 16 시간 후, 수소를 제거하고, 셀라이트를 혼합물에 교반하면서 첨가한 다음, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 톨루엔과 공비혼합하여 (R)-(3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-아세트산 (1.65 g, 6.06 mmol, 95%)을 수득하였다.

C₁₂H₂₀N₂O₅ 계산치 272.3 실측치 [M + 1]⁺ 271.2; rt = 1.80 min.

(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일 메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 *tert*-부틸 에스테르: (R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일 메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 *tert*-부틸 에스테르를 방법 802에 의해 4-옥소-헥사하드로-피롤로[1,2-a]피라진-2,6-디카르복실산 2-메틸 에스테르 대신에 (3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-아세트산을 사용하여 제조하였다.

C₄₀H₅₀N₈O₆ 계산치 738.4 실측치 [M + 1]⁺ 739.5; rt = 1.83 min; ¹H (DMSO-d₆): δ = 11.82 (s, 1H), 7.79 (m, 4H), 7.64 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.74 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.850 (m, 6H).



(S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일 메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 *tert*-부틸 에스테르: (S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일 메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 *tert*-부틸 에스테르를 상기 기재된 방법에 따라 제조하였다.

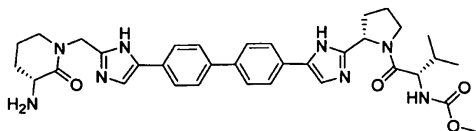
C₄₀H₅₀N₈O₆ 계산치 738.4 실측치 [M + 1]⁺ 739.5; rt = 1.80 min. ¹H (DMSO-d₆): δ = 8.09 (s, 1H), 7.90 (m, 8H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.14 – 1.86 (연속 m, 9H), 1.34 (s, 9H), 0.810 (m, 6H).

다음의 (Boc 탈보호)는 방법 804의 실시예를 구성한다.

(R)-{1-[2-(5-(4'-[2-(3-아미노-2-옥소-피페리딘-1-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 디옥산 중 염화수소 (4N, 8 mL)의 용액을 디클로로메탄 (2 mL) 중 (R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일 메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (175 mg, 0.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 고진공 하에 1 시간 동안 두어 (R)-{1-[2-(5-(4'-[2-(3-아미노-2-옥소-피페리딘-1-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르를 수득하였다. 수율은 100%인 것으로 가정하였다. 물 중 0.1% TFA 및 아세트니트릴 중 0.1% TFA의 용리액을 사용하는 역상 크로마토그래피에 적용하여 분석에 적합한 샘플을 수득하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 동결건조에 의해 제

거하였다.

$C_{35}H_{42}N_8O_4$ 계산치 638.3 실측치 $[M + 1]^+$ 639.4; $rt = 1.41$ min. ^1H
(DMSO-d₆): $\delta = 8.33$ (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.99 (m, 1 H), 7.92 (m, 6H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.09 (t $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.09 – 3.82 (연속 m, 6H), 2.36 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 0.76 (m, 6H).



{1-[2-(5-{4'-[2-(3-아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)메틸]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르

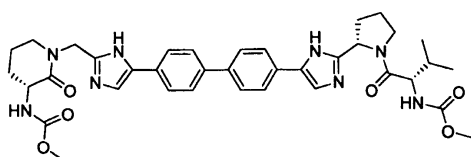
(S)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-아미노-2-옥소-피페리딘-1-일 메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: (S)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)메틸]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르를 상기 기재된 (R)-이성질체에 대해 이용된 방법 (적절한 치환 포함)에 따라 제조하였다.

$C_{35}H_{42}N_8O_4$ cal 계산치 638.3 실측치 $[M + 1]^+$ 639.5; $rt = 1.39$ min. ^1H
(DMSO-d₆): $\delta = 8.32$ (m, 2H), 7.91 (m, 8H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.79 (m, 3H), 4.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 1.95 (m, 6H), 0.78 (m, 6H).

다음의 두 단계 (카르바메이트 형성 및 이미다졸 탈보호)는 방법 805의 실시예를 구성한다.

(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일 메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 메틸 에스테르: 4-메틸모르폴린 (71 μ l, 0.64 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL) 중 (R)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-아미노-2-옥소-피페리딘-1-일 메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (137 mg, 0.21 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 메틸 클로로포르메이트 (16.5 μ l, 0.21 mmol)를 생성된 용액에 첨가하였다. 20 분 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 테트라히드로푸란 (4 mL) 및 메탄올 (2 mL)에 녹이고, 수산화나트륨의 수용액 (2 N, 1 mL)을 첨가하였다. 2 시간 후, 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 수성 상을 경사 분리하였다. 잔류물을 디메틸포름아미드 (2 mL)에 녹이고, 용리액으로서 물 중 0.1% TFA 및 아세트 니트릴 중 0.1% TFA를 사용하여 역상 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 동결건조에 의해 제거하여 (R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 메틸 에스테르 (46.7 mg, 0.67 mmol, 32%)를 수득하였다.

$C_{37}H_{44}N_8O_6$ 계산치 696.3 실측치 $[M + 1]^+$ 697.4; $rt = 1.58$ min. ^1H
(DMSO-d₆): $\delta = 8.05$ (s, 1H), 7.87 (m, 8H) 7.30 (m, 1H), 5.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.05 – 1.78 (연속 m, 8H), 0.78 (m, 6H).



{1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 메틸 에스테르

(S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-

일)-1H-이미다졸-2-일메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 메틸 에스테르: (S)-{1-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 메틸 에스테르를 (R) 이성질체에 대해 상기 기재된 방법 (적절한 치환 포함)에 따라 제조하였다.

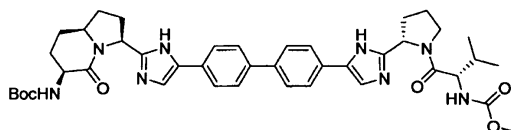
$C_{37}H_{44}N_8O_6$ 계산치 696.3 실측치 $[M + 1]^+$ 697.4; $rt = 1.54$

min. ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 8.03$ (m, 1H), 7.86 (m, 8H), 7.03 (m, 1H), 5.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.005 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.14 – 1.78 (연속 m, 9H), 0.78 (m, 6H).

[3827]

[3828]

실시예 AV1



{3-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-옥소-옥타히드로-인돌리진-6-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르

[3829]

[3830]

{3-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-옥소-옥타히드로-인돌리진-6-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르: {3-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-옥소-옥타히드로-인돌리진-6-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르를 방법 802에 따라 4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2,6-디카복실산 2-메틸 에스테르 대신에 6-tert-부톡시카르보닐아미노-5-옥소-옥타히드로-인돌리진-3-카르복실산을 사용하여 제조하였다.

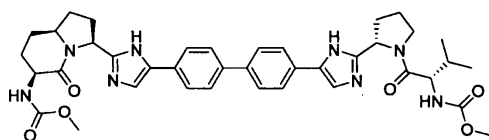
$C_{42}H_{52}N_8O_6$ 계산치 764.4

실측치 $[M + 1]^+$ 765.5; $rt = 1.86$ min. ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 7.89$ (m, 8H), 7.33 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.60 – 3.45 (연속 m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.10 (m, 8H), 1.79 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.81 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 17.2$ Hz, 6H).

[3831]

[3832]

실시예 AW1



{3-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-옥소-옥타히드로-인돌리진-6-일}-카르바산 메틸 에스테르

[3833]

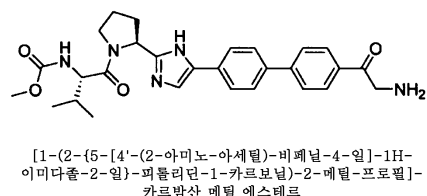
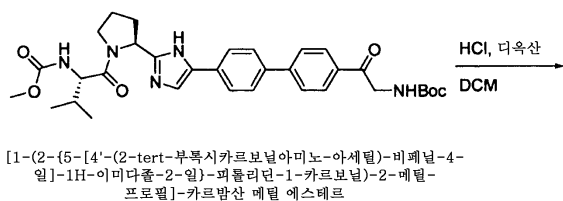
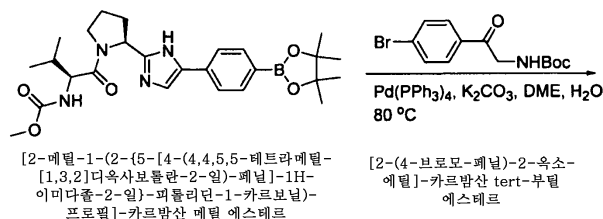
[3834]

{3-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-옥소-옥타히드로-인돌리진-6-일}-카르바산 메틸 에스테르: {3-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-옥소-옥타히드로-인돌리진-6-일}-카르바산 메틸 에스테르를 방법 804에 이어서 방법 805에 따라, 방법 804에서 {1-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르를 {3-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-옥소-옥타히드로-인돌리진-6-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르로 대체하고, 방법 805에서 {1-[2-(5-(4'-(2-(3-아미노-2-옥소-피페리딘-1-일메틸)-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르를 {1-[2-(5-(4'-(2-(6-아미노-5-옥소-옥타히드로-인돌리진-3-일)-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르로 대체하여 제조하였다.

C₃₉H₄₆N₈O₆ 계산치 722.4

실측치 [M + 1]⁺ 723.4; rt = 1.62 min. ¹H (DMSO-d₆): δ = 8.10 (m, 1H), 7.90 (m, 8H), 7.31 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.53 (s, 6H), 2.38 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 1.82 (m, 3H), 0.81 (dd, J = 8.8 Hz, J = 17.6 Hz, 6H).

실시예 AX1



[1-(2-{5-[4'-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-아세틸)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: [2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1 g, 3.2 mmol), [2-메틸-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (1.57 g, 3.2 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (183 mg, 0.15 mmol), 탄산칼륨 (878 mg, 6.5 mmol), 1,2-디메톡시에탄 (25 mL) 및 물 (2.5 mL)의 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 모든 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 (100 mL)에 녹이고, 물 (25 mL) 및 포화 염화나트륨 (25 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 (에틸 아세테이트 중 10% 메탄올) 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 [1-(2-{5-[4'-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-아세틸)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (869 mg, 1.4 mmol, 44%)를 수득하였다.

C₃₃H₄₁N₅O₆ 계산치 603.3 실측치 [M + 1]⁺ 604.3; rt = 2.01 min. ¹H (DMSO-d₆): δ = 11.82 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.84 (m, 4H), 7.72 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 0.86 (dd, J = 6.9 Hz, J = 15.9 Hz, 6H).

[1-(2-{5-[4'-(2-아미노-아세틸)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: [1-(2-{5-[4'-(2-아미노-아세틸)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 방법 804를 이용하여 {1-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 대신에 [1-(2-{5-[4'-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-아세틸)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

C₂₈H₃₃N₅O₄ 계산치 503.3 실측치 [M + 1]⁺ 504.2; rt = 1.42 min.



[3845]

- 321 -

를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피 하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-4-(메톡시-메틸-카르바모일)-부티르산 벤질 에스테르 (6.8 g, 17.8 mmol, 99%)를 수득하였다.

[3846] $C_{19}H_{28}N_2O_6$ 계산치 380.2 실측치 $[M + 1]^+$ 381.2; $rt = 2.48$ min.

[3847] 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-(메톡시-메틸-카르바모일)-부티르산 벤질 에스테르: 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (4.20 g, 19.6 mmol)를 아세토니트릴 (40 mL) 중 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-4-(메톡시-메틸-카르바모일)-부티르산 벤질 에스테르 (6.8 g, 17.8 mmol) 및 디메틸아미노 피리딘 (436 mg, 3.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 16 시간 후, 출발 물질이 남아있었고 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (4.20 g, 19.6 mmol)를 다시 첨가하였다. 6 일 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 mL)에 녹이고, 물 (2 x 100 mL) 및 포화 염화암모늄 (100 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-(메톡시-메틸-카르바모일)-부티르산 벤질 에스테르 (8.2 g, 17.0 mmol, 95%)를 수득하였다.

[3848] $C_{24}H_{36}N_2O_6$ 계산치 480.3 실측치 $[M + 1]^+$ 481.1; $rt = 2.83$ min.

[3849] 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-옥소-펜탄산 벤질 에스테르: 헥산 중 DIBAL (1.0 M, 14.7 mL, 14.7 mmol)의 용액을 -78°C에서 질소 분위기하에 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-(메톡시-메틸-카르바모일)-부티르산 벤질 에스테르의 용액 (4 g, 10.5 mmol)에 적가하였다. 2 시간 후, 혼합물을 포화 염화암모늄 (30 mL)으로 켄칭하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 실온에서 15 분 동안 정지하였다. 생성된 농후한 겔을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-옥소-펜탄산 벤질 에스테르 (3.34 g, 7.9 mmol, 75%)를 수득하였다. 이것을 즉시 후속 단계에 사용하였다.

[3850] 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(1-에톡시카르보닐-에틸아미노)-펜탄산 벤질 에스테르: 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (5 g, 23.5 mmol)를 디클로로메탄 (30 mL) 중 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-옥소-펜탄산 벤질 에스테르 (3.34 g, 7.9 mmol) 및 알라닌 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (3.62 g, 23.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 후, 포화 염화암모늄 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 수성 상을 디클로로메탄 (2 x 15 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 용리액으로서 (에틸 아세테이트 중 10% 메탄올) 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(1-에톡시카르보닐-에틸아미노)-펜탄산 벤질 에스테르 (1.7 g, 3.3 mmol, 41%)를 수득하였다.

[3851] $C_{27}H_{42}N_2O_8$ 계산치 522.3 실측치 $[M + 1]^+$ 523.3; $rt = 2.08$ min.

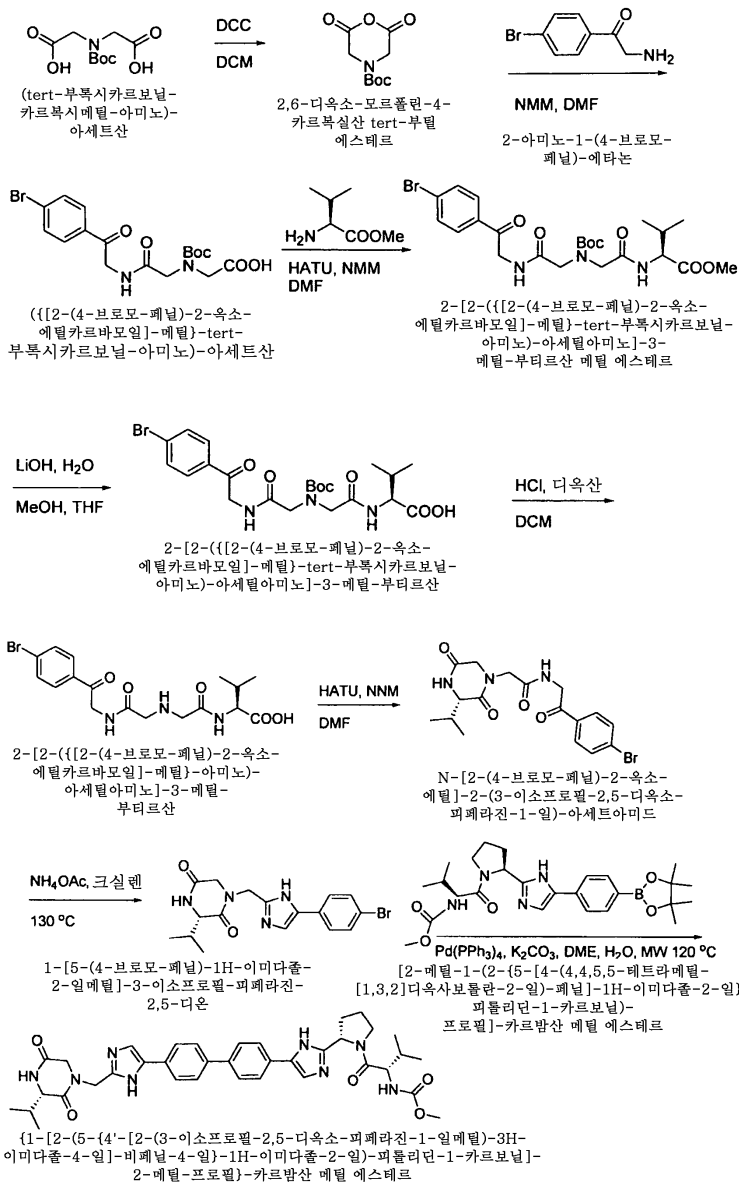
[3852] 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(1-에톡시카르보닐-에틸아미노)-펜탄산: 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(1-에톡시카르보닐-에틸아미노)-펜탄산을 방법 803을 이용하여 (3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-아세트산 벤질 에스테르 대신에 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(1-에톡시카르보닐-에틸아미노)-펜탄산 벤질 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[3853] $C_{20}H_{36}N_2O_8$ 계산치 432.3 실측치 $[M + 1]^+$ 433.1; $rt = 1.73$ min.

[3854] 2-[3,3-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-옥소-피페리딘-1-일]-프로피온산 에틸 에스테르: HATU (1.72 g, 4.5 mmol)를 디메틸포름아미드 (50 mL) 중 2,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(1-에톡시카르보닐-에틸아미노)-펜탄산 (1.31 g, 3.0 mmol) 및 4-메틸모르폴린의 용액에 첨가하였다. 30 분 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 2-[3,3-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-옥소-피페리딘-1-일]-프로피온산 에틸 에스테르 (1.11 g, 2.6 mmol, 86%)를 수득하였다.

[3855] $C_{20}H_{34}N_2O_7$ 계산치 414.2 실측치 $[M + 1]^+$ 415.2; $rt = 2.77$ min.

- [3856] 2-(3-아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-프로피온산 에틸 에스테르: 2-(3-아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-프로피온산 에틸 에스테르를 방법 804를 이용하여 {1-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일}-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 2-[3,3-비스(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-옥소-피페리딘-1-일]-프로피온산 에틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.
- [3857] $C_{10}H_{18}N_2O_3$ 계산치 214.2 실험치 $[M + 1]^+$ 215.2; $rt = 1.21 \text{ min}$.
- [3858] 다음의 (카르바메이트 형성)은 방법 806의 실시예를 구성한다.
- [3859] 2-(3-메톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-프로피온산 에틸 에스테르: 메틸 클로로포르메이트 (192 μl , 2.5 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-(3-아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-프로피온산 에틸 에스테르 (353 mg, 1.6 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (907 μl , 8.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15 분 후, 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고, 물 (10 mL) 및 수성 염화수소 (0.5 N, 10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 2-(3-메톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-프로피온산 에틸 에스테르 (332 mg, 1.2 mmol, 75%)를 수득하였다.
- [3860] $C_{12}H_{20}N_2O_5$ 계산치 272.1 실험치 $[M + 1]^+$ 273.0; $rt = 1.82 \text{ min}$.
- [3861] 2-(3-메톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-프로피온산: 2-(3-메톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-프로피온산을 방법 801에 의해 4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2,6-디카르복실산 6-에틸 에스테르 2-메틸 에스테르 대신에 2-(3-메톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-프로피온산 에틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.
- [3862] $C_{10}H_{16}N_2O_5$ 계산치 244.1 실험치 $[M + 1]^+$ 245.1; $rt = 1.53 \text{ min}$.
- [3863] (1-{1-[2-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-2-옥소-에틸카르바모일}-에틸}-2-옥소-피페리딘-3-일)-카르바산 메틸 에스테르: 디메틸포름아미드 (5 mL) 중 2-(3-메톡시카르보닐아미노-2-옥소-피페리딘-1-일)-프로피온산 (48.5 mg, 0.20 mmol), HATU (91 mg, 0.24 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (109 μl , 0.99 mmol)의 용액을 주위 온도에서 5 분 동안 교반하였다. [1-(2-{5-[4'-(2-아미노-아세틸)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (100 mg, 0.20 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 40 분 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)에 녹였다. 생성된 혼합물은 고체를 함유하였고, 용리액으로서 (에틸 아세테이트 중 10% 메탄올) 및 헥산에 이어서 DCM 중 30% 메탄올을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 (1-{1-[2-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-2-옥소-에틸카르바모일}-에틸}-2-옥소-피페리딘-3-일)-카르바산 메틸 에스테르 (149 mg, 0.20 mmol, 99%)를 수득하였다.
- [3864] $C_{38}H_{47}N_7O_8$ 계산치 729.4 실험치 $[M + 1]^+$ 730.6; $rt = 1.78 \text{ min}$.
- [3865] (1-{1-[4-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-에틸}-2-옥소-피페리딘-3-일)-카르바산 메틸 에스테르: 아세트산암모늄 (157 mg, 2.0 mmol), (1-{1-[2-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-2-옥소-에틸카르바모일}-에틸}-2-옥소-피페리딘-3-일)-카르바산 메틸 에스테르 (149 mg, 0.20 mmol) 및 크실렌 (20 mL)의 혼합물을 130°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (15 mL)에 녹이고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디메틸포름아미드 (2 mL)에 녹이고, 용리액으로서 물 중 0.1% TFA 및 아세트ونی트릴 중 0.1% TFA를 사용하여 역상 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 동결건조에 의해 제거하여 (1-{1-[4-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-에틸}-2-옥소-피페리딘-3-일)-카르바산 메틸 에스테르 (20.5 mg, 0.029 mmol, 15%)를 수득하였다.



[3870]

– 324 –

tert-부톡시카르보닐-아미노)-아세트산 (4 g, 9.3 mmol, 80%)을 수득하였다.

[3871]

$C_{17}H_{21}BrN_2O_6$ 계산치 428.0 실측치 $[M + 1]^+$ 431.1; *rt* = 2.36 min.

[3872]

2-[2-([2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-메틸)-*tert*-부톡시카르보닐-아미노)-아세틸아미노]-3-메틸-부티르산 메틸 에스테르: 4-메틸모르폴린 (4.1 mL, 37.3 mmol)을 디메틸포름아미드 (25 mL) 중 ([2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-메틸)-*tert*-부톡시카르보닐-아미노)-아세트산 (4 g, 9.3 mmol) 및 HATU (4.61 g, 12.1 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 5 분 후, *d*-발린 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (1.56 g, 9.3 mmol)를 용액에 첨가하였다. 1 시간 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL)에 녹이고, 물 (100 mL), 수성 염화수소 (0.5 N, 2 x 100 mL), 포화 중탄산나트륨 (100 mL) 및 포화 염화나트륨 (100 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 (에틸 아세테이트 중 10% 메탄올) 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 2-[2-([2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-메틸)-*tert*-부톡시카르보닐-아미노)-아세틸아미노]-3-메틸-부티르산 메틸 에스테르 (4.37 g, 8.1 mmol, 87%)를 수득하였다.

[3873]

$C_{23}H_{32}BrN_3O_7$ 계산치 541.1 실측치 $[M + 1]^+$ 431.1; *rt* = 2.65 min.

[3874]

2-[2-([2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-메틸)-*tert*-부톡시카르보닐-아미노)-아세틸아미노]-3-메틸-부티르산: 2-[2-([2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-메틸)-*tert*-부톡시카르보닐-아미노)-아세틸아미노]-3-메틸-부티르산을 방법 801을 이용하여 4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2,6-디카복실산 6-에틸 에스테르 2-메틸 에스테르 대신에 2-[2-([2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-메틸)-*tert*-부톡시카르보닐-아미노)-아세틸아미노]-3-메틸-부티르산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[3875]

$C_{22}H_{30}BrN_3O_7$ 계산치 527.1 실측치 $[M + 1]^+$ 528.1; *rt* = 2.39 min.

[3876]

2-[2-([2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-메틸)-아미노)-아세틸아미노]-3-메틸-부티르산: 2-[2-([2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-메틸)-아미노)-아세틸아미노]-3-메틸-부티르산을 방법 804를 이용하여 1-[5-(4'-[2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일메틸]-2-옥소-피페리딘-3-일]-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 2-[2-([2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-메틸)-*tert*-부톡시카르보닐-아미노)-아세틸아미노]-3-메틸-부티르산을 사용하여 제조하였다.

[3877]

$C_{17}H_{22}BrN_3O_5$ 계산치 427.1 실측치 $[M + 1]^+$ 428.0; *rt* = 2.39 min.

[3878]

N-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-2-(3-이소프로필-2,5-디옥소-피페라진-1-일)-아세트아미드: HATU (3.70 g, 9.7 mmol)를 DMF (100 mL) 중 2-[2-([2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-메틸)-아미노)-아세틸아미노]-3-메틸-부티르산 (2.78 g, 6.5 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (3.57 mL, 32.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30 분 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (150 mL)에 녹이고, 물 (50 mL), 수성 염화수소 (0.5 N, 2 x 50 mL), 포화 중탄산나트륨 (50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 (에틸 아세테이트 중 10% 메탄올) 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 N-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-2-(3-이소프로필-2,5-디옥소-피페라진-1-일)-아세트아미드 (1.56 g, 3.8 mmol, 60%)를 수득하였다.

[3879]

$C_{17}H_{20}BrN_3O_4$ 계산치 409.1 실측치 $[M + 1]^+$ 410.1; *rt* = 2.00 min.

[3880]

{1-[2-(5-{4'-[2-(3-이소프로필-2,5-디옥소-피페라진-1-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(5-{4'-[2-(3-이소프로필-2,5-디옥소-피페라진-1-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르를 방법 802로부터의 이미다졸 고리화를 이용하여 6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-옥소-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 대신에 N-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-2-(3-이소프로필-2,5-디옥소-피페라진-1-일)-아세트아미드를 사용하고 커플링 반응에서 [2-메틸-1-(2-[5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

$C_{37}H_{44}N_8O_5$ 계산치 680.3 실측치 $[M + 1]^+$ 681.4; $rt = 1.57$ min. ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 8.39$ (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.88 (m, 5H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.26 – 4.02 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 8.40 (m, 8H):

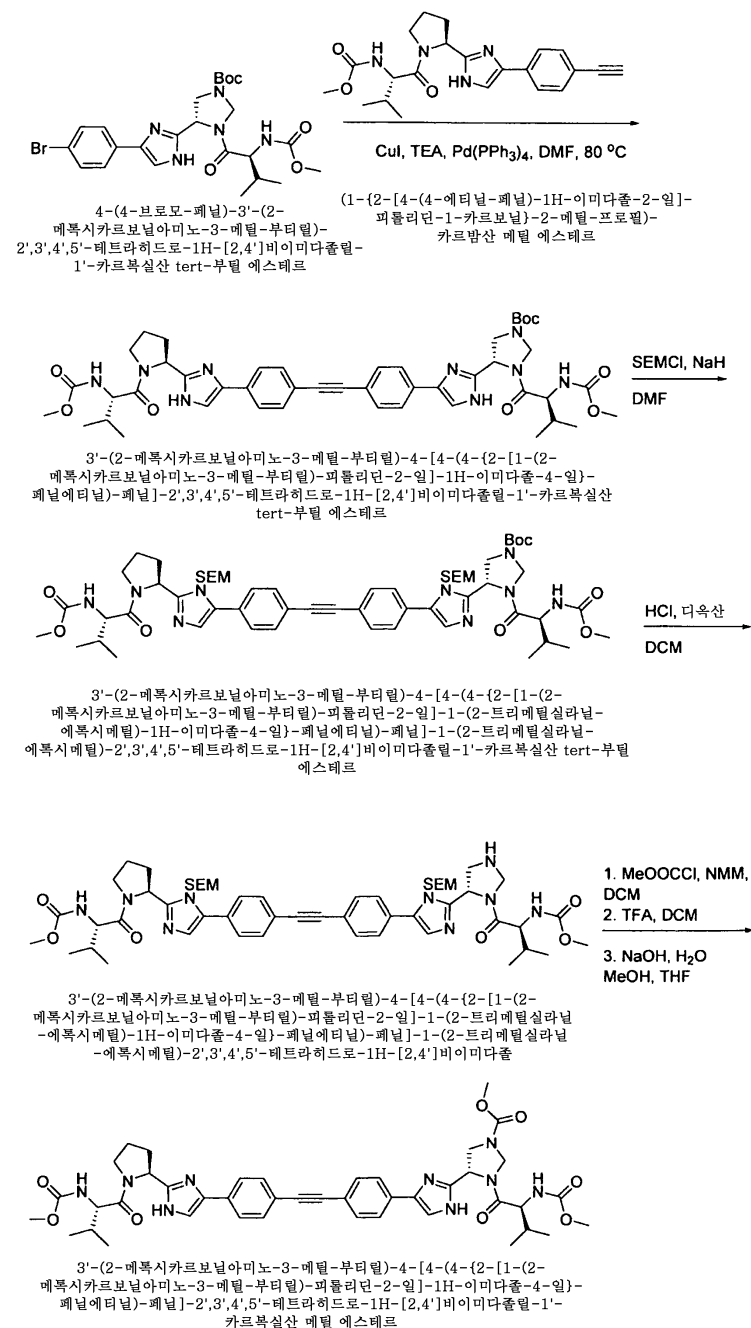
[3881]

[3882]

다음의 3 단계 (소노가시라 커플링, SEM 보호, Boc 탈보호)는 방법 807의 실시예를 구성한다.

[3883]

실시예 BA



[3884]

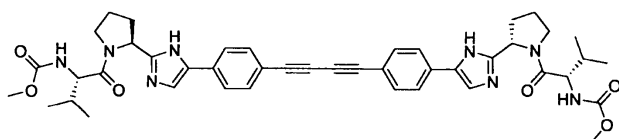
[3885]

[3886]

3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에틸닐)-페닐]-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 4-(4-브로모-페닐)-3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (686 mg, 1.74 mmol), (1-{2-[4-(4-에틸닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르 (800 mg, 1.45 mmol), 요오드 화구리(I) (28 mg, 0.14 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (167 mg, 0.14 mmol), 트리에틸아민 (2.0 mL, 14.5 mmol) 및 탈기된 디메틸포름아미드 (10 mL)의 혼합물을 80°C에서 1 시간 동안 교반하였다. (1-

{2-[4-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필-카르바산 메틸 에스테르 (200 mg, 0.57 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (50 mL)에 녹이고, 물 (10 mL), 포화 염화암모늄 (2 x 10 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 (에틸 아세테이트 중 10% 메탄올) 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (439 mg, 0.50 mmol, 35%)를 수득하였다.

$C_{46}H_{57}N_9O_8$ 계산치 863.4 실험치 $[M + 1]^+$ 864.5; $rt = 1.91$ min. ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 8.07$ (m, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.68 (m, H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.34 (m, 2H), 0.81 (m, 12H).



{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-부타-1,3-다이닐]-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-부타-1,3-다이닐]-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-부타-1,3-다이닐]-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르를 또한 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 이 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 디메틸포름아미드 (2 mL)에 녹이고, 용리액으로서 물 중 0.1% TFA 및 아세트ونی트릴 중 0.1% TFA를 사용하여 역상 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 동결건조에 의해 제거하여 {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-부타-1,3-다이닐]-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (83.2 mg, 0.10 mmol)를 수득하였다.

$C_{44}H_{50}N_8O_6$ 계산치 786.4

실험치 $[M + 1]^+$ 787.6; $rt = 2.59$ min

^1H (DMSO- d_6): $\delta = 8.06$ (s, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.72 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.51 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.99 (m, 6H), 0.84 (m, 1H), 0.78 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 17.6$ Hz, 12H).

3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 수소화나트륨 (광유 중 60%, 27 mg, 0.55 mmol)을 디메틸포름아미드 (8 mL) 중 3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (248 mg, 0.23 mmol)의 용액에 질소의 분위기 하에 0°C에서 첨가하였다. 15 분 후, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (107.5 μ l, 0.48 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 2 시간 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (50 mL)에 녹이고, 물 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 (에틸 아세테이트 중 10% 메탄올) 및 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (410 mg, 0.36 mmol)를

수득하였다.

[3892]

$C_{58}H_{85}N_9O_{10}Si_2$ 계산치 1123.6 실측치 $[M + 1]^+$ 1124.7; $rt = 3.10$ min.

[3893]

3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸: 3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸을 방법 804를 이용하여 {1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일메틸]-2-옥소-오피페리딘-3-일}-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[3894]

$C_{53}H_{77}N_9O_8Si_2$ 계산치 1023.5 실측치 $[M + 1]^+$ 1024.7; $rt = 2.81$ min.

[3895]

다음의 단계는 방법 808의 실시예를 구성한다.

[3896]

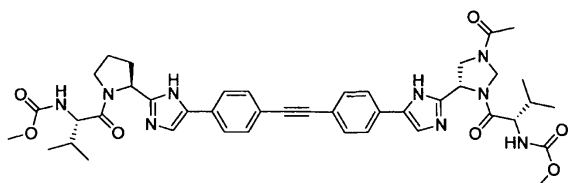
3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸-1'-카르복실산 메틸 에스테르: 메틸 클로로포르메이트 (15 μ L, 0.19 mmol)를 디클로로메탄 (3 mL) 중 3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸 (97 mg, 0.09 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (40 μ L, 0.36 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30 분 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 톨루엔과 공비혼합하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹이고, 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 첨가하였다. 16 시간 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 테트라히드로푸란 (4 mL) 및 메탄올 (2 mL)에 녹였다. 수산화나트륨의 수용액 (2 N, 1 mL)을 첨가하였다. 30 분 후, 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 침전물을 여과로 분리시켰다. 고체를 디메틸포름아미드 (2 mL)에 녹이고, 용리액으로서 물 중 0.1% TFA 및 아세트ونی트릴 중 0.1% TFA를 사용하여 역상 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 동결건조에 의해 제거하여 3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸-1'-카르복실산 메틸 에스테르 (14.1 mg, 0.017 mmol, 10%)를 수득하였다.

$C_{43}H_{51}N_9O_8$ 계산치 821.4 실측치 $[M + 1]^+$ 822.8; $rt = 1.72$ min. ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 8.07$ (m, 1H), 7.77 (m, 7H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 5H), 1.90 (m, 2H), 0.805 (m, 18H).

[3897]

[3898]

실시예 BB



(1-{2-[5-(4-{4-[1'-아세틸-3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2',3',4',5'-테트라히드로-3H,1'H-[2,4']비이미다졸-4-일]-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르

[3899]

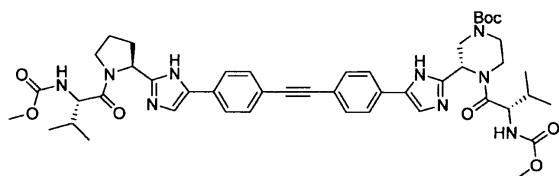
[3900]

(1-{2-[5-(4-{4-[1'-아세틸-3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2',3',4',5'-테트라히드로-3H,1'H-[2,4']비이미다졸-4-일]-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 실시예 BA 중 방법 808에 따라 합성의 제1 단계 중 메틸 클로로포르메이트 대신에 아세트산

무수물을 사용하여 제조하였다.

$C_{43}H_{51}N_9O_7$ 계산치 805.4 실측치 $[M + 1]^+$ 806.5; $rt = 1.65$ min; ^1H (DMSO-
d6): $\delta = 8.06$ (m, 1 H), 7.76 (m, 6H), 7.68 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 9.2$ Hz,
1H), 5.47 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.27 (m, 1 H), 5.18 (m, 1 H), 5.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.17 (m, 1
H), 4.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 3.37 (m, 1H),
2.34 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.99 (m, 12H), 0.81 (m, 18H).

실시예 BC



4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-
메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-
페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피페라진-1-카르복실산 *tert*-
부틸 에스테르

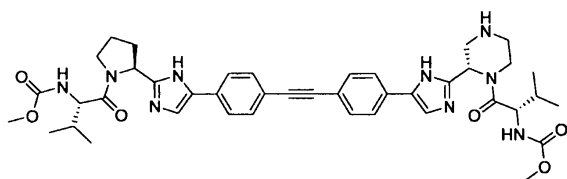
4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-
피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸
에스테르를 방법 807의 단계 1에 따라 실시예 BA의 제1 단계에서 4-(4-브로모-페닐)-3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-
부티릴)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 (1-{2-
[4-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피페라진-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르를 사용하
여 제조하였다.

$C_{47}H_{59}N_9O_8$ 계산치 877.5 실측치 $[M + 1]^+$ 878.5; $rt = 1.65$

min

^1H (DMSO-d6): $\delta = 8.08$ (m, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 9.2$
Hz, 2H), 5.54 (m, 1H), 5.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.81 (m,
4H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.28 (3,
3H), 1.17 (br s, 3H), 0.80 (m, 12 H).

실시예 BD



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-2-일]-
3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-
카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-
페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르를 방법 807에 따라 4-
(4-브로모-페닐)-3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴
-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 (1-{2-[4-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피페라진-1-카르보
닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다. 방법 808에 따르면서 3'-(2-메톡시카르보
닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1-(2-트리메
틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-2',3',4',5'-테
트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸 대신에 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라
진-2-일]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시
메틸)-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르를 사용하고 메틸 클로
로포르메이트는 제외하였다.

$C_{42}H_{51}N_9O_6$ 계산치 777.4 실측치 $[M + 1]^+$ 778.4; $rt = 1.58$

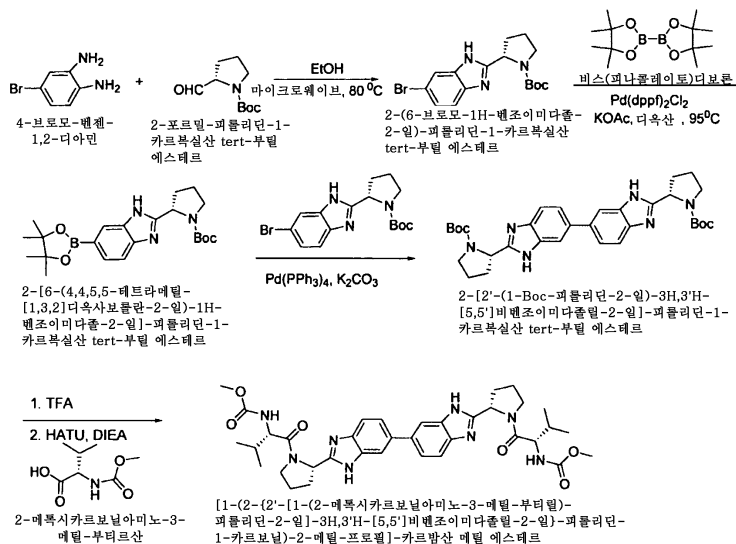
min.

^1H (DMSO- d_6): $\delta = 9.30$ (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.96 (1H), 5.07 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.27 (m, 2.12 (m, 1H), 1.96 (m, 4H), 0.95 (m, 1H), 0.81 (m, 12H).

[3909]

[3910]

실시예 BE



[3911]

[3912]

2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 에탄올 (5 mL) 중 4-브로모-벤젠-1,2-디아민 (2.4 g) 및 2-포르밀-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.55 g)의 혼합물을 마이크로웨이브로 $80^\circ C$ 에서 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.6 g, 수율 55%)를 수득하였다.

[3913]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{16}H_{20}BrN_3O_2$: 366.25; 실측치: 365.8 ($M+H^+$).

[3914]

2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 디옥산 15 mL 중 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (890 mg, 2.43 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (1.36 g, 5.35 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (99 mg, 0.12 mmol) 및 아세트산칼륨 (620 mg, 6.32 mmol)의 혼합물을 $95^\circ C$ 로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (588 mg, 수율 59%)를 수득하였다.

[3915]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{32}H_{20}BN_3O_4$: 413.32; 실측치: 414.0 ($M+H^+$).

[3916]

2-[2'-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H,3'H-[5,5']비벤조이미다졸릴-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 1,2-디메톡시에탄 2 mL 및 물 1 mL 중 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (64 mg, 0.174 mmol), 2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (72 mg, 0.174 mmol), 테트라키스(트리페닐포스포)팔라듐 (30 mg, 0.026 mmol) 및 탄산칼륨 (48 mg, 0.35 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브로 $110^\circ C$ 로 15 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→10% 메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여 2-[2'-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H,3'H-[5,5']비벤조이미다졸릴-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산

tert-부틸 에스테르 (15 mg, 수율 15%)를 수득하였다.

[3917]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₂H₄₀N₆O₄: 572.70; 실측치: 573.1 (M+H⁺).

[3918]

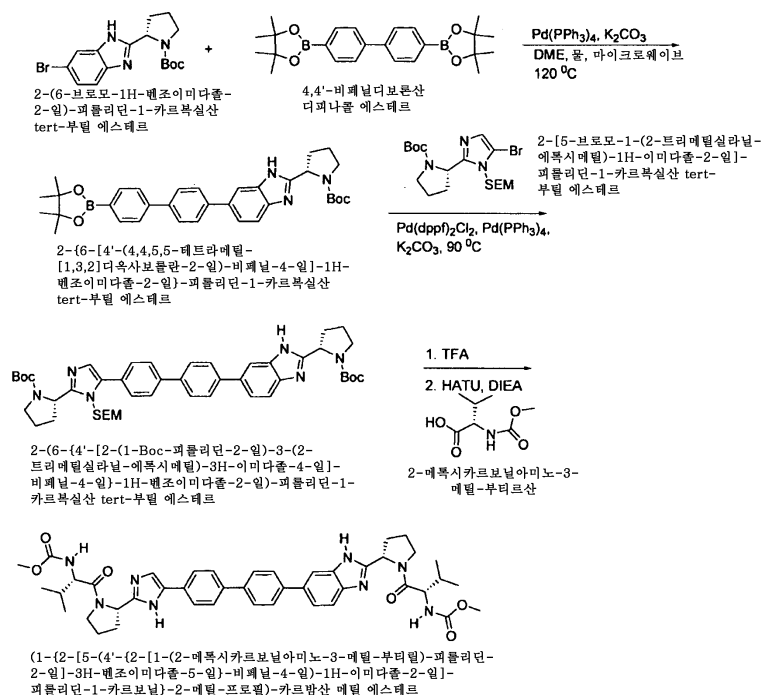
[1-(2-{2'-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H,3'H-[5,5']}비벤조이미다졸릴-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 (2-[2'-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H,3'H-[5,5']}비벤조이미다졸릴-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (15 mg, 0.0262 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (10 mg, 0.058 mmol), 디이소프로필에틸아민 (27 μ l)에 이어서 HATU (20 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 60 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 [1-(2-{2'-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H,3'H-[5,5']}비벤조이미다졸릴-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (8.1 mg)으로서 수득하였다.

[3919]

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ : 8.02 (s, 2H), 7.88 (m, 4H), 5.38 (m, 2H), 4.27(d, 2H), 4.12(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₆H₄₆N₈O₆: 686.80; 실측치: 687.3 (M+H⁺).

[3920]

실시예 BF



[3921]

[3922]

2-{6-[4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 1,2-디메톡시에탄 10 mL 및 물 5 mL 중 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (230 mg, 0.628 mmol), 4,4'-비페닐디보론산 디피나콜 에스테르 (1.28 g, 3.14 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (73 mg, 0.063 mmol) 및 탄산칼륨 (521 mg, 3.77 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브로 120°C로 40 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-{6-[4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (15 mg, 수율 15%)를 수득하였다.

[3923]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₄H₄₀BN₃O₄: 65.51; 실측치: 566.1 (M+H⁺).

[3924]

2-(6-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 1,2-디메톡시에탄 3 mL 및 물 1 mL 중 2-{6-[4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (147 mg, 0.26 mmol), 2-[5-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (116 mg, 0.26 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (30 mg, 0.026 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0.026 mmol) 및 탄산칼륨 (72 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 90°C로 2.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TF A)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜, 2-(6-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (52 mg, 수율 25%)를 수득하였다.

[3925]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₆₀N₆O₅Si: 805.09; 실측치: 805.1 (M+H⁺).

[3926]

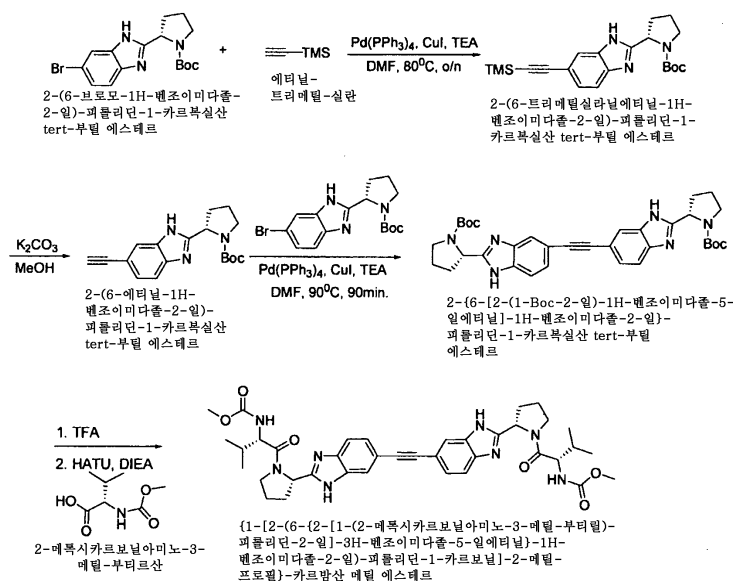
(1-{2-[5-(4'-[2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 2-(6-{4'-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (52 mg, 0.056 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (20 mg), 디이소프로필에틸아민 (59 μL)에 이어서 HATU (43 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[5-(4'-[2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (4.8 mg)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.0 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 11H), 5.38 (t, 1H), 5.24 (t, 1H), 4.27(dd, 2H), 4.16(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₂N₈O₆: 788.93; 실측치: 789.3 (M+H⁺).

[3927]

[3928]

실시예 BG



[3929]

[3930]

2-(6-트리메틸실라닐에티닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DMF 5 mL 중 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (309 mg, 0.84 mmol), 에티닐-트리메틸-실란 (1.2 mL, 8.4 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (97 mg, 0.08 mmol), 요오드화구리(I)

(32 mg, 0.16 mmol) 및 트리에틸아민 (0.7 mL, 5.04 mmol)의 혼합물을 80℃로 8 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(6-트리메틸실라닐에틸닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (200 mg, 수율 62%)를 수득하였다.

[3931] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₁H₂₉N₃O₂Si: 383.56; 실측치: 384.1 (M+H⁺).

[3932] 2-(6-에틸닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 탄산칼륨 (144 mg)을 메탄올 6 ml 중 2-(6-트리메틸실라닐에틸닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (200 mg, 0.52 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(6-에틸닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (121 mg, 수율 75%)를 수득하였다.

[3933] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₈H₂₁N₃O₂: 311.38; 실측치: 311.8 (M+H⁺).

[3934] 2-{6-[2-(1-Boc-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일에틸닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DMF 2 ml 중 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (91 mg, 0.24 mmol), 2-(6-에틸닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (77 mg, 0.24 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (14 mg), 요오드화구리(I) (5 mg) 및 트리에틸아민 (138 μl)의 혼합물을 90℃로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→10% IPA/ DCM: 아세톤(3:2) 혼합물)로 정제하여 2-{6-[2-(1-Boc-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일에틸닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (5.4 mg)를 수득하였다.

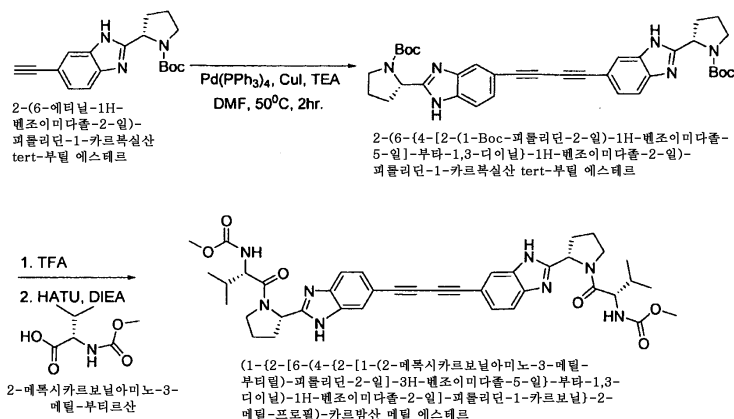
[3935] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₄H₄₀N₆O₄: 596.72; 실측치: 597.0 (M+H⁺).

[3936] {1-[2-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일에틸닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 2-{6-[2-(1-Boc-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일에틸닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (5.4 mg, 0.0065 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2.6 mg), 디이소프로필에틸아민 (9 μl)에 이어서 HATU (5.5 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 {1-[2-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일에틸닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (0.9 mg)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 7.82 (s, 2H), 7.68-7.60 (m, 4H), 5.32 (m, 2H), 4.27(dd, 2H), 4.11(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.40-2.12 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₈H₄₆N₈O₆: 710.82; 실측치: 711.2 (M+H⁺).

[3937]

[3938] 실시예 BH



[3939]

[3940]

2-(6-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-부타-1,3-다이닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DMF 1.5 ml 중 2-(6-에틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (88 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (16 mg), 요오드화구리(I) (3 mg) 및 트리에틸아민 (120 μ l)의 혼합물을 50°C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5 $\rightarrow$ 100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)로 정제하여 2-(6-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-부타-1,3-다이닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (12 mg)를 수득하였다.

[3941]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_4$: 620.74; 실측치: 621.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

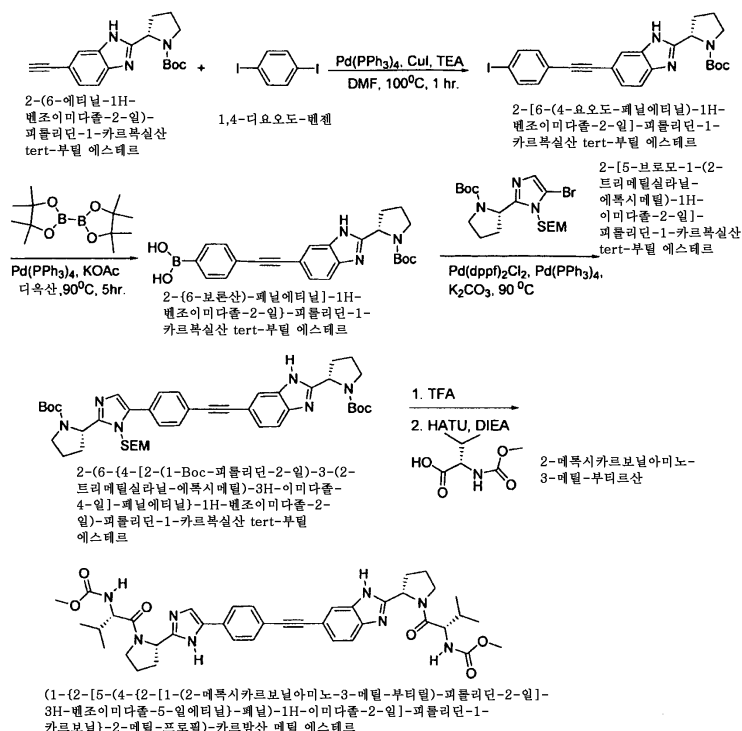
[3942]

(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-부타-1,3-다이닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산} tert-부틸 에스테르 (12 mg)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (5.5 mg), 디이소프로필에틸아민 (13 μ l)에 이어서 HATU (12 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5 $\rightarrow$ 100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-부타-1,3-다이닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실}-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (4 mg)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ : 7.82 (s, 2H), 7.72-7.62 (m, 4H), 5.32 (m, 2H), 4.27(d, 2H), 4.11(m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.38-2.12 (m, 6H), 2.06 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H); LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_6$: 734.84; 실측치: 735.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[3943]

[3944] 실시예 BI



[3945]

[3946]

2-[6-(4-요오도-페닐에티닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DMF 2 ml 중 2-(6-에티닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.321 mmol), 1,4-디요오도-벤젠 (529 mg, 1.61 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (37 mg, 0.03 mmol), 요오드화구리(I) (12 mg, 0.06 mmol) 및 트리에틸아민 (0.135 mL, 0.96 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브로 100°C로 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[6-(4-요오도-페닐에티닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (123 mg, 수율 75%)를 수득하였다.

[3947]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₄H₂₄IN₃O₂: 513.37; 실측치: 531.8 (M+H⁺).

[3948]

2-{6-[4-보론산-페닐에티닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 1,4-디옥산 3 ml 중 2-[6-(4-요오도-페닐에티닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (123 mg, 0.24 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (122 mg, 0.48 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (52 mg, 0.02 mmol) 및 아세트산칼륨 (52 mg, 0.53 mmol)의 혼합물을 90°C로 5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)에 이어서 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하여 2-{6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐에티닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (15 mg)의 상응하는 보론산을 수득하였다.

[3949]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₄H₂₆BN₃O₄: 431.29; 실측치: 431.9 (M+H⁺).

[3950]

2-(6-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-페닐에티닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DME 1 ml 및 물 0.3 mL 중 2-{6-[4-보론산-페닐에티닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (11 mg, 0.025), 2-[5-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (34 mg, 0.076 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (1.5 mg), Pd(dppf)Cl₂ (1 mg) 및 탄산칼륨 (3.5 mg)의 혼합물을 90°C로 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 수용

액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)로 정제하여 2-(6-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-페닐에틸닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (4 mg, 수율 21%)를 수득하였다.

[3951]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$; 753.02; 실측치: 751.4 ($\text{M}-\text{H}^+$).

[3952]

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일에틸닐}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 2-(6-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-페닐에틸닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (4 mg)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL)중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2 mg), 디이소프로필에틸아민 (6 μL)에 이어서 HATU (4 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일에틸닐}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르를 비스-TFA 염 (2.8 mg)으로서 수득하였다.

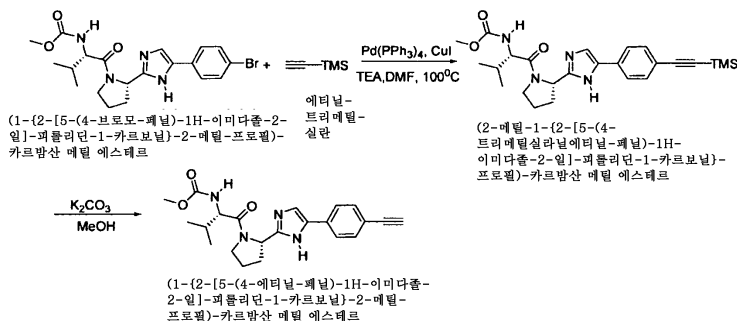
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz,

($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ : 7.86 (s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.78-7.60 (m, 5H), 5.32 (m, 2H), 4.27(dd, 2H), 4.11(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.40-2.12 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H); LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_6$; 736.86; 실측치: 737.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[3953]

[3954]

실시예 BJ



[3955]

[3956]

(2-메틸-1-{2-[5-(4-트리메틸실라닐에틸닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르: DMF 5 mL 중 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르 (364 mg, 0.81 mmol), 에틸닐-트리메틸-실란 (0.68 mL, 4.9 mmol), 요오드화구리 (I) (154 mg, 0.81 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (94 mg, 0.08 mmol) 및 트리에틸아민 (0.67 mL, 4.9 mmol)의 혼합물을 70°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 염화리튬 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)에 이어서 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)로 정제하여 (2-메틸-1-{2-[5-(4-트리메틸실라닐에틸닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르 (324 mg)를 수득하였다.

[3957]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BN}_4\text{O}_3\text{Si}$; 466.65; 실측치: 467.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

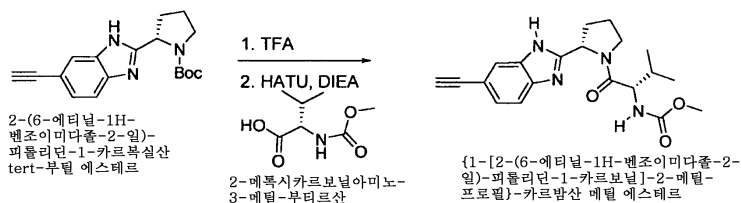
[3958]

(1-{2-[5-(4-에틸닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르: 탄산칼륨 (192 mg)을 MeOH 7 mL 중 (2-메틸-1-{2-[5-(4-트리메틸실라닐에틸닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르 (324 mg)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥

산)로 정제하여 (1-{2-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르 (234 mg)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 7.84 (s, 1H), 7.84(d, 2H), 6.98 (d, 2H), 5.22 (t, 1H), 4.21(d, 1H), 4.11(m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.31-2.02 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 6 H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₂H₂₆N₄O₃: 394.47; 실측치: 395.1 (M+H⁺).

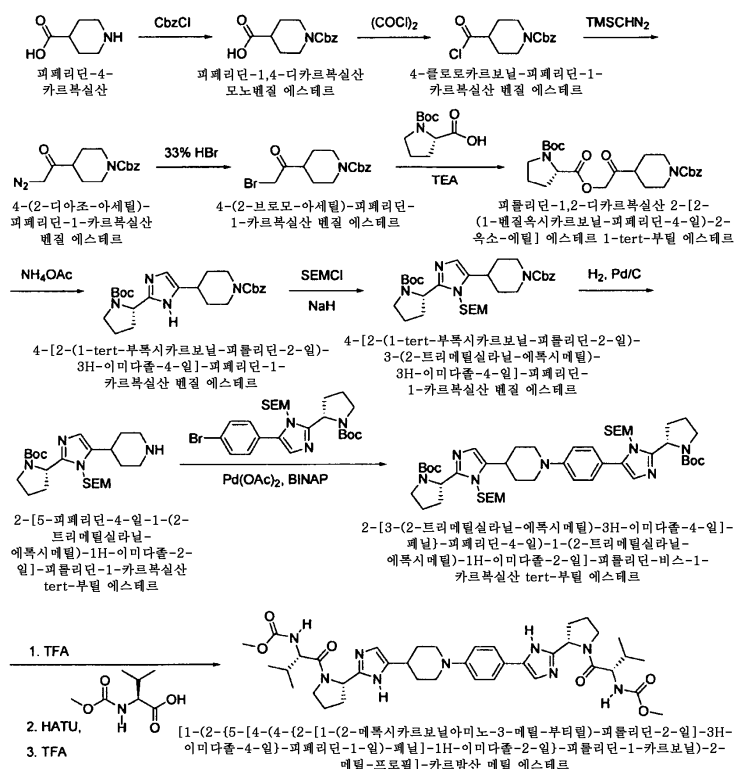
실시예 BK



{1-[2-(6-에티닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르밤산 메틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 2-(6-에티닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (20 mg)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (12 mg), 디이소프로필에틸아민 (67 μl)에 이어서 HATU (24 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 {1-[2-(6-에티닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르밤산 메틸 에스테르를 모노 TFA 염 (23 mg)으로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 7.82 (s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.62 (d, 1H), 5.32 (t, 1H), 4.24(d, 1H), 4.11(m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.04(m, 1H), 0.95-0.85 (m, 6 H); LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₂H₂₆N₄O₃: 368.43; 실측치: 369.0 (M+H⁺).

[3964] 실시예 BL



[3965]

[3966]

피페리딘-1,4-디카르복실산 모노벤질 에스테르: H₂O (50 mL) 중 피페리딘-4-카르복실산 (64.8 g, 0.5 mol)을 NaOH (44.0 g, 1.1 mol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, CbzCl (93.8 g, 0.55 mol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반하고, 혼합물을 Et₂O (3 x 150 mL)로 추출하였다. 6N HCl (140 mL)을 사용하여 수성 상을 산성화시키고, EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 피페리딘-1,4-디카르복실산 모노벤질 에스테르 (120 g)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[3967]

MS (ESI) *m/z* 262 [M - H]⁺.

[3968]

4-클로로카르보닐-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르: 디클로로메탄 (300 mL) 중 피페리딘-1,4-디카르복실산 모노벤질 에스테르 (40.2 g, 0.15 mol)를 옥살릴 클로라이드 (100 g, 0.79 mol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반하고, 혼합물을 농축시켜 조 4-클로로카르보닐-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (43 g)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[3969]

4-(2-디아조-아세틸)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르: 디클로로메탄 (300 mL) 중 4-클로로카르보닐-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (43 g, 0.15 mol)를 (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중 2.0 M, 150 mL, 0.31 mol)으로 15 분에 걸쳐 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하고, 혼합물을 농축시켜 조 4-(2-디아조-아세틸)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (44 g)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[3970]

4-(2-브로모-아세틸)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르: EtOAc (300 mL) 중 4-(2-디아조-아세틸)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (44 g, 0.15 mol)를 0°C로 냉각시켰다. 용액을 15 분에 걸쳐 33% HBr/HOAc (75 mL, 0.42 mol)로 처리하고, 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH가 중성 또는 약염기성이 될 때까지 포화 NaHCO₃ 용액 (300 mL)으로 천천히 처리하고, 여과하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 330 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산 구배)으로 처리하여 4-(2-브로모-아세틸)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (38.1 g, 81%)를 수득하였다.

[3971]

MS (ESI) *m/z* 341 [M + H]⁺.

[3972] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(1-벤질옥시카르보닐-피페리딘-4-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르: MeCN (250 mL) 중 (S)-프롤린 (13 g, 61 mmol)을 트리에틸아민 (8.5 mL, 61 mmol)으로 처리하였다. MeCN (50 mL) 중 4-(2-브로모-아세틸)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (19 g, 56 mmol)를 15 분에 걸쳐 적가하고, 반응물을 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 (100 mL) 중에 현탁시키고, H₂O (50 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 330 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산 구배)으로 처리하여 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(1-벤질옥시카르보닐-피페리딘-4-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (20 g, 75%)를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 497 [M + Na]⁺.

[3973]

[3974] 4-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르: 크실렌 (100 mL) 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(1-벤질옥시카르보닐-피페리딘-4-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (20 g, 42 mmol)를 아세트산암모늄 (16 g, 210 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 130℃에서 밀봉된 튜브에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 (100 mL) 중에 현탁시키고, 포화 NaHCO₃ (50 mL)으로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 330 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산에 이어서 0→20% MeOH-EtOAc 구배)으로 처리하여 4-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (6.8 g, 36%)를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 455 [M + H]⁺.

[3975]

[3976] 4-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르: DMF (115 mL) 중 4-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (6.8 g, 14.9 mmol)를 NaH (광유 중 60% 분산액, 655 mg, 16.4 mmol)로 한 번에 처리하였다. 5 분 후, 혼합물을 SEMCI (2.75 mL, 15.7 mmol)로 0.1 mL씩 10 분에 걸쳐 처리하였다. 반응물을 3 시간 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl 용액 (50 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 H₂O (3 x 50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 120 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산에 이어서 0→20% MeOH-EtOAc 구배)으로 처리하여 4-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (2.8 g, 32%)를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 585 [M + H]⁺.

[3977]

[3978] 2-[5-피페리딘-4-일-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: EtOH (60 mL) 중 4-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (2.8 g, 6.1 mmol)를 20% PdOH/C (600 mg)로 처리하고, H₂의 분위기 하에 두었다. 반응물을 18 시간 동안 교반하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하여 조 2-[5-피페리딘-4-일-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (2.0 g)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

MS (ESI) *m/z* 451 [M + H]⁺.

[3979]

[3980] 2-[3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-비스-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 톨루엔 (3.5 mL) 중 2-[5-피페리딘-4-일-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-비스-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (170 mg, 0.37 mmol) 및 4-브로모페닐-1-SEM-이미다졸-2-일-피롤리딘-1-Boc (164 mg, 0.31 mmol, WO 2008/021927에 따라 제조됨)를 Pd(OAc)₂ (1.4 mg, 0.0064 mmol, 톨루엔 중 10% 용액을 포함), BINAP (19 mg, 0.031 mmol) 및 NaOtBu (42 mg, 0.44 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 110℃에서 36 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (20 mL), H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 40 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산에 이어서 0→20% MeOH-EtOAc 구배)으로 처리하여 2-[3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-비스-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (35 mg, 13%)

를 수득하였다.

MS (ESI) m/z 892 [M + H]⁺.

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-피페리딘-1-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 2-[3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-페닐]-피페리딘-4-일]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-비스-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (35 mg, 0.04 mmol)를 트리플루오로아세트산 (0.2 mL)으로 처리하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 DMF (1.0 mL)에 현탁시키고, (*S*)-Moc-Val-OH (15 mg, 0.086 mmol), HATU (32 mg, 0.085 mmol) 및 *N*-메틸 모르폴린 (0.034 mL, 0.31 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 10 mL), H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 트리플루오로아세트산 (1.0 mL) 중에 현탁시키고, 스크류 마개 바이알 중에서 40℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-피페리딘-1-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (9.5 mg, 33%)를 백색 고체 (TFA 염)로서 수득하였다.

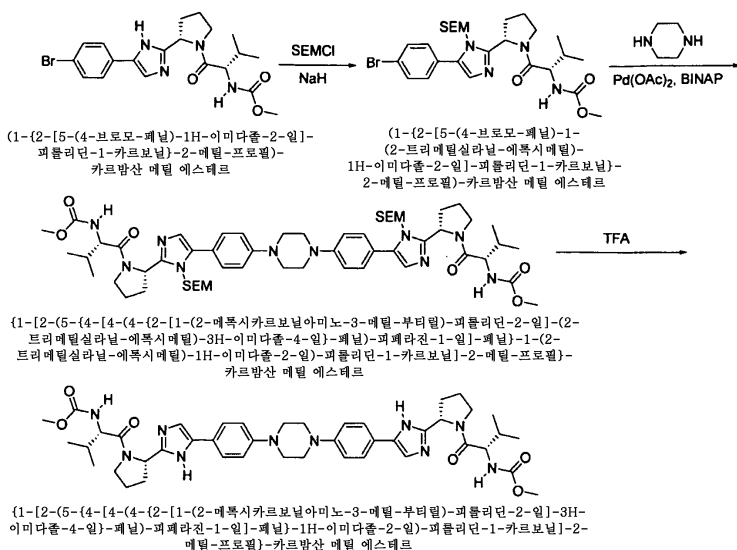
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.64 (s, 1H),

7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.18 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.08

(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.65, (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.96 (m, 3H), 2.51 (m, 2H),

2.20 (m, 2H), 2.13 (m, 7H), 1.82 (m, 2H), 0.91 (m, 12H); MS (ESI) m/z 746 [M + H]⁺.

실시예 BM



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-피페리딘-1-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: DMF (60 mL) 중 (1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-피페리딘-1-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (2.6 g, 5.8 mmol)를 NaH (광유 중 60% 분산액, 256 mg, 6.4 mmol)로 한 번에 처리하였다. 5 분 후, 혼합물을 SEMCl (1.08 mL, 6.1 mmol)로 0.1 mL씩 10 분에 걸쳐 처리하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl 용액 (50 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 H₂O (3 x 50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 120 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc=헥산 구배)으로 처리하여 (1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-피페리딘-1-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (2.4 g, 71%)를 수득하였다.

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-피페리딘-1-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 톨루엔 (3.5 mL) 중 (1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-피페리딘-1-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (2.4 g, 71%)를 수득하였다.

(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (222 mg, 0.38 mmol) 및 피페라진 (17 mg, 0.19 mmol)을 Pd(OAc)₂ (2.1 mg, 0.0096 mmol, 톨루엔 중 10% 용액을 포함), BINAP (12 mg, 0.019 mmol) 및 NaOtBu (64 mg, 0.67 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 120℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (20 mL), H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-피페라진-1-일]-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (8 mg, 4%)를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 1105 [M + Na]⁺.

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-피페라진-1-일]-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (1.0 mL) 중 {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-피페라진-1-일]-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (8 mg, 0.007 mmol)를 스크류 마개 바이알 중에서 40℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-피페라진-1-일]-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (1.9 mg, 32%)를 백색 고체 (TFA 염)로서 수득하였다.

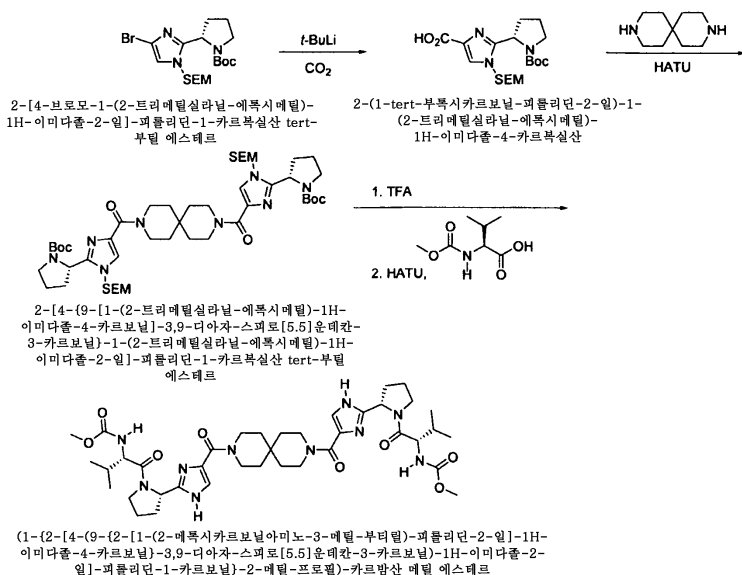
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.66 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.7

Hz, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 5.21 (app t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (m,

2H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.31 (m, 5H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 0.91 (m, 12H); MS

(ESI) *m/z* 824 [M + H]⁺.

실시예 BN



2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산: THF (10 mL) 중 2-[4-(2-브로모-1-(2-(트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 2.2 mmol)를 -78℃로 냉각시키고, *t*-BuLi (펜탄 중 1.7 M, 2.7 mL, 4.6 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 고체 CO₂ (500 mg)로 처리하였다. 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 혼합물을 농축시켰다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 120 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산에 이어서 0→20% MeOH-EtOAc 구배)으로 처리하여 2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡

시메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 (200 mg, 22%)을 수득하였다.

MS (ESI) m/z 412 [M + H]⁺.

2-[4-{9-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카르보닐]-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-카르보닐}-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DMF (1.0 mL) 중 2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 (141 mg, 0.34 mmol)을 스피로-디아민 (38 mg, 0.16 mmol), HATU (136 mg, 0.36 mmol) 및 *N*-메틸 모르폴린 (0.90 mL, 0.82 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 10 mL), H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시켜 조 2-[4-{9-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카르보닐]-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-카르보닐}-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

MS (ESI) m/z 941 [M + H]⁺.

1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-카르보닐]-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-카르보닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (3.0 mL) 중 2-[4-{9-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카르보닐]-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-카르보닐}-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (153 mg, 0.17 mmol)를 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DMF (1.7 mL) 중에 현탁시키고, (S)-Moc-Val-OH (64 mg, 0.37 mmol), HATU (140 mg, 0.38 mmol) 및 *N*-메틸 모르폴린 (185 mL, 1.66 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 10 mL), H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-카르보닐]-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-카르보닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (3.0 mg, 2%)를 백색 고체 (TFA 염)로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.77 (s, 2H), 5.18 (app t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.31 (m, 5H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 0.91 (m, 12H); **MS (ESI) m/z 796 [M + H]⁺.**



[4002] MS (ESI) m/z 719 $[M + H]^+$.

[4004] MS (ESI) m/z 585 $[M + H]^+$.

- 343 -

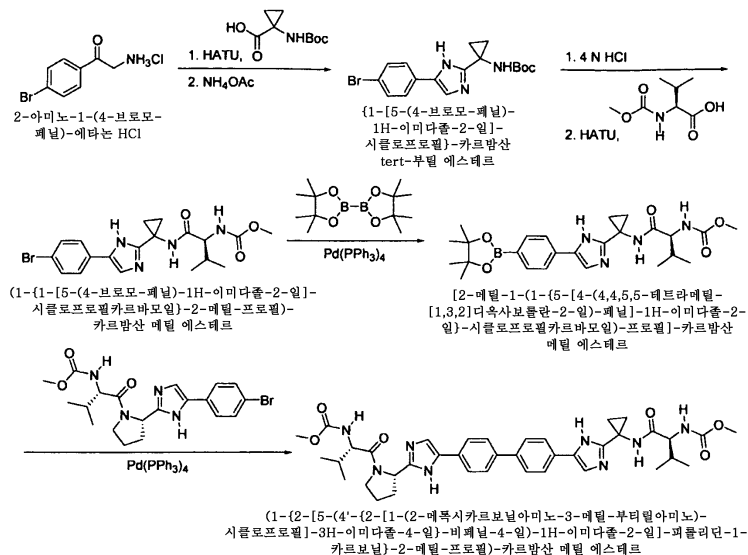
카르보닐-피롤리딘-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 (20 mg, 0.047 mmol)을 HATU (20 mg, 0.052 mmol) 및 *N*-메틸 모르폴린 (0.26 mL, 0.23 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 18 시간 동안 교반한 다음, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 10 mL), H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시켜 조 2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3-메틸-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-피페라진-1-카르보닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

MS (ESI) *m/z* 978 [M + H]⁺.

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-카르보닐}-피페라진-1-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (3.0 mL) 중 2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3-메틸-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-피페라진-1-카르보닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (47 mg, 0.05 mmol)를 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DMF (1.5 mL) 중에 현탁시키고, (S)-Moc-Val-OH (9 mg, 0.053 mmol), HATU (20 mg, 0.053 mmol) 및 *N*-메틸 모르폴린 (0.26 mL, 0.24 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 18 시간 동안 교반한 다음, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 10 mL), H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-카르보닐}-피페라진-1-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르 (6.6 mg, 18%)를 백색 고체 (TFA 염)로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.67 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 5.20 (app t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (m, 5H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.38 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 0.91 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 775 [M + H]⁺.

실시예 BP



[1-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-시클로프로필]-카르밤산 *tert*-부틸 에스테르: DMF (30 mL) 중 2-아미노-1-(4-브로모-페닐)-에탄논 HCl (2.5 g, 10 mmol)을 1-*tert*-부톡시카르보닐아미노-시클로프로판카르복실산 (1.97 g, 9.8 mmol), HATU (4.02 g, 10.5 mmol) 및 DIPEA (5.6 mL, 31.1 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 18 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 10 mL), H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 80 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산 구배)으로 처리하여 {1-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-시클로프로필}-카르밤산 *tert*-부틸 에스테르 (3.49 g, 90%)를 수득하였다. 크실렌 (20 mL) 중 이 물질 (3.49 g, 8.8 mmol)을 아세트산암모늄 (3.4

g, 44 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 130℃에서 밀봉된 튜브에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 (100 mL) 중에 현탁시키고, 포화 NaHCO₃ (50 mL)으로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시켜 조 {1-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-시클로프로필}-카르바산 *tert*-부틸 에스테르를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[4012] MS (ESI) *m/z* 379 [M + H]⁺.

[4013] (1-{1-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-시클로프로필카르바모일}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: {1-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-시클로프로필}-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (3.3 g, 8.77 mmol)를 4N HCl/디옥산 (40 mL)으로 처리하고, 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DMF (50 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 (S)-Moc-Val-OH (1.69 g, 9.7 mmol), HATU (3.67 g, 9.7 mmol) 및 *N*-메틸 모르폴론 (4.8 mL, 43.9 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 18 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 50 mL), H₂O (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 120 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산 구배)으로 처리하여 (1-{1-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-시클로프로필카르바모일}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (3.37 g, 88%)를 수득하였다.

[4014] MS (ESI) *m/z* 436 [M + H]⁺.

[4015] [2-메틸-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-시클로프로필카르바모일)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 1,4-디옥산 (25 mL) 중 (1-{1-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-시클로프로필카르바모일}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (1.38 g, 3.2 mmol)를 비스(피나콜레이토)디보론 (1.69 g, 6.7 mmol), Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0.13 mmol) 및 KOAc (810 mg, 8.2 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)에 현탁시키고, 여과하고, 120 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산 구배)으로 처리하여 [2-메틸-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-시클로프로필카르바모일)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (1.24 g, 81%)를 수득하였다.

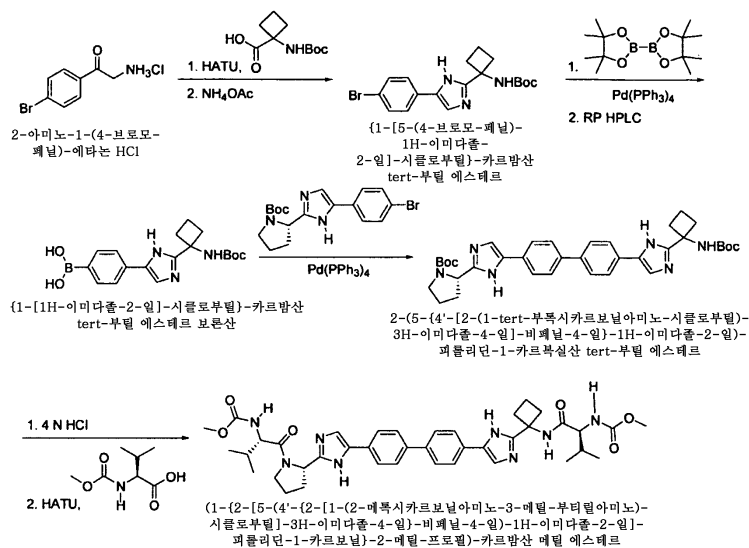
[4016] MS (ESI) *m/z* 483 [M + H]⁺.

[4017] (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-시클로프로필]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 3:1 DME/H₂O (2.5 mL) 중 [2-메틸-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-시클로프로필카르바모일)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (85 mg, 0.21 mmol) 및 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (97 mg, 0.21 mmol)를 Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.0084 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 용액, 0.42 mL, 0.84 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-시클로프로필]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (2.3 mg, 2%)를 백색 고체 (TFA 염)로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.93 (s, 2H), 7.84 (m, 4H), 5.20 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 2.04 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 0.95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 725 [M + H]⁺.

[4018]

[4019] 실시예 BQ



[4020]

[4021]

{1-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-시클로부틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르: DMF (75 mL) 중 2-아미노-1-(4-브로모-페닐)-에타논 HCl (5.8 g, 23 mmol)을 1-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로부탄카르복실산 (5.0 g, 23 mmol), HATU (9.7 g, 25 mmol) 및 DIPEA (12.9 mL, 34 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 18 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 10 mL), H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시켜 조 {1-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-시클로부틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 크실렌 (40 mL) 중 이 물질 (6.54 g, 16 mmol)을 아세트산암모늄 (6.1 g, 80 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 130℃에서 밀봉된 튜브에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 (100 mL) 중에 현탁시키고, 포화 NaHCO₃ (50 mL)으로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시켜 조 {1-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-시클로부틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[4022]

MS (ESI) *m/z* 393 [M + H]⁺.

[4023]

{1-[1H-이미다졸-2-일]-시클로부틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르 보론산: 1,4-디옥산 (2.5 mL) 중 {1-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-시클로부틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (110 mg, 0.28 mmol)를 비스(피나콜레이트)디보론 (150 mg, 0.59 mmol), Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0.011 mmol) 및 KOAc (71 mg, 0.73 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 {1-[1H-이미다졸-2-일]-시클로부틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르 보론산을 수득하였다.

[4024]

2-(5-{4'-[2-(1-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로부틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 3:1 DME/H₂O (1.5 mL) 중 1-[1H-이미다졸-2-일]-시클로부틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르 보론산 (60 mg, 0.17 mmol) 및 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (65 mg, 17 mmol)를 Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.0084 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 용액, 0.25 mL, 0.50 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 2-(5-{4'-[2-(1-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로부틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (10 mg, 9%)를 수득하였다.

[4025]

MS (ESI) *m/z* 625 [M + H]⁺.

[4026]

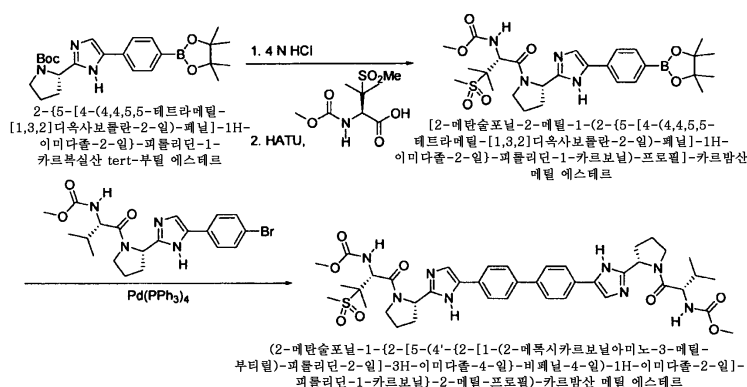
(1-{2-[5-(4'-[2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-시클로부틸]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-(5-{4'-[2-(1-

tert-부톡시카르보닐아미노-시클로부틸)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (9.8 mg, 0.016 mmol)를 4N HCl/디옥산 (1.5 mL)으로 처리하고, 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DMF (1.5 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 (S)-Moc-Val-OH (6.0 mg, 0.032 mmol), HATU (13 mg, 0.034 mmol) 및 *N*-메틸 모르폴론 (0.009 mL, 0.080 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 18 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 혼합물을 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-시클로부틸]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르밤산 메틸 에스테르 (2.8 mg, 24%)를 백색 고체 (TFA 염)로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 300

MHz) 7.88 (m, 10H), 5.20 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (app d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.85 (br m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.09 (m, 10H), 0.95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 739 [M + H]⁺.

실시예 BR



[2-메탄술포닐-2-메틸-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르: 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.02 g, 1.73 mmol)를 4N HCl/디옥산 (5 mL)으로 처리하고, 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DMF (1.5 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 (S)-Moc-3-메탄술포닐-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (460 mg, 1.82 mmol), HATU (772 mg, 2.03 mmol) 및 *N*-메틸 모르폴론 (0.950 mL, 8.65 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 18 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 50 mL), H₂O (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 40g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산에 이어서 0→20% MeOH-EtOAc 구배)으로 처리하여 [2-메탄술포닐-2-메틸-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르 (728 mg, 73%)를 수득하였다.

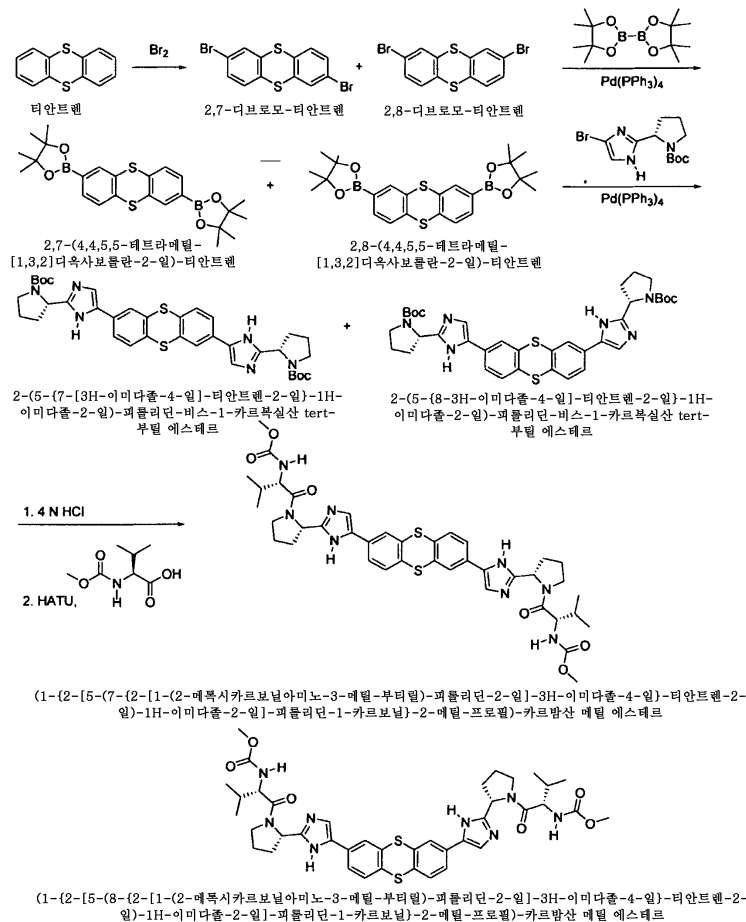
MS (ESI) *m/z* 575 [M + H]⁺.

(2-메탄술포닐-1-(2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르: 3:1 DME/H₂O (15 mL) 중 [2-메탄술포닐-2-메틸-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르 (700 mg, 1.22 mmol) 및 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르밤산 메틸 에스테르 (565 mg, 1.26 mmol)를 Pd(PPh₃)₄ (56 mg, 0.0050 mmol) 및 NaHCO₃ (350 mg, 4.15 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 (2-메탄술포닐-1-(2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르 (150 mg, 15%)를 백색 고체 (TFA 염)로서 수득하였다.

였다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 7.85 (m, 10H), 5.25 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.88 (app d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.16 (m, 10H), 1.81 (s, 3 H), 1.79 (s, 1H), 0.93 (m, 6H); MS (ESI) m/z 818 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

실시예 BS



2,7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-티안트렌 및 2,8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-티안트렌: AcOH (150 mL) 중 티안트렌 (27 g, 125 mmol)을 브롬 (44 g, 275 mmol)으로 처리하고, 120 °C에서 8 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 정치하였고, 이 때 백색 고체가 나타났다. 고체를 여과하고, H_2O (3 x 50 mL)로 세척하고, 공기 건조시켜 2,7-디브로모-티안트렌 및 2,8-디브로모-티안트렌의 혼합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다 (42 g). DMSO (25 mL) 중 2,7-비브로모-티안트렌 / 2,8-디브로모-티안트렌 혼합물 (1 g, 2.7 mmol)을 비스(피나콜레이트)디보론 (2.7 g, 10.7 mmol), PdCl_2dppf (218 mg, 0.27 mmol) 및 KOAc (2.1 g, 21.4 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_3 (3 x 50 mL), H_2O (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 40 g SiO_2 콤비플래쉬 칼럼 (0→50% EtOAc-헥산 구배)으로 처리하여 2,7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-티안트렌 및 2,8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-티안트렌 (1.25 g, 99%)의 혼합물을 수득하였다.

MS (ESI) m/z 796 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

2-(5-{7-[3H-이미다졸-4-일]-티안트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-비스-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 2-(5-{8-3H-이미다졸-4-일]-티안트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-비스-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 3:1 DME/ H_2O (25 mL) 중 2,7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-티안트렌 및 2,8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-티안트렌 (1.25 g, 2.67 mmol) 및 2-(4-브로모-1H-이미다졸-

2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.77 g, 5.6 mmol)의 혼합물을 Pd(PPh₃)₄ (185 mg, 0.160 mmol) 및 NaHCO₃ (1.12 g, 13.35 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 90℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 50 mL), H₂O (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 120 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→50% EtOAc-헥산 구배)으로 처리하여 2-(5-{7-[3H-이미다졸-4-일]-티안트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-비스-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 및 2-(5-{8-3H-이미다졸-4-일}-티안트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-비스-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르의 혼합물을 수득하였다.

[4039]

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-티안트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 및 (1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-티안트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-(5-{7-[3H-이미다졸-4-일]-티안트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-비스-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 및 2-(5-{8-3H-이미다졸-4-일}-티안트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-비스-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (150 mg, 0.22 mmol)의 혼합물을 4N HCl/디옥산 (2.5 mL)으로 처리하고, 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DMF (2.5 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 (S)-Moc-Val-OH (84 mg, 0.48 mmol), HATU (191 mg, 0.50 mmol) 및 *N*-메틸 모르폴론 (120 mL, 1.09 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (3 x 50 mL), H₂O (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 40 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산에 이어서 0→20% MeOH-EtOAc 구배)에 적용하여, 2,7/2,8 생성물의 순수한 혼합물을 수득하였다. 2,7/2,8 혼합물을 역상 HPLC 칼럼 (5→95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA 개질제)으로 처리하여 백색 고체 (TFA 염)로서의 (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-티안트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (26 mg, 15%):

¹H NMR

(CD₃OD, 400 MHz) 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.63 (s, 4H), 5.20 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 10H), 0.95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 818 [M + H]⁺

[4040]

[4041]

및 백색 고체 (TFA 염)로서의 (1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-티안트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (10 mg, 5%):

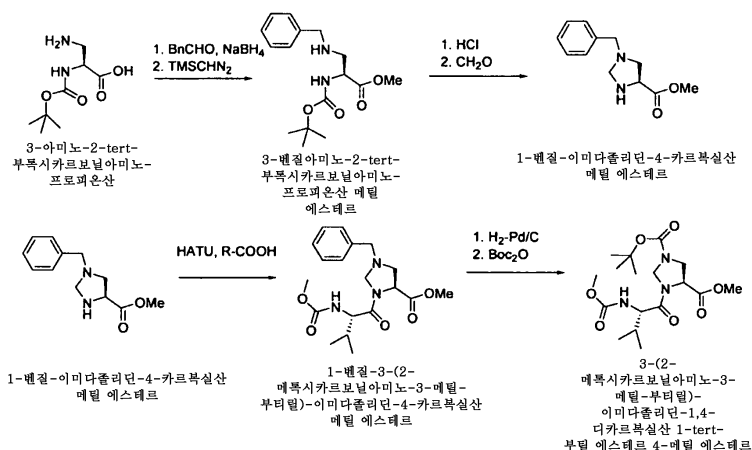
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.86 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.63 (s, 4H), 5.20 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 10H), 0.95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 801 [M + H]⁺.

[4042]

[4043]

를 수득하였다.

[4044] 실시예 BT



[4045]

[4046] 3-벤질아미노-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르:

[4047]

3-아미노-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 (5.0 g, 24.5 mmol)을 메탄올 (100 mL)에 현탁시키고, 벤즈알데히드 (5.2 g, 49 mmol)를 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (TEA, 10.2 mL, 73.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 90 분 동안 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 고체 수소화붕소나트륨 (2.78 g, 73.5 mmol)을 조금씩 첨가하고, 첨가 완료 후, 반응물을 추가로 60 분 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 NaOH수성 (0.1 M, 100 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 디에틸 에테르로 세척하고, 수성 HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 증발시켜 조 반고체 (9.0 g)를 수득하였다. 조 물질을 메탄올 (40 mL) 및 톨루엔 (20 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 트리메틸실릴 디아조메탄 용액 (2M, 헥산 중)을 황색이 지속될 때까지 첨가하였다 (약 25 mL). 반응 혼합물을 실온에서 추가로 60 분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 순수한 생성물 3-벤질아미노-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르 (4.09 g)를 수득하였다.

[4048]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₆H₂₄N₂O₄: 308.3 (M⁺); 실측치: 309.2 (M+H⁺).

[4049]

1-벤질-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르: 3-벤질아미노-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르 (4.01 g, 13.02 mmol)를 디클로로메탄 (20 mL) 중에 용해시키고, HCl (4M 디옥산, 40 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 파라-포름알데히드 (390 mg, 13.02 mmol), 황산마그네슘 (2.6 g), 탄산칼륨 (2.6 g)과 혼합하고, 클로로포름 (40 mL) 중에 현탁시켰다. 트리에틸아민 (5.07 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질 1-벤질-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (3.5 g)를 후속 단계에 추가 분석 없이 사용하였다.

[4050]

1-벤질-3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르: 조 1-벤질-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (3.0 g, 13.6 mmol)를 DMF 현탁액으로서 N-(메틸카르바모일)(L)-발린 (2.39 g, 13.6 mmol), HATU (5.16 g, 13.6 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민 (DIEA, 3.58 g, 27.2 mmol)의 예비 혼합된 용액에 실온에서 첨가하였다. 60 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 디클로로메탄에 녹였다. 유기 층을 수성 염산 (0.1M), 염화리튬 수용액 (5%), 포화 중탄산나트륨 수용액, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc + MeOH 10% / 헥산)로 정제하여 생성물 1-벤질-3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (1.95 g, 5.15 mmol)를 수득하였다.

[4051]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₉H₂₇N₃O₅: 377.4 (M⁺); 실측치: 378.4 (M+H⁺).

[4052]

3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-이미다졸리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 4-메틸 에스테르: 1-벤질-3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (1.0 g, 2.64 mmol)를 실온에서 MeOH (30 mL) 중에 용해시켰다. 탄소 상 Pd (10%, 350 mg)을 첨가하고, 반응물을 수소의 분위기 하에 교반하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에

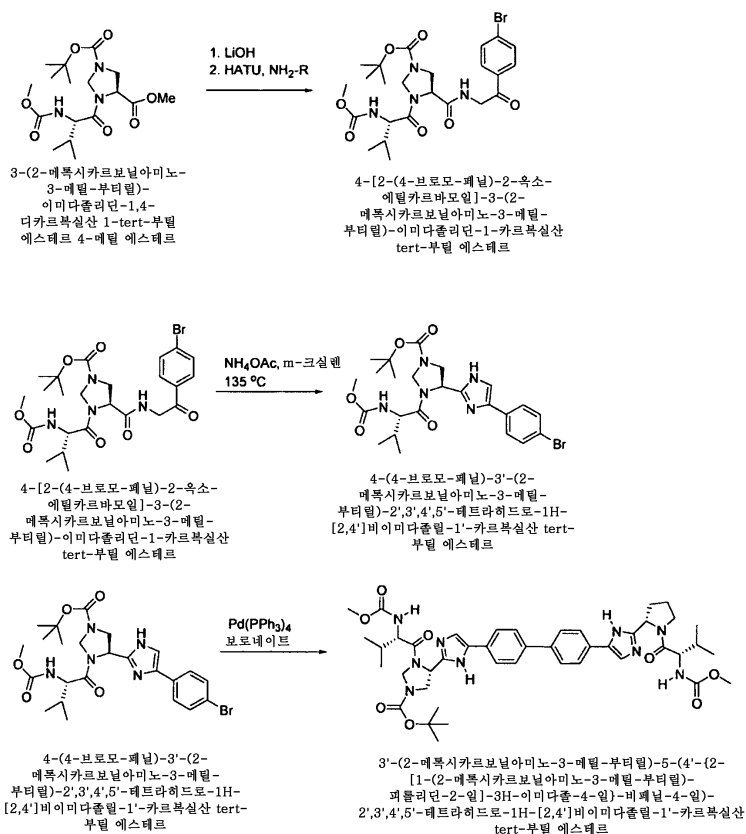
제거하였다. 조 물질을 테트라히드로푸란 (10 mL) 중에 용해시키고, Boc₂O (576 mg) 및 디이소-프로필 에틸아민 (340 mg)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 60 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc + 10% MeOH / 헥산)로 정제하여 생성물 (0.812 g)을 수득하였다.

[4053]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₇H₂₉N₃O₇: 387.4 (M⁺); 실측치: 388.4 (M+H⁺).

[4054]

실시예 BU



[4055]

[4056]

4-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-이미다졸리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-이미다졸리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 4-메틸 에스테르 (460 mg, 1.18 mmol)를 THF (3 mL) 및 MeOH (2 mL) 중에 용해시켰다. LiOH의 수용액 (49.8 mg, 1.18 mmol)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 가수분해가 완결된 후, 반응물을 수성 HCl (1.18 mL, 1M)로 중화시켰다. 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 수성 현탁액을 결빙시키고 동결 건조시켰다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (4.0 mL) 중에 용해시키고, HATU (448 mg, 1.18 mmol) 및 DIEA (152 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 아미노-(4'브로모)아세트페논 히드로클로라이드 염 (295 mg, 1.18 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 교반을 계속하였다. 90 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 약간 불순한 생성물 4-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-이미다졸리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (723 mg)를 수득하였다.

[4057]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₄H₃₃BrN₄O₇: 569.4 (M⁺); 실측치: 570.4 / 572.4 (M+H⁺).

[4058]

4-(4-브로모-페닐)-3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 4-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-이미다졸리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (723 mg)를 m-크실렌 (6.0 mL) 중에 용해시키고, 135°C에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (500 mg, 6.48 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135°C에서 교반하였다. 45 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc + 10% MeOH / 헥산)로 정제하여 생성물 4-(4-브로모-페닐)-3'-(2-메톡시카르

보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (436 mg)를 수득하였다.

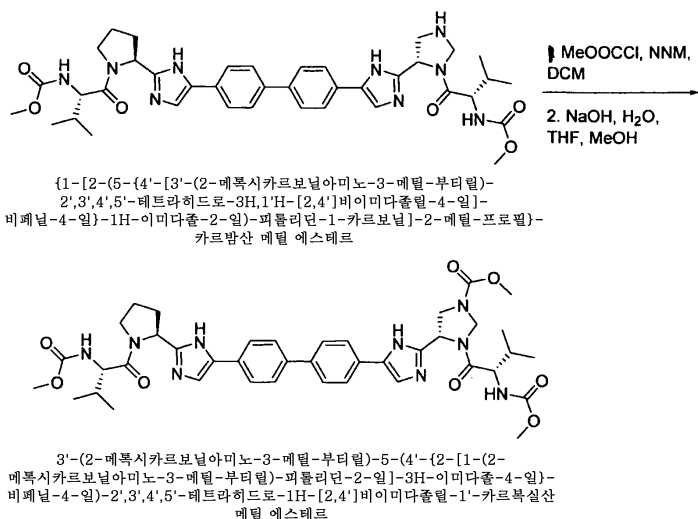
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₄H₃₂BrN₅O₅: 550.4 (M⁺); 실측치: 551.2 / 553.2 (M+H⁺).

3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 4-(4-브로모-페닐)-3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (75 mg, 0.136 mmol)를 아르곤 분위기하에 [2-메틸-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르 (67.6 mg, 0.136 mmol)와 합하였다. 탄산칼륨 (37.5 mg, 0.272 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (15.7 mg, 0.014 mmol)를 첨가하고, 이어서 DME (3 mL) 및 물 (0.6 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120 °C에서 마이크로웨이브 조건 하에 20 분 동안 가열하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, RP-HPLC (용리액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (55 mg)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₇N₉O₈: 839.9 (M⁺); 실측치:

840.5 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300 MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.90-7.81 (m, 10H), 5.58 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 2H), 4.24 (d, J= 7.5Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.67 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.46 (d, J= 7.2Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 5H), 1.53 & 1.44 (s, 9H) 1.04-0.89 (m, 12H).

실시예 BV



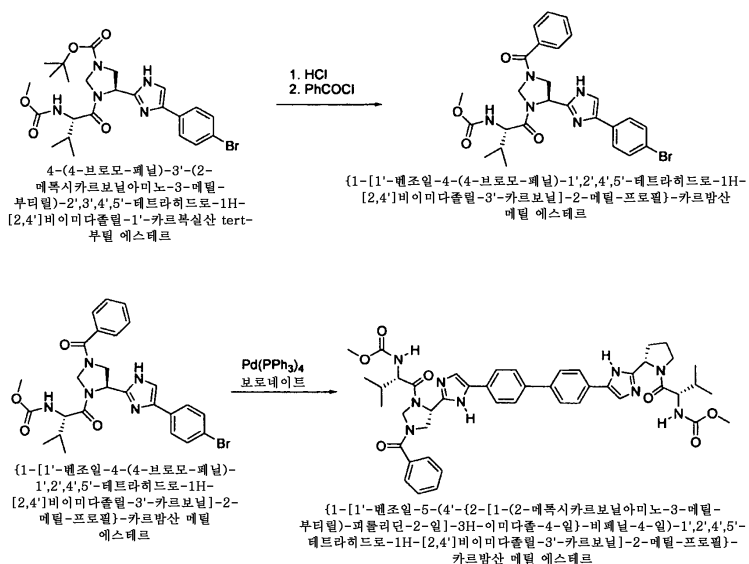
3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 메틸 에스테르: 4-메틸모르폴린 (31 μl, 0.28 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL) 중 {1-[2-(5-{4'-[3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2',3',4',5'-테트라히드로-3H,1H-[2,4']비이미다졸릴-4-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르밤산 메틸 에스테르 (41.1 mg, 0.056 mmol) [3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르와 HCl-용액의 반응을 통해 제조됨]의 현탁액에 첨가하였다. 메틸 클로로포르메이트 (16.5 μl, 0.21 mmol)를 생성된 용액에 첨가하였다. 20 분 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 테트라히드로푸란 (4 mL) 및 메탄올 (2 mL)에 녹이고, 수산화나트륨의 수용액 (2 N, 1 mL)을 첨가하였다. 2 시간 후, 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 수성 상을 경사 분리하였다. 잔류물을 디메틸포름아미드 (2 mL) 중에 용해시키고, RP-HPLC (용리액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 동결건조에 의해 제거하여 3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 메틸 에스테르 (7.5 mg)를 수득하였다.

C₄₁H₅₁N₉O₈ 계산치 797.4 실측치 [M + 1]⁺ 798.4; ¹H (DMSO-d₆): δ = 8.08 (s, 1H), 7.83 (m, 8H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.08 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.01 (m, 5H), 0.83 (m, 12H).

[4065]

[4066]

실시예 BW



[4067]

[4068]

{1-[1'-벤조일-4-(4-브로모-페닐)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복산 메틸 에스테르: 4-(4-브로모-페닐)-3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2',3',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (55.6 mg, 0.101 mmol)를 디클로로메탄 (0.5 mL) 중에 용해시키고, HCl (4M 디옥산, 0.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 20 분 동안 교반한 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 THF (1 mL) 중에 용해시키고, 디이소프로필 에틸아민 (26.0 mg, 0.202 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤조일 클로라이드 (15.6 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 10 분 후, 모든 출발 물질이 소모되었다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 갈색 고체 {1-[1'-벤조일-4-(4-브로모-페닐)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복산 메틸 에스테르를 커플링 반응에 추가 분석 또는 정제 없이 사용하였다.

[4069]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₆H₂₈BrN₅O₄: 554.4 (M⁺); 실측치: 554.3 / 556.4 (M+H⁺).

[4070]

{1-[1'-벤조일-5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복산 메틸 에스테르:

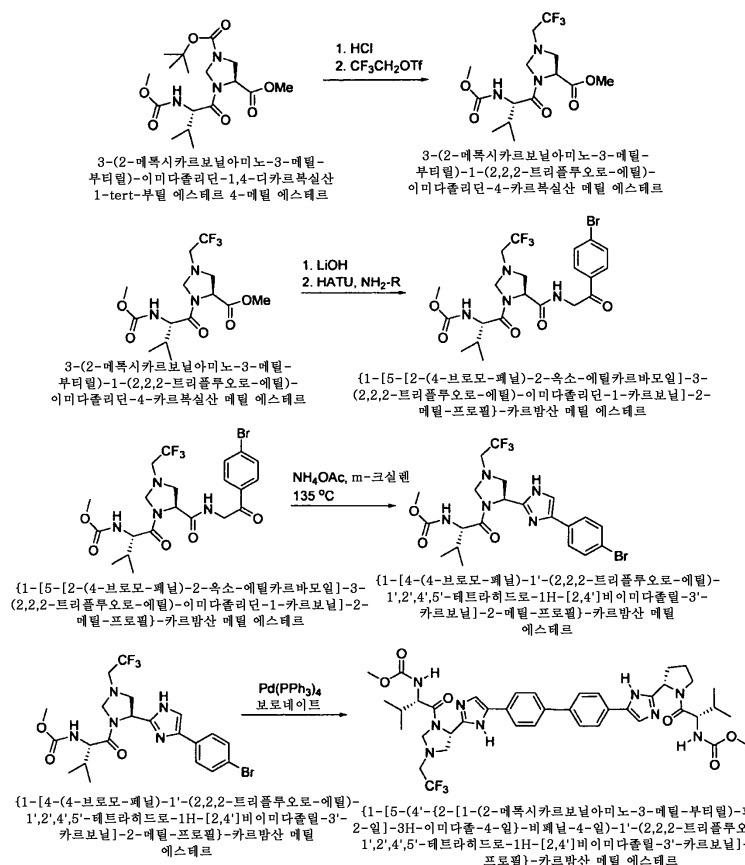
[4071]

{1-[1'-벤조일-4-(4-브로모-페닐)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복산 메틸 에스테르 (조 물질, <0.101 mmol)를 아르곤 분위기하에 [2-메틸-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르복산 메틸 에스테르 (45.1 mg, 0.091 mmol)와 합하였다. 탄산칼륨 (27.8 mg, 0.202 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.009 mmol)를 첨가하고, 이어서 DME (2.0 mL) 및 물 (0.4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 마이크로웨이브 조건 하에 20 분 동안 가열하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, RP-HPLC (용액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 {1-[1'-벤조일-5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복산 메틸 에스테르 (20.7 mg)를 수득하였다.

LCMS-

ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₃N₉O₇: 843.9 (M⁺); 실측치: 844.3 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300 MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.90-7.84 (m, 10H), 7.66-7.52 (m, 5H), 5.68 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.24 (d, J= 7.5Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46 (d, J= 5.7Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.29-2.09 (m, 5H), 1.01-0.85 (m, 12H).

실시예 BX



3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르: 3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-이미다졸리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 4-메틸 에스테르 (160 mg, 0.412 mmol)를 디클로로메탄 (0.5 mL) 중에 용해시키고, HCl (4M 디옥산, 3 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 60 분 동안 교반한 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 디이소프로필 에틸아민 (106 mg, 0.824 mmol)을 첨가하고, 이어서 트리플루오로 에틸 트리플레이트 (114.7 mg, 0.494 mmol)를 첨가하였다. 14 시간 후, 추가의 디이소프로필 에틸아민 (212 mg, 1.648 mmol) 및 트리플루오로에틸 트리플레이트 (229.4 mg, 0.988 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 교반을 계속하였다. 40 시간 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (95 mg, 0.257 mmol)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₄H₂₃F₃N₃O₅: 369.3 (M⁺); 실측치: 369.9 (M⁺).

{1-[5-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-3-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-이미다졸리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르:

3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (95 mg, 0.257 mmol)를 THF (1.8 mL) 및 MeOH (0.9 mL) 중에 용해시켰다. LiOH의 수용액 (10.8 mg, 0.208 mmol)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 가수분해가 완결된 후, 반응물을 수성 HCl (1M)로 중화시켰다. 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 수성 현탁액을 결빙시키고 동결건조시켰다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, HATU (97.6 mg, 0.257 mmol) 및

DIEA (66.3 mg, 0.514 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 아미노-(4'브로모)아세트 페논 히드로클로라이드 염 (64.2 mg, 0.257 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 교반을 계속하였다. 60 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 약간 불순한 생성물 {1-[5-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-3-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-이미다졸리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (148 mg)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₁H₂₆BrF₃N₄O₅: 551.3 (M⁺); 실측치: 551.2 / 553.2 (M⁺).

{1-[4-(4-브로모-페닐)-1'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르:

{1-[5-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-3-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-이미다졸리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (148 mg, < 257 mmol)를 m-크실렌 (4.0 mL) 중에 용해시키고, 135℃에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (150 mg, 1.9 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135℃에서 교반하였다. 60 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 {1-[4-(4-브로모-페닐)-1'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (15.1 mg)를 TFA 염으로서 수득하였다.

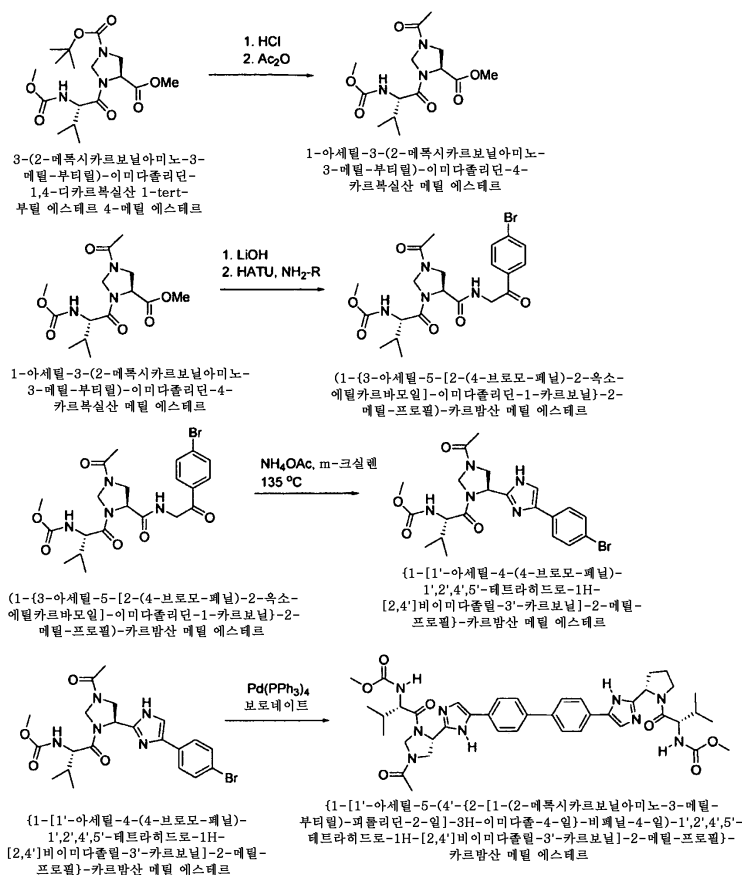
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₁H₂₅BrF₃N₃O₃: 532.3 (M⁺); 실측치: 532.1 / 534.2 (M⁺).

{1-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: {1-[4-(4-브로모-페닐)-1'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (13.0 mg, 0.0244 mmol)를 아르곤 분위기하에 [2-메틸-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (12.1 mg, 0.0244 mmol)와 합하였다. 탄산칼륨 (6.7 mg, 0.048 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (2.7 mg, 0.0024 mmol)를 첨가하고, 이어서 DME (2.0 mL) 및 물 (0.4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조건 하에 20 분 동안 가열하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, RP-HPLC (용리액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 {1-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (6.1 mg, 0.006 mmol)를 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₁H₅₀F₃N₉O₆: 821.8 (M⁺); 실측치: 823.4

(M+H⁺); ¹H-NMR: 300 MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.89-7.82 (m, 10H), 5.39 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.78 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.43 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.29-2.01 (m, 5H), 1.03-0.89 (m, 12H).

[4085] 실시예 BY



[4086]

[4087]

1-아세틸-3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르: 3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-이미다졸리딘-1,4-디카복실산 1-tert-부틸 에스테르 4-메틸 에스테르 (465 mg, 1.2 mmol)를 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시키고, HCl (4M 디옥산, 3 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 THF 중에 용해시키고, 디이소프로필 에틸아민 (154 mg, 1.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 아세트산 무수물 (122 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 30 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: DCM / MeOH)로 정제하여 생성물 1-아세틸-3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (273 mg, 0.829 mmol)를 수득하였다.

[4088]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₄H₂₃N₃O₆: 329.4 (M⁺); 실측치: 330.4 (M+H⁺).

[4089]

(1-{3-아세틸-5-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-이미다졸리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:

[4090]

1-아세틸-3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (273 mg, 0.829 mmol)를 THF (1.8 mL) 및 MeOH (1.2 mL) 중에 용해시켰다. LiOH의 수용액 (34.8 mg, 0.829 mmol)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 가수분해가 완결된 후, 반응물을 수성 HCl (0.83 mL, 1M)로 중화시켰다. 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 수성 현탁액을 결빙시키고 동결건조시켰다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, HATU (315 mg, 0.829 mmol) 및 DIEA (106 mg, 0.829 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 아미노-(4-브로모)아세트페논 히드로클로라이드 염 (207 mg, 0.829 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 교반을 계속하였다. 120 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DCM 중에 용해시켰다. 유기 층을 수성 HCl (0.5 M), 염화리튬 수용액 (5%), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액 EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 (1-{3-아세틸-5-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-이미다졸리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (203 mg, 0.397 mmol)를 수득하였다.

[4091] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₁H₂₇BrN₄O₆: 511.4 (M⁺); 실측치: 511.3 / 513.2 (M+H⁺).

[4092] {1-[1'-아세틸-4-(4-브로모-페닐)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르:

[4093] (1-{3-아세틸-5-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-이미다졸리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (203 mg, 0.397 mmol)를 m-크실렌 (4 mL) 중에 용해시키고, 135℃에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (200 mg, 2.58 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135℃에서 교반하였다. 120 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc + 10% MeOH/헥산)로 정제하여 생성물 {1-[1'-아세틸-4-(4-브로모-페닐)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (162 mg, 0.329 mmol)를 수득하였다.

[4094] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₁H₂₆BrN₅O₄: 492.4 (M⁺); 실측치: 492.3 / 494.3 (M+H⁺).

[4095] {1-[1'-아세틸-5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르:

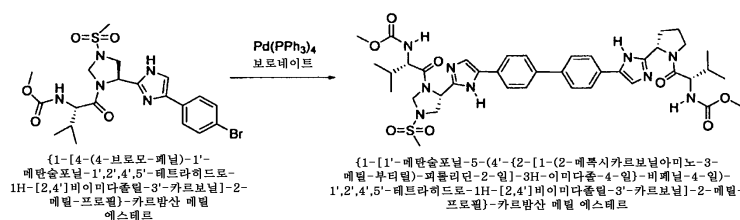
[4096] {1-[1'-아세틸-4-(4-브로모-페닐)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (150 mg, 0.304 mmol)를 아르곤 분위기하에 [2-메틸-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (151 mg, 0.304 mmol)와 합하였다. 탄산칼륨 (83.9 mg, 0.608 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0.030 mmol)를 첨가하고, 이어서 DME (8 mL) 및 물 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조건 하에 20 분 동안 가열하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, RP-HPLC (용리액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 {1-[1'-아세틸-5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (69.8 mg)를 수득하였다.

LCMS-

ESI⁺: 계산치 C₄₁H₅₁N₉O₇: 781.9 (M⁺); 실측치: 782.5 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300 MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.91-7.82 (m, 10H), 5.68 (m, 1H), 5.59-5.37 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.24 (d, J= 7.5Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.47 (d, J= 7.2Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 8H), 1.05-0.89 (m, 12H).

[4097]

[4098] 실시예 BZ



[4099]

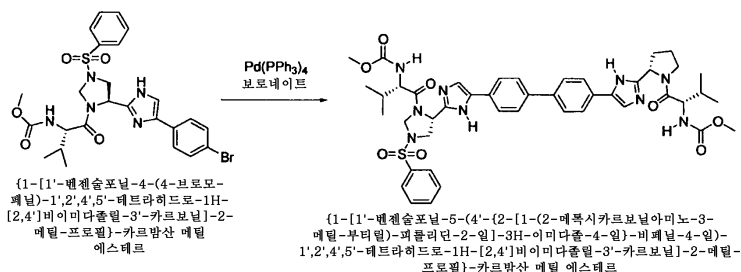
[4100] {1-[1'-메탄술포닐-5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: {1-[4-(4-브로모-페닐)-1'-메탄술포닐-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (62.9 mg, 0.119 mmol) [아세트산 무수물 대신에 메틸 술포닐 클로라이드를 사용하여 {1-[1'-아세틸-4-(4-브로모-페닐)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 BY)의 합성에 대해 기재한 것과 같이 제조됨]을 아르곤 분위기하에 [2-메틸-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (54.6 mg, 0.110 mmol)와 합하였다. 탄산칼륨 (33.1 mg, 0.240 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (12.7 mg, 0.011 mmol)를 첨가하고, 이어서 DME (2.0 mL) 및 물 (0.4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조건 하에 20 분 동안 가열하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, RP-HPLC (용리액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (20.1

mg)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₅₁N₉O₈S: 817.9 (M⁺); 실측치: 818.6

(M+H⁺); ¹H-NMR: 300 MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.90-7.81 (m, 10H), 5.69 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.48 (dd, J=6.9, 6.9Hz, 1H), 5.27 (dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 5.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.41 (dd, J=12.0, 7.8Hz, 1H), 4.24 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.00 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 5H), 1.03-0.89 (m, 12H).

실시예 CA

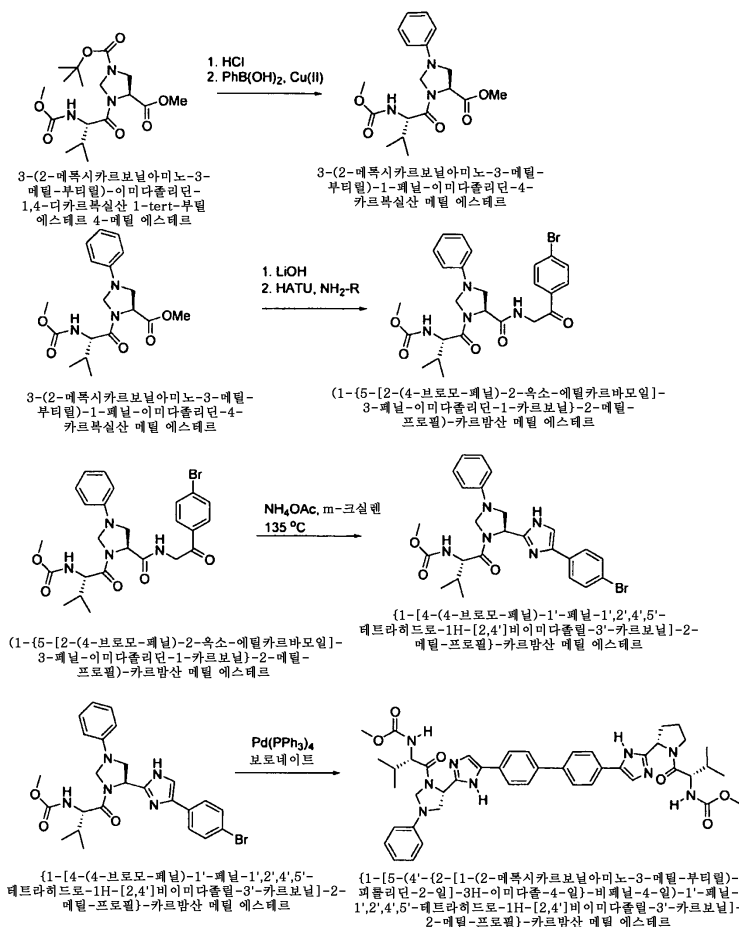


{1-[1'-벤젠술포닐-5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: {1-[1'-벤젠술포닐-4-(4-브로모-페닐)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (63.1 mg, 106.9 mmol) [아세트산 무수물 대신에 페닐 술포닐 클로라이드를 사용하여 {1-[1'-아세틸-4-(4-브로모-페닐)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 BY)의 합성에 대해 기재한 것과 같이 제조됨]을 아르곤 분위기하에 [2-메틸-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (53.1 mg, 106.9 mmol)와 합하였다. 탄산칼륨 (29.2 mg, 0.212 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (12.2 mg, 0.0106 mmol)를 첨가하고, 이어서 DME (2.5 mL) 및 물 (0.8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조건 하에 20 분 동안 가열하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, RP-HPLC (용리액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 {1-[1'-벤젠술포닐-5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (27.9 mg)를 수득하였다.

LCMS-

ESI⁺: 계산치 C₄₅H₅₃N₉O₈S: 880.2 (M⁺); 실측치: 881.5 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300 MHz, (MeOH-d₄) δ: 8.01 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.90-7.76 (m, 11H), 7.65 (t, J=7.8Hz, 2H), 5.59 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.25 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 5.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.67 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 5H), 0.99-0.86 (m, 12H).

[4106] 실시예 CB



[4107]

[4108] 3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1-페닐-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르: 3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-이미다졸리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 4-메틸 에스테르 (0.20 g, 0.515 mmol)를 디클로로메탄 (1.0 mL) 중에 용해시키고, HCl (4M 디옥산, 1 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 60 분 동안 교반한 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 페닐 보론산 (188 mg, 1.545 mmol)과 합하고, DCM (15 mL)을 첨가하였다. 트리에틸아민 (1.2 mL, 8.89 mmol)을 첨가하고, 이어서 아세트산구리(II) 및 분자체 4 Å를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 24 시간 후, 반응물을 수산화암모늄 수용액 (10%)으로 켄칭하고, 유기 층을 단리시켰다. 유기 층을 HCl 수용액 (0.5 M), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 목적 생성물 3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1-페닐-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (51.0 mg, 0.14 mmol)를 수득하였다.

[4109] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₈H₂₅N₃O₅: 363.4 (M⁺); 실측치: 364.4 (M+H⁺).

[4110] (1-{5-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-3-페닐-이미다졸리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 3-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1-페닐-이미다졸리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (51 mg, 0.14 mmol)를 THF (1.2 mL) 및 MeOH (0.8 mL) 중에 용해시켰다. LiOH의 수용액 (6.0 mg, 0.14 mmol)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 가수분해가 완결된 후, 반응물을 수성 HCl (1M)로 중화시켰다. 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 수성 현탁액을 결빙시키고 동결건조시켰다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, HATU (54.3 mg, 0.14 mmol) 및 DIEA (36.9 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 아미노-(4' 브로모)아세트페논 히드로클로라이드 염 (35.7 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 교반을 계속하였다. 10 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 약간 불순한 생성물 (95 mg)을 수득하였다.

[4111] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₅H₂₉BrN₄O₅: 545.4 (M⁺); 실측치: 545.2 / 547.4 (M+H⁺).

[4112] {1-[4-(4-브로모-페닐)-1'-페닐-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: (1-{5-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-3-페닐-이미다졸리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (90 mg)를 m-크실렌 (3 mL) 중에 용해시키고, 135℃에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (100 mg, 1.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135℃에서 교반하였다. 120 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 {1-[4-(4-브로모-페닐)-1'-페닐-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (40.2 mg, 0.0764 mmol)를 수득하였다.

[4113] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₅H₂₈BrN₅O₃: 526.4 (M⁺); 실측치: 526.4 / 528.3 (M+H⁺).

[4114] {1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1'-페닐-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르:

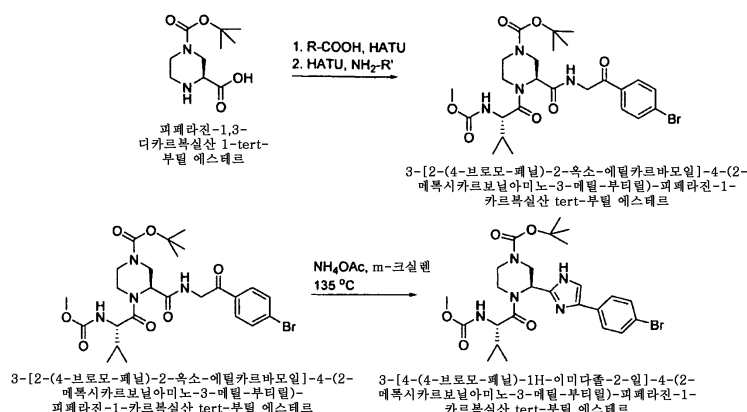
[4115] {1-[4-(4-브로모-페닐)-1'-페닐-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (40 mg, 0.076 mmol)를 아르곤 분위기하에 [2-메틸-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (37.6 mg, 0.076 mmol)와 합하였다. 탄산칼륨 (20.9 mg, 0.152 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (8.7 mg, 0.0076 mmol)를 첨가하고, 이어서 DME (1.8 mL) 및 물 (0.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조건 하에 20 분 동안 가열하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, RP-HPLC (용리액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 {1-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일)-1'-페닐-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4']비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (5.4 mg)를 수득하였다.

LCMS-

ESI⁺: 계산치 C₄₅H₅₃N₉O₆: 815.9 (M⁺); 실측치: 816.5 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300 MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.89-7.86 (m, 10H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.31-4.08 (m, 3H), 4.01-3.79 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 5H), 0.99-0.89 (m, 12H).

[4116]

[4117] 실시예 CD



[4118]

[4119] 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: N-(메틸카르바모일)-L-발린 (2.0 g, 11.4 mmol)을 실온에서 DMF (15 mL) 중에 용해시켰다. HATU (4.34 g, 11.4 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민 (1.47 g, 11.4 mmol)을 첨가하고, 계속해서 교반하였다. 10 분 후, 고체 피페라진-1,3-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (2.62 g, 11.4 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액에 DMF (10 mL) 및 디이소프로필 에틸아민 (1.47 g, 11.4 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 교반을 계속하였다. 45 분 후, HATU (4.34 g, 11.4 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민 (1.47 g, 11.4 mmol)을 생성된 황색 용액에 첨가하고, 이어서 아미노-(4' 브로모)아세트페논 히드로클로라이드 염 (2.85 g, 11.4 mmol)을 첨가하였다. 30 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 EtOAc에 녹이고, 유기 층을 수

성 HCl (1 M), 수성 LiCl (5%), 중탄산염 수용액, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 증발시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: EtOAc + MeOH 10% / 헥산)로 정제하여 생성물 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (3.62 g)를 수득하였다.

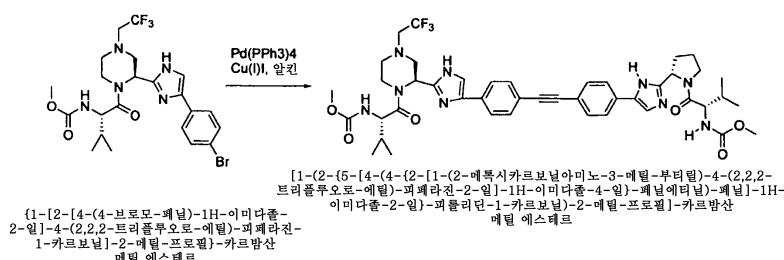
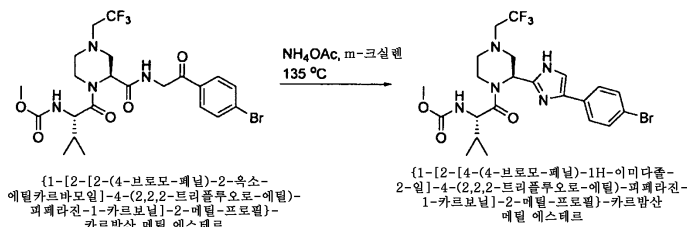
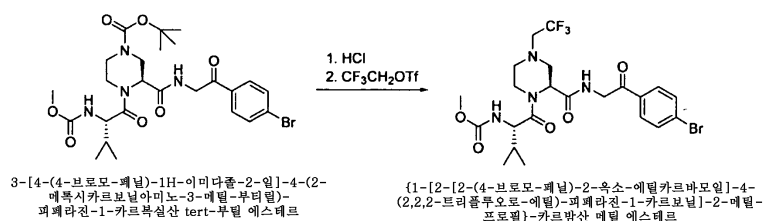
[4120] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₅H₃₃BrN₄O₇: 583.4 (M⁺); 실측치: 583.2 / 585.2 (M+H⁺).

[4121] 3-[4-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:

[4122] 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (2.0 g, 3.43 mmol)를 *m*-크실렌 (18 mL) 중에 용해시키고, 135°C에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (1.70 g, 22.0 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135°C에서 교반하였다. 120 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc + MeOH 10% / 헥산)로 정제하여 생성물 3-[4-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (674 mg, 1.19 mmol)를 수득하였다.

[4123] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₅H₃₄BrN₅O₅: 564.5 (M⁺); 실측치: 564.2 / 566.2 (M+H⁺).

[4124] 실시예 CE



[4125]

[4126] 1-[2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-2-메틸-프로필-에스테르: 3-[4-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (400 mg, 0.686 mmol)를 디클로로메탄 (1.0 mL) 중에 용해시키고, HCl (4M 디옥산, 2 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 20 분 동안 교반한 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 DMF (1.0 mL) / THF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 디이소프로필 에틸아민 (88.5 mg, 0.686 mmol)을 첨가하고, 이어서 트리플루오로에틸 트리플레이트 (114.7 mg, 0.494 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 교반을 계속하였다. 14 시간 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: EtOAc + MeOH 10% / 헥산)로 정제하여 생성물 1-[2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-2-메틸-프로필-에스테르를 수득하였다.

카르바산 메틸 에스테르 (192 mg, 0.34 mmol)를 수득하였다.

[4127] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₂H₂₈BrF₃N₄O₅: 565.3 (M⁺); 실측치: 565.2 / 567.2 (M+H⁺).

[4128] {1-[2-[4-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (192 mg, 0.34 mmol)를 m-크실렌 (2 mL) 중에 용해시키고, 135℃에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (128 mg, 1.66 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135℃에서 교반하였다. 110 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc + MeOH 10%/헥산)로 정제하여 생성물 {1-[2-[4-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (98.7 mg, 0.181 mmol)를 수득하였다.

[4129] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₂H₂₇BrF₃N₅O₃: 546.4 (M⁺); 실측치: 546.0 / 548.2 (M+H⁺).

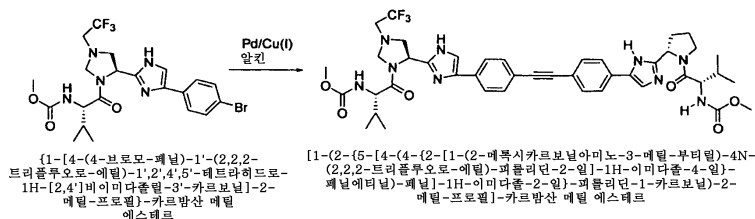
[4130] [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-[4-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (98.7 mg, 0.181 mmol)를 아르곤 분위기하에 (1-{2-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (71.2 mg, 0.181 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (21.5 mg, 0.018 mmol)와 합하였다. DMF (아르곤으로 탈기됨)를 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (181 mg, 1.8 mmol) 및 요오드화구리(I) (3.5 mg, 0.018 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 가열하였다. 20 분 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액 EtOAc + MeOH 10% / 헥산)로 반정제하고, RP-HPLC (용리액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 추가 정제하여 생성물 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (12.4 mg)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₂F₃N₉O₆: 859.9 (M⁺); 실측치: 860.5 (M+H⁺);

¹H-NMR: 300 MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.91-7.68 (m, 10H), 6.06 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.29-2.01 (m, 5H), 1.07-0.83 (m, 12H).

[4131]

[4132] 실시예 CF



[4133]

[4134] [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4N-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: {1-[4-(4-브로모-페닐)-1'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1',2',4',5'-테트라히드로-1H-[2,4]비이미다졸릴-3'-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (55.0 mg, 0.103 mmol)를 아르곤 분위기하에 (1-{2-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (37.5 mg, 0.095 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (7.0 mg, 0.010 mmol)와 합하였다. DMF (2.0 mL, 아르곤으로 탈기됨)를 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (104 mg, 1.03 mmol) 및 요오드화구리(I) (1.9 mg, 0.01 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 가열하였다. 240 분 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액 EtOAc + MeOH 10% / 헥산)로 반정제하고, RP-HPLC (용리액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 추가 정제하여 생성물 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4N-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프

로필]-카르바산 메틸 에스테르 (4.9 mg)를 수득하였다.

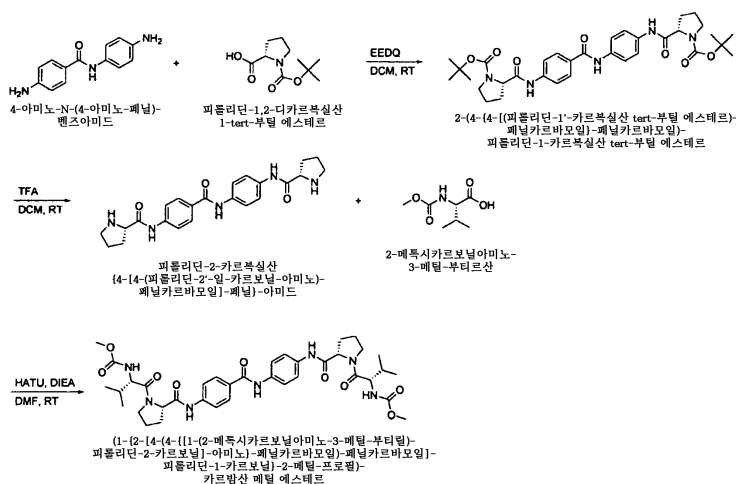
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₃H₅₀F₃N₉O₆: 845.9

(M⁺); 실측치 : 846.4 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300 MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.91-7.68 (m, 10H), 5.35 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.76 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.00 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.65-3.42 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.29-2.06 (m, 5H), 0.99-0.88 (m, 12H).

[4135]

[4136]

실시예 CG



[4137]

[4138]

2-(4-{4-[4-(피롤리딘-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르)-페닐카르바모일]-페닐카르바모일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르): 4-아미노-N-(4-아미노-페닐)-벤즈아미드 (3.00 g) 및 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (6.55 g)를 DCM (90 mL) 중에 용해시키고, 1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린 (7.88 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 17 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 에틸 아세테이트 중에 용해시키자 침전물이 형성되었고, 이를 진공 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 2-(4-{4-[4-(피롤리딘-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르)-페닐카르바모일]-페닐카르바모일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (7.64 g, 93%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4139]

피롤리딘-2-카르복실산-산{4-[4-(피롤리딘-2'-일-카르보닐-아미노)-페닐카르바모일]-페닐}-아미드: 2-(4-{4-[4-(피롤리딘-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르)-페닐카르바모일]-페닐카르바모일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.01 g)를 DCM (46 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (6 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3.5 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DCM 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 2회 추출하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 피롤리딘-2-카르복실산 {4-[4-(피롤리딘-2'-일-카르보닐-아미노)-페닐카르바모일]-페닐}-아미드 (1.18 g, 87%)를 백색 고체로서 수득하였다.

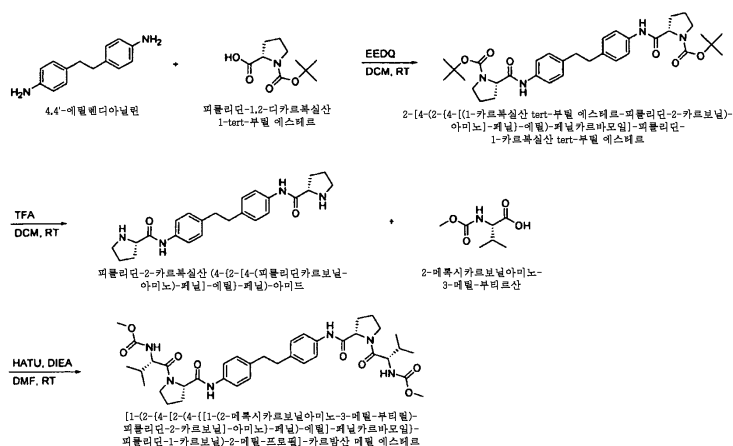
[4140]

(1-[2-[4-(4-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노)-페닐카르바모일]-페닐카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 피롤리딘-2-카르복실산 {4-[4-(피롤리딘-2'-일-카르보닐-아미노)-페닐카르바모일]-페닐}-아미드 (0.305 g), 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.277 g) 및 HATU (0.621 g)를 무수 DMF (8 mL) 중에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민 (0.496 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 DCM 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (0→20% 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 (1-[2-[4-(4-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노)-페닐카르바모일]-페닐카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.324 g, 58%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 10.3 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 7.9 (d, J=9.9, 2H), 7.7 (m, 4H), 7.5 (d, J=9.9, 2H), 7.3 (d, J=9.9, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.5 (s, 6H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 0.9 (m, 12H); MS (ESI) m/z 736 [M + H]⁺.

[4141]

[4142] 실시예 CH



[4143]

[4144] 2-[4-(2-{4-[(1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-페닐카르바모일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 4,4'-에틸렌디아닐린 (2.98 g) 및 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (7.09 g)를 DCM (90 mL) 중에 용해시키고, 1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린 (8.38 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 에틸 아세테이트 중에 용해시키자 침전물이 형성되었고, 이를 진공 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 2-[4-(2-{4-[(1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-페닐카르바모일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (8.30 g, 97%)를 백색 고체로서 수득하였다.

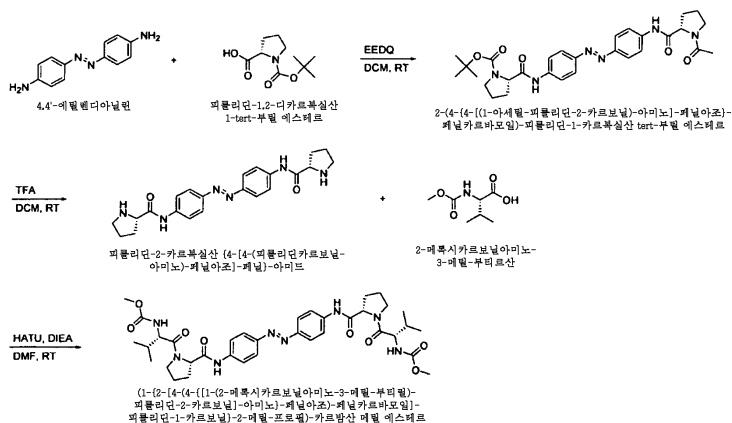
[4145] 피롤리딘-2-카르복실산 (4-{2-[4-(피롤리딘카르보닐-아미노)-페닐]-에틸}-페닐)-아미드: 2-[4-(2-{4-[(1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-페닐카르바모일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (3.01 g)를 DCM (45 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (15 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DCM 중에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 용액으로 2회 추출하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 피롤리딘-2-카르복실산 (4-{2-[4-(피롤리딘카르보닐-아미노)-페닐]-에틸}-페닐)-아미드 (1.86 g, 93%)를 밝은 회색 고체로서 수득하였다.

[4146] [1-(2-{4-[2-(4-{[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-페닐)-에틸]-페닐카르바모일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 피롤리딘-2-카르복실산 (4-{2-[4-(피롤리딘카르보닐-아미노)-페닐]-에틸}-페닐)-아미드 (0.299 g), 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.296 g) 및 HATU (0.648 g)를 무수 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민 (0.513 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 DCM 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (0→100% 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 [1-(2-{4-[2-(4-{[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-페닐)-에틸]-페닐카르바모일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.254 g, 48%)를 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ : 9.9 (s, 2H), 8.2 (넓은 s, 2H), 7.4 (d, $J=9.9$, 4H), 7.3 (d, $J=9.9$, 2H), 7.1 (d, $J=9.9$, 4H), 4.4 (m, 2H), 4.0 (t, $J=7.5$, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 8H), 3.5 (s, 6H), 3.1 (m, 8H), 2.8 (s, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 0.9 (m, 12H); MS (ESI) m/z 721 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[4147]

[4148] 실시예 CI



[4149]

[4150] 2-(4-{4-[(1-아세틸-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노]-페닐아조}-페닐카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 4-(4-아미노페닐아조)-페닐아민 (3.02 g) 및 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (7.00 g)를 DCM (90 mL) 중에 용해시키고, 1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린 (8.45 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 19 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 에틸 아세테이트 중에 용해시키자 침전물이 형성되었고, 이를 진공 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 2-(4-{4-[(1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노]-페닐아조}-페닐카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (9.28 g)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[4151] 피롤리딘-2-카르복실산 {4-[4-(피롤리딘카르보닐-아미노)-페닐아조]-페닐}-아미드: 2-(4-{4-[(1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노]-페닐아조}-페닐카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (9.28 g, 조 물질)를 DCM (75 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (25 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DCM 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 2회 추출하였다. 용액을 진공 하에 증발시켜 피롤리딘-2-카르복실산 {4-[4-(피롤리딘카르보닐-아미노)-페닐아조]-페닐}-아미드 (6.18 g, 조 물질)를 적색 고체로서 수득하였다.

[4152] (1-{2-[4-(4-{[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-페닐아조)-페닐카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 피롤리딘-2-카르복실산 {4-[4-(피롤리딘카르보닐-아미노)-페닐아조]-페닐}-아미드 (0.302 g), 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.284 g) 및 HATU (0.643 g)를 무수 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, N-메틸모르폴린 (0.324 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 DCM 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (0→100% 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 (1-{2-[4-(4-{[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-페닐아조)-페닐카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.158 g, 30%)를 황색 고체로서 수득하였다.

¹H-

NMR: 300 MHz, (DMSO-*d*₆) δ: 10.4 (s, 2H), 7.8 (m, 8H), 7.4 (d, J=9.9, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.0 (t, J=7.5, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 8H), 3.5 (s, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 8H), 0.9 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 721 [M + H]⁺.

[4153]



[4157] 1-(4-브로모나프탈렌-1-일)-2-디아조에타논: 4-브로모-나프탈렌-1-카르보닐 클로라이드 (13.8 g)를 디클로로메탄 (130 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. TMS 디아조메탄 용액 (40 mL, DCM 중 2M)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켜 1-(4-브로모나프탈렌-1-일)-2-디아조에타논 (13.8 g, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[4158] 2-브로모-1-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-에타논: 1-(4-브로모나프탈렌-1-일)-2-디아조에타논 (13.8 g)을 에틸 아세테이트 (200 mL) 중에 용해시키고, 브롬화수소산 용액 (8.4 mL, 아세트산 중 5.7 M)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하고, NaHCO₃ 용액 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 교반하였다 (10 분). 에틸 아세테이트 용액을 NaHCO₃ 용액 (50 mL)으로 2회, 염수 (50 mL)로 1회 추출하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 DCM 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (0→20% 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 2-브로모-1-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-에타논 (6.67 g, 51%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[4159] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모나프탈렌-1-일)-2-옥소-에틸]에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르: 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (4.85 g)를 아세트니트릴 (65 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (3.09 mL)을 첨가하였다. 아세트니트릴 (35 mL) 중 2-브로모-1-(4-브로모나프탈렌-1-일)-에탄논 (6.60 g)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 분 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 DCM (50 mL) 중에 용해시키고, 물 (20 mL)로 1회, NaHCO₃ 용액 (20 mL)으로 1회 추출하고, 진공 하에 농축된 액체로 증발시켰다. 용액을 크로마토그래피 (0→50% 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하고, 진공 하에 증발시켜 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모나프탈렌-1-일)-2-옥소-에틸]에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (8.95 g, 95%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[4160] 2-[5-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모나프탈렌-1-일)-2-옥소-에틸]에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (8.80 g) 및 아세트산암모늄 (7.51 g)을 크실렌에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 140℃에서 15 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 용해시키고, 물 (20 mL)로 2회, 염수 (20 mL)로 1회 추출하였다. 오일을 DCM 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (0→50% 에틸 아세테이트:헥산)에 의해 정제하고, 진공 하에 증발시켜 2-[5-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.34 g, 52%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[4161] 5-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-2-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸: 2-[5-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.00 g)를 DCM (12 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 용액 (30 mL)으로 추출하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, DCM 으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 5-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-2-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸 (0.940 g, 조 물질)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[4162] (1-{2-[5-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 5-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-2-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸 (0.925 g), 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.441 g) 및 HATU (1.00 g)를 무수 DMF (15 mL) 중에 용해시키고, N-메틸모르폴린 (0.497 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 DCM 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (0→100% 에틸 아세테이트:헥산)에 의해 정제하고, 진공 하에 증발시켜 (1-{2-[5-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.814 g, 72%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

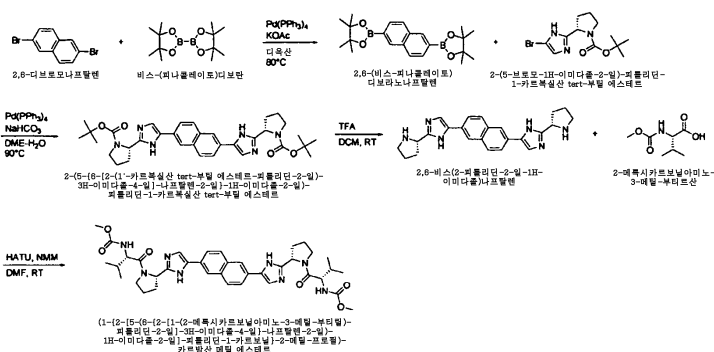
[4163] [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-1-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: (1-{2-[5-(4-브로모-나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.115 g), [2-메틸-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.111 g) 및 NaHCO_3 (0.0623 g)을 1,2-디메톡시에탄 (3 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 탈기하고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0114 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 16 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL)로 2회, 염수 (10 mL)로 1회 추출하였다. 용액을 증발시키고, DMF 중에 용해시키고, 역상 HPLC (5→70% 아세토니트릴:물)로 정제하고, 동결건조시켜 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-1-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.037 g, 21%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-

NMR: 300 MHz, ($\text{CHCl}_3\text{-d}_3$) δ : 8.9 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 5.8 (m, 2H), 5.3 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.6 (s, 6H), 2.4 (m, 6H), 2.0 (m, 6H), 0.8 (m, 12H); MS (ESI) m/z 789 [M + H]⁺.

[4164]

[4165] 실시예 CJ



[4166]

[4167] 2,6-(비스-피노콜레이토) 디보라노나프탈렌: 2,6-디브로모나프탈렌 (10.2 g), 비스-(피노콜레이토)디보란 (37.3 g) 및 아세트산칼륨 (18.0 g)을 1,4-디옥산 (250 mL) 중에 용해시키고, 용액을 질소로 탈기하였다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.13 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 20 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 진공 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척하여, 2,6-(비스-피노콜레이토)디보라노나프탈렌 (7.71 g, 58%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4168] 2-(5-{6-[2-(1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2,6-(비스-피노콜레이토)디보라노나프탈렌 (0.501 g), 2-

(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.885 g) 및 NaHCO_3 (0.562 g)을 1,2-디메톡시에탄디클로로메탄 (15 mL) 및 물 (5 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 탈기하고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0935 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 16 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DCM (20 mL) 중에 용해시키고, 물로 2회, 염수로 1회 추출하였다. 용액을 증발시키고, 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고, 진공하에 건조시켜, 2-(5-{6-[2-(1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.365 g, 46%)를 백색 고체로서 수득하였다.

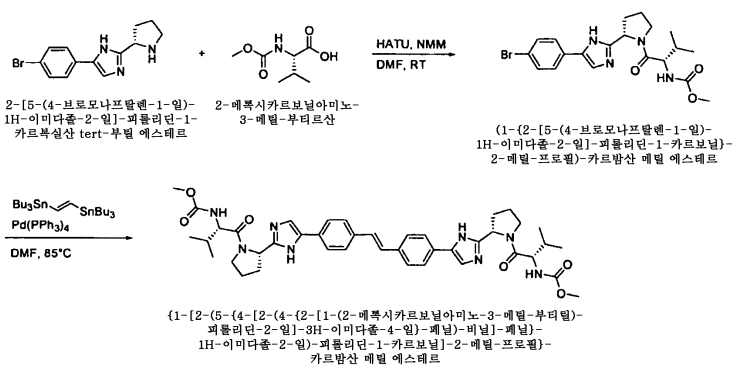
[4169] 2,6-비스(2-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸)나프탈렌: 2-(5-{6-[2-(1'-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.365 g)를 디클로로메탄 (3 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 27 시간 동안 교반하고, 40°C로 3 시간 동안 가열하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 용액 (30 mL)으로 추출하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, DCM으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 2,6-비스(2-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸)나프탈렌 (0.180 g, 74%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4170] (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2,6-비스(2-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸)나프탈렌 (0.170 g), 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.168 g) 및 HATU (0.378 g)를 무수 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, N-메틸모르폴린 (0.188 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 DMF 중에 용해시키고, 역상 HPLC (5→70% 아세토니트릴:물)로 정제하고, 동결건조시켜 (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.051 g, 17%)를 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ : 8.3 (s, 2H), 8.1 (s, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.3 (d, J=11.2, 2H), 5.1 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 4H), 3.5 (s, 6H), 2.4 (m, 1H), 2.0 (m, 5H), 0.8 (m, 12H);
MS (ESI) m/z 713 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[4171]

[4172] 실시예 CK



[4173]

[4174] (1-{2-[5-(4-브로모나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-[5-(4-브로모나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (3.80 g), 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2.57 g) 및 HATU (5.88 g)를 무수 DMF (85 mL) 중에 용해시키고, N-메틸모르폴린 (2.86 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 22 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (0→50% 에틸 아세테이트:헥산)에 의해 정제하고, 진공 하에 증발시켜 (1-{2-[5-(4-브로모나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (6.10 g, 조 물질)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[4175] (1-{2-[5-(4-[2-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-비닐]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: (1-{2-[5-(4-브로모나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (1.01

g)를 무수 DMF (13 mL) 중에 용해시키고, (E)-비스(트리부틸스탄닐)에텐 (0.585 mL)을 첨가하였다. 용액을 질소로 탈기하고, Pd(PPh₃)₄ (0.0401 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 17 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DMF 중에 용해시키고, 역상 HPLC (5→70% 아세토니트릴:물)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 {1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-비닐]-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (25 mg, 1.5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

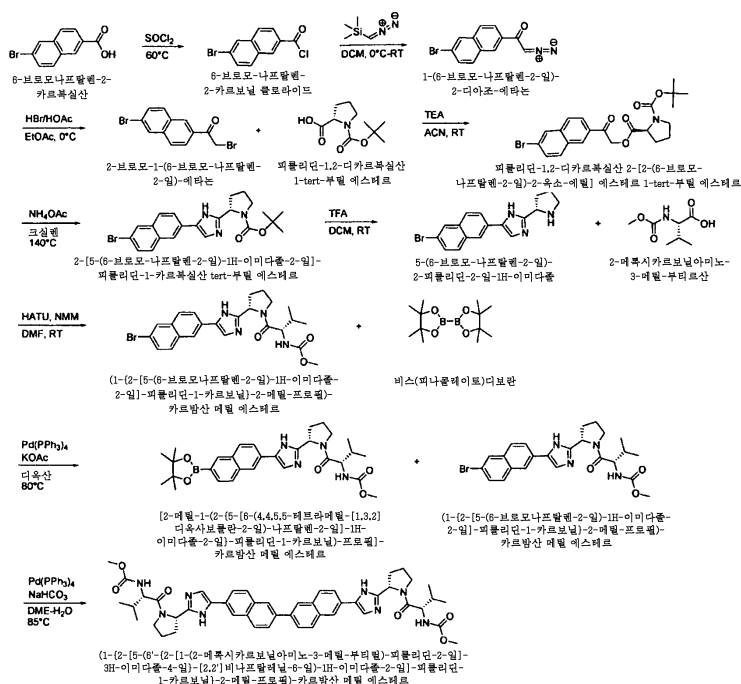
¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.0 (s,

2H), 7.8 (m, 8H), 7.4 (s, 2H), 7.3 (d, J=9.9, 2H), 5.1 (t, J=6.9, 2H), 4.1 (t, J=6.9, 2H), 3.8 (m, 4H), 3.8 (m, 2H), 3.5 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 6H), 0.8 (m, 12H); MS (ESI) m/z 765 [M + H]⁺.

[4176]

[4177]

실시예 CL



[4178]

[4179]

6-브로모-나프탈렌-2-카르보닐 클로라이드: 6-브로모나프탈렌-2-카르복실산 (25.1 g)을 티오닐 클로라이드 (200 mL)에 현탁시키고, 60℃에서 16 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 디클로로메탄 (50 mL) 중에 용해시키고, 진공 하에 증발시켜 6-브로모나프탈렌-2-카르보닐 클로라이드 (27.0 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4180]

1-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-디아조-에탄: 6-브로모나프탈렌-2-카르보닐 클로라이드 (27.0 g, 조 물질)를 디클로로메탄 (330 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. TMS 디아조메탄 용액 (100 mL, DCM 중 2M)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켜 1-(6-브로모나프탈렌-2-일)-2-디아조에탄 (34.7 g, 조 물질)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[4181]

2-브로모-1-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-에탄: 1-(6-브로모나프탈렌-2-일)-2-디아조에탄 (34.7 g)을 에틸 아세테이트 (500 mL) 중에 용해시키고, 브롬화수소산 용액 (21.1 mL, 아세트산 중 5.7 M)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, NaHCO₃ 용액 (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 용액을 NaHCO₃ 용액 (50 mL)으로 2회, 염수 (50 mL)로 1회 추출하고, 진공 하에 증발시켜 2-브로모-1-(6-브로모나프탈렌-2-일)-에탄 (33.0 g, 조 물질)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[4182]

피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르: 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (24.0 g)를 아세토니트릴 (330 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (15.6 mL)을 첨가하였다. 아세토니트릴 (170 mL) 중 2-브로모-1-(6-브로모나프탈렌-2-일)-에탄 (33.0 g)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 일에 걸쳐 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 디클로로메탄

(100 mL) 중에 용해시키고, 물 (50 mL) 및 NaHCO₃ 용액 (50 mL)으로 추출하고, 진공 하에 농축된 액체로 증발시켰다. 용액을 크로마토그래피 (0→30% 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하고, 진공 하에 증발시켜 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (39.2 g, 84%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[4183] 2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(6-브로모나프탈렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (39.0 g) 및 아세트산암모늄 (40.1 g)을 크실렌 (420 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 140℃에서 15 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 디클로로메탄 (300 mL) 중에 용해시키고, 물 (50 mL)로 2회, 염수 (50 mL)로 1회 추출하였다. 진공 하에 증발시켜 2-[5-(6-브로모나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (30.3 g, 81%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[4184] 5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸: 2-[5-(6-브로모나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (5.03 g)를 디클로로메탄 (75 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (25 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 5 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 디클로로메탄 (50 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (50 mL)으로 추출하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸 (98%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[4185] (1-{2-[5-(6-브로모나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸 (3.80 g), 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2.21 g) 및 HATU (5.06 g)를 무수 DMF (75 mL) 중에 용해시키고, N-메틸모르폴린 (2.68 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (0→100% 에틸 아세테이트:헥산)에 의해 정제하고, 진공 하에 증발시켜 (1-{2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.814 g, 72%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

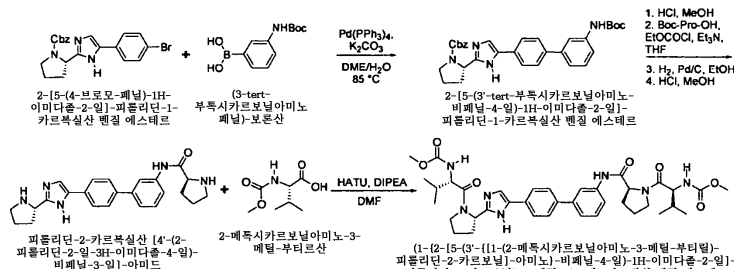
[4186] [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: (1-{2-[5-(6-브로모나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (3.02 g), 비스-(피노콜레이트)디보란 (3.18 g) 및 아세트산칼륨 (1.52 g)을 1,4-디옥산 (40 mL) 중에 용해시키고, 용액을 질소로 탈기하였다. Pd(PPh₃)₄ (0.285 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 20 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 디클로로메탄 (50 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (50 mL)으로 추출하고, 진공 하에 증발시켰다. 오일을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (0→10% 이소프로판올:디클로로메탄)에 의해 정제하고, 진공 하에 증발시켜 [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (3.65 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4187] (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-[2,2']비나프탈렌일-6-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: (1-{2-[5-(6-브로모나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.174 g), [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.202 g) 및 NaHCO₃ (0.108 g)을 1,2-디메톡시에탄 (6 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 탈기하고, Pd(PPh₃)₄ (0.0176 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL)로 2회, 염수 (10 mL)로 1회 추출하였다. 용액을 증발시키고, DMF 중에 용해시키고, 역상 HPLC (5→70% 아세토니트릴:물)로 정제하고, 동결건조시켜 (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-[2,2']비나프탈렌일-6-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.050 g, 16%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (MeOH-d₄) δ: 8.3 (m, 4H), 8.1 (m, 6H), 8.0 (s, 2H), 7.8 (d, J=9.4, 2H), 5.3 (m, 2H), 4.3 (d, J=9.0, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 2.2 (m, 6H), 0.9 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 839 [M + H]⁺.

[4188]

[4189] 실시예 CM



[4190]

[4191] 2-[5-(3'-tert-부톡시카르보닐아미노-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르: 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (2.14 g, 5.01 mmol), (3-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-보론산 (1.19 g, 5.01 mmol), Pd(PPh₃)₄ (289 mg, 0.251 mmol) 및 K₂CO₃ (2M 수용액 5.5 mL, 11.02 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (20 mL)과 합하였다. 현탁액을 N₂로 용액을 통해 버블링하면서 24 분 동안 교반하였다. 환류 응축기를 부착하고, 현탁액을 85°C로 17 시간 동안 가열하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→50% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-[5-(3'-tert-부톡시카르보닐아미노-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (1.73 g, 64%)를 수득하였다.

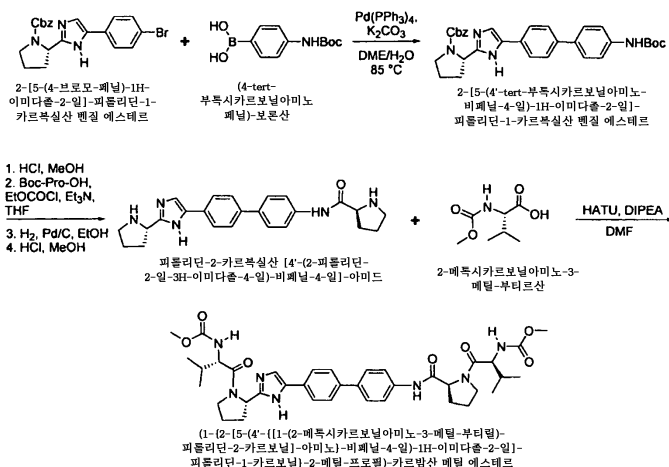
[4192] 피롤리딘-2-카르복실산 [4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-3-일]-아미드: 2-[5-(3'-tert-부톡시카르보닐아미노-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (1.75 g, 3.25 mmol)를 메탄올 (40 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl (2 mL)을 첨가하였다. 용액을 50°C에서 19 시간 동안 교반한 다음, 10 mL의 부피로 농축시키고, 포화 NaHCO₃ (60 mL)에 부었다. 유기 상을 디클로로메탄 30 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물의 일부 (515 mg, 1.17 mmol)를 THF (2 mL) 중에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 에틸클로로포르메이트 (0.134 mL, 1.41 mmol)를 THF (4 mL) 중 Boc-Pro-OH (303 mg, 1.41 mmol) 및 트리에틸아민 (0.197 mL, 1.41 mmol)의 교반 0°C 용액에 적가하였다. 10 분 후, 비페닐 화합물의 용액을 캐눌라에 의해 첨가하고, 이어서 THF 2 mL로 행구었다. 첨가한 후, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 70 분 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→50% EtOAc/헥산)로 정제하여 Boc-Pro 화합물 (470 mg, 63%)을 수득하였다. 이 물질을 에탄올 (40 mL) 중에 용해시키고, 10% Pd/C (300 mg)를 첨가한 다음, 플라스크를 밀봉하고, 수소 기체를 함유하는 주머니를 부착하였다. 배기 바늘을 격막에 30 초 동안 위치시켜 수소가 용액을 통해 버블링하도록 하였다. 13 시간 후, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축시켰다. 이 잔류물의 일부 (177 mg, 0.353 mmol)를 메탄올 (20 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 교반한 다음, 농축시켜 피롤리딘-2-카르복실산 [4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-3-일]-아미드 (142 mg, 100%)를 수득하였다.

[4193] (1-{2-[5-(3'-{[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 피롤리딘-2-카르복실산 [4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-3-일]-아미드 (142 mg, 0.353 mmol), 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (124 mg, 0.706 mmol) 및 HATU (295 mg, 0.777 mmol)를 DMF (7 mL)에 현탁시키고, 0°C로 냉각시킨 후, DIPEA (0.615 mL, 3.53 mmol)를 첨가하였다. 80 분 후, 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 여과하고, 역상 정제용 HPLC로 정제하여 (1-{2-[5-(3'-{[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (50 mg, 20%)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.80-7.56 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 4H), 5.90 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.54 (m, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 6H), 0.96-0.82 (m, 12H); MS (ESI) m/z 716 [M + H]⁺.

[4194]

[4195] 실시예 CN



[4196]

[4197]

2-[5-(4'-*tert*-부톡시카르보닐아미노-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르: 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (2.31 g, 5.42 mmol), (4-*tert*-부톡시카르보닐아미노페닐)-보론산 (1.28 g, 5.42 mmol), Pd(PPh₃)₄ (313 mg, 0.271 mmol) 및 K₂CO₃ (2M 수용액 6 mL, 11.92 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (20 mL)과 합하였다. 현탁액을 N₂로 용액을 통해 버블링하면서 14 분 동안 교반하였다. 환류 응축기를 부착하고, 현탁액을 85℃로 15 시간 동안 가열하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→50% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-[5-(4'-*tert*-부톡시카르보닐아미노-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (1.20 g, 41%)를 수득하였다.

[4198]

피롤리딘-2-카르복실산 [4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-아미드: 2-[5-(4'-*tert*-부톡시카르보닐아미노-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (1.75 g, 3.25 mmol)를 메탄올 (40 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl (2 mL)을 첨가하였다. 용액을 50℃에서 19 시간 동안 교반한 다음, 10 mL의 부피로 농축시키고, 포화 NaHCO₃ (60 mL)에 부었다. 유기 상을 디클로로메탄 30 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물의 일부 (963 mg, 2.20 mmol)를 THF (4 mL) 중에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 에틸클로로포르메이트 (0.231 mL, 2.24 mmol)를 THF (6 mL) 중 Boc-Pro-OH (568 mg, 2.64 mmol) 및 트리에틸아민 (0.368 mL, 2.69 mmol)의 교반 0℃ 용액에 적가하였다. 10 분 후, 비페닐 화합물의 용액을 캐놀라에 의해 첨가하고, 이어서 THF 2 mL로 행구었다. 첨가한 후, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 70 분 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→50% EtOAc/헥산)로 정제하여 Boc-Pro 화합물 (470 mg, 63%)을 수득하였다. 이 물질을 에탄올 (40 mL) 중에 용해시키고, 10% Pd/C (300 mg)를 첨가한 다음, 플라스크를 밀봉하고, 수소 기체를 함유하는 주머니를 부착하였다. 배기 바늘을 격막에 30 초 동안 위치시켜 수소가 용액을 통해 버블링하도록 하였다. 14 시간 후, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축시켰다. 이 잔류물의 일부 (169 mg, 0.337 mmol)를 메탄올 (20 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 교반한 다음, 농축시켜 피롤리딘-2-카르복실산 [4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-아미드 (135 mg, 100%)를 수득하였다.

[4199]

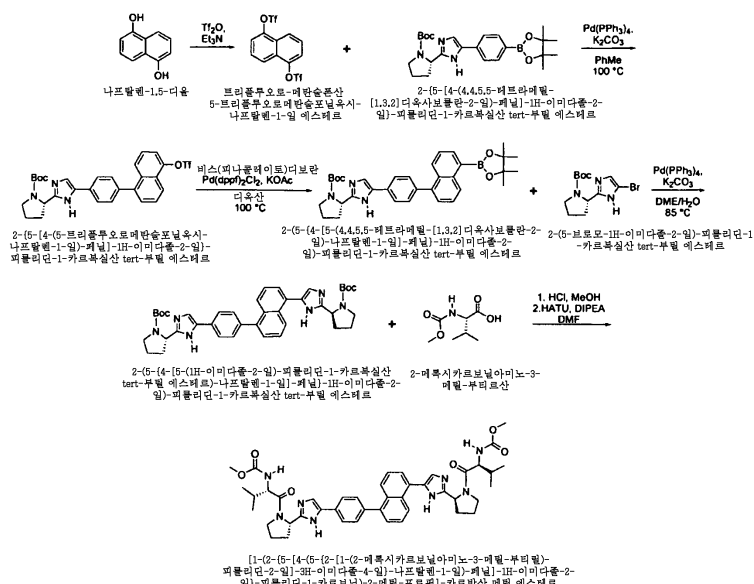
(1-{2-[5-(4'-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르: 피롤리딘-2-카르복실산 [4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-아미드 (135 mg, 0.337 mmol), 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (118 mg, 0.674 mmol) 및 HATU (282 mg, 0.741 mmol)를 DMF (6 mL)에 현탁시키고, 0℃로 냉각시킨 후, DIPEA (0.470 mL, 2.70 mmol)를 첨가하였다. 60 분 후, 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 여과하고, 역상 정제용 HPLC로 정제하여 (1-{2-[5-(4'-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르 (136 mg, 56%)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.30 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.16-1.84 (m, 10H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, 6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 716 [M + H]⁺.

[4200]

[4201]

실시예 CO



[4202]

[4203]

트리플루오로-메탄술폰산 5-트리플루오로메탄술폰포닐옥시-나프탈렌-1-일 에스테르: 나프탈렌-1,5-디올 (1 g, 6.25 mmol)을 디클로로메탄 (25 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (2.6 mL, 18.73 mmol) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (1.58 mL, 9.86 mmol)을 첨가하였다. 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하고, 물, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0%→10% EtOAc/헥산)로 정제하여 트리플루오로-메탄술폰산 5-트리플루오로메탄술폰포닐옥시-나프탈렌-1-일 에스테르 (957 mg, 48%)를 수득하였다.

[4204]

2-{5-[4-(5-트리플루오로메탄술폰포닐옥시-나프탈렌-1-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.30 g, 2.96 mmol), 트리플루오로-메탄술폰산 5-트리플루오로메탄술폰포닐옥시-나프탈렌-1-일 에스테르 (982 mg, 2.31 mmol), Pd(PPh₃)₄ (134 mg, 0.116 mmol) 및 탄산칼륨 (639 mg, 4.62 mmol)을 톨루엔에 현탁시켰다. 질소로 28 분 동안 탈기한 후, 교반 현탁액을 100℃로 18 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0%→60% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-{5-[4-(5-트리플루오로메탄술폰포닐옥시-나프탈렌-1-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.09 g, 80%)를 수득하였다.

[4205]

2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2-{5-[4-(5-트리플루오로메탄술폰포닐옥시-나프탈렌-1-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (468 mg, 0.796 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (202 mg, 0.796 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (29 mg, 0.0398 mmol) 및 아세트산칼륨 (234 mg, 2.39 mmol)을 디옥산 (4 mL)에 현탁시키고, 100℃로 90 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (40%→60% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (450 mg, 100%)를 수득하였다.

[4206]

2-(5-{4-[5-(1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르]-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸

-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (159 mg, 0.281 mmol), 2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (178 mg, 0.562 mmol), Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0.0562 mmol) 및 K₂CO₃ (2M 수용액 0.281 mL, 0.562 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (3 mL) 중에서 합하고, 12 분 동안 N₂를 버블링하여 탈기하였다. 이어서, 혼합물을 85℃로 22 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (80%→100% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-(5-{4-[5-(1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르]-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (42 mg, 22%)를 수득하였다.

[4207]

[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-(5-{4-[5-(1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르]-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (41 mg, 0.0607 mmol)를 메탄올 (5 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2 시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (32 mg, 0.182 mmol), HATU (51 mg, 0.133 mmol) 및 DMF (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DIPEA (0.063 mL, 0.364 mmol)를 첨가하였다. 30 분 후, 물 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 역상 정제용 HPLC로 정제하여 [1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (17.6 mg, 38%)를 수득하였다.

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) 8.03 (d, *J* = 8.6

Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.72-7.57 (m, 6H), 7.16 (m, 1H), 5.28 (m, 2H),

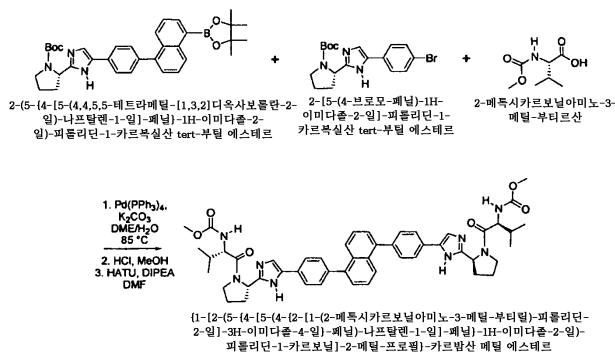
4.25 (m, 2H), 4.11 (m, 3H), 3.86 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.30-2.04 (m,

8H), 0.95-0.89 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 789 [M + H]⁺.

[4208]

[4209]

실시예 CP



[4210]

[4211]

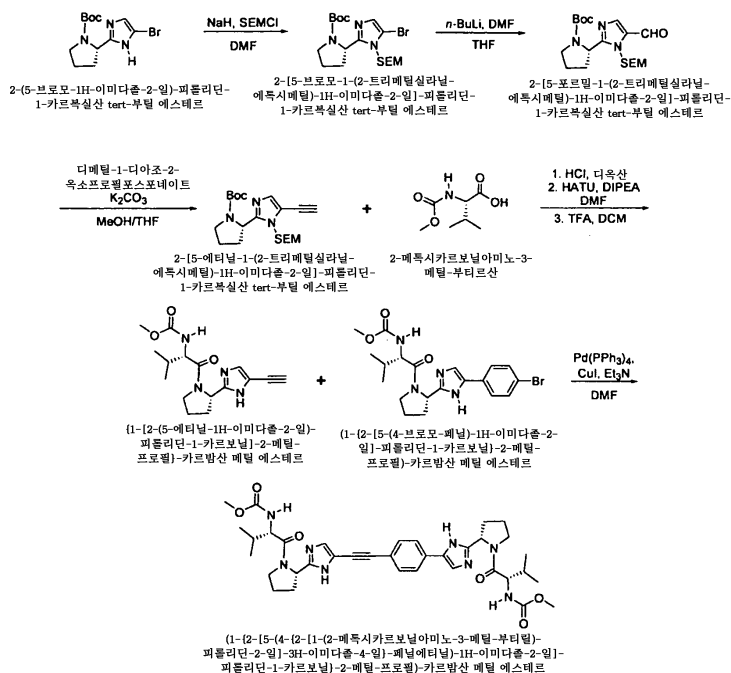
{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (98 mg, 0.173 mmol), 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (102 mg, 0.260 mmol), Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.035 mmol) 및 탄산칼륨 (2M 수용액 0.173 mL, 0.346 mmol)을 1,2-디메톡시에탄에 현탁시켰다. 혼합물을 10 분 동안 탈기한 다음, 85℃로 4 시간 동안 가열하였다. 이어서, 내용물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (80%→100% EtOAc/헥산)로 정제하여 {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-1-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (28 mg, 22%)를 수득하였다. 스즈키 생성물을 메탄올 (5 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl (1 mL)로 처리하였다. 혼합물을 60℃로 100 분 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (20 mg, 0.112 mmol), HATU (31 mg, 0.0821 mmol) 및 DMF (2 mL)를 첨가하였다. 교반 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, DIPEA (0.033 mL, 0.187 mmol)를 첨가하였다. 50 분 후, 반응 혼합물을 물 1 mL로 희석하

고, 역상 정제용 HPLC로 정제하여 {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-1-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복산 메틸 에스테르 (12 mg, 38%)를 수득하였다.

¹H NMR (MeOH-d₄,

400 MHz) 7.89-7.87 (m, 4H), 7.80-7.78 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 8H), 5.22 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.40-2.19 (m, 6H), 2.11-2.03 (m, 4H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 865 [M + H]⁺.

실시예 CQ



2-[5-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4 g, 12.65 mmol)를 DMF 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. NaH (60% 광유 분산액 658 mg, 16.45 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 13 분 동안 숙성시킨 후, SEMCl (2.7 mL, 15.18 mmol)을 첨가하고, 실온으로 가온하였다. 16 시간 후, 반응물을 물에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10%→30% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-[5-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.67 g, 83%)를 수득하였다.

2-[5-포르밀-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2-[5-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.804 g, 8.52 mmol)를 THF (42 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. n-BuLi (2.5 M 헥산 용액 3.4 mL, 8.52 mmol)을 3 분에 걸쳐 적가하였다. 65 분 후, DMF (4 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 실온에서 75 분 동안 교반한 후, 염화암모늄의 포화 수용액 (50 mL)을 첨가하고, 플라스크의 전체 내용물을 포화 수성 중탄산나트륨에 부었다. 수성 상을 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (30%→70% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-[5-포르밀-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.50 g, 45%)를 수득하였다.

2-[5-에티닐-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2-[5-포르밀-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.625 g, 4.11 mmol) 및 디메틸-1-디아조-2-옥스포프로필포스포네이트 (1.056 g, 5.50 mmol)를 1:1 MeOH/THF (10 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (1.14 g, 8.25 mmol)을 첨가하였다. 200 분 동안 교반한 후, 추가량의 탄산칼륨 (1.14 g, 8.25 mmol)을 첨가하였다. 45 분 후에, 반응 혼합물을 1:1 물/포화 수성 중탄산나트륨 100

mL에 부었다. 수성 상을 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20%→45% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-[5-에티닐-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.234 g, 77%)를 수득하였다.

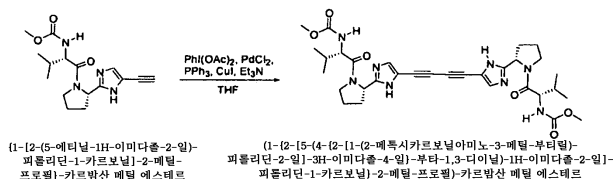
[4218] {1-[2-(5-에티닐-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 2-[5-에티닐-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.002 g, 2.56 mmol)를 디옥산 (5 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4M HCl (5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (561 mg, 3.20 mmol), HATU (1.22 g, 3.20 mmol) 및 DMF (15 mL)를 첨가하였다. 교반 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DIPEA (2.23 mL, 12.8 mmol)를 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨의 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (40%→75% EtOAc/헥산)로 정제하여 커플링된 화합물 (2 단계에 걸쳐 741 mg, 65%)을 수득하였다. 이 물질을 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 첨가하였다. 교반 반응 혼합물을 환류 하에 4 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 중탄산나트륨의 포화 수용액에 부었다. 수성 상을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0%→10% MeOH/DMC)로 정제하여 {1-[2-(5-에티닐-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (525 mg, 100%)를 수득하였다.

[4219] (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(5-에티닐-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (46 mg, 0.144 mmol), (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (78 mg, 0.173 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.0144 mmol), CuI (5 mg, 0.0288 mmol) 및 트리에틸아민 (0.200 mL, 1.44 mmol)을 DMF (1.5 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반한 다음, 물 1 mL를 첨가하고, 혼합물을 역상 정제용 HPLC로 정제하여 (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (24 mg, 24%)를 수득하였다.

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.01-3.79 (m, 4H), 3.66 (s, 6H), 2.37-2.00 (m, 10H), 0.99-0.89 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 687 [M + H]⁺.

[4220]

[4221] 실시예 CR

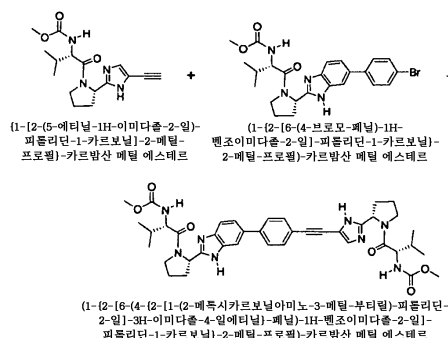


[4222]

[4223] (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-부타-1,3-다이닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 트리에틸아민 (0.270 mL, 1.92 mmol)을 THF (2 mL) 중 {1-[2-(5-에티닐-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (61 mg, 0.192 mmol), PhI(OAc)₂ (247 mg, 0.766 mmol), PdCl₂ (7 mg, 0.0389 mmol), PPh₃ (30 mg, 0.115 mmol) 및 CuI (7 mg, 0.0389 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 50 분 후, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 역상 정제용 HPLC로 정제하여, (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-부타-1,3-다이닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (3 mg, 5%)를 수득하였다.

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) 7.33 (s, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.31-1.98 (m, 10H), 1.02-0.87 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 635 [M + H]⁺.

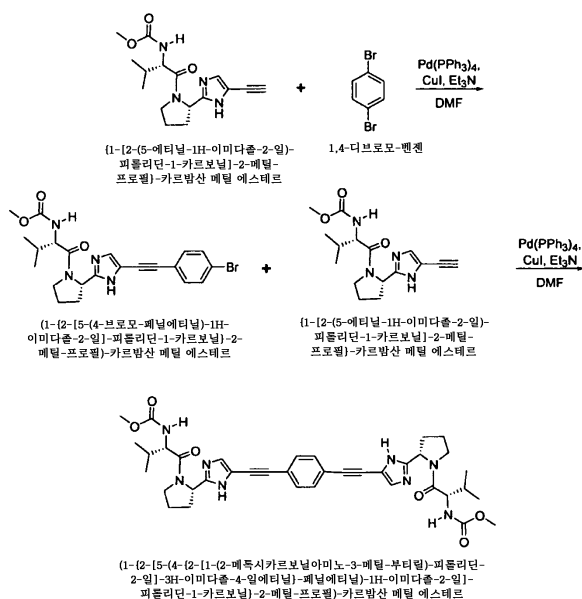
실시예 CS



(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일에틸릴}-페닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(5-에틸-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (62 mg, 0.195 mmol), (1-{2-[6-(4-브로모-페닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (73 mg, 0.146 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.00975 mmol), CuI (4 mg, 0.0195 mmol) 및 트리에틸아민 (0.271 mL, 1.95 mmol)을 DMF (2 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 교반한 다음, 물 1 mL를 첨가하고, 혼합물을 역상 정제용 HPLC로 정제하여 (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일에틸릴}-페닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (12 mg, 11%)를 수득하였다.

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) 7.66-7.64 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.04-3.82 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.43-2.01 (m, 10H), 0.99-0.87 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 737 [M + H]⁺.

실시예 CT



(1-{2-[5-(4-브로모-페닐에틸릴)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(5-에틸-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (57 mg, 0.179 mmol), 1,4-디브로모벤젠 (211 mg, 0.895 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.00895 mmol), CuI (3 mg,

0.0179 mmol) 및 트리에틸아민 (0.249 mL, 1.79 mmol)을 DMF (2 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 10 분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 70 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 20 mL로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0%→5% MeOH/DCM)로 정제하여 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐에티닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (43 mg, 51%)를 수득하였다.

[4232]

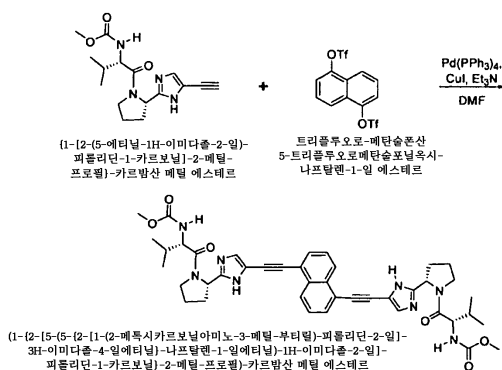
(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일에티닐}-페닐에티닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(5-에티닐-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (49 mg, 0.154 mmol), (1-{2-[5-(4-브로모-페닐에티닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (43 mg, 0.0908 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.00908 mmol), CuI (2 mg, 0.00908 mmol) 및 트리에틸아민 (0.127 mL, 0.908 mmol)을 DMF (2 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 10 분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 포름산 (0.1 mL) 및 물 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 역상 정제용 HPLC로 정제하여 (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일에티닐}-페닐에티닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (11 mg, 17%)를 수득하였다.

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) 7.46 (d, *J* = 3.9 Hz, 4H), 7.25 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.32-2.00 (m, 10H), 0.98-0.88 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 711 [M + H]⁺.

[4233]

[4234]

실시예 CU



[4235]

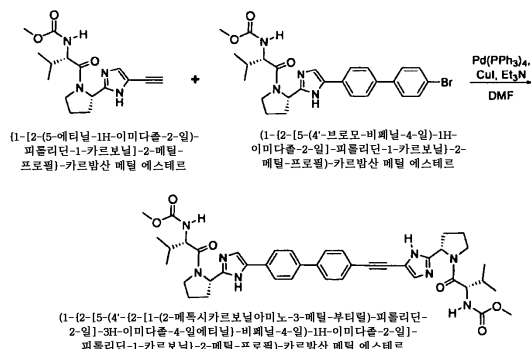
[4236]

(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일에티닐}-나프탈렌-1-일에티닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(5-에티닐-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (98 mg, 0.207 mmol), 트리플루오로-메탄술포산 5-트리플루오로메탄술포닐옥시-나프탈렌-1-일 에스테르 (29 mg, 0.0683 mmol), Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.0104 mmol), CuI (2 mg, 0.0104 mmol) 및 트리에틸아민 (0.144 mL, 1.04 mmol)을 DMF (2 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 10 분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 90 분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 포름산 (0.1 mL) 및 물 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 역상 정제용 HPLC로 정제하여 (1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일에티닐}-나프탈렌-1-일에티닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (30 mg, 58%)를 수득하였다.

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.33-1.98 (m, 10H), 0.97-0.87 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 761 [M + H]⁺.

[4237]

[4238] 실시예 CV



[4239]

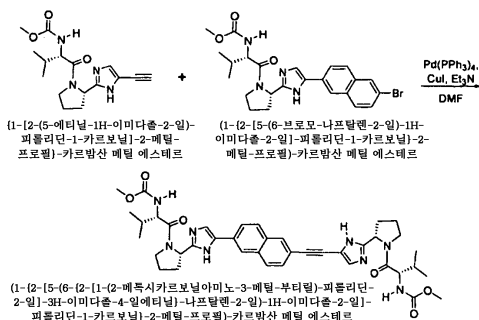
[4240]

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일-에티닐}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(5-에티닐-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (44 mg, 0.138 mmol), (1-{2-[5-(4'-브로모-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (67 mg, 0.128 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (15 mg, 0.0128 mmol), CuI (2 mg, 0.0128 mmol) 및 트리에틸아민 (0.180 mL, 1.28 mmol)을 DMF (2 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 10 분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 15 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 포름산 (0.1 mL) 및 물 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 역상 정제용 HPLC로 정제하여 (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일-에티닐}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (12 mg, 12%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4 , 400 MHz) 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66-7.64 (m, 4 H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 4.01-3.80 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 2.37-2.01 (m, 10H), 1.00-0.88 (m, 12H); MS (ESI) m/z 763 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[4241]

[4242] 실시예 CW



[4243]

[4244]

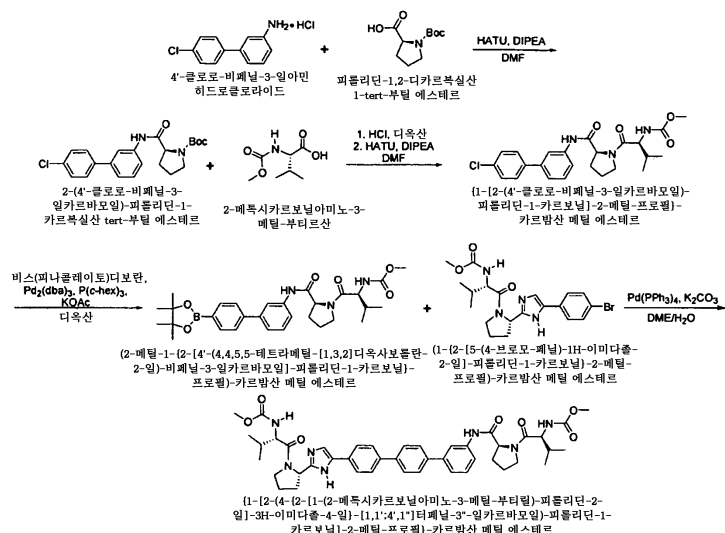
(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일-에티닐}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(5-에티닐-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (53 mg, 0.166 mmol), (1-{2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (100 mg, 0.200 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (19 mg, 0.0166 mmol), CuI (3 mg, 0.0166 mmol) 및 트리에틸아민 (0.230 mL, 1.66 mmol)을 DMF (2 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 10 분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 포름산 (0.1 mL) 및 물 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 역상 정제용 HPLC로 정제하여 (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일-에티닐}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (24 mg, 20%)를 수득하였다.

(DMSO-d₆, 400 MHz) 12.00-11.85 (m, 2H), 7.99-7.83 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.15-1.97 (m, 10H), 0.94-0.81 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 737 [M + H]⁺.

[4245]

[4246]

실시예 CX



[4247]

[4248]

2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 4'-클로로-비페닐-3-일아민 히드로클로라이드 (1 g, 4.16 mmol), 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (1.08 g, 5.00 mmol) 및 HATU (2.06 g, 5.41 mmol)를 DMF (20 mL)에 현탁시키고, DIPEA (2.20 mL, 12.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→45% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.66 g, 99%)를 수득하였다.

[4249]

{1-[2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복실산 메틸 에스테르: 2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.66 g, 4.14 mmol)를 메탄올 (20 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl (4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 80 분 동안 교반한 다음, 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (870 mg, 4.97 mmol) 및 HATU (2.05 g, 5.38 mmol)로 처리하고, DMF (20 mL)에 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 DIPEA (3.60 mL, 20.7 mmol)를 첨가하였다. 100 분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (50%→80% EtOAc/헥산)로 정제하여 {1-[2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복실산 메틸 에스테르 (2 단계에 걸쳐 1.83 g, 96%)를 수득하였다.

[4250]

(2-메틸-1-[2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르: {1-[2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복실산 메틸 에스테르 (409 mg, 0.893 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (249 mg, 0.982 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.0223 mmol), 트리스(시클로헥실)포스핀 (30 mg, 0.107 mmol) 및 아세트산칼륨 (131 mg, 1.34 mmol)을 디옥산 (5 mL)에 현탁시키고, 질소로 4 분 동안 탈기하였다. 교반 현탁액을 80℃로 14 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (55%→85% EtOAc/헥산)로 정제하여 (2-메틸-1-[2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르 (491 mg, 100%)를 수득하였다.

[4251]

{1-[2-(4-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-[1,1';4',1'']테르페닐-3'-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복실산 메틸 에스테르: (2-메틸-1-[2-(4'-

(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필)-카르
 밤산 메틸 에스테르 (135 mg, 0.246 mmol),
 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르
 (110 mg, 0.246 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0.0123 mmol) 및 탄산칼륨의 2M 수용액 (0.246 mL, 0.492 mmol)을
 1,2-디메톡시에탄 (2.5 mL) 중에서 13 분 동안 탈기시켰다. 교반 현탁액을 85℃로 3 시간 동안 가열한 다음 농
 축시키고, DMF/물에 넣고, 역상 정제용 HPLC로 정제하여 {1-[2-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티
 릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-[1,1';4',1'']테르페닐-3''-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸
 -프로필}-카르밤산 메틸 에스테르 (10 mg, 5%)를 수득하였다.

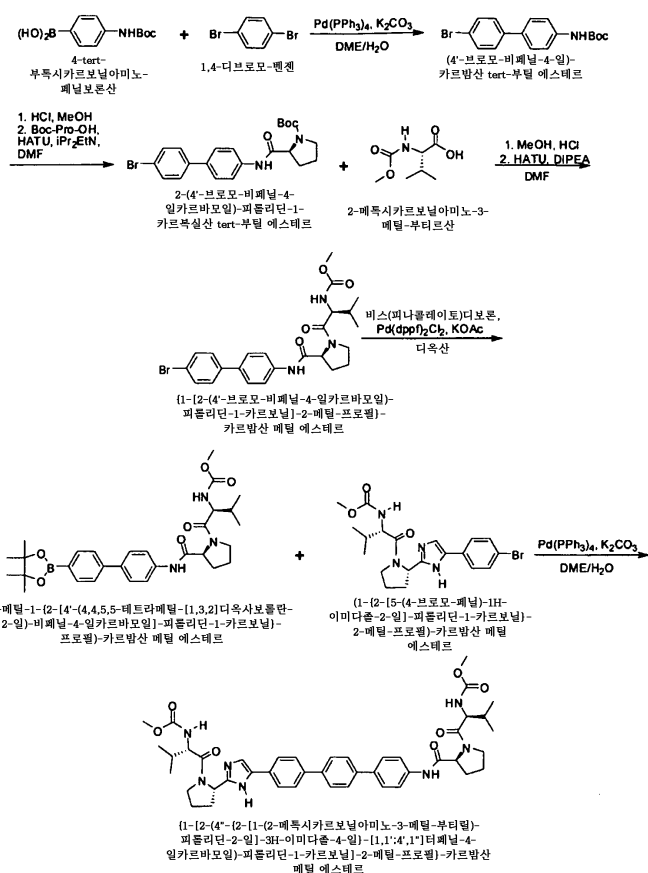
(MeOH-d₄, 400 MHz)

7.90 (s, 1H), 7.82-7.66 (m, 8H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.24 (m,
 1H), 4.02-3.73 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.36-2.02 (m, 10H), 1.15-0.88 (m, 12H); MS
 (ESI) *m/z* 792 [M + H]⁺.

[4252]

[4253]

실시예 CY



[4254]

[4255]

(4'-브로모-비페닐-4-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르: 4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐보론산 (500 mg,
 2.11 mmol), 1,4-디브로모-벤젠 (2.00 g, 8.44 mmol), Pd(PPh₃)₄ (122 mg, 0.106 mmol) 및 탄산칼륨의 2M 수용
 액 (4.2 mL, 8.44 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (20 mL) 중에서 10 분 동안 탈기시켰다. 교반 현탁액을 80℃로 3
 시간 동안 가열한 다음, 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그
 네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0%→20% EtOAc/헥산)로 정제하여
 (4'-브로모-비페닐-4-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (430 mg, 59%)를 수득하였다.

[4256]

2-(4'-브로모-비페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: (4'-브로모-비페닐-4-일)-카
 르밤산 tert-부틸 에스테르 (407 mg, 1.17 mmol)를 메탄올 (10 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl (2 mL)을 첨가
 하였다. 용액을 60℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조 잔류물을 Boc-Pro-OH (302 mg, 1.40
 mmol) 및 HATU (578 mg, 1.52 mmol)로 처리하고, DMF (6 mL) 중에 현탁시켰다. DIPEA (1.02 mL, 5.85 mmol)를
 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 이것을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물

및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (30%→55% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-(4'-브로모-비페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (2 단계에 걸쳐 496 mg, 95%)를 수득하였다.

[4257]

{1-[2-(4'-브로모-비페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 2-(4'-브로모-비페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (496 mg, 1.11 mmol)를 메탄올 중에 용해시키고, 진한 HCl (2 mL)을 첨가하였다. 용액을 60℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (233 mg, 1.33 mmol), HATU (549 mg, 1.44 mmol) 및 DMF (10 mL)로 처리하였다. 이 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, DIPEA (0.970 mL, 5.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (70%→90% EtOAc/헥산)로 정제하여 {1-[2-(4'-브로모-비페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (2 단계에 걸쳐 520 mg, 93%)를 수득하였다.

[4258]

2-메틸-1-{2-[4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(4'-브로모-비페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (154 mg, 0.307 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (156 mg, 0.613 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (11 mg, 0.0154 mmol) 및 아세트산칼륨 (90 mg, 1.21 mmol)을 디옥산에 현탁시키고, 15 분 동안 탈기하였다. 교반 반응 혼합물을 100℃로 2 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (70%→90% EtOAc/헥산)로 정제하여 (2-메틸-1-{2-[4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (127 mg, 75%)를 수득하였다.

[4259]

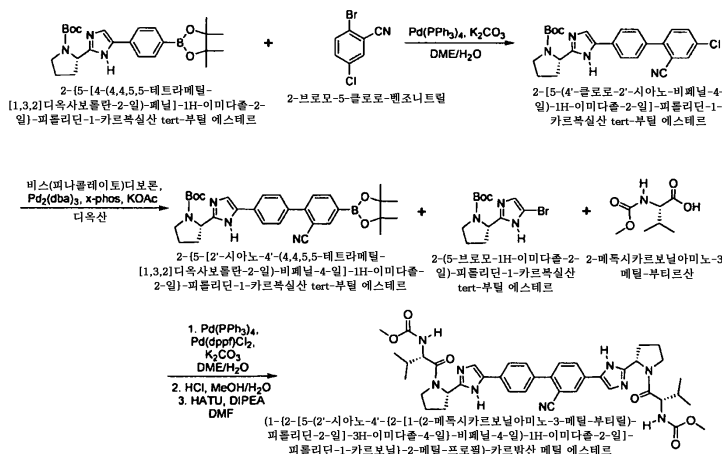
{1-[2-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-[1,1':4',1'']테르페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: (2-메틸-1-{2-[4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (102 mg, 0.227 mmol), (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (125 mg, 0.227 mmol), Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0.0114 mmol) 및 탄산칼륨의 2M 수용액 (0.227 mL, 0.454 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (2 mL) 중에서 15 분 동안 탈기시켰다. 교반 현탁액을 85℃로 4 시간 동안 가열한 다음 농축시키고, DMF/물에 넣고 역상 정제용 HPLC로 정제하여 {1-[2-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-[1,1':4',1'']테르페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (49 mg, 27%)를 수득하였다.

(DMSO-d₆, 400 MHz)

11.78 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.82-7.67 (m, 11H), 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.81 (m, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.17-1.88 (m, 10H), 0.97-0.85 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 792 [M + H]⁺.

[4260]

[4261] 실시예 CZ



[4262]

[4263]

2-[5-(4'-클로로-2'-시아노-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (2 g, 4.55 mmol), 2-브로모-5-클로로-벤조니트릴 (985 mg, 4.55 mmol), Pd(PPh₃)₄ (263 mg, 0.228 mmol) 및 탄산칼륨의 2M 수용액 (4.6 mL, 9.2 mmol)을 1,2-메톡시에탄 (20 mL)에 현탁시키고, 10 분 동안 탈기하였다. 교반 반응 혼합물을 85℃로 21 시간 동안 가열한 다음, NaHCO₃의 포화 수용액 (250 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (65%→90% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-[5-(4'-클로로-2'-시아노-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.65 g, 81%)를 수득하였다.

[4264]

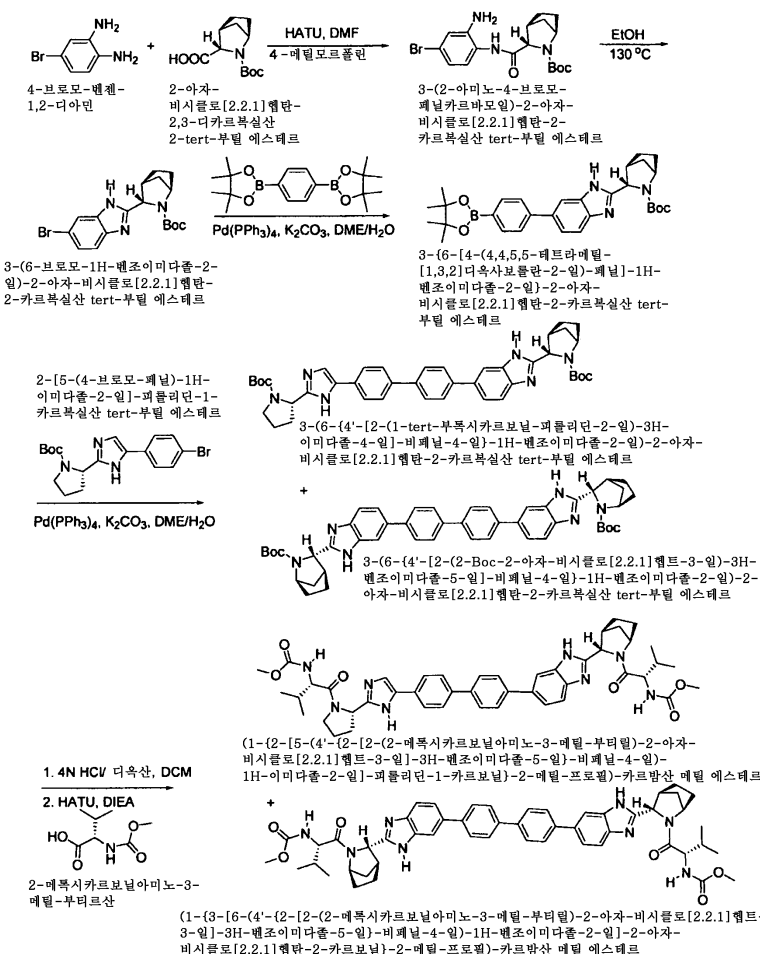
2-{5-[2'-시아노-4'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2-[5-(4'-클로로-2'-시아노-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.68 g, 3.74 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (1.43 g, 5.61 mmol), Pd₂(dba)₃ (86 mg, 0.0935 mmol), x-phos (214 mg, 0.449 mmol) 및 아세트산칼륨 (1.10 g, 11.22 mmol)을 다옥산 (20 mL)에 현탁시키고, 질소로 10 분 동안 탈기하였다. 교반 반응 혼합물을 90℃로 15 시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 모든 목적 생성물이 제거될 때까지 실리카 층을 통해 여과하였다 (에틸 아세테이트로 용리). 액체를 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (55%→80% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-{5-[2'-시아노-4'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.57 g, 78%)를 수득하였다.

[4265]

(1-{2-[5-(2'-시아노-4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-{5-[2'-시아노-4'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.60 g, 2.96 mmol), 2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (935 mg, 2.96 mmol), Pd(PPh₃)₄ (171 mg, 0.148 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (121 mg, 0.148 mmol) 및 탄산칼륨의 2M 수용액 (3 mL, 6 mmol)을 1,2-디메톡시에탄에 현탁시키고, 11 분 동안 탈기하였다. 교반 반응 혼합물을 85℃로 100 분 동안 가열한 다음, 중탄산나트륨의 포화 수용액 (200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (5%→10% MeOH/DCM)로 정제하여, 스즈끼 커플링된 생성물 (438 mg, 23%)을 수득하였다. 이 물질 (174 mg, 0.268 mmol)을 다옥산 중 4M HCl (4 mL)로 처리하였다. 용해도가 불량하여 디클로로메탄 2 mL 및 DMF 4 mL를 첨가하였다. 40 분 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시켰다. 조 잔류물을 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (103 mg, 0.590 mmol), HATU (255 mg, 0.670 mmol) 및 DMF (5 mL)로 처리하고, 0℃로 냉각시켰다. DIPEA (0.470 mL, 2.68 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반한 다음, 중탄산나트륨의 포화 수용액 (200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 DMF 및 물에 넣고, 역상 정제용 HPLC로 정제하여, (1-{2-[5-(2'-시아노-4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (75 mg, 37%)를 수득하였다.

(MeOH-d₄, 400 MHz) 8.19-7.35 (m, 11H), 5.18 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.03-4.86 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 2.37-2.00 (m, 10H), 1.00-0.90 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 764 [M + H]⁺.

실시예 DA 및 DB



3-(2-아미노-4-브로모-페닐카르바모일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DMF 10 mL 중 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 (0.327 g, 1.36 mmol, 1 당량), 4-브로모-벤젠-1,2-디아민 (0.507 g, 2.71 mmol, 2 당량) 및 4-메틸모르폴린 (0.299 mL, 2 당량)의 용액에 HATU (0.543 g, 1.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 위치이성질체 3-(2-아미노-4-브로모-페닐카르바모일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 혼합물을 수득하였다.

3-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 위치이성질체 3-(2-아미노-4-브로모-페닐카르바모일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 상기 혼합물을 에탄올 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브에서 130°C로 밤새 가열하고, 계속해서 170°C에서 3 일 동안 가열하였다. LC-MS는 목적 생성물 및 Boc 절단 생성물 (약 1:1 비율)을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고 DCM 중에 용해시켰다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.6 당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.383 g, 72%)를 오렌지색 발포체로서 수득하였다.

3-{6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DME 5 mL 중 3-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로

[2.2.1] 헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (264 mg, 0.673 mmol), 벤젠-1,4-디보론산 디피나콜 에스테르 (5 당량, 3.36 g, 6.95 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5%, 39 mg) 및 2M 탄산칼륨 수용액 (3 당량, 1.01 mL)의 혼합물을 Ar 하에 90℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→60% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-(6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (295 mg, 수율 85%)를 수득하였다.

[4272] LCMS-ESI: 계산치 C₃₀H₃₈BN₃O₄: 515.45; 실측치: 516.1 (M+H⁺).

[4273] 3-(6-{4'-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 및 3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME 5 mL 중 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (295 mg, 0.573 mmol, 1 당량), 3-{6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (269 mg, 0.687 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5%, 33 mg) 및 2M 탄산칼륨 수용액 (5 당량, 1.43 mL)의 혼합물을 아르곤 하에 90℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-(6-{4'-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (163 mg, 수율 40%) 및 미량의 부산물 3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 수득하였다.

[4274] 3-(6-{4'-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르의 LCMS-ESI :
계산치 C₄₂H₄₈N₆O₄: 700.87; 실측치: 701.1 (M+H⁺).

[4275] (1-{2-[5-(4'-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DA) 및 (1-{3-[6-(4'-[2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DB): 디옥산 중 4N HCl (3 mL)을 DCM 3 mL 중 3-(6-{4'-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 및 3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 혼합물 (163 mg, 0.233 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2.1 당량, 85 mg), 4-메틸모르폴린 (6 당량, 0.15 mL)에 이어서 HATU (2 당량, 181 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 50 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% MeCN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[5-(4'-[2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DA) (102 mg) 및 부산물 (1-{3-[6-(4'-[2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DB) (10.6 mg)를 수득하였다.

(179 mg, 72%)을 수득하였다.

[4282] 2-브로모-1-[7-(2-브로모-아세틸)-디벤조티오펜-3-일]-에타논: DCM 6 mL 중 디벤조티오펜-3,7-디카르복실산 (179 mg, 0.644 mmol), 옥살릴 클로라이드 (0.56 mL, 6.44 mmol) 및 한 방울의 DMF의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 흐린 황색 용액을 농축시키고, 톨루엔과 함께 공증발시켰다. 잔류물을 DCM 6 mL에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. TMS 디아조메탄 (1 mL, 3 당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1 시간 동안 교반한 다음 밤새 실온으로 가온하였다. 혼합물을 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트 5 mL에 현탁시키고, 0℃에서 HOAc 중 5.7 M HBr (0.28 mL, 2.5 당량)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 2 시간에 걸쳐 가온하였다. 이어서, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체 중탄산나트륨을 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석하고, 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 불순한 생성물 2-브로모-1-[7-(2-브로모-아세틸)-디벤조티오펜-3-일]-에타논을 수득하였다.

[4283] 2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:

[4284] MeCN 5 mL 중 상기 불순한 2-브로모-1-[7-(2-브로모-아세틸)-디벤조티오펜-3-일]-에타논, 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (2.1 당량) 및 DIEA (2.07 당량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 크실렌 1.5 mL 중에 용해시키고, 아세트산암모늄 (65 mg, 15 당량)을 첨가하였다. 반응물을 110℃로 2 일 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% MeCN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (12.4 mg)를 수득하였다.

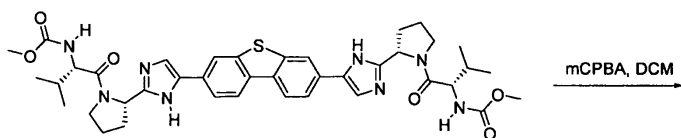
[4285] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₆H₄₂N₆O₄S: 654.82; 실측치: 655.0 (M+H⁺).

[4286] (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DC): 디옥산 중 4N HCl (1 mL)을 2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (12.4 mg, 0.014 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2.08 당량, 5.1 mg), 4-메틸모르폴린 (6 당량, 9.2 μl)에 이어서 HATU (2.04 당량, 10.9 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 90 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% MeCN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DC) (8.1 mg, 58%)를 수득하였다.

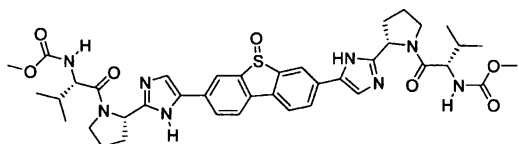
¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.41-8.25 (m, 4H), 7.92-7.78 (m, 4H), 5.22(m, 2H), 4.22(m, 2H), 4.08(m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.62 (d, 6H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.30-1.92 (m, 8H), 0.97-0.82 (m, 12 H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₄₈N₈O₆S: 768.92; 실측치: 769.3 (M+H⁺).

[4287]

[4288] 실시예 DD



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-5-옥소-5H-5λ⁴-디벤조티오펜-3-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르

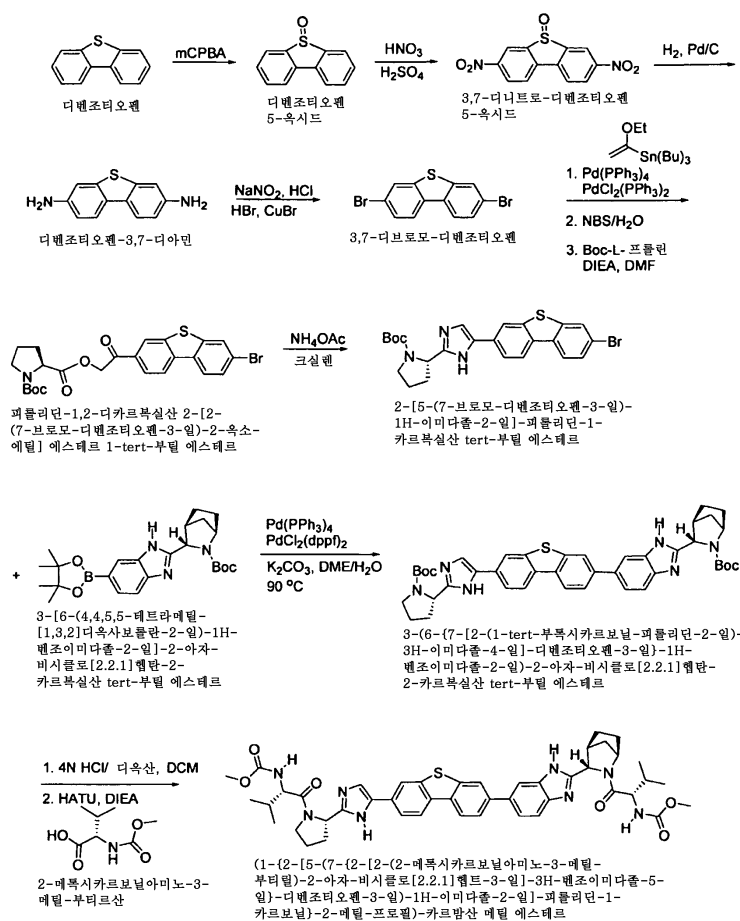
[4289]

[4290] (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-5-옥소-5H-5λ⁴-디벤조티오펜-3-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DD): (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.0041 mmol, 4 mg)를 DCM 1 mL 중에 용해시키고, -40℃로 냉각시켰다. mCPBA (0.4 mg, 0.9 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 2 시간 동안 교반하고 2 시간에 걸쳐 0℃로 가온하고, 이어서 밤새 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 황색 분말 (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-5-옥소-5H-5λ⁴-디벤조티오펜-3-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DD) (0.6 mg)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.36 (m, 2H), 8.18-7.90 (m, 6H), 5.22(m, 2H), 4.19(m, 2H), 4.05(m,2H), 3.84(m, 2H), 3.61 (d, 6H), 2.56-1.96 (m, 10H), 0.97-0.84 (m, 12 H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₄₈N₈O₆S: 768.92; 실측치: 769.3 (M+H⁺).

[4291]

[4292] 실시예 DE



[4293]

[4294]

디벤조티오펜 5-옥시드: 클로로포름 71 mL 중 mCPBA (8.27 g, 36.9 mmol)의 용액을 클로로포름 89 mL 중 디벤조티오펜의 용액에 -35℃에서 30 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -35℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 토크하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨 용액으로 2회 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 회백색 고체를 수득하였다. 고체를 환류 에탄올 중에 용해시키고, 실온으로 천천히 냉각시켜 백색 결정질 고체 디벤조티오펜 5-옥시드 (5.65 g, 76%)를 수득하였다.

[4295]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{OS}$: 200.26; 실측치: 200.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[4296]

3,7-디니트로-디벤조티오펜 5-옥시드: 진한 황산 (120 mL) 중 디벤조티오펜 5-옥시드 (5.34 g, 26.7 mmol)의 용액을 6℃로 냉각시켰다. 질산 (108 mL)을 내부 온도가 10℃에서 유지되도록 천천히 첨가하였다. 반응물을 10℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 실온으로 30 분에 걸쳐 가온하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓자 침전물이 형성되었다. 침전물을 물로 세척하고, 건조시켜 황색 고체 3,7-디니트로-디벤조티오펜 5-옥시드 (7.8 g, 여전히 약간의 물과 무기물을 함유)를 수득하였다.

[4297]

디벤조티오펜-3,7-디아민: 상기 고체 3,7-디니트로-디벤조티오펜 5-옥시드의 두 배치를 탄소 상 10% Pd (각각의 배치에 대해 0.46 g)로 에탄올 (각각의 배치에 대해 250 mL)에서 45 psi로 2 시간 동안 수소화시켰다. 두 배치를 합하고, 셀라이트를 통해 여과하여 오렌지색 용액을 수득하였다. 염화수소 기체를 용액으로 버블링하자 침전물이 형성되었다 (pH 1에서). 침전물을 여과하고, 소량의 에탄올로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 오렌지색 고체 디벤조티오펜-3,7-디아민 (2.46 g)을 수득하였다.

[4298]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$: 214.29; 실측치: 215.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[4299]

3,7-디브로모-디벤조티오펜: 물 (16 mL) 및 진한 HCl (4.3 mL) 중 디벤조티오펜-3,7-디아민 (2.46 g, 8.57 mmol)의 현탁액을 5℃ (내부 온도)로 냉각시켰다. 내부 온도가 10℃를 초과하지 않도록 하면서 물 (5 mL) 중

아질산나트륨 (1.54 g, 25.67 mmol)의 용액을 적가하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 48% HBr (18 mL) 중 CuBr (1.8 g, 12.55 mmol)의 용액에 부었다. 혼합물을 물 (100 mL)을 사용하여 1L 3구 플라스크로 옮기고, 2 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 빙수 혼합물에 부었다. 침전물을 형성하고, 여과에 의해 수집하고, 건조시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→10% MeOH/에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체 3,7-디브로모-디벤조티오펜 (1.6 g, 55%)을 수득하였다.

[4300] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-디벤조티오펜-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르:

[4301] [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (3%, 69 mg, 0.098 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (3%, 113 mg, 0.098 mmol)을 디옥산 25 mL 중 3,7-디브로모-디벤조티오펜 (1.12 g, 3.27 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (1.2 당량, 1.33 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 Ar 하에 80℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물 8 mL를 첨가하고, 이어서 NBS (1 당량, 699 mg)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 사용하였다.

[4302] 잔류물을 무수 DMF 20 mL 중에 용해시켰다. Boc-L-Pro-OH (4 당량, 2.815 g)를 첨가하고, 이어서 MeCN 20 mL 및 DMF 15 mL 중 DIEA (3.5 당량, 1.60 mL)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 조 물질을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-디벤조티오펜-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (593 mg, 수율 33%) 및 비스 생성물을 수득하였다.

[4303] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₄H₂₄BrNO₅S: 518.42; 실측치: 541.9(M+Na⁺).

[4304] 2-[5-(7-브로모-디벤조티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 크실렌 10 mL를 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-디벤조티오펜-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (514 mg, 0.99 mmol) 및 암모니아 아세테이트 (20 당량, 1.53 g)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 마이 크로웨이브로 140℃에서 60 분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[5-(7-브로모-디벤조티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (391 mg, 수율 79%)를 수득하였다.

[4305] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₄H₂₄BrN₃O₅S: 498.44; 실측치: 499.9(M+Na⁺).

[4306] 3-(6-{7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DME 2 mL 중 2-[5-(7-브로모-디벤조티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (300 mg, 0.48 mmol, 1 당량), 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.1 당량, 530 mg), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (3%, 12 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (3%, 17 mg) 및 2N 탄산칼륨 수용액 (3.3 당량, 0.8 mL)의 혼합물을 아르곤 하에 80℃로 5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 황색 발포체 3-(6-{7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (245 mg, 수율 70%)를 수득하였다.

[4307] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₆N₆O₄S: 730.92; 실측치: 731.2(M+H⁺).

[4308] (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르 (실시예 DE): 디옥산 중 4N HCl (3 mL)을 DCM 3 mL 중 3-(6-{7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로 [2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (141 mg, 0.194 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다.

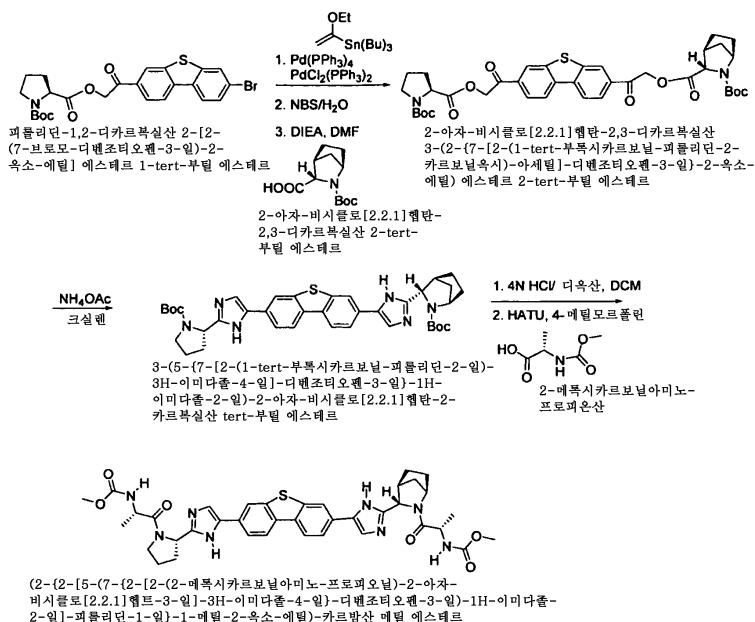
반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (4 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2.08 당량, 71 mg), 4-메틸모르폴린 (6 당량, 0.12 mL)에 이어서 HATU (2.04 당량, 150 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→20% MeOH/에틸 아세테이트)에 이어서 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-디벤조티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DE) (121 mg, 59%)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.60-8.40 (m, 4H), 8.16(m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.90(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.33 (m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.76(m,1H), 4.56(d, 1H), 4.22-4.08(m, 3H), 3.85(m, 2H), 3.55 (d, 6H), 2.76(m,1H), 2.30-1.50 (m, 9H), 0.96-0.75 (m, 12 H). ¹⁹F-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: -112.88. LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₂N₈O₆S: 845.02; 실측치: 845.4 (M+H⁺).

[4309]

[4310]

실시예 DF



[4311]

[4312]

2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-디벤조티오펜-3-일}-2-옥소-에틸) 에스테르 2-tert-부틸 에스테르:

[4313]

[1,1'-비스(트리페닐포스핀) 디클로로팔라듐(II) (3%, 14 mg, 0.02 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (3%, 23 mg, 0.02 mmol)을 디옥산 5 mL 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-디벤조티오펜-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (345 mg, 0.665 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (1.2 당량, 0.269 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 Ar 하에 80℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물 1.5 mL를 첨가하고, 이어서 NBS (1 당량, 142 mg)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 사용하였다.

[4314]

잔류물을 무수 DMF 4 mL 중에 용해시켰다. 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 (2 당량, 321 mg, 1.33 mmol)를 첨가하고, 이어서 MeCN 4 mL 및 DMF 3 mL 중 TEA (2.2 당량, 204 mg)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 조 물질을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{7-[2-(1-tert-부톡시카

르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-디벤조티오펜-3-일]-2-옥소-에틸) 에스테르 2-tert-부틸 에스테르를 황색 잔류물 (92.5 mg, 수율 19%)로서 수득하였다.

[4315]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₈H₄₄N₂O₁₀S: 720.83; 실측치: 743.2 (M+Na⁺).

[4316]

3-(5-{7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 크실렌 3 mL를 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-디벤조티오펜-3-일]-2-옥소-에틸) 에스테르 2-tert-부틸 에스테르 (92.5 mg, 0.128 mmol) 및 암모니아 아세테이트 (20 당량, 198 mg)에 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브로 140℃에서 60 분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-(5-{7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (62 mg, 수율 71%)를 수득하였다.

[4317]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₈H₄₄N₆O₄S: 680.86; 실측치: 681.2 (M+H⁺).

[4318]

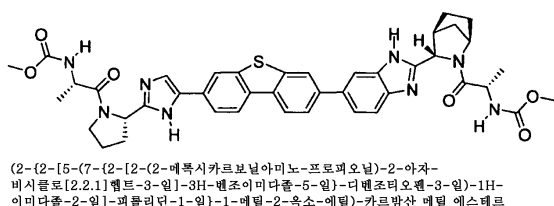
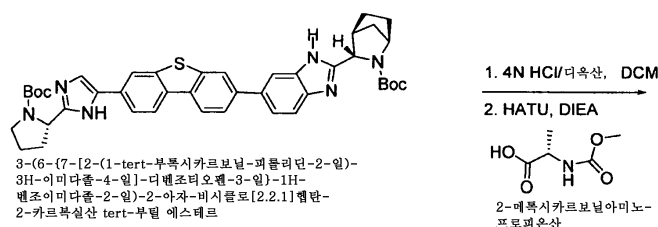
(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DF): 디옥산 중 4N HCl (1 mL)을 DCM 2 mL 중 3-(5-{7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (62 mg, 0.091 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-프로피온산 (2.08 당량, 28 mg), 4-메틸모르폴린 (6 당량, 0.06 mL)에 이어서 HATU (2.04 당량, 71 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→20% MeOH/에틸 아세테이트)에 이어서 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DF) (52.7 mg, 60%)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.60-8.40 (m, 4H), 8.12(m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.92(m, 2H), 7.57-7.40 (m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50-4.30(m, 3H), 3.54 (d, 6H), 2.76(m, 1H), 2.42-1.50 (m, 6H), 1.30 -1.10 (m, 12 H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₄N₆O₆S: 738.86; 실측치: 739.3 (M+H⁺).

[4319]

[4320]

실시예 DG



[4321]

[4322]

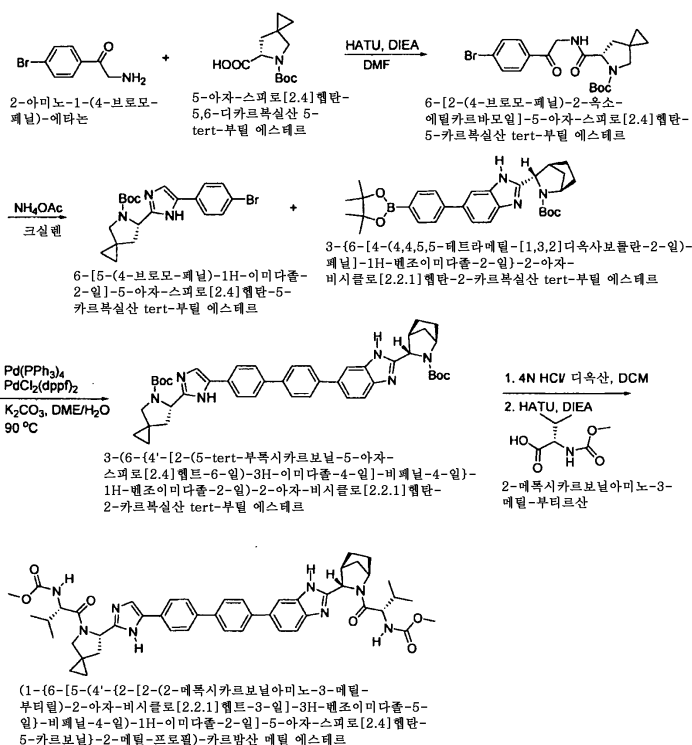
(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-디벤조티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-1-메틸-2-옥소-에틸)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DG): 디옥산 중 4N HCl (2 mL)을 DCM 3 mL 중 3-(6-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조티오펜-3-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (103 mg, 0.141 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-프로피온산 (2.08 당량, 43 mg), 4-메틸모르폴린 (6 당량, 0.093 mL)에 이어서 HATU (2.04 당량, 109 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→20% MeOH/에틸 아세테이트)에 이어서 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-디벤조티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-1-메틸-2-옥소-에틸)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DG) (91.3 mg, 80%)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.60-8.52 (m, 2H), 8.44(m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.05(m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.56-7.42(m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50-4.30(m, 3H), 3.54 (d, 6H), 2.76(m, 1H), 2.42-1.50 (m, 12H), 1.30 -1.10 (m, 6 H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₄N₈O₆S: 788.91; 실측치: 789.4 (M+H⁺).

[4323]

[4324]

실시예 DH



[4325]

[4326]

6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-*tert*-부틸 에스테르 (350 mg, 1.45 mmol)를 DMF (5 mL) 중 HATU (551 mg, 1.45 mmol)와 혼합하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. DMF 2 mL 중 2-아미노-1-(4-브로모-페닐)-에타논 비스 HCl 염 (416 mg, 1.45 mmol)을 첨가하고, 이어서 DIEA (3.5 당량, 0.88 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 40 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (424 mg, 67%)를 수득하였다.

[4327]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₀H₂₅BrN₂O₄: 437.33; 실측치: 460.1 (M+Na⁺).

[4328]

6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 크실렌 15 mL를 6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (424 mg, 0.97 mmol) 및 아세트산암모늄 (20 당량, 1.5 g)에 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브로 140℃에서 60 분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (249 mg, 수율 61%)를 수득하였다.

[4329]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₀H₂₄BrN₃O₂: 418.33; 실측치: 418. (M+H⁺).

[4330]

3-(6-{4'-[2-(5-*tert*-부톡시카르보닐-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME 중 1.5 mL 6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (101 mg, 0.243 mmol, 1 당량), 3-{6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (150 mg, 0.291 mmol, 1.2 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5%, 17 mg) 및 2M 탄산칼륨 수용액 (5 당량, 0.73 mL)의 혼합물을 Ar 하에 90℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-(6-{4'-[2-(5-*tert*-부톡시카르보닐-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (53 mg, 수율 26%)를 수득하였다.

[4331]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₀N₆O₄: 726.91; 실측치: 727.2 (M+H⁺).

[4332]

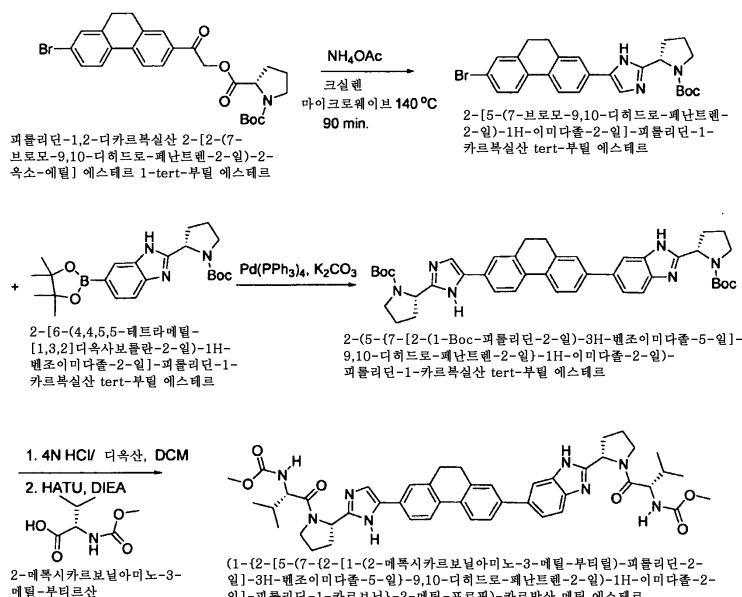
(1-{6-[5-(4'-[2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DH): 디옥산 중 4N HCl (2 mL)을 DCM 2 mL 중 3-(6-{4'-[2-(5-*tert*-부톡시카르보닐-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (53 mg, 0.073 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2.1 당량, 26.6 mg), 4-메틸모르폴린 (6 당량, 0.048 mL)에 이어서 HATU (2 당량, 56 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 50 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{6-[5-(4'-[2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DH) (41.6 mg, 53%)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.13 (s, 1H), 7.95-7.80 (m, 9H), 7.69 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.55(m,1H), 4.20-3.80 (m, 3H), 3.55(d, 6H), 2.74 (m, 2H), 2.40-1.55 (m, 10H), 0.95-0.65 (m, 12 H).

[4333]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₄N₈O₆: 841.01; 실측치: 841.5 (M+H⁺).

[4334] 실시예 DI



[4335]

[4336]

2-[5-(7-(2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일)-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 크실렌 10 mL 및 DME 10 mL를 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-(2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일)-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (480 mg, 0.935 mmol) 및 암모니아 아세테이트 (20 당량, 1.44 g)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브로 140°C에서 90 분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[5-(7-(2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일)-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (246 mg, 수율 53%)를 수득하였다.

[4337]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₆H₂₈BrN₃O₂: 494.42; 실측치: 495.5 (M+H⁺).

[4338]

2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME 5 mL 및 물 1 mL 중 2-[5-(7-(2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일)-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (246 mg, 0.497 mmol), 2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1 당량, 206 mg), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (5%, 20 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5%, 29 mg) 및 아세트산칼륨 (2 당량, 137 mg)의 혼합물을 80°C로 100 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (220 mg, 수율 63%)를 수득하였다.

[4339]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₈N₆O₄: 700.87; 실측치: 701.1 (M+H⁺).

[4340]

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르 (실시예 A): 다옥산 중 4N HCl (2 mL)을 DCM 1 mL 중 2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (220 mg, 0.314 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2.1 당량, 116 mg), 다이소프로필 에틸아민 (5 당량, 270 μL)에 이어서 HATU (2 당량, 239 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100%

1.22 mL)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 조 물질을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (363 mg, 수율 34%)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₅H₂₄BrF₂N₃O₅: 536.36; 실측치: 560.0(M+Na⁺), 535.9 (M-H).

2-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 크실렌 10 mL를 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (363 mg, 0.677 mmol) 및 암모니아 아세테이트 (20 당량, 1.04 g)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브로 140℃에서 90 분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (324 mg, 수율 81%)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₅H₂₄BrF₂N₃O₂: 516.38; 실측치: 517.9 (M+H⁺).

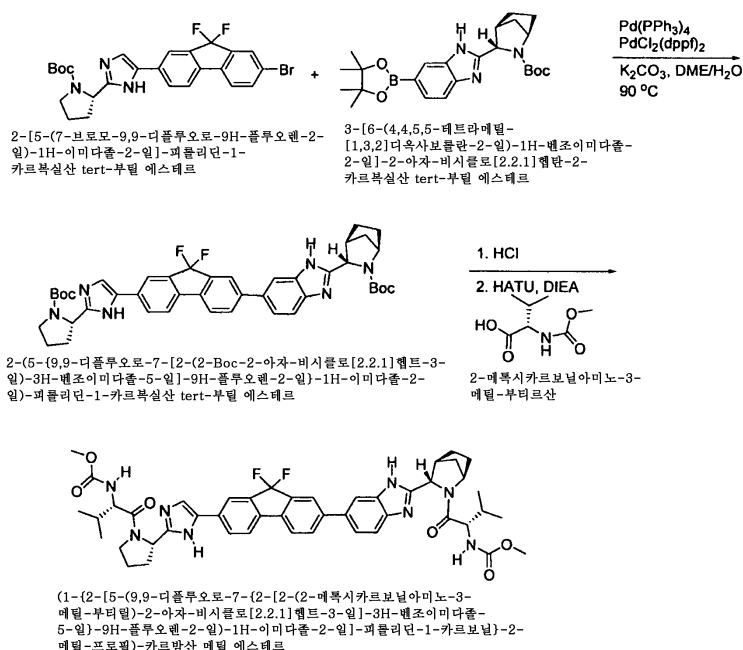
2-(5-{9,9-디플루오로-7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME 4 mL 및 물 2 mL 중 2-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (137 mg, 0.265 mmol), 2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1 당량, 110 mg), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (5%, 11 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5%, 16 mg) 및 탄산칼륨 (2 당량, 73 mg)의 혼합물을 90℃로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(5-{9,9-디플루오로-7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (83 mg, 수율 43%)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₁H₄₄F₂N₆O₄: 722.82; 실측치: 723.1(M+H⁺).

(1-{2-[5-(9,9-디플루오로-7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시에 DJ): TFA (2 mL)를 2-(5-{9,9-디플루오로-7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (83 mg, 0.115 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2 당량, 40 mg), 디이소프로필 에틸아민 (6 당량, 120 μL)에 이어서 HATU (2 당량, 88 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[5-(9,9-디플루오로-7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시에 DJ) (37 mg, 39%)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.05-7.82 (m, 9H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.22(m, 2H), 4.16(m,2H), 4.00-3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.42-2.18 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H). ¹⁹F-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: -112.88. LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₅H₅₀F₂N₆O₆: 836.93; 실측치: 837.3 (M+H⁺).

[4354] 실시예 DK



[4355]

[4356]

2-(5-{9,9-디플루오로-7-[2-(2-Boc-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME 10 mL 및 물 3 mL 중 2-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (324 mg, 0.627 mmol), 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.1 당량, 304 mg), [1,1' 비스(디페닐포스포)페로센]디클로로팔라듐(II) (3%, 15 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (3%, 22 mg) 및 탄산칼륨 (3.3 당량, 285 mg)의 혼합물을 아르곤 하에 90℃로 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(5-{9,9-디플루오로-7-[2-(2-Boc-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (361 mg, 수율 77%)를 수득하였다.

[4357]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₃H₄₆F₂N₆O₄: 748.86; 실측치: 749.2(M+H⁺).

[4358]

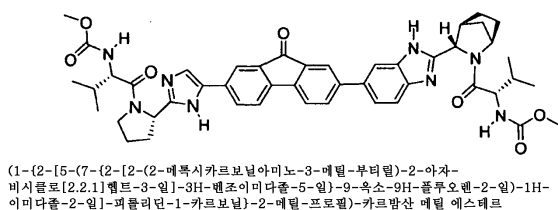
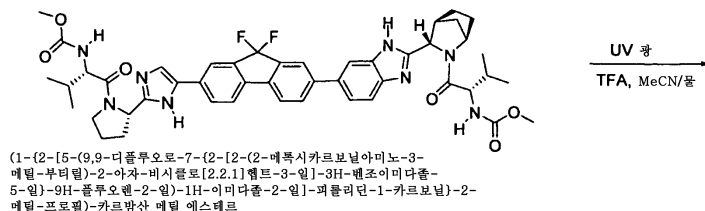
(1-{2-[5-(9,9-디플루오로-7-[2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르 (실시예 DK): 디옥산 중 4N HCl (2 mL)을 2-(5-{9,9-디플루오로-7-[2-(2-Boc-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (361 mg, 0.482 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2 당량, 169 mg), 디이소프로필 에틸아민 (6 당량, 0.5 mL)에 이어서 HATU (2 당량, 367 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→20% MeOH/에틸 아세테이트)에 이어서 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[5-(9,9-디플루오로-7-[2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르 (285 mg, 59%)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.05-7.82 (m, 9H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.72(m, 1H), 4.39(d, 1H), 4.239d, 1H), 4.17(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.62 (d, 6H), 2.98(m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H). ¹⁹F-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: -112.88. LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₂F₂N₈O₆ 862.96; 실측치: 863.5 (M+H⁺).

[4359]

[4360]

실시에 DL



[4361]

[4362]

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일)-9-옥소-9H-플루오렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시에 DL):

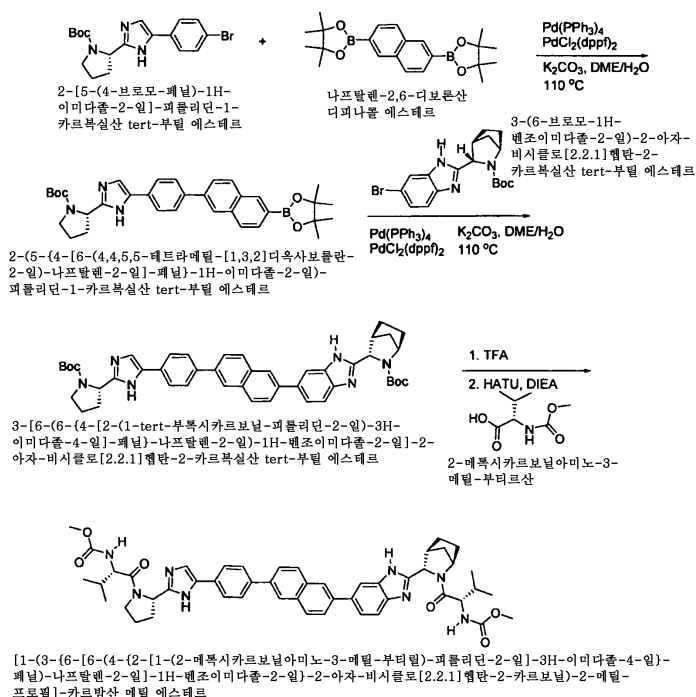
[4363]

(1-{2-[5-(9,9-디플루오로-7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일)-9H-플루오렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (10 mg)를 MeCN (1 mL) 및 물 (1 mL) 중에 용해시켰다. 한 방울의 TFA를 첨가하였다. 혼합물을 긴 파장의 UV 광으로 실온에서 2 시간 동안 처리하였다. 반응 조 물질을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일)-9-옥소-9H-플루오렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시에 DL) (3.7 mg)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.05-7.82 (m, 9H), 5.27(m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.37(d, 1H), 4.23(d, 1H), 4.19(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.62 (d, 6H), 2.98(m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₂F₂N₈O₆ 840.97; 실측치: 841.6 (M+H⁺).

[4364]

[4365] 실시예 DM



[4366]

[4367]

2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME 40 mL 및 물 10 mL 중 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.079 g, 2.737 mmol), 나프탈렌-2,6-디보론산 도미나칼 에스테르 (5 당량, 5.2 g, 13.68 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (5%, 96 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5%, 158 mg) 및 탄산칼륨 (5 당량, 757 mg)의 혼합물을 아르곤 하에 110℃로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여

2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (730 mg, 수율 47%)를 수득하였다.

[4368]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₄H₄₀BN₃O₄: 565.51; 실측치: 566.1 (M+H⁺).

[4369]

3-[6-(6-{4-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME 4 mL 및 물 1 mL 중 2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (216 mg, 0.382 mmol), 3-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1 당량, 150 mg, 0.382 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (5%, 16 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5%, 22 mg) 및 탄산칼륨 (2 당량, 106 mg)의 혼합물을 아르곤 하에 90℃로 5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-[6-(6-{4-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (100 mg, 수율 35%)를 수득하였다.

[4370]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₀N₆O₄: 750.93; 실측치: 751.2 (M+H⁺).

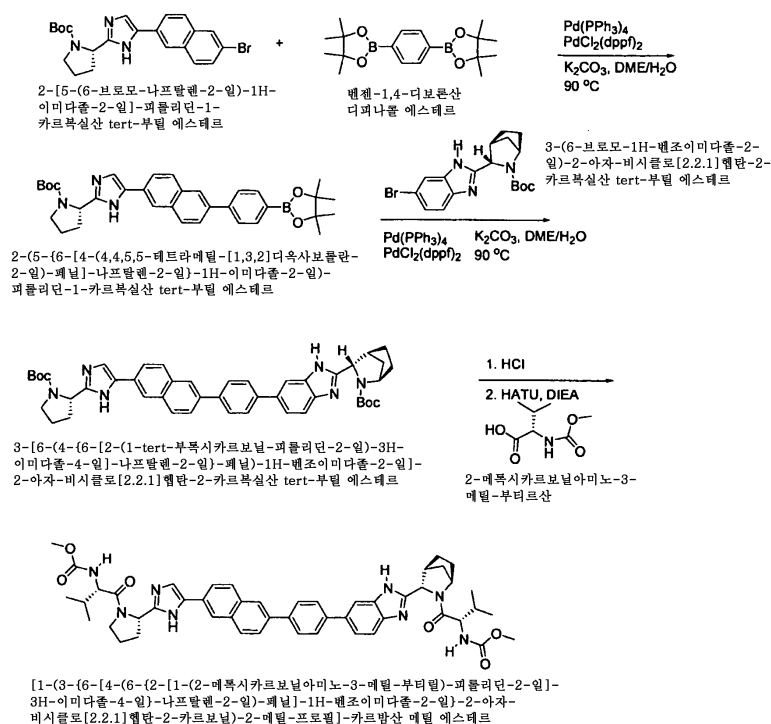
[4371]

[1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DM): TFA (2 mL)를

3-[6-(6-{4-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (100 mg, 0.133 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2 당량, 47 mg), 디이소프로필 에틸아민 (6 당량, 0.14 mL)에 이어서 HATU (2 당량, 101 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 [1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DM) (19.7 mg, 17%)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.13-7.82 (m, 14H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.98(m, 1H), 4.72(m, 1H), 4.38(d, 1H), 4.22(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.66(d, 6H), 2.98(m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₅₀H₅₆N₈O₆: 865.03; 실측치: 866.3 (M+H⁺).

실시예 DN



2-(5-(6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일]-페닐)-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME 20 mL 및 물 10 mL 중 2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (615 mg, 1.39 mmol), 벤젠-1,4-디보론산 디피나콜 에스테르 (5 당량, 2.3 g, 6.95 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (5%, 57 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5%, 80 mg) 및 탄산칼륨 (3 당량, 576 mg)의 혼합물을 Ar 하에 90℃로 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(5-(6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일]-페닐)-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (488 mg, 수율 62%)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₄H₄₀N₃O₄: 565.51; 실측치: 566.2 (M+H⁺).

3-[6-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME 4 mL 및 물 2 mL 중 2-(5-(6-

[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (248 mg, 0.438 mmol, 1.1 당량), 3-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1 당량, 156 mg, 0.399 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (3%, 10 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (3%, 14 mg) 및 탄산칼륨 (3.3 당량, 182 mg)의 혼합물을 아르곤 하에 90℃로 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-[6-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (178 mg, 수율 59%)를 수득하였다.

[4378]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₀N₆O₄: 750.93; 실측치: 751.3 (M+H⁺).

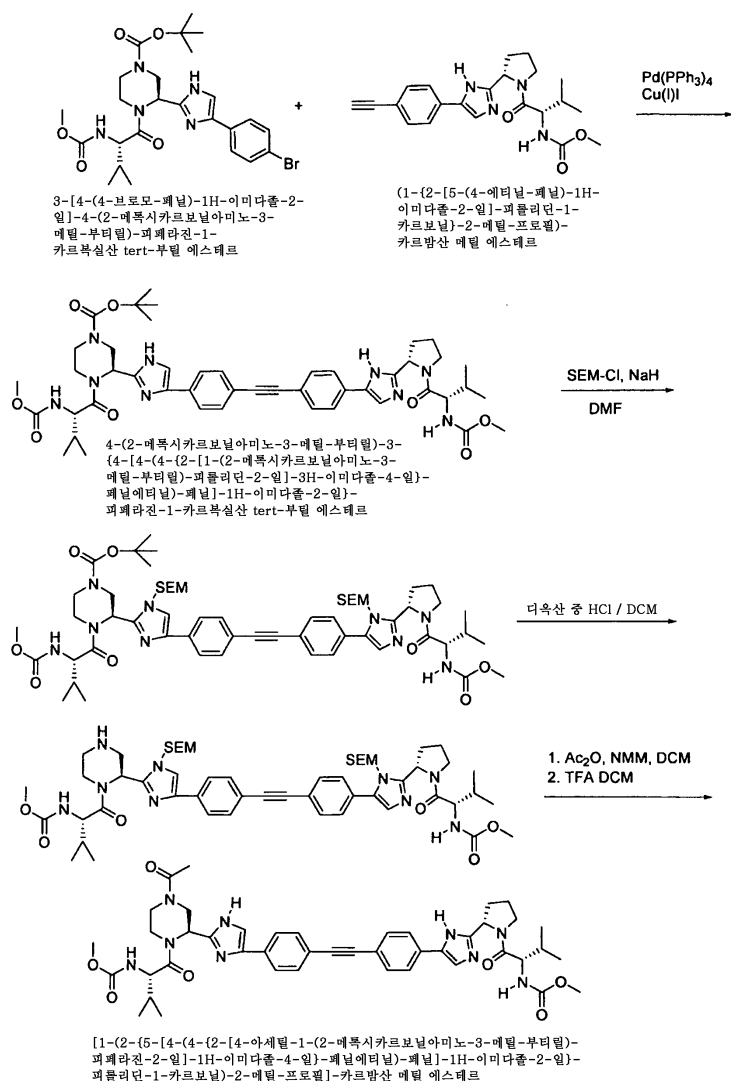
[4379]

[1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르 (실시예 DN): 디옥산 중 4N HCl (1 mL)을 DCM 2 mL 중 3-[6-(6-{4-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐]-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (100 mg, 0.133 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2 당량, 83 mg), 디이소프로필 에틸아민 (6 당량, 0.25 mL)에 이어서 HATU (2 당량, 180 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 [1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르 (실시예 DN) (102 mg, 50%)를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.13-7.82 (m, 14H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.98(m,1H), 4.72(m, 1H), 4.38(d, 1H), 4.22(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.66(d, 6H), 2.98(m,1H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₅₀H₅₆N₈O₆: 865.03; 실측치: 866.4 (M+H⁺).

[4380]

[4381] 실시예 DO



[4382]

[4383] 4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에틸닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 3-[4-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (600 mg, 1.06 mmol)를 아르곤 분위기하에 (1-{2-[5-(4-에틸닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (503 mg, 1.27 mmol) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (122 mg, 0.106 mmol)와 합하였다. DMF (아르곤으로 탈기됨)를 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (1.47 mL, 10.6 mmol) 및 요오드화구리(I) (20.0 mg, 0.106 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 가열하였다. 20 분 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: EtOAc + MeOH 10% / 헥산)로 분정하여 생성물 4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에틸닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (542 mg)를 수득하였다.

[4384] LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{N}_9\text{O}_8$: 878.0 (M^+); 실측치: 878.5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[4385] SEM 보호된 이미다졸 중간체: 4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에틸닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (512 mg, 0.586 mmol)를 DMF (10 mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (광유 중 60%, 56 mg)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 SEM-Cl (0.217 mL)을 첨가하였다. 2 시간 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 건조시키고, 조 물질을 실리카 겔 중 플래쉬 크

로마토그래피로 정제하여 SEM 보호된 이미다졸 생성물 591 mg을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₅₉H₈₇N₉O₁₀Si₂: 1138.6 (M⁺); 실측치: 1138.7 (M+H⁺).

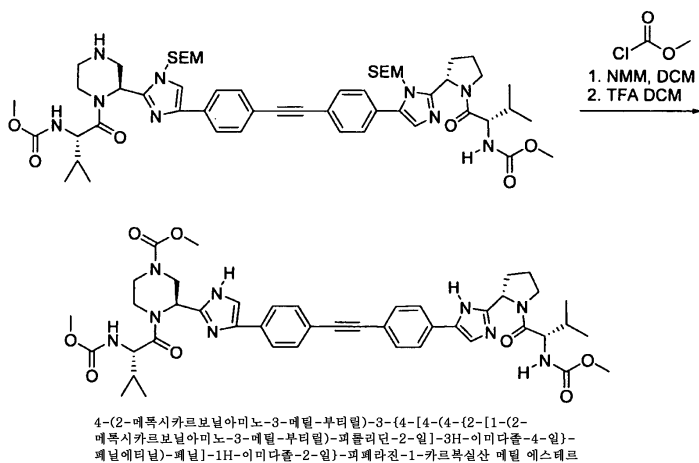
de-Boc 피페라진 물질: 상기 SEM 보호된 이미다졸 물질을 실온에서 DCM (2.5 mL) 중에 용해시켰다. HCl (디옥산 중 4M, 5 mL)을 첨가하고, 계속해서 생성된 현탁액을 실온에서 교반하였다. 60 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-아세틸-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에틸닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 A): 상기 de-Boc 피페라진 물질 (139 mg, 0.129 mmol)을 실온에서 NMM (0.057 mL)을 함유하는 DCM (3 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산 무수물 (0.0183 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 60 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DCM (5 mL) 및 TFA (5 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 실온에서 교반을 계속하였다. 16 시간 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 물질을 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-아세틸-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에틸닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DO)를 TFA 염 (15.7 mg)으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₃N₉O₇: 819.9 (M⁺); 실측치: 820.4 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dms_o-d₆) δ: 8.07 (m, 2 H), 7.91-7.68 (m, 10H), 7.28 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.29-2.01 (m, 5H), 1.07-0.83 (m, 12H) ppm.

실시예 DP

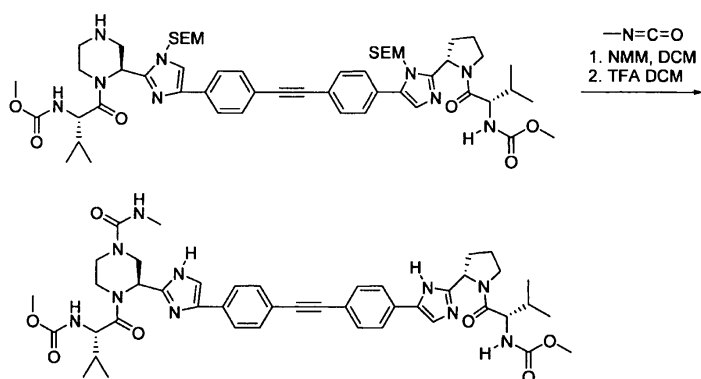


4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에틸닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피페라진-1-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 DP): 이것을 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-아세틸-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에틸닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DO)와 유사한 방식으로 아세트산 무수물 대신에 메틸클로로 포르메이트를 사용하여 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₃N₉O₈: 835.4 (M⁺); 실측치: 835.9 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dms_o-d₆) δ: 8.08 (m, 1 H), 7.76-7.54 (m, 10H), 7.30 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.75 (m, 4H), 3.50 (m, 9H), 2.29 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 4H), 0.87-0.68 (m, 12H) ppm.

[4394] 실시예 DQ



[4395]

[4396] [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-메틸카르바모일-피페라진-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DQ): 이것을 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-아세틸-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DQ)와 유사한 방식으로 아세트산 무수물 대신에 이소시아네이트메탄을 사용하여 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₄N₁₀O₇: 834.9 (M⁺); 실측치: 835.4 (M⁺).

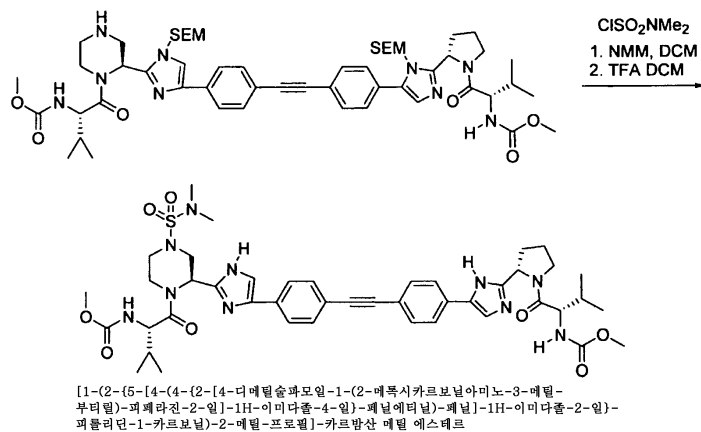
¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.08 (m, 1 H), 7.77-7.36 (m, 10H), 7.36 – 7.24 (m, 2H),

5.51 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.95 – 3.75 (m, 4H), 3.52

– 3.48 (m, 9H), 2.34 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 4H), 0.90-0.78 (m, 12H) ppm.

[4397]

[4398] 실시예 DR



[4399]

[4400] [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-디메틸술폰아미도-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DR): 이것을 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-아세틸-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피페라진-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DQ)와 유사한 방식으로 아세트산 무수물 대신에 N,N-디메틸 술폰릴아미도 클로라이드를 사용하여 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₆N₁₀O₈S: 885.0 (M⁺); 실측치: 885.4 (M⁺).

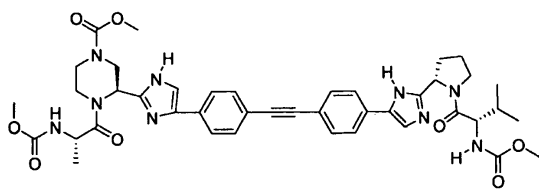
¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.05 (m, 1 H), 7.91-7.52 (m, 10H), 7.32 – 7.28 (m, 2H),

5.72 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.39 – 4.06 (m, 4H), 3.95 – 3.75 (m, 4H), 3.52 – 3.48 (m, 6H), 2.86 –

46 (m, 6H), 2.12-1.95 (m, 4H), 0.94-0.76 (m, 12H) ppm.

[4401]

[4402] 실시예 DS



3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-4-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 메틸 에스테르

[4403]

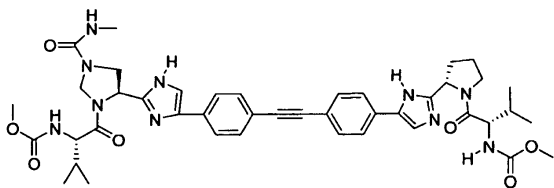
[4404] 3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-4-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 DS)를 4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피페라진-1-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 DP)와 유사한 방식으로 발린 유도된 카르바메이트 대신에 상응하는 알라닌 유도된 카르바메이트를 사용하여 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₄₉N₉O₈: 783.8 (M⁺); 실측치: 784.3 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.08 (m, 1 H), 7.95-7.80 (m, 10H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 5H), 3.50 – 3.30 (m, 9H), 2.29 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.21 (m, 3H) 0.81-0.75 (m, 6H) ppm.

[4405]

[4406] 실시예 DT



(1-{2-[5-(4-{3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1'-메틸카르바모일-2',3',4',5'-테트라하드로-1H,1'H-[2,4']비이미다졸릴-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르

[4407]

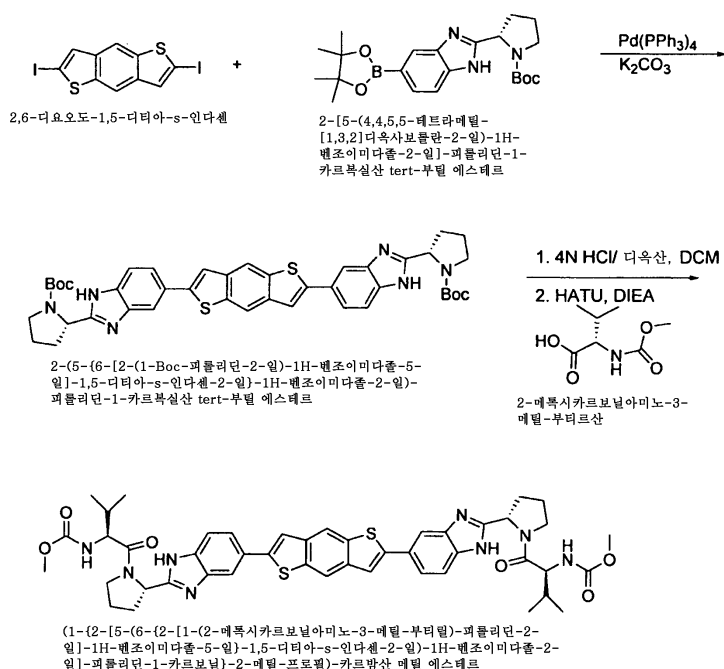
[4408] (1-{2-[5-(4-{3'-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1'-메틸카르바모일-2',3',4',5'-테트라하드로-1H,1'H-[2,4']비이미다졸릴-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 DT)를 실시예 BU 및 DO 하에 기재된 방법론을 이용하여 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-메틸카르바모일-피페라진-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 DQ)와 유사한 방식으로 피페라진 카르복실산 대신에 상응하는 4-아미노-피롤리딘 유도체를 사용하여 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₃H₅₂N₁₀O₇: 820.9 (M⁺); 실측치: 821.4 (M⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.05 (m, 1 H), 7.91 (s, 1H), 7.77-7.50 (m, 10H) 7.32 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.21 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.95 – 3.75 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 2.57 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 4H), 0.94-0.77 (m, 12H) ppm.

[4409]

[4410] 실시예 DU



[4411]

[4412]

2-(5-{6-[2-(1-boc-피롤리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,5-디티아-s-인다센-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-
-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2,6-디요오도-1,5-디티아-s-인다센 (117 mg, 0.263 mmol), 2-[5-(
(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스
테르 (109 mg, 0.263 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9.1 mg), K₂CO₃ (69 mg, 0.52 mmol)을 톨루엔 (5 mL) / 물 (1 mL) 중에
아르곤 분위기 하에 용해시켰다. 혼합물을 130℃ (마이크로웨이브)에서 30 분 동안, 140℃에서 30 분 동안 가
열하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제
하여 생성물 2-(5-{6-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,5-디티아-s-인다센-2-일}-1H-벤조이
미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (36.3 mg)를 수득하였다.

[4413]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₄S₂N₆O₄: 760.3 (M⁺); 실측치: 761.3 (M+H⁺).

[4414]

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,5-디티아
-s-인다센-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예
DU): 2-(5-{6-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,5-디티아-s-인다센-2-일}-1H-벤조이
미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (36 mg)를 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M,
4 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조
물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

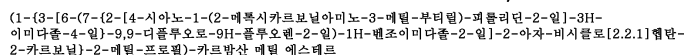
[4415]

상기 조 물질을 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, NMM (0.025 mL)을 첨가하였다. DMF (1 mL) 중 2-(L) 메톡시카르
보닐아미노-3-메틸-부티르산 (17 mg, 0.094 mmol), HATU (36 mg, 0.094 mmol) 및 NMM (0.025 mL)의 용액을 첨
가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 중탄산염 수용액, LiCl 수
용액 (5%), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질을
수득하였으며, 이를 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시
카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-벤조이
미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.8 mg)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₀N₈O₆S₂: 875.1 (M⁺); 실측치: 875.4 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsd-d₆) δ: 8.41 (s, 2H), 7.94 – 7.91 (m, 4H), 7.73-7.67 (m, 4H), 7.31
(m, 2H), 5.19 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.51 (s, 6H), 2.31-1.82 (m, 10H), 0.94-0.77
(m, 12H) ppm.

[4416]

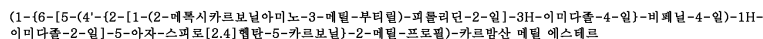


[4418]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₁F₂N₉O₆: 887.9 (M⁺); 실험치: 888.3 (M+H⁺).
¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.10-7.95 (m, 8H), 7.70 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H) 4.52 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.03 – 1.72 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 0.94 - 0.77 (m, 15H) ppm.
¹⁹F-NMR: 282 MHz, (dmsO-d₆) δ: -108.6 ppm [-74.3 ppm TFA].

[4420]

[4421] 실시예 DW

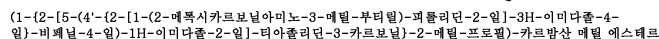


[4422]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₅₂N₈O₆: 764.9 (M⁺); 실측치: 765.3 (M+H⁺).
¹H-NMR: 300 MHz, (dms_o-d₆) δ: 8.08 (m, 2 H), 7.91-7.84 (m, 10H) 7.33 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.95 – 3.75 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 4H), 0.94-0.80 (m, 12H), 0.63 (m, 4H) ppm.

[4424]

[4425] 실시예 DX



[4426]

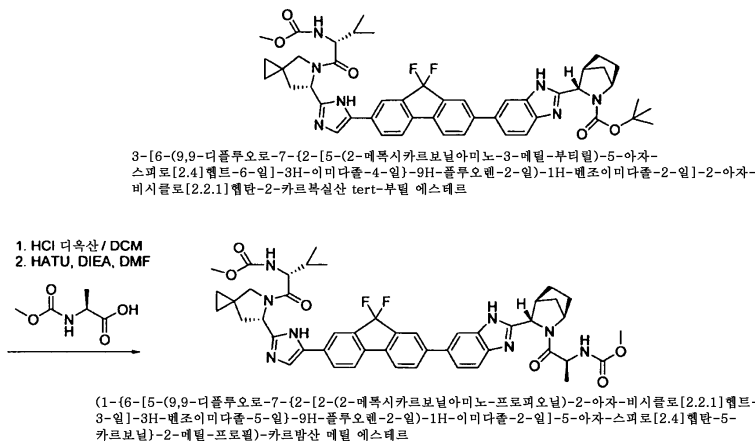
- 408 -

-1H-이미다졸-2-일]-티아졸리딘-3-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DX)를 (1-{6-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 DW)와 유사한 방식으로 시클로프로필 프롤린 카르복실산 대신에 상응하는 티아졸리딘 유도체를 사용하여 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₉H₄₈N₈O₆S: 756.9 (M⁺); 실측치: 757.0 (M⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsd-d₆) δ: 8.06 (m, 2 H), 7.86-7.70 (m, 10H), 7.45 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.56 (s, 6H), 3.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 5H), 0.94-0.75 (m, 12H) ppm.

실시예 DY



(1-{6-[5-(9,9-디플루오로-7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:

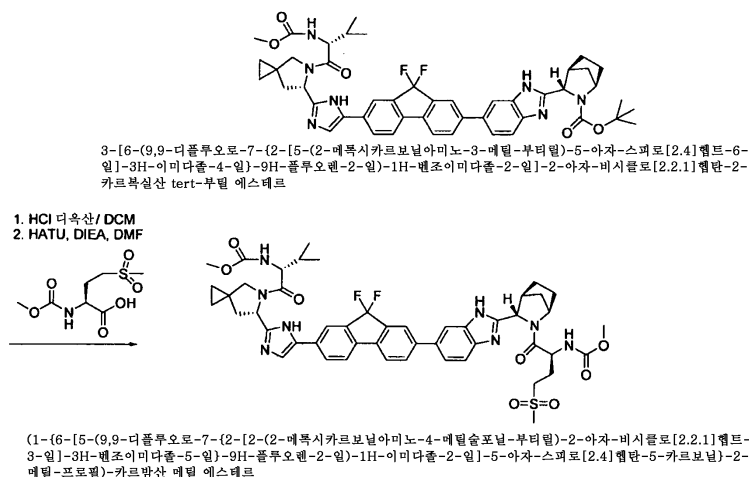
3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-9H-플루오렌-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (57.6 mg, 0.068 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 1 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, DIEA (26.4 mg, 0.204 mmol)를 첨가하였다. DMF (1 mL) 중 2-(L) 메톡시카르보닐아미노-프로피오산 (9.95 mg, 0.068 mmol), HATU (25.9 mg, 0.068 mmol) 및 DIEA (8.8 mg, 0.068 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 중탄산염 수용액, LiCl 수용액 (5%), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (1-{6-[5-(9,9-디플루오로-7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (25.4 mg)를 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₀F₂N₈O₆: 860.9 (M⁺); 실측치: 861.8 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsd-d₆) δ: 8.20-7.99 (m, 8H), 7.73 (s, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 5.24 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 0.94 - 0.77 (m, 9H), 0.63 (m, 4H) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, (dmsd-d₆) δ: -109.1 ppm [-74.8 ppm TFA].

[4434] 실시예 DZ



[4435]

[4436] (1-{6-[5-(9,9-디플루오로-7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-4-메틸술폰닐-부티릴)-2-아자-비스(2,2,1)헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:

[4437]

3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비스(2,2,1)헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (55.6 mg, 0.067 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 1 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 30 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, DIEA (25.8 mg, 0.201 mmol)를 첨가하였다. DMF (1 mL) 중 2-(L) 메톡시카르보닐아미노-4-메틸-술폰닐-부티르산 (15.9 mg, 0.067 mmol), HATU (25.4 mg, 0.067 mmol) 및 DIEA (8.6 mg, 0.067 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 중탄산염 수용액, LiCl 수용액 (5%), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (1-{6-[5-(9,9-디플루오로-7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-4-메틸술폰닐-부티릴)-2-아자-비스(2,2,1)헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (23 mg)를 TFA 염으로서 수득하였다.

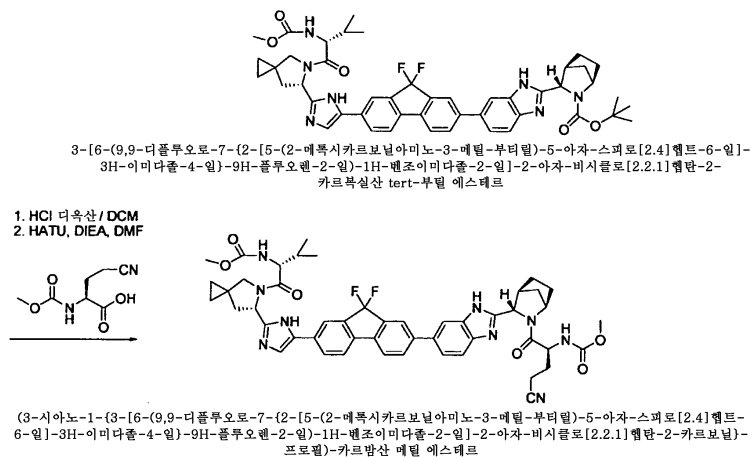
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₉H₅₄F₂N₈O₈S: 953.1 (M⁺); 실측치: 954.0 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsd-d₆) δ: 8.20-7.99 (m, 8H), 7.77 (s, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H) 4.56 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 0.94 - 0.77 (m, 9H) 0.63 (m, 4H) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, (dmsd-d₆) δ: -109.1 ppm [-74.8 ppm TFA].

[4438]

[4439] 실시예 EA



[4440]

[4441] (3-시아노-1-{3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-9H-플루오렌-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-프로필)-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[4442] 3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-9H-플루오렌-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (61.9 mg, 0.074 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 1 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 30 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, DIEA (28.5 mg, 0.186 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(L) 메톡시카르보닐아미노-3-시아노-부티르산 (13.8 mg, 0.074 mmol), HATU (28.3 mg, 0.074 mmol) 및 DIEA (9.5 mg, 0.074 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 30 분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 중탄산염 수용액, LiCl 수용액 (5%), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (3-시아노-1-{3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-9H-플루오렌-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-프로필)-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (33.1 mg)를 TFA 염으로서 수득하였다.

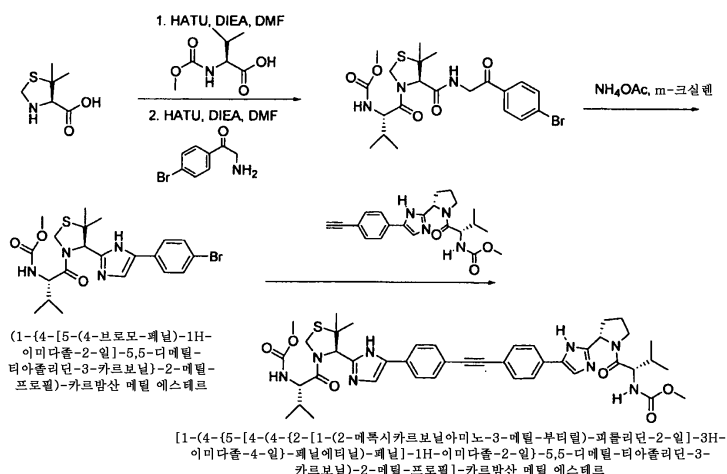
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₉H₅₁F₂N₉O₆: 899.9 (M⁺); 실험치: 900.4 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsd-d₆) δ: 8.20-7.99 (m, 8H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 0.94 - 0.77 (m, 9H), 0.63 (m, 4H) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, (dmsd-d₆) δ: -109.1 ppm [-74.7 ppm TFA].

[4443]

[4444] 실시예 EB



[4445]

[4446] (1-{4-[5-(4-(4-(2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazole-4-yl)-phenylethynyl]-2-methyl-propyl)-carbamate methyl ester

[4447] 5,5-디메틸-티아졸리딘-4-카르복실산 (1.1 g, 6.91 mmol) 및 DIEA (891 mg, 6.91 mmol)를 DMF (5 mL) 현탁액으로서 *N*-(메틸카바모일)(*L*)-발린 (1.21 g, 6.91 mmol), HATU (2.26 g, 6.91 mmol) 및 DIEA (891 mg, 6.91 mmol)의 예비혼합된 용액에 실온에서 첨가하였다. 20 분 후, 추가의 HATU (2.26 g, 6.91 mmol) 및 DIEA (891 mg, 6.91 mmol)를 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 5 분 후, DMF (3 mL) 중 아미노-(4'-브로모)아세트 페논 히드록로라이드 염 (1.72 g, 6.91 mmol) 및 DIEA (891 mg, 6.91 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 실온에서 교반을 계속하였다. 10 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 EtOAc에 녹였다. 유기층을 수성 염산 (0.1M), 염화리튬 수용액 (5%), 포화 중탄산나트륨 수용액, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액 EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 (3.46 g, 6.73 mmol)을 수득하였다.[4448] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₁H₂₈BrN₃O₅S: 514.3 (M⁺); 실측치: 515.4 / 513.4 (M+H⁺).[4449] 이전 단계의 생성물 (1.04 mg, 1.94 mmol)을 *m*-크실렌 (9.0 mL) 중에 용해시키고, 135°C에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (700 mg, 9.07 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135°C에서 교반하였다. 240 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 (1-{4-[5-(4-(4-(2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazole-4-yl)-phenylethynyl]-2-methyl-propyl)-carbamate methyl ester (190 mg)를 수득하였다.[4450] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₁H₂₈BrN₃O₅S: 495.4 (M⁺); 실측치: 496.4 / 494.4 (M+H⁺).

[4451] [1-(4-[5-[4-(4-(2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazole-4-yl)-phenylethynyl]-2-methyl-propyl)-carbamate methyl ester

[4452] (1-{4-[5-(4-(4-(2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazole-4-yl)-phenylethynyl]-2-methyl-propyl)-carbamate methyl ester (83 mg, 0.167 mmol)를 아르곤 분위기하에 (1-{2-[5-(4-에틸닐-페닐)-1H-imidazole-2-yl]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (66.0 mg, 0.167 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (11.7 mg, 0.017 mmol)와 혼합하였다. DMF (2.0 mL, 아르곤으로 탈기)를 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (168 mg, 1.67 mmol) 및 요오드화구리(I) (3.2 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 가열하였다. 20 시간 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액 EtOAc + MeOH 10% / 헥산)로 분정제하고, RP-HPLC (용리액: 물/ MeCN + 0.1% TFA)로 추가 정제하여 생성물 [1-(4-[5-[4-(4-(2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazole-4-yl)-phenylethynyl]-2-methyl-propyl)-carbamate methyl ester (32.1 mg)를 TFA 염으로서 수득하였다.

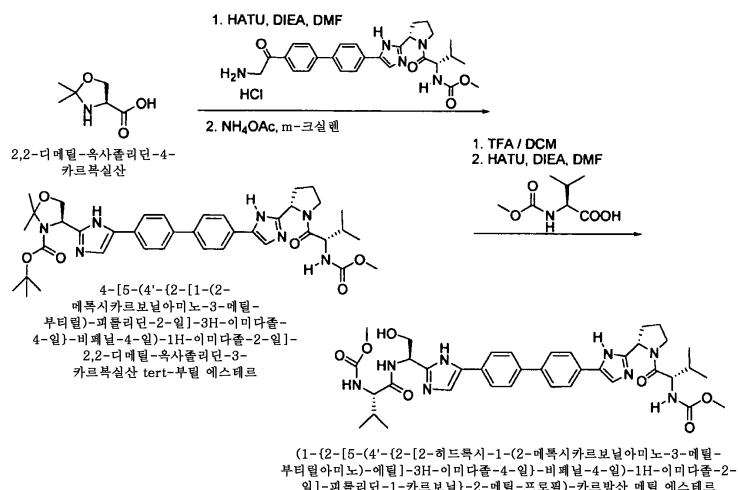
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₃H₅₂N₈O₆S: 808.9 (M⁺); 실측치: 809.9 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.09 (m, 2H), 7.83 – 7.69 (m, 12H), 7.56 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.01 (m, 1H) 4.01 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.09 – 2.04 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.92 - 0.76 (m, 12H) ppm.

[4453]

[4454]

실시예 EC



[4455]

[4456]

4-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-2,2-디메틸-옥사졸리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[4457]

2,2-디메틸-옥사졸리딘-4-카르복실산 (350 mg, 1.02 mmol)을 DMF (2.5 mL) 중에 용해시키고, HATU (387 mg, 0.102 mmol) 및 DIEA (129.0 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, [1-(2-{5-[4'-(2-아미노-아세트)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 염 (503 mg, 1.0 mmol) 및 DIEA (129.0 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 교반을 계속하였다. 18 시간 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 (323 mg)을 수득하였다. 물질을 m-크실렌 (5.0 mL) 중에 용해시키고, 135℃에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (280 mg, 3.63 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135℃에서 교반하였다. 180 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 4-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-2,2-디메틸-옥사졸리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (123 mg, 0.172 mmol)를 수득하였다.

[4458]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₉H₄₉N₇O₆: 711.8 (M⁺); 실측치: 712.7 (M+H⁺).

[4459]

(1-{2-[5-(4'-(2-[2-히드록시-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-에틸]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:

[4460]

4-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-2,2-디메틸-옥사졸리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (61 mg, 0.086 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (4M, 0.2 mL)를 첨가하고, 계속해서 0℃에서 교반하였다. 30 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, DIEA (33.0 mg, 0.255 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(L) 메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (15.2 mg, 0.086 mmol), HATU (32.5 mg, 0.086 mmol) 및 DIEA (11.0 mg, 0.086 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 중탄산염 수용액, LiCl 수용액 (5%), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (1-{2-[5-(4'-(2-[2-히드록시-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-에틸]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (11.2 mg)를 TFA 염으로서 수득하였

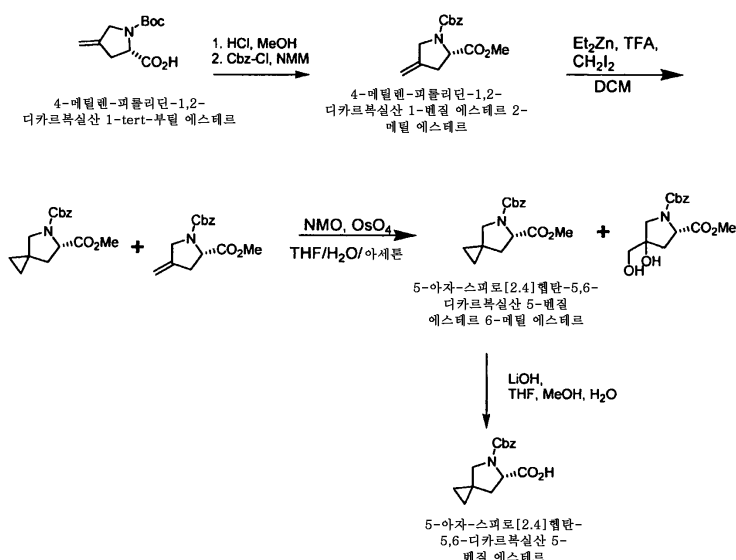
다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₈H₄₈N₈O₇: 728.8 (M⁺); 실측치: 729.7 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.62 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.95 – 7.86 (m, 8H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.78 (s, 1H) 4.13 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.09 – 2.04 (m, 5H), 0.88 - 0.75 (m, 12H) ppm.

실시예 ED

중간체 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 6-메틸 에스테르의 제조



4-메틸렌-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르:

4-메틸렌-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (10.0 g, 44 mmol)를 실온에서 MeOH (75 mL) 중에 용해시키고, HCl (디옥산 중 4M, 75 mL)을 첨가하였다. 계속해서 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 베이지색 고체를 수득하였다.

조 물질을 DCM (100 mL)에 현탁시키고, N-메틸 모르폴린 (13.3 g, 132 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 벤질 클로로포르메이트 (8.26 g, 48.4 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 30 분 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 용액을 물 및 수성 HCl (1M)로 세척하였다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 (10.2 g)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₅H₁₇NO₄: 275.3 (M⁺); 실측치: 276.4 (M+H⁺).

5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 벤질 에스테르: 오븐-건조 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 유입 어댑터 및 250 mL 첨가 깔때기를 장착하였다. 제3 입구를 격막으로 밀봉하였다. 플라스크에 교반용 막대를 넣고, 디클로로메탄 (120 mL) 및 디에틸 아연 (헥산 중 1.0 M, 118 mL, 118 mmol)을 채운 다음, 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 첨가 깔때기에 디클로로메탄 (40 mL) 및 트리플루오로아세트산 (9.1 mL, 118 mmol)을 채웠다. 디에틸 아연 용액을 0℃로 냉각시킨 후 (약 25 분), 트리플루오로아세트산 용액을 교반 반응 혼합물에 20 분에 걸쳐 적가하였다. 0℃에서 추가로 20 분 동안 교반한 후, 디요오도메탄 (9.5 mL, 118 mmol)을 4 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 추가로 20 분 후, 4-메틸렌-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (8.10 g, 29.4 mmol)를 캐놀라에 의해 디클로로메탄 30 mL에 첨가하였다. 이어서, 4-메틸렌-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르를 함유하는 플라스크를 추가의 디클로로메탄 10 mL로 헹구고, 이 용액을 또한 캐놀라에 의해 반응 혼합물로 옮겼다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 110 시간 (약 5 일) 동안 교반한 후, 시약을 포화 수성 염화암모늄 (약 150 mL)으로 켄칭하였다. 플라스크의 내용물을 포화 수성 중탄산나트륨 (약 800 mL)을 함유하는 2L 분리 깔때기에 천천히 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 300 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 3:1:1

THF/물/아세톤 (165 mL) 중에 용해시킨 다음, *N*-메틸모르폴린-*N*-옥사이드 (3.45 g, 29.4 mmol) 및 사산화오스륨 (물 중 4 wt%, 5 mL, 0.818 mmol)으로 처리하였다. 실온에서 7 시간 동안 교반한 후, 시약을 1M 수성 티오황산 나트륨 (약 100 mL)으로 킁쳐하였다. 이어서, 플라스크의 내용물을 물 (약 300 mL)을 함유하는 1L 분리 깔때기에 부었다. 수성 상을 디클로로메탄 300 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (5%→45% EtOAc/헥산)로 정제하여 5-아자-스피로 [2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 6-메틸 에스테르를 투명한 오일 (5.54 g, 19.15 mmol, 65%)로서 수득하였다.

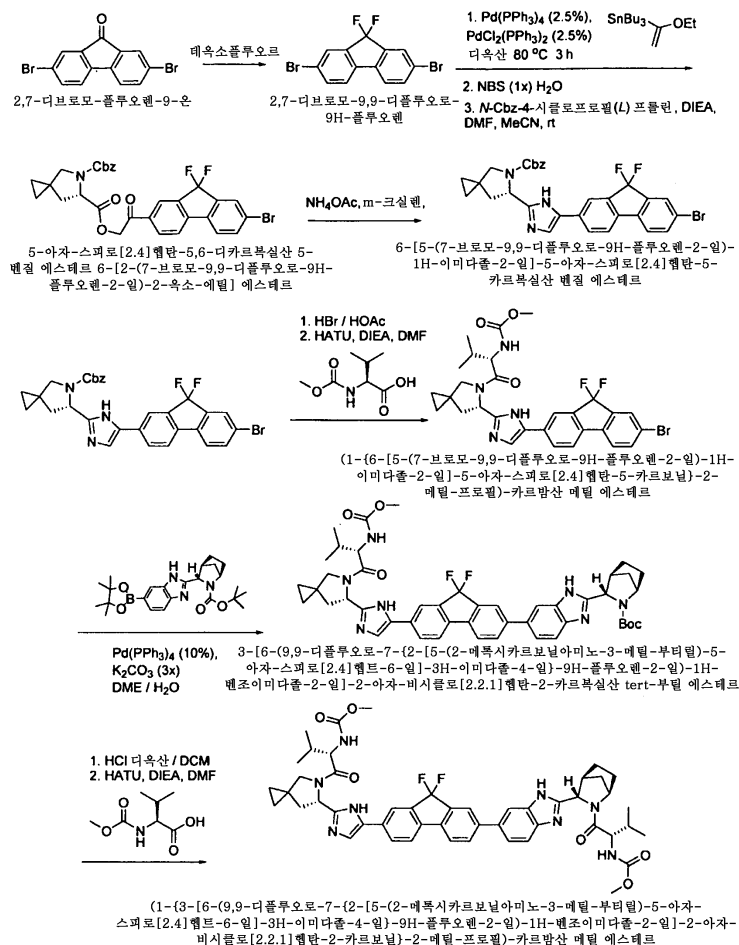
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.29 (m, 5H), 5.21-5.04 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 1H), 3.75 (s, 1.5H), 3.60 (m, 1.5H), 0.51-0.37 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.64-0.51 (m, 4H).

5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르:

5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 6-메틸 에스테르 (244 mg, 0.840 mmol)를 THF (2.0 mL)/MeOH (1.5 mL) 중에 용해시켰다. LiOH의 수용액 (35.5 mg, 0.84 mmol)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 3 시간 후, 반응물을 수성 HCl (1M)로 중화시키고, 유기 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고, 유기 층을 수집하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 산을 추가 정제 없이 사용하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₅H₁₇NO₄: 275.3 (M⁺); 실측치: 276.3 (M+H⁺).

실시예 ED'



2,7-디브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌:

2,7-디브로모-플루오렌-9-온 (4.0 g, 11.8 mmol)을 테옥소플루오르 (12 mL)에 실온에서 현탁시키고, EtOH (4 방울)를 첨가하였다. 교반 현탁액을 T = 90°C에서 24 시간 동안 가열하였다 (주의: 상기 기재된 바와 같이 승

온에서 테옥소플루오르를 사용하는 것은 급격하고 강한 방해요소가 되며, 격렬한 발열이 발생할 수 있음). 반응물을 실온으로 냉각시키고, 중탄산나트륨을 함유하는 얼음에 부었다. 고체가 형성되었고, 이를 여과에 의해 수집하였다. 조 물질을 EtOAc에 녹이고, 수성 HCl (1M) 및 염수로 세척하였다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 2,7-디브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌 (3.2 g)을 수득하였다.

[4478] ^{19}F -NMR: 282 MHz, (dmsd- d_6) δ : -111.6 ppm.

[4479] 물질을 후속 단계에서 사용하기 전에, 이를 EtOAc 중 용액으로서 차콜에 노출시켰다.

[4480] 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 6-[2-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르:

[4481] 2,7-디브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌 (372 mg, 1.04 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30.0 mg, 0.026 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (18.2 mg, 0.026 mmol), $\text{As}(\text{PPh}_3)_3$ (5.0 mg)을 디옥산 (10 mL) 중에 아르곤 분위기 하에 용해시켰다. 에톡시비닐-트리부틸 주석 (376.4 mg, 1.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C (오일조)에서 140 분 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. *N*-브로모 숙신이미드 (177 mg, 1.0 mmol)를 첨가하고, 이어서 물 (2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 대부분의 디옥산을 진공 하에 제거하였다. 조 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 톨루엔을 첨가하고, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 두 번째로 제거하였다. 조 물질을 실온에서 DMF / MeCN (2 mL, 1:1) 중에 용해시켰다. MeCN (2 mL) 중 *N*-Cbz-4-시클로프로필 (*L*) 프롤린 (0.84 mmol) 및 DIEA (268 mg, 2.08 mmol)의 용액을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 14 시간 후, 대부분의 MeCN을 진공 하에 제거하고, 조 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 혼합물을 수성 HCl (1M), LiCl 수용액 (5%), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 반응 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 6-[2-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 (176 mg)를 수득하였다.

[4482] LCMS- ESI $^+$: 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{BrF}_2\text{NO}_5$: 596.4 (M^+); 실측치: 595.2 / 597.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[4483] 6-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르:

[4484] 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 6-[2-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 (172 mg, 0.293 mmol)를 *m*-크실렌 (6.0 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산암모늄 (226 mg, 2.93 mmol)을 첨가하고, 반응물을 마이크로웨이브 조건 하에 140°C에서 60 분 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 6-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 (80.3 mg)를 수득하였다.

[4485] LCMS- ESI $^+$: 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_2$: 576.4 (M^+); 실측치: 575.2 / 577.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[4486] (1-{6-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르:

[4487] 6-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 (800 mg, 1.38 mmol)를 DCM (15 mL) 중에 용해시키고, AcOH 중 HBr (37%, 2 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 180 분 후, 현탁액을 헥산으로 희석하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세척하고, 진공을 걸었다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (4.0 mL) 중에 용해시키고, DIEA (356 mg, 2.76 mmol)를 첨가하였다. DMF (1 mL) 중 2-(*L*)-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (242 mg, 1.38 mmol), HATU (524 mg, 1.38 mmol) 및 DIEA (178 mg, 1.38 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 50 분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 중탄산염 수용액, LiCl 수용액 (5%), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 약간 불순한 생성물 (1-{6-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)

-카르밤산 메틸 에스테르 (878 mg)를 수득하였다.

[4488] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₉H₂₉BrF₂N₄O₃: 599.5 (M⁺); 실측치: 598.5 / 600.5 (M+H⁺).

[4489] 3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[4490] (1-{6-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르 (840 mg, 1.4 mmol), 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (615 mg, 1.4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (161 mg, 0.14 mmol), K₂CO₃ (579 mg, 4.2 mmol)을 DME (15 mL) / 물 (3 mL) 중에 아르곤 분위기 하에 용해시켰다. 혼합물을 85 내지 90℃ (오일조)에서 120 분 동안 가열하였다. 120 분 후, 추가의 보로네이트 에스테르 (61 mg, 0.14 mmol)를 첨가하고, 가열을 계속하였다. 3 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 대부분의 DME를 진공 하에 제거하고, 조 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 반응 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (878 mg)를 수득하였다.

[4491] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₁F₂N₇O₅: 831.9 (M⁺); 실측치: 832.7 (M+H⁺).

[4492] (1-{3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르:

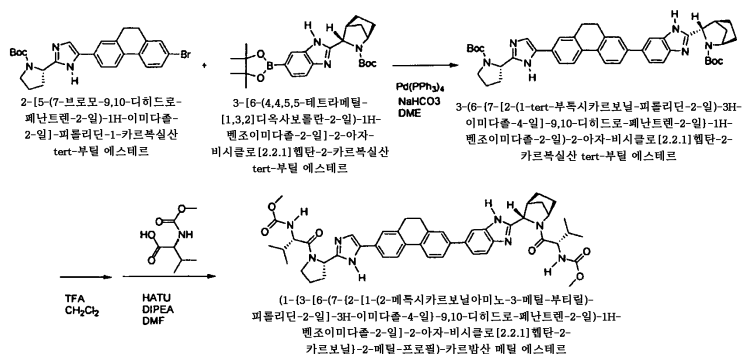
[4493] 3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (115 mg, 0.138 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 2 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, DIEA (53.4 mg, 0.414 mmol)를 첨가하였다. DMF (1 mL) 중 2-(L) 메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (24.2 mg, 0.138 mmol), HATU (52.4 mg, 0.138 mmol) 및 DIEA (17.8 mg, 0.138 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 중탄산염 수용액, LiCl 수용액 (5%), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (1-{3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르 (76 mg)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₉H₅₄F₂N₈O₆: 888.9 (M⁺); 실측치: 890.0 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.20-7.99 (m, 8H), 7.73 (s, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 5.25 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H) 4.54 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 0.94 - 0.77 (m, 15H) 0.63 (m, 4H) ppm. ¹⁹F-NMR: 282 MHz, (dmsO-d₆) δ: -109.1 ppm [-74.8 ppm TFA]

[4494]

[4495] 실시예 EE



[4496]

[4497]

3-(6-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: Pd(Ph₃)₄ (20 mg, 0.017 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 2-[5-(7-브로모-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (173 mg, 0.35 mmol), 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (154 mg, 0.35 mmol), NaHCO₃ (103 mg, 1.22 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플라싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 3-(6-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 백색 고체 (150 mg, 59%)로서 수득하였다.

[4498]

[4499]

m/z 727.4 (M+H)⁺.

(1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르복실산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (6 mL) 중 3-(6-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (135 mg, 0.19 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL, 과량)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 처리하여 잉여 트리플루오로아세트산을 제거하였다. 수득한 백색 고체를 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (65 mg, 0.37 mmol), HATU (156 mg, 0.41 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.32 mL, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 HPLC로 정제하여 목적 생성물 (1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르복실산 메틸 에스테르를 TFA 염 (57 mg, 36%)으로서 수득하였다.

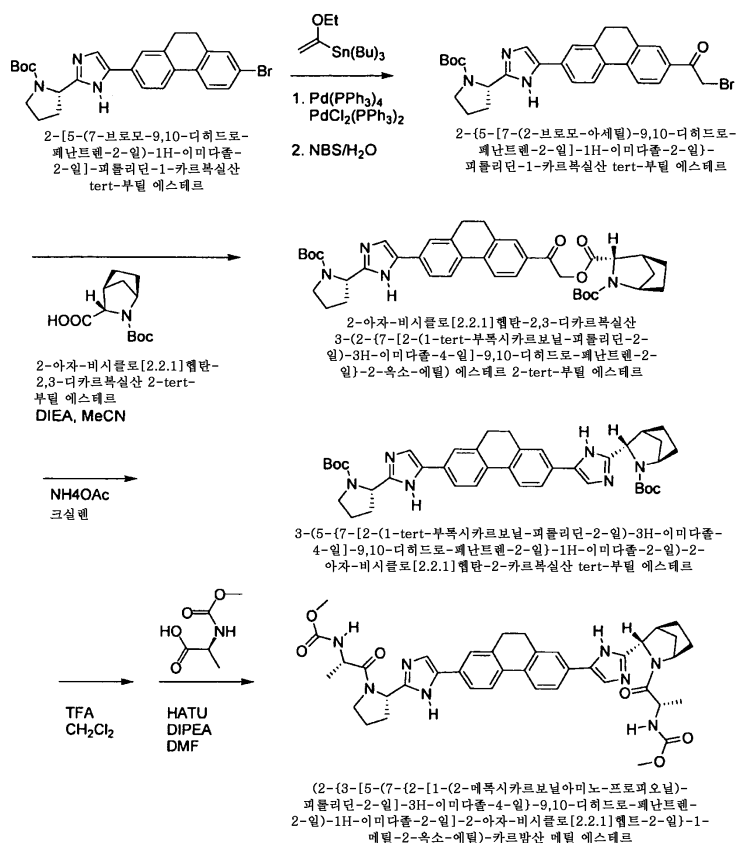
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.05-7.60 (m, 10H), 5.25 (t, 1H), 4.40-4.05

(m, 3H), 3.95-3.60 (m, 8H), 3.10-2.90 (m 6H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.40-1.70 (m, 11H), 1.05-0.90

(m, 12H); *m/z* 839.2 (M+H)⁺.

[4500]

[4501] 실시예 EF



[4502]

[4503]

2-[5-(7-(2-브로모-아세틸)-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: $\text{Pd(Ph}_3)_4$ (15 mg, 0.015 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3)_2$ (10 mg, 0.015 mmol)를 디옥산 5 mL 중 2-[5-(7-브로모-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (180 mg, 0.37 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (0.15 mL, 0.44 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 물 (1.5 mL) 및 NBS (78 mg, 0.44 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 후속 단계 반응에 정제 없이 사용하였다.

[4504]

2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-(7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-2-옥소-에틸) 에스테르 2-tert-부틸 에스테르: 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 (167 mg, 0.69 mmol) 및 DIPEA (0.11 mL, 0.67 mmol)의 혼합물을 아세트니트릴 (5 mL) 중 2-[5-(7-(2-브로모-아세틸)-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.37 mmol, 조 물질)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 NaHCO_3 용액 및 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-(7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-2-옥소-에틸) 에스테르 2-tert-부틸 에스테르를 갈색 고체 (두 단계에 걸쳐 132 mg, 51%)로서 수득하였다.

[4505]

m/z 697.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[4506]

3-(5-(7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 크실렌 (10 mL) 중 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-(7-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-2-옥소-에틸) 에스테르 2-tert-부틸 에스테르 (132 mg, 0.19 mmol) 및 아세트산암모늄

(292 mg, 3.8 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로웨이브 조건 하에 140℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 3-(5-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 백색 고체 (36 mg, 28%)로서 수득하였다.

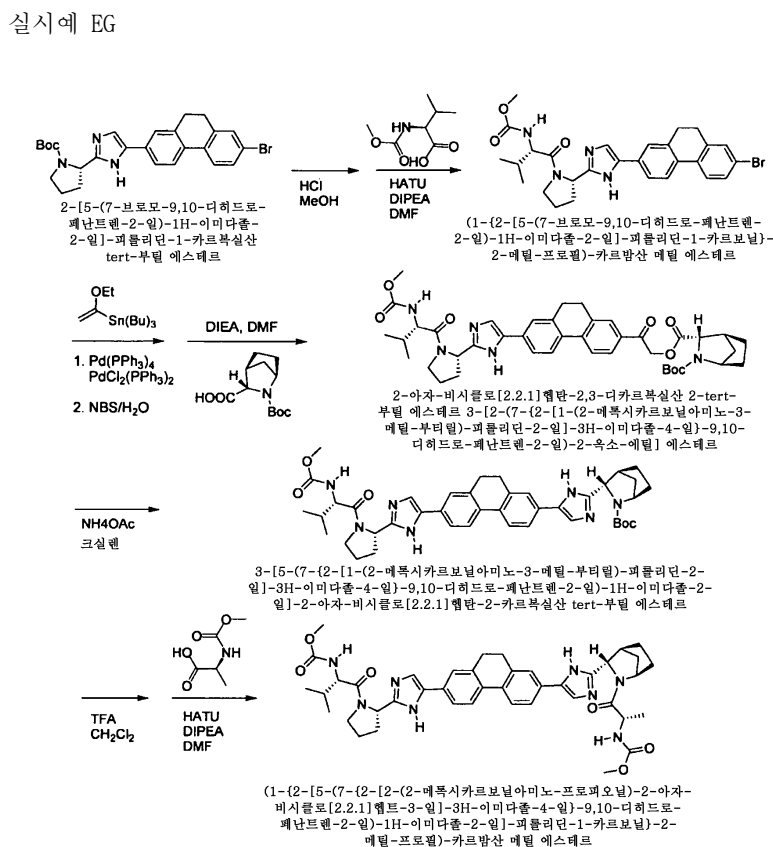
[4507] m/z 677.4 (M+H)⁺.

[4508] (2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일}-1-메틸-2-옥소-에틸)-카르복산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (6 mL) 중 3-(5-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (36 mg, 0.053 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL, 과량)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 처리하여 잉여 트리플루오로아세트산을 제거하였다. 수득한 백색 고체를 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-프로피온산 (17 mg, 0.12 mmol), HATU (50 mg, 0.13 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.09 mL, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 HPLC로 정제하여 목적 생성물 (2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일}-1-메틸-2-옥소-에틸)-카르복산 메틸 에스테르를 TFA 염 (5.5 mg, 14%)으로서 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.05-

7.60 (m, 8H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.65-4.40 (m, 3H), 4.05-3.80 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 7H), 3.00 (s, 4H), 2.87 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.30-1.70 (m, 9H), 1.45-1.20 (m, 6H); m/z 735.3 (M+H)⁺.

[4509] 실시예 EG



[4511]

[4512] (1-{2-[5-(7-브로모-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 메탄올 (5 mL) 중 2-[5-(7-브로모-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (187 mg, 0.38 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl의 4.0 M 용액 (2 mL, 과량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 처리하여 잉여 HCl을 제거하였다. 수득한 백색 고체를 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (70 mg, 0.40 mmol), HATU (173 mg, 0.46 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.66 mL, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (1-{2-[5-(7-브로모-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 오일 (200 mg, 95%)로서 수득하였다.

m/z 551.2, 553.2 (M+H)⁺.

[4513]

[4514] 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-*tert*-부틸 에스테르 3-[2-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르: Pd(Ph₃)₄ (15 mg, 0.015 mmol) 및 PdCl₂(Ph₃)₂ (10 mg, 0.015 mmol)를 디옥산 5 mL 중 (1-{2-[5-(7-브로모-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (200 mg, 0.37 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (0.15 mL, 0.44 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 물 (1.5 mL) 및 NBS (78 mg, 0.44 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 아세트니트릴 (3 mL) 중에 용해시켰다. 여기에 아세트니트릴 2 mL 중 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-*tert*-부틸 에스테르 (167 mg, 0.69 mmol) 및 DIPEA (0.11 mL, 0.67 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액 및 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-*tert*-부틸 에스테르 3-[2-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르를 갈색 오일 (두 단계에 걸쳐 130 mg, 47%)로서 수득하였다.

m/z 754.3 (M+H)⁺.

[4515]

[4516] 3-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 크실렌 (10 mL) 중 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-*tert*-부틸 에스테르 3-[2-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 (130 mg, 0.17 mmol) 및 아세트산암모늄 (292 mg, 3.8 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로웨이브 조건 하에 140℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 3-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 백색 고체 (38 mg, 28%)로서 수득하였다.

m/z 734.4 (M+H)⁺.

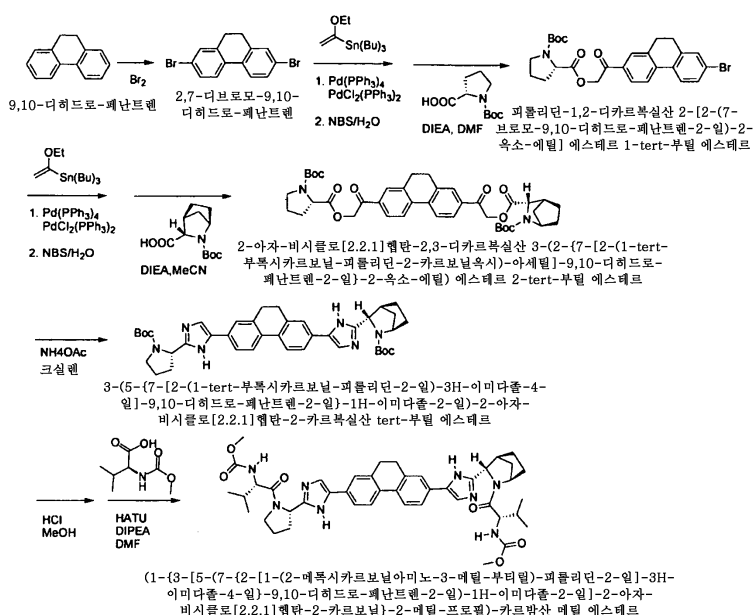
[4517]

[4518] (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (6 mL) 중 3-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (38 mg, 0.052 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL, 과량)을 첨가하였다. 혼합물

을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 처리하여 잉여 트리플루오로아세트산을 제거하였다. 수득한 백색 고체를 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-프로피온산 (9 mg, 0.06 mmol), HATU (30 mg, 0.08 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.09 mL, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 HPLC로 정제하여 목적 생성물 (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-*h*-페난트렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르bam산 메틸 에스테르를 TFA 염 (15 mg, 39%)으로서 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.10-7.60 (m, 8H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.70-4.45 (m, 3H), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.70-1.60 (m, 12H), 1.41 (d, 3H), 1.05-0.80 (m, 6H); m/z 763.3 (M+H)⁺.

실시예 EH



2,7-디브로모-9,10-디히드로-페난트렌: 브롬 (6.13 mL, 119.3 mmol)을 트리메틸포스페이트 (100 mL) 중 9,10-디히드로-페난트렌 (10 g, 55.5 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름으로부터 재결정화하여 생성물 2,7-디브로모-9,10-디히드로-페난트렌을 백색 결정 (9.45 g, 51%)으로서 수득하였다.

피롤리딘-1,2-디카복실산 2-[2-(7-브로모-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르: Pd(Ph₃)₄ (347 mg, 0.3 mmol) 및 PdCl₂(Ph₃)₂ (210 mg, 0.3 mmol)를 디옥산 70 mL 중 2,7-디브로모-9,10-디히드로-페난트렌 (2.5 g, 7.4 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (2.5 mL, 7.4 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 물 (20 mL) 및 NBS (1.39 g, 7.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 아세토니트릴 (70 mL)에 현탁시켰다. 여기에 아세토니트릴 20 mL 중 피롤리딘-1,2-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (3.2 g, 14.9 mmol) 및 DIPEA (2.4 mL, 14.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액 및 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 피롤리딘-1,2-디카복실산 2-[2-(7-브로모-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르를 백색 고체 (두 단계에 걸쳐 1.76 g, 46%)로서 수득하였다.

[4524]

m/z 514.2, 516.2 (M+H)⁺.

[4525]

2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-2-옥소-에틸) 에스테르 2-*tert*-부틸 에스테르: Pd(Ph₃)₄ (37 mg, 0.03 mmol) 및 PdCl₂(Ph₃)₂ (22 mg, 0.03 mmol)를 디옥산 8 mL 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-9,10-디히드로-페난트렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (410 mg, 0.8 mmol) 및 트리부틸 (1-에톡시비닐)주석 (0.32 mL, 0.96 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플라싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 물 (2 mL) 및 NBS (171 mg, 0.96 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물의 절반을 아세트니트릴 (5 mL)에 현탁시켰다. 여기에 아세트니트릴 2 mL 중 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-*tert*-부틸 에스테르 (100 mg, 0.41 mmol) 및 DIPEA (0.068 mL, 0.39 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액 및 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-2-옥소-에틸) 에스테르 2-*tert*-부틸 에스테르를 백색 고체 (두 단계에 걸쳐 171 mg, 60%)로서 수득하였다.

[4526]

m/z 717.2 (M+H)⁺.

[4527]

3-(5-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 크실렌 (5 mL) 중 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-2-옥소-에틸) 에스테르 2-*tert*-부틸 에스테르 (171 mg, 0.24 mmol) 및 아세트산암모늄 (800 mg, 10.2 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로웨이브 조건 하에 140℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3-(5-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르의 목적 생성물을 백색 고체 (100 mg, 62%)로서 수득하였다.

[4528]

m/z 677.9 (M+H)⁺.

[4529]

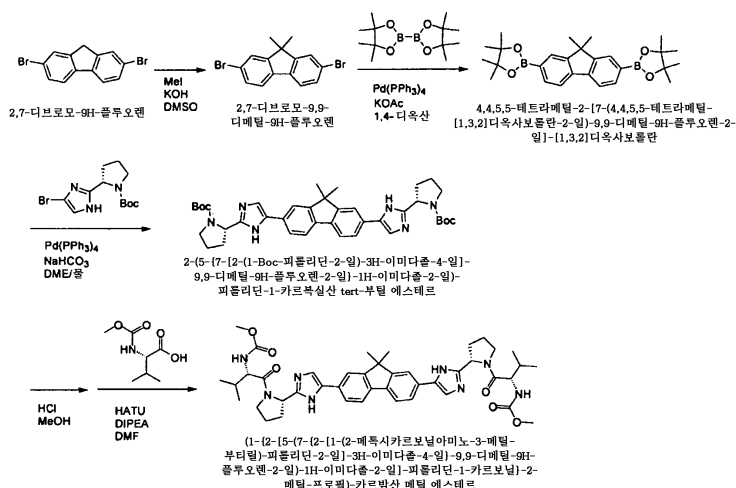
(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 메탄올 (5 mL) 중 3-(5-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (100 mg, 0.15 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl의 4.0 M 용액 (2 mL, 과량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 처리하여 잉여 HCl을 제거하였다. 수득한 백색 고체를 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (54 mg, 0.31 mmol), HATU (141 mg, 0.37 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.2 mL, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 HPLC로 정제하여 목적 생성물 (1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-9,10-디히드로-페난트렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 TFA 염 (67 mg, 57%)으로서 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ

8.05-7.65 (m, 8H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.40-4.05 (m, 3H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.67 (d, 6H), 3.05-2.80 (m, 5H), 2.70-2.50 (m, 1H), 2.40-1.60 (m, 13H), 1.10-0.85 (m, 12H); m/z 791.3 (M+H)⁺.

[4530]

[4531] 실시예 EI



[4532]

[4533]

2,7-디브로모-9,9-디메틸-9H-플루오렌: DMSO 중 2,7-디브로모-9H-플루오렌 (1.0 g, 3.1 mmol), KI (50 mg, 0.3 mmol) 및 KOH (750 mg, 13.3 mmol)의 교반 용액에 메틸 요오다이드 (0.42 mL, 6.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 2,7-디브로모-9,9-디메틸-9H-플루오렌을 백색 고체 (1.1 g, 100%)로서 수득하였다.

[4534]

4,4,5,5-테트라메틸-2-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-9,9-디메틸-9H-플루오렌-2-일]-[1,3,2]디옥사보롤란: Pd(PPh₃)₄ (347 mg, 0.3 mmol)를 2,7-디브로모-9,9-디메틸-9H-플루오렌 (1.0 g, 2.9 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (2.9 g, 11.6 mmol), 아세트산칼륨 (1.4 g, 14.5 mmol) 및 1,4-디옥산 (30 mL)의 혼합물을 함유하는 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL) 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 4,4,5,5-테트라메틸-2-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-9,9-디메틸-9H-플루오렌-2-일]-[1,3,2]디옥사보롤란을 백색 고체 (0.8 g, 62%)로서 수득하였다.

[4535]

2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,9-디메틸-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0.05 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (8 mL) 및 물 (1 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-9,9-디메틸-9H-플루오렌-2-일]-[1,3,2]디옥사보롤란 (205 mg, 0.48 mmol), 2-(4-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (309 mg, 0.98 mmol), NaHCO₃ (282 mg, 3.4 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 HPLC로 정제하여 목적 생성물 2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,9-디메틸-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 TFA 염 (45 mg, 14%)으로서 수득하였다.

[4536]

m/z 665.4 (M+H)⁺.

[4537]

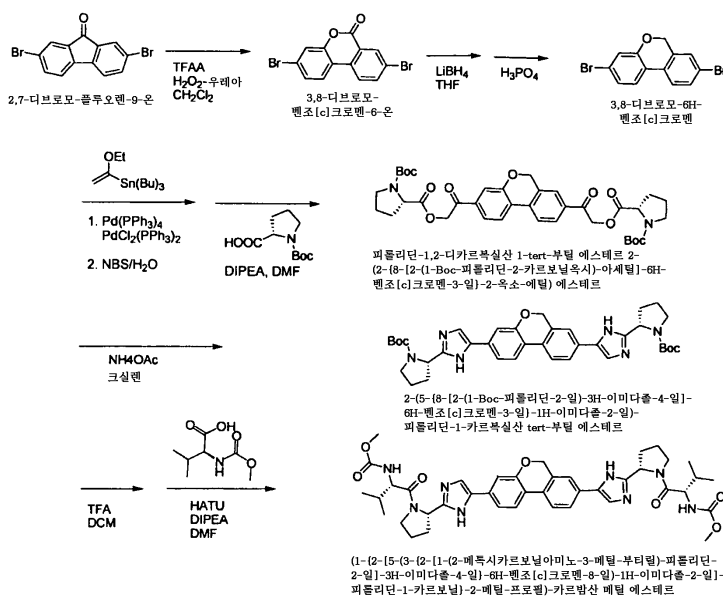
1-(2-{5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-9,9-디메틸-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르: 메탄올 (5 mL) 중 2-(5-{7-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-9,9-디메틸-9H-플루오렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (45 mg, 0.07 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl의 4.0 M 용액 (1 mL, 과량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 처리하여 잉여 HCl을 제거하였다. 수득한 백색 고체를 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (25 mg, 0.14 mmol), HATU (65 mg, 0.17 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민

(0.09 mL, 0.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 HPLC로 정제하여 목적 생성물 (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-9,9-디메틸-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 TFA 염 (15 mg, 28%)으로서 수득하였다.

¹H-NMR

(300 MHz, CD₃OD) δ 8.05-7.70 (m, 8H), 5.35-5.20 (m, 2H), 4.30-3.80 (m, 6H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.00 (m, 10H), 1.61 (s, 6H), 1.05-0.85 (m, 12H); m/z 779.4 (M+H)⁺.

실시예 EJ



3,8-디브로모-벤조[c]크로멘-6-온: 디클로로메탄 (5 mL) 중 TFAA (2.1 mL, 3.15 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (50 mL) 중 2,7-디브로모-플루오렌-9-온 (3.3 g, 10 mmol) 및 H₂O₂-우레아 (1.4 g, 15 mL)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하고, H₂O₂-우레아의 제2 분량을 첨가하고, 교반을 실온에서 추가로 72 시간 동안 계속하였다. 혼합물을 여과하고, 유기 상을 물 (50 mL)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 2N NaOH를 사용하여 80℃에서 10 분 동안 가열하고, 여과하고, 냉각된 여과물을 에테르로 추출하였다. 2N HCl을 사용하여 수성 상을 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하였다. HCl (2 mL, 4M 용액)을 에틸 아세테이트에 첨가하고, 2 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올로부터 재결정화하여 최종 생성물 3,8-디브로모-벤조[c]크로멘-6-온을 백색 고체 (1.5 g, 40%)로서 수득하였다.

3,8-디브로모-6H-벤조[c]크로멘: THF (20 mL) 중 3,8-디브로모-벤조[c]크로멘-6-온 (650 mg, 1.85 mmol)의 용액에 THF 중 LiBH₄의 2M 용액 (3.7 mL, 7.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 용액으로 천천히 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 85% 인산 (20 mL)에 현탁시키고, 160℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 3,8-디브로모-6H-벤조[c]크로멘을 백색 고체 (539 mg, 86%)로서 수득하였다.

피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-(2-{8-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-6H-벤조[c]크로멘-3-일}-2-옥소-에틸) 에스테르: Pd(PPh₃)₄ (74 mg, 0.064 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (45 mg, 0.064 mmol)를 디옥산 20 mL 중 3,8-디브로모-6H-벤조[c]크로멘 (539 mg, 1.6 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석

(1.2 mL, 3.5 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 물 (7 mL) 및 NBS (623 mg, 3.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 고체를 여과하고, 별도로 유지하였다. 에틸 아세테이트 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 수집한 고체와 합한 후, 아세토니트릴 (20 mL) 및 DMF (10 mL) 중에 현탁시켰다. 여기에 아세토니트릴 5 mL 중 피롤리딘-1,2-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (1.6 g, 7.4 mmol) 및 DIPEA (1.2 mL, 7.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액 및 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 피롤리딘-1,2-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 2-(2-{8-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-카르보닐옥시)]-아세틸]-6H-벤조[c]크로멘-3-일}-2-옥소-에틸) 에스테르를 백색 고체 (두 단계에 걸쳐 602 mg, 54%)로서 수득하였다.

m/z 715.2 (M+Na)⁺.

2-(5-{8-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-6H-벤조[c]크로멘-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 크실렌 (10 mL) 중 피롤리딘-1,2-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 2-(2-{8-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-카르보닐옥시)]-아세틸]-6H-벤조[c]크로멘-3-일}-2-옥소-에틸) 에스테르 (168 mg, 0.24 mmol) 및 아세트산암모늄 (374 mg, 4.8 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로웨이브 조건 하에 140℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 2-(5-{8-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-6H-벤조[c]크로멘-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 백색 고체 (100 mg, 64%)로서 수득하였다.

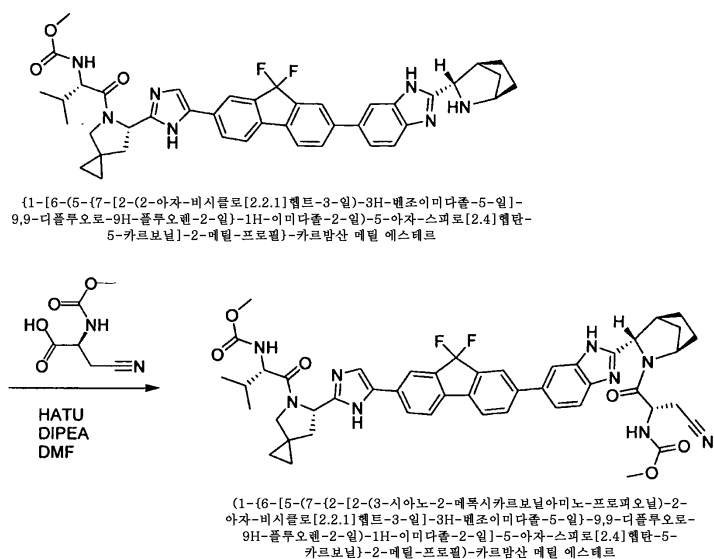
m/z 653.4 (M+H)⁺.

(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-6H-벤조[c]크로멘-8-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-(5-{8-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-6H-벤조[c]크로멘-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (300 mg, 0.46 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2.5 mL, 과량)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 처리하여 잉여 트리플루오로아세트산을 제거하였다. 수득한 백색 고체를 DMF (10 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (161 mg, 0.92 mmol), HATU (437 mg, 1.2 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.64 mL, 3.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 HPLC로 정제하여 목적 생성물 (1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-6H-벤조[c]크로멘-8-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 TFA 염 (130 mg, 37%)으로서 수득하였다.

¹H-

NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.80-7.20 (m, 8H), 5.40-5.05 (m, 4H), 4.65-3.80 (m, 6H), 3.75-3.40 (m, 6H), 2.40-1.90 (m, 10H), 1.05-0.80 (m, 12H); m/z 767.3 (M+H)⁺.

[4549] 실시예 EK



[4550]

[4551]

(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-시아노-2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DMF (2 mL) 중 {1-[6-(5-{7-[2-(2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (30 mg, 0.037 mmol)의 용액에 3-시아노-2-메톡시카르보닐아미노-프로피온산 (8 mg, 0.045 mmol), HATU (20 mg, 0.052 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.051 mL, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 HPLC로 정제하여 목적 생성물 (1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-시아노-2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 TFA 염 (18 mg, 54%)으로서 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30-7.70 (m, 10H), 7.45-7.30 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 5.00-4.80 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.10-3.70 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.00-2.65 (m, 4H), 2.30-1.10 (m, 12H), 1.00-0.60 (m, 8H); m/z 886.4 (M+H)⁺.

[4552]



[4556]

[4557] A. 실시예 EM



[4559] 1,4-디브로모-2-니트로-벤젠: 화합물을 시그마-알드리치사로부터 구입하였다.

[4560] 4,4'-디브로모-2,2'-디니트로-비페닐: DMF (150 ml) 중 1,4-디브로모-2-니트로-벤젠 (25 g, 89 mmol) 및 구리

분말 (12.5 g, 197 mmol)의 혼합물을 137℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 4,4'-디브로모-2,2'-디니트로-비페닐 (13.6 g)을 수득하였다.

[4561] 4,4'-디브로모-2-메톡시-2'-니트로-비페닐: 0℃에서 DMF (50 ml) 중 4,4'-디브로모-2,2'-디니트로-비페닐 (6.58 g, 16.5 mmol)의 용액에 메탄올 중 나트륨 메톡시드의 용액 (4.4 M, 4.5 ml, 19.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반하고, 빙수 (140 ml)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압 하에 농축시켜 연한 고체를 수득하였다. CH₃CN/MeOH로부터 재결정화하여 4,4'-디브로모-2-메톡시-2'-니트로-비페닐을 백색 고체 (3.76 g)로서 수득하였다.

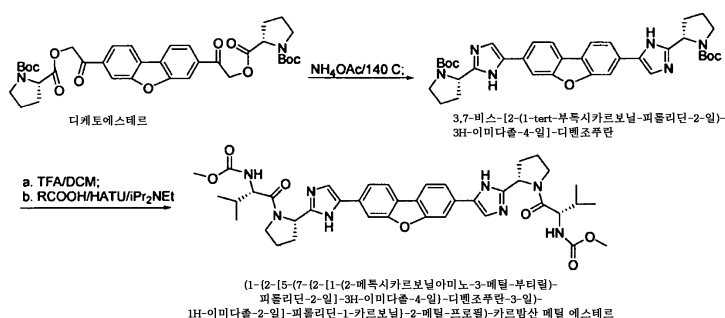
[4562] 4,4'-디브로모-2'-메톡시-비페닐-2-일아민: 65 내지 70℃에서 에탄올 (37 ml) 중 4,4'-디브로모-2-메톡시-2'-니트로-비페닐 (3.76 g, 9.8 mmol) 및 5% Ru/C (400 mg)의 현탁액에 에탄올 (5 ml) 중 히드라진 (4.6 ml, 59 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 7 시간 동안 환류하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 에탄올로 세척하였다. 합한 용액을 감압 하에 농축시켰다. 에탄올, EtOAc 및 DCM과 함께 공증발시켜 4,4'-디브로모-2'-메톡시-비페닐-2-일아민을 황색 고체 (3.5 g)로서 수득하였다.

[4563] 3,7-디브로모-디벤조푸란: 0℃에서 H₂SO₄ (2.4 g) 및 물 (8.5 ml) 중 4,4'-디브로모-2'-메톡시-비페닐-2-일아민 (3.5 g, 9.8 mmol)의 현탁액에 물 (9 ml) 중 NaNO₂ (682 mg, 9.8 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 우레아 (1.2 g, 20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 70℃에서 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 여과하였다. 수집된 고체를 벤젠/메탄올로부터 재결정화하여 3,7-디브로모-디벤조푸란 (2.27 g)을 수득하였다.

[4564] 2-브로모-1-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-에타논 및 2-브로모-1-[7-(2-브로모-아세틸)-디벤조푸란-3-일]-에타논: 디옥산 (20 ml) 중 3,7-디브로모-디벤조푸란 (972 mg, 3 mmol) 및 트리부틸(에톡시비닐)스탄난 (1.22 ml, 3.6 mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂ (90 mg) 및 Pd(PPh₃)₄ (90 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하고, 0℃로 냉각시켰다. 물 (7 ml)을 첨가하고, 이어서 NBS (641 mg, 3.6 mmol)를 5 분 기간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 추가로 40 분 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 하에 농축시켜 2-브로모-1-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-에타논 및 2-브로모-1-[7-(2-브로모-아세틸)-디벤조푸란-3-일]-에타논의 혼합물을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[4565] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-2-옥소-에틸]에스테르 1-tert-부틸 에스테르 및 디케토에스테르: 아세트니트릴 (20 ml)/DMF (15 ml) 중 (s)Boc-PrOH (2.58 g, 12 mmol) 및 트리에틸아민 (1.46 ml, 10.5 mmol)의 용액에 DMF (20 ml) 중 2-브로모-1-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-에타논 및 2-브로모-1-[7-(2-브로모-아세틸)-디벤조푸란-3-일]-에타논의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (630 mg) 및 디케토에스테르 (620 mg)를 수득하였다.

[4566] 실시예 EN



[4567]

[4568] 3,7-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조푸란: 크실렌 (10 ml) 중 디케토 에스테르 (600 mg, 0.89 mmol) 및 아세트산암모늄 (1.72 g)의 혼합물을 140℃에서 마이크로웨이브 하에 80 분 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)에 의해 정제하여 3,7-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조푸란 (330 mg)을 수득하였다.

[4569] m/z : 639.1 (M+1), 637.3 (M-1), 320.0 (M+2)/2.

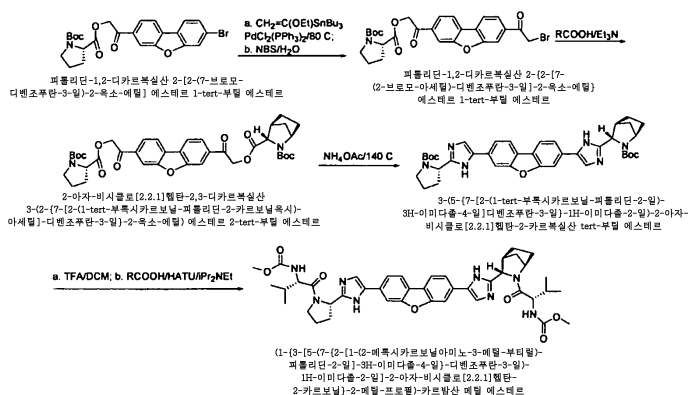
[4570] (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DCM (4 ml) 중 3,7-비스-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조푸란 (330 mg, 0.51 mmol)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60 분 동안 교반하고, 용매 및 시약을 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 아세트니트릴 및 물로 희석하고, 동결건조시켜 갈색 분말을 수득하였다. DMF (15 ml) 중 상기 분말 (0.51 mmol) 및 MeOCO-Val-OH (179 mg, 1.02 mmol)의 용액에 HATU (407 mg, 1.07 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (0.9 ml, 5.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60 분 동안 교반하고, 증발시킨 다음, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)에 의해 정제하여 (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (130 mg)를 수득하였다.

m/z : 753.4

(M+1), 751.3 (M-1), 377.3 (M+2)/2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.23 (2 H, d, J = 7.9 Hz), 8.0 (2 H, s), 7.98 (2 H, s), 7.78 (2 H, d, J = 7.9 Hz), 5.27 (2 H, m), 4.24 (2 H, d, J = 7.0 Hz), 4.15 (2 H, m), 3.90 (2 H, m), 3.67 (6 H, s), 2.60 (2 H, m), 2.35-2.0 (8 H, m), 1.0-0.8 (12 H, m).

[4571]

[4572] B. 실시예 EO



[4573]

[4574] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-(2-브로모-아세틸)-디벤조푸란-3-일)-2-옥소-에틸]에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르: 디옥산 (3.3 ml) 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (250 mg, 0.5 mmol) 및 트리부틸(에톡시비닐)스탄란 (188 μl, 0.55 mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂ (15 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하고, 0℃로 냉각시켰다. 물 (1.1 ml)을 첨가하고, 이어서 NBS (98 mg, 0.55 mmol)를 5 분 기간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 추가로 40 분 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-(2-브로모-아세틸)-디벤조푸란-3-일)-2-옥소-에틸]에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (205 mg)를 수득하였다.

[4575]

2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-(7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-디벤조푸란-3-일)-2-옥소-에틸) 에스테르 2-*tert*-부틸 에스테르: 아세트니트릴 (3 ml) 중 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-*tert*-부틸 에스테르 (155 mg, 0.64 mmol) 및 트리에틸아민 (77 μl, 0.55 mmol)의 용액에 DMF (6 ml) 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-(2-브로모-아세틸)-디벤조푸란-3-일)-2-옥

소-에틸)에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (200 mg, 0.37 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-(7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐)-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸)-디벤조포란-3-일)-2-옥소-에틸) 에스테르 2-*tert*-부틸 에스테르 (243 mg)를 수득하였다.

m/z: 703.3 (M-1), 727.2 (M+Na)

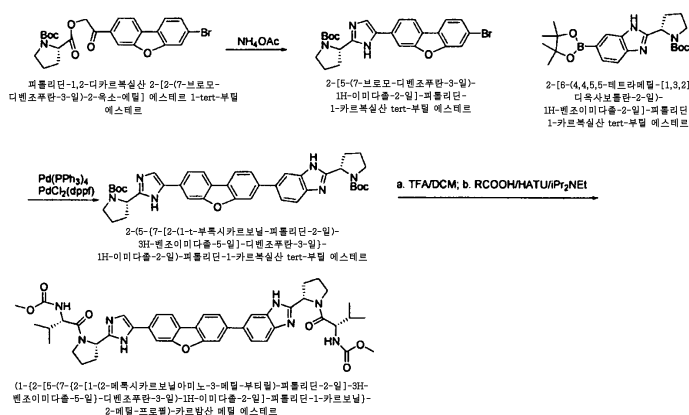
3-(5-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]디벤조푸란-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 크실렌 (5 ml) 중 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-디벤조푸란-3-일}-2-옥소-에틸) 에스테르 2-*tert*-부틸 에스테르 (243 mg) 및 아세트산암모늄 (860 mg, 11 mmol)의 혼합물을 140 °C에서 마이크로웨이브 하에 80 분 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)에 의해 정제하여 3-(5-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]디벤조푸란-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (170 mg)를 수득하였다.

m/z: 665.0 (M+1), 663.4 (M-1), 333.0 (M+2)/2.

(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DCM (6 ml) 중 3-(5-{7-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]디벤조푸란-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (170 mg)의 용액에 TFA (3 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60 분 동안 교반하고, 용매 및 시약을 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 아세트니트릴 및 물로 희석하고, 동결건조시켜 갈색 분말을 수득하였다. DMF (7.5 ml) 중 상기 분말 (0.256 mmol) 및 MeOCO-Val-OH (90 mg, 0.51 mmol)의 용액에 HATU (204 mg, 0.54 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (0.45 ml, 2.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)에 의해 정제하여 (1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (127 mg)를 수득하였다.

m/z: 779.3 (M+1), 777.3 (M-1), 390.2 (M+2)/2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.23 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (2 H, s), 7.98 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 5.25 (1 H, m), 4.85 (1 H, m), 4.33 (1 H, d, J = 6.1 Hz), 4.24 (1 H, d, J = 7.0 Hz), 4.15 (1 H, m), 3.88 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.45 (1 H, m), 2.89 (1 H, m), 2.60 (1 H, m), 2.35-1.6 (11 H, m), 1.05-0.8 (12 H, m).

C. 실시예 EP



2-[5-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 크실렌 (5 ml) 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (200 mg) 및 아세트산암모늄 (860 mg, 11 mmol)의 혼합물을 140℃에서 마이크로웨이브 하에 80 분 동안 가

열하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)에 의해 정제하여 2-[5-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (124 mg)를 수득하였다.

m/z: 481.9 (M+1), 480.2 (M-1).

2-(5-{7-[2-(1-*t*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-디벤조푸란-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME (2.25 ml) 및 물 (0.75 ml) 중 2-[5-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (124 mg, 0.26 mmol) 및 2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (107 mg, 0.26 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (72 mg, 0.52 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (15 mg) 및 PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (15 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 6 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 2-(5-{7-[2-(1-*t*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-디벤조푸란-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (83 mg)를 수득하였다.

m/z: 689.1 (M+1), 687.3 (M-1), 345.0 (M+2)/2.

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-디벤조푸란-3-일}-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DCM (4 ml) 중 2-(5-{7-[2-(1-*t*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-디벤조푸란-3-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (82 mg, 0.12)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60 분 동안 교반하고, 용매 및 시약을 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 아세트니트릴 및 물로 희석하고, 동결건조시켜 갈색 분말을 수득하였다. DMF (3.5 ml) 중 상기 분말 (0.12 mmol) 및 MeOCO-Val-OH (42 mg, 0.24 mmol)의 용액에 HATU (95 mg, 0.25 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (0.21 ml, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)에 의해 정제하여 (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-디벤조푸란-3-일}-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (79 mg)를 수득하였다.

m/z: 803.4

(M+1), 801.1 (M-1), 402.2 (M+2)/2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.25 (2 H, m), 8.1-7.9 (5 H, m), 7.9-7.75 (3 H, m), 5.4-5.2 (2 H, m), 4.25 (2 H, m), 4.2-3.8 (4 H, m), 3.67 (6 H, s), 2.60 (2 H, m), 2.4-2.0 (8 H, m), 1.05-0.8 (12 H, m).



[4592] 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르: 1,4-디옥산 (160 ml) 중 4-브로모-3-메틸-벤조산 메틸 에스테르 (4.56 g, 20 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (10.2 g, 40 mmol)의 용액에 아세트산칼륨 (5.0 g, 51 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (924 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (4.8 g)를 수득하였다.

[4593] 3-브로모메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르: CCl_4 (20 ml) 중 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (3.71 g, 13.4 mmol), NBS (2.39 g, 13.4 mmol) 및 AIBN (235 mg)의 용액을 80℃에서 14 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 여과하고, CCl_4 로 세척하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 용액을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축시켜 3-브로모메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (4.9 g)를 수득하였다.

[4594] 3-(2-요오도-5-니트로-페녹시메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르메탄: DMF (21 ml) 중 3-브로모메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (3.63 g, 10.3 mmol), 2-요오도-5-니트로-페놀 (2.72 g, 10.3 mmol) 및 탄산칼륨 (2.26 g, 16.4 mmol)의 혼합물을 75°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25°C로 냉각시키고, DMF를 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 N HCl로 pH=4까지 산성화시켰다. 추가량의 물 (물의 전체 부피 100 ml)을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 물로 세척하였다. 고체를 수집하고 감압하에 건조시켰다. 3-(2-요오도-5-니트로-페녹시메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르메탄을 고체 (1.8 g)로서 수득하였다.

[495] 3-니트로-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산 메틸 에스테르: 1,2-디메톡시에테르 (75 ml) 및 물 (25 ml) 중 3-(2-요오도-5-니트로-페녹시메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르메탄 (2.7 g, 5 mmol)의 용액에 중탄산나트륨 (1.26 g, 15 mmol)에 이어서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (250 mg) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (250

mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/헥산)에 의해 정제하여 3-니트로-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산 메틸 에스테르 (690 mg)를 수득하였다.

[4596] 3-아미노-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산 메틸 에스테르: THF/DMF (5 ml/5 ml) 중 3-니트로-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산 메틸 에스테르 (690 mg)의 용액에 아세트산 (10 ml)을 첨가하고, 이어서 아연 (800 mg)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 12 시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.2 N 수산화나트륨 용액을 pH=10까지 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)에 의해 정제하여 3-아미노-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산 메틸 에스테르 (300 mg)를 수득하였다.

[4597] 3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산 메틸 에스테르: 65℃에서 CH₃CN (4 ml) 중 브롬화구리 (II) (315 mg, 1.42 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (233 μ l, 1.77 mmol)의 용액에 CH₃CN (5 ml) 중 3-아미노-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산 메틸 에스테르 (300 mg, 1.18 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 혼합물을 65℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)에 의해 정제하여 3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산 메틸 에스테르 (160 mg)를 수득하였다.

[4598] 3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산: THF/MeOH (2 ml/2 ml) 중 3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산 메틸 에스테르 (160 mg, 0.5 mmol) 및 수산화나트륨 (1.0 N, 1 ml, 1 mmol)의 용액을 50℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 2N HCl (0.6 ml)로 산성화시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 아세트니트릴 및 물로 희석하고, 동결건조시켜 3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산을 갈색 분말로 수득하였다.

[4599] 2-브로모-1-(3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-에타논: 3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-카르복실산 (0.5 mmol)에 DCM 중 옥살릴 클로라이드의 용액 (2.0 N, 5 ml, 10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 2 시간 동안 가열하고, 25℃로 냉각시켰다. 잉여 시약 및 용매를 감압 하에 제거하고, 톨루엔과 함께 공증발시켰다. 0℃에서 DCM (5 ml) 중 상기 잔류물의 용액에, 트리메틸실릴디아조메탄 (2.0 N, 0.75 ml, 1.5 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 상기 용액에, HBr/HOAc (0.28 ml, 1.5 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체 중탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시켜 2-브로모-1-(3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-에타논을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제없이 사용하였다.

[4600] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르: 아세트니트릴 (20 ml) 중 (s)Boc-PrOH (1.07 g, 5 mmol) 및 트리에틸아민 (0.63 ml, 4.5 mmol)의 용액에 DMF (10 ml) 중 2-브로모-1-(3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-에타논 (0.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[4601] 2-[5-(3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 크실렌 (5 ml) 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (0.5 mmol) 및 아세트산암모늄 (860 mg, 11 mmol)의 혼합물을 140℃에서 마이크로웨이브 하에 80 분 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)에 의해 정제하여 2-[5-(3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (8 mg)를 수득하였다.

[4602] m/z: 496.0 (M+1), 494.1 (M-1).

[4603] 2-(5-{3-[2-(1-t-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-벤조이미다졸-5-일]-6H-벤조[c]크로멘-8-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DME (0.75 ml) 및 물 (0.25 ml) 중 2-[5-(3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (9 mg, 0.02 mmol) 및 2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

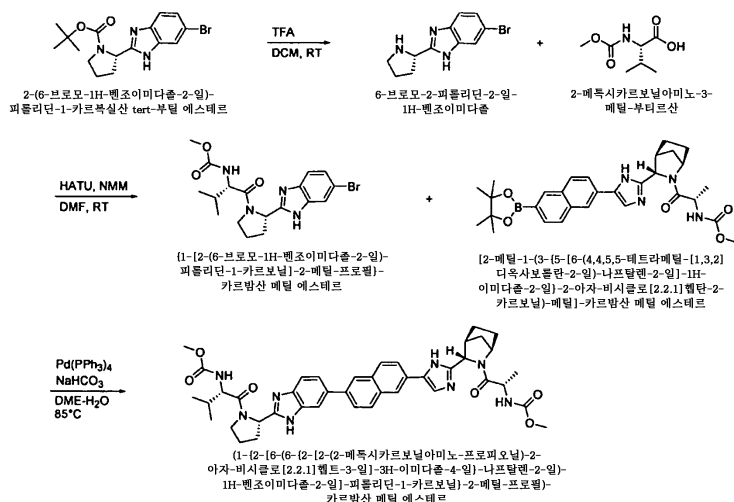
테르 (9.6 mg, 0.02 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (10 mg, 0.07 mmol)에 이어서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2 mg) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 6 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 2-(5-{3-[2-(1-*t*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)]-3H-벤조이미다졸-5-일]-6H-벤조[c]크로멘-8-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (4.2 mg)를 수득하였다.

m/z: 729.2 (M+1), 727.3 (M-1), 365.2 (M+2)/2.

(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DCM (2 ml) 중 2-(5-{3-[2-(1-*t*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)]-3H-벤조이미다졸-5-일]-6H-벤조[c]크로멘-8-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (4.2 mg, 0.006)의 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60 분 동안 교반하고, 용매 및 시약을 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 아세트니트릴 및 물로 희석하고, 동결건조시켜 갈색 분말을 수득하였다. DMF (1 ml) 중 상기 분말 (0.006 mmol) 및 MeOCO-Val-OH (2 mg, 0.012 mmol)의 용액에 HATU (4.6 mg, 0.012 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (10 μl , 0.058 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 HPLC (0.1%TFA/ CH_3CN /0.1%TFA/ H_2O)에 의해 정제하여 (1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (2.5 mg)를 수득하였다.

m/z: (M+1), (M-1), (M+2)/2. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.07-7.7 (7 H, m), 7.62 (1 H, s), 7.45 (1 H, m), 7.38 (1 H, s), 5.25 (4 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.15 (2 H, m), 3.85 (2 H, m), 3.65 (6 H, m), 2.98 (1 H, s), 2.6 (1 H, m), 2.3-1.7 (8 H, m), 1.05-0.85 (12 H, m).

실시예 ER



6-브로모-2-피롤리딘-2-일-1H-벤조이미다졸: 기질로서 2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는, (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르와 동일한 방법으로 제조하였다. 담황색 고체 120 mg (66% 수율).

{1-[2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 기질로서 6-브로모-2-피롤리딘-2-일-1H-벤조이미다졸을 사용한 것을 제외하고는, (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르와 동일한 방법으로 제조하였다. 조 고체 193 mg을 후속 단계에 사용하였다.

[2-메틸-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-메틸]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 피롤리딘-1,2-디카르복실산

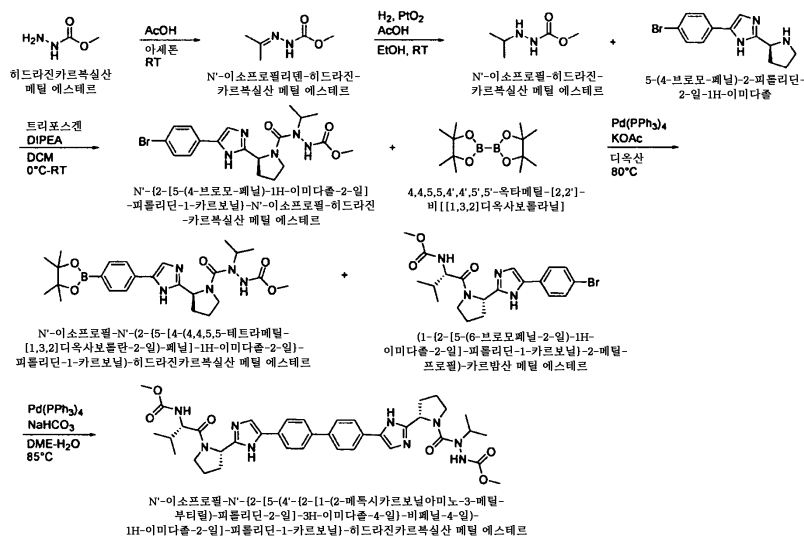
1-*tert*-부틸 에스테르 대신에 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-*tert*-부틸 에스테르를 사용하고, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 2-메톡시카르보닐아미노-프로피온산 대신에 2-메톡시카르보닐아미노-프로피온산을 사용한 것을 제외하고는, [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르와 동일한 절차를 이용하여 제조하였다.

[4612] (1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: {1-[2-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (0.193 g), [2-메틸-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-메틸]-카르바산 메틸 에스테르 (0.241 g) 및 NaHCO₃ (0.123 g)을 1,2-디메톡시에탄 (6 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 탈기하고, Pd(PPh₃)₄ (0.0219 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2 일 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 에틸 아세테이트 (15 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL)로 2회, 염수 (10 mL)로 1회 추출하였다. 생성된 오일을 40 g 이스코 칼럼과 용리액으로서 0→5% MeOH:DCM을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 오일을 DMF 중에 용해시키고, 역상 HPLC (5→70% 아세토니트릴:물)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 (1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.039 g, 12%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 11.8 (s, 1H), 8.2 (d, *J* = 27 Hz, 2H), 7.9 (m, 4H), 7.6 (m, 3H), 7.3 (m, 2H), 5.3 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.5 (s, 6H), 2.5 (s, 6H), 2.8 (m, 1H), 2.1 (m, 4H), 2.0 (m, 4H), 0.9 (m, 12H); MS (ESI): *m/z* 763 [M + H]⁺.

[4613]

[4614] 실시예 ES



[4615]

[4616] N'-이소프로필리덴-히드라진-카르복실산 메틸 에스테르: 히드라진카르복실산 메틸 에스테르 (5.01 g)를 아세톤 (28 mL) 중에 용해시키고, 아세트산 (0.0636 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (50 mL)으로 3회 추출하고, 진공 하에 증발시켜, N'-이소프로필리덴-히드라진-카르복실산 메틸 에스테르 (6.45 g, 89%)를 수득하였다.

[4617] N'-이소프로필-히드라진-카르복실산 메틸 에스테르: N'-이소프로필리덴-히드라진-카르복실산 메틸 에스테르 (6.45 g)를 에탄올 (50 mL) 및 아세트산 (50 mL) 중에 용해시켰다. PtO₂ (0.231 g)를 첨가하고, 반응물을 수소의 분위기 하에 실온에서 22 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 증발시켜 N'-이소프로필-히드라진-카르복실산 메틸 에스테르 (5.08 g, 77%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4618] N'-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-N'-이소프로필-히드라진-카르복실산 메틸 에스테르: 트리포스젠 (1.05 g)을 DCM (17 mL) 중에 용해시키고, 0°C에서 교반하였다. N'-이소프로필-히드라진

-카르복실산 메틸 에스테르 (1.00 g) 및 DIPEA (1.5 mL)를 DCM (25 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 트리포스젠 용액에 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. 5-(4-브로모-페닐)-2-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸 (2.65 g)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 물 (10 mL)로 2회, 염수 (10 mL)로 1회 추출하고, 진공 하에 증발시켰다. 생성된 오일을 40 g 이스코 칼럼과 용리액으로서 0→100% 에틸 아세테이트:헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 N'-(2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-N'-이소프로필-히드라진-카르복실산 메틸 에스테르 (533 mg, 16%)를 수득하였다.

[4619]

N'-이소프로필-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-히드라진카르복실산 메틸 에스테르: N'-(2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-N'-이소프로필-히드라진-카르복실산 메틸 에스테르 (0.533 g), 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']-비[[1,3,2]디옥사보롤란일] (0.644 g) 및 KOAc (0.309 g)을 디옥산 (8 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 탈기하고, Pd(PPh₃)₄ (0.0562 g)를 첨가하고, 반응물을 80℃에서 2 일 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 오일을 40 g 이스코 칼럼과 용리액으로서 0→5% MeOH:DCM을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 N'-이소프로필-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-히드라진카르복실산 메틸 에스테르 (0.564 g, 96%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4620]

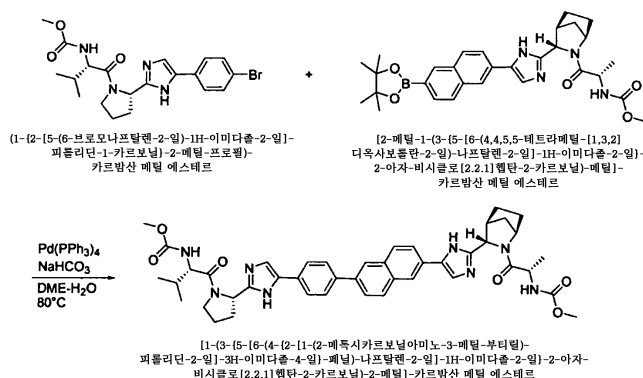
N'-이소프로필-N'-(2-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-히드라진카르복실산 메틸 에스테르: N'-이소프로필-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-히드라진카르복실산 메틸 에스테르 (0.295 g), (1-{2-[5-(6-브로모페닐-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.280 g) 및 NaHCO₃을 DME (9 mL) 및 물 (3 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 탈기하고, Pd(PPh₃)₄ (0.0282 g)를 첨가하고, 반응물을 85℃에서 19 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 고체를 DMF 중에 용해시키고, 역상 HPLC (5→70% 아세토니트릴:물)에 의해 2회 정제하고, 동결건조시켜 N'-이소프로필-N'-(2-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-히드라진카르복실산 메틸 에스테르 (0.017 g, 4%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CH₃OH-d₄) δ: 7.9 (m, 12H), 5.3 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.2 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (m, 4H), 3.6 (m, 6H), 3.3 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.0 (m, 8H), 1.1 (m, 6H), 0.9 (m, 6H); MS (ESI): m/z 740 [M + H]⁺.

[4621]

[4622]

실시예 ET



[4623]

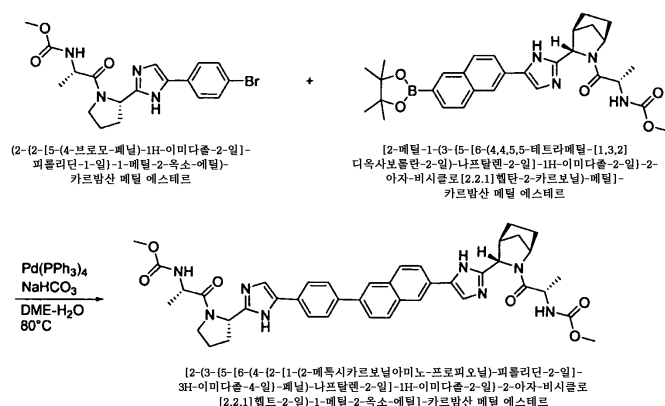
[4624]

[1-(3-{5-[6-(4-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸]-카르바산 메틸 에스테르: (1-{2-[5-(6-브로모나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.226 g), [2-메틸-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸]-카르바산 메틸 에스테르 (0.297 g) 및 NaHCO₃

(0.154 g)을 1,2-디메톡시에탄 (9 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 탈기하고, Pd(PPh₃)₄ (0.0263 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 19 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DCM (15 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL)로 2회, 염수 (10 mL)로 1회 추출하였다. 생성된 오일을 40 g 이스코 칼럼과 용리액으로서 0→5% MeOH:DCM을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 오일을 DMF 중에 용해시키고, 역상 HPLC (5→70% 아세토니트릴:물)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸]-카르바산 메틸 에스테르 (0.138 g, 32%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CH₃OH-d₄) δ: 8.3 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.2 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.6 (s, 6H), 3.3 (s, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.0 (m, 8H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.9 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 787 [M + H]⁺.

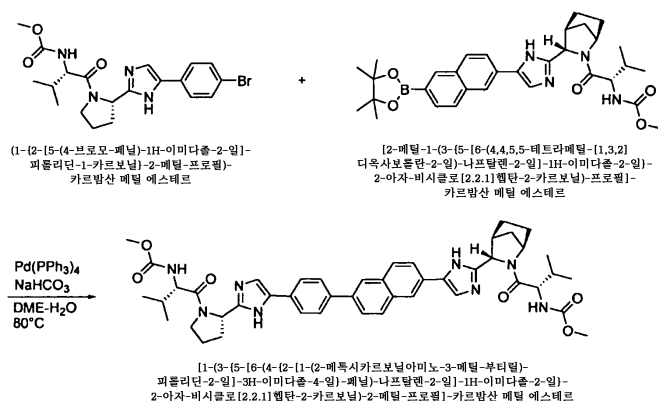
실시예 EU



[2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-1-메틸-2-옥소-에틸]-카르바산 메틸 에스테르: (2-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-1-메틸-2-옥소-에틸)-카르바산 메틸 에스테르 (0.241 g), [2-메틸-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-메틸]-카르바산 메틸 에스테르 (0.303 g) 및 NaHCO₃ (0.164 g)을 1,2-디메톡시에탄 (9 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 탈기하고, Pd(PPh₃)₄ (0.0263 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 19 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DCM (15 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL)로 2회, 염수 (10 mL)로 1회 추출하였다. 생성된 오일을 40 g 이스코 칼럼과 용리액으로서 0→5% MeOH:DCM을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 오일을 DMF 중에 용해시키고, 역상 HPLC (5→70% 아세토니트릴:물)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 [2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-1-메틸-2-옥소-에틸]-카르바산 메틸 에스테르 (0.159 g, 38%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CH₃OH-d₄) δ: 8.3 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.5 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.8 (s, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.0 (m, 8H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 759 [M + H]⁺.

[4630] 실시예 EV



[4631]

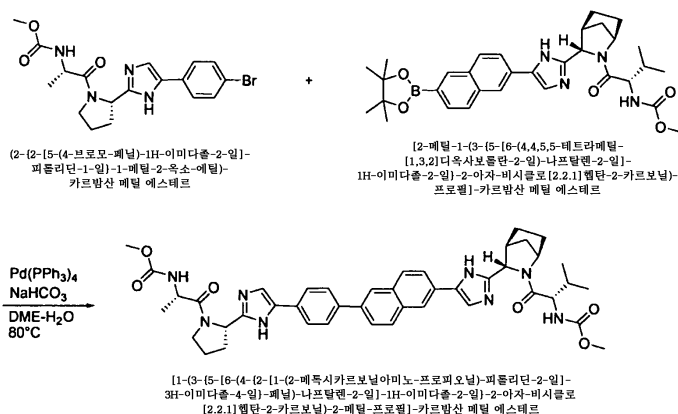
[4632] [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 실시예 CL에 기재된 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 대신에 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-*tert*-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는, [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르와 동일한 절차를 이용하여 제조하였다.

[4633] [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.251 g), [2-메틸-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.301 g) 및 NaHCO_3 (0.162 g)을 1,2-디메톡시에탄 (9 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 탈기하고, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0254 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 21 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DCM (20 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL)로 2회, 염수 (10 mL)로 1회 추출하였다. 생성된 오일을 40 g 이스코 칼럼과 용리액으로서 0→5% MeOH:DCM을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 오일을 DMF 중에 용해시키고, 역상 HPLC (5→70% 아세토니트릴:물)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.187 g, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 8.3 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.1 (m, 8H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 12H); MS (ESI): m/z 815 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[4634]

[4635] 실시예 EW



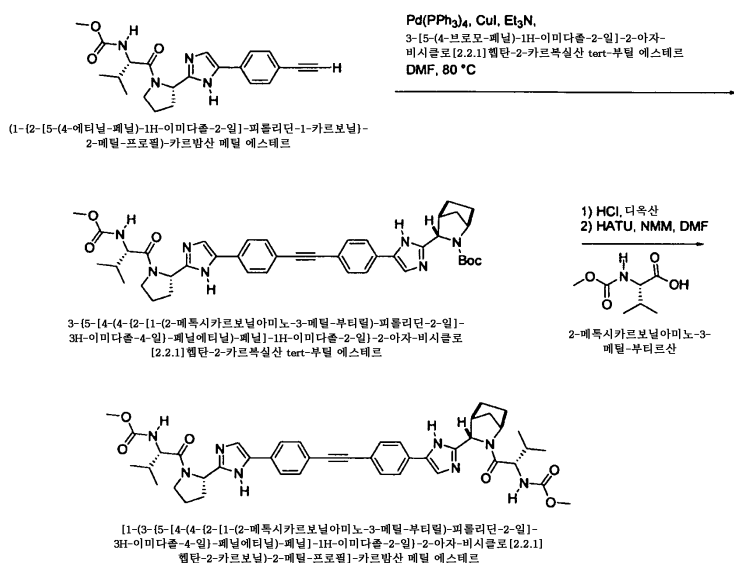
[4636]

[4637] [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: (2-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-1-메틸-2-옥소-에틸)-카르바산 메틸 에스테르 (0.235 g), [2-메틸-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.310 g) 및 NaHCO₃ (0.145 g)을 1,2-디메톡시에탄 (9 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 탈기하고, Pd(PPh₃)₄ (0.0260 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 24 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 고체를 DCM (20 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL)로 2회, 염수 (10 mL)로 1회 추출하였다. 생성된 오일을 40 g 이스코 칼럼과 용리액으로서 0→5% MeOH:DCM을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 오일을 DMF 중에 용해시키고, 역상 HPLC (5→70% 아세토니트릴:물)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.150 g, 36%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CH₃OH-d₁) δ: 8.3 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.7 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 3.3 (s, 6H), 2.9 (s, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 8H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.3 (d, *J* = 7 Hz, 3H) 1.0 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 787 [M + H]⁺.

[4638]

[4639] 실시예 EX



[4640]

[4641]

3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DMF (6.4 mL) 중 (1-{2-[5-(4-에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (500 mg, 1.27 mmol), 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (530 mg, 1.27 mmol) 및 트리에틸아민 (531 μ L, 3.81 mmol)의 용액을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0.13 mmol) 및 CuI (25 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 밀봉된 압력 플라스크를 80°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 AcOH로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (10→70% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)에 이어서 실리카 겔 크로마토그래피 (0→10% MeOH-EtOAc 구배)로 정제하여 3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (500 mg, 0.68 mmol, 54% 수율)를 수득하였다.

[4642]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₅₀N₇O₅: 732.4 (M+H⁺); 실측치 732.2 (M+H⁺).

[4643]

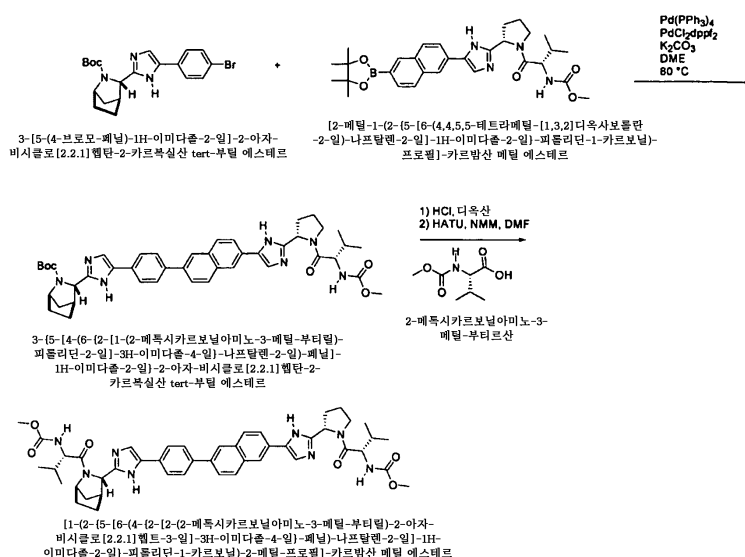
[1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 디옥산 (2 mL) 중 3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (150 mg, 0.20 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (250 μ L)을 첨가하였다. 현탁액을 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (4 mL) 중 조 아민에 *N*-메틸모르폴린 (330 μ L, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 모든 물질이 용해된 후, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (53 mg, 0.30 mmol) 및 HATU (76 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 AcOH로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (5→45% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물 [1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (83 mg, 0.11 mmol, 53% 수율)를 수득하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ : 7.59-7.55 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.16 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 5H), 1.54 (d, 2H), 1.00-0.887 (m, 12H). LCMS-ESI⁺: 실측치 C₄₄H₅₃N₈O₆: 789.4 (M+H⁺); 계산치 789.5 (M+H⁺).

[4644]

[4645]

실시예 EY



[4646]

[4647]

3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME (9 mL) 중 [2-

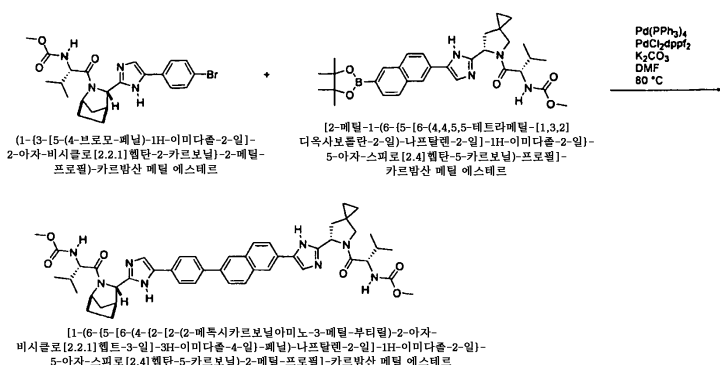
메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (500 mg, 0.92 mmol), 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (383 mg, 0.92 mmol) 및 수성 K₂CO₃ (2M 용액 920 μ l, 1.84 mmol)의 용액을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (106 mg, 0.092 mmol) 및 PdCl₂dppf (75 mg, 0.092 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 아세트산으로 켄칭하고, 여과한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC (5→50% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (112 mg, 0.15 mmol, 16% 수율)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₂N₇O₅; 758.4 (M+H⁺); 실측치 758.0 (M+H⁺).

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디옥산 (3 mL) 중 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (60 mg, 0.092 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (1 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 밤새 교반하고, 이어서 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였으며, 이를 역상 정제용 HPLC (5→45% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하고, 농축시켰다. 포르메이트 염을 MeOH 중에 용해시킨 다음, 이온-교환 칼럼 (스트래토스피어스(StratoSpheres) SPE PL-HCO₃ MP SE)에 통과시켜 유리 아민 (30 mg, 0.046 mmol, 58%)을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 아민 (30 mg, 0.046 mmol)에 *N*-메틸모르폴린 (10 μ l, 0.092 mmol)을 첨가하였다. 모든 물질이 용해된 후, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (12 mg, 0.068 mmol) 및 HATU (19 mg, 0.051 mmol)를 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 AcOH로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (5→45% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (29 mg, 0.036 mmol, 77% 수율)를 수득하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ : 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.17 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.30-2.1.82 (m, 9H), 1.55 (d, 2H), 1.02-0.87 (m, 12H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₅N₈O₆; 815.3 (M+H⁺); 실측치 815.4 (M+H⁺).

실시예 EZ

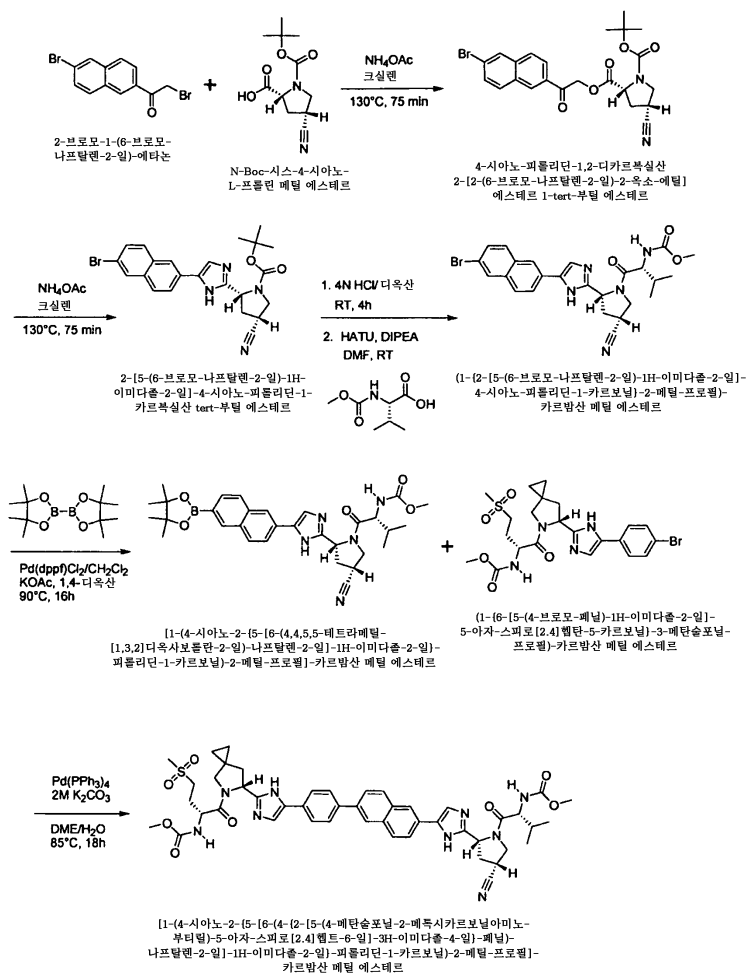


[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DME (4 mL) 중 (1-(3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (151 mg, 0.32 mmol), [2-메틸-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-

프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (200 mg, 0.35 mmol) 및 수성 K₂CO₃ (2M 용액 438 μ l, 0.88 mmol)의 용액을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.035 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 80℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 아세트산으로 켄칭하고, 여과한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC (5→50% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시 카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (40 mg, 0.047 mmol, 14% 수율)를 수득하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ : 11.75 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93-7.74 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 4.16 (t, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.32-1.41 (m, 10H), 1.01-0.57 (m, 16H). LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₇N₈O₆: 841.4 (M+H⁺); 실측치 842.1 (M+H⁺).

실시예 FA 및 FB



4-시아노-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르:

표제 화합물을 실시예 CL에서 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 대신에 N-Boc-시스-4-시아노-L-프롤린 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다 (643 mg, 67%).

2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[4660] 표제 화합물을 실시예 CL에서 2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 반응 온도를 130℃로, 반응 시간을 75 분으로 변화시켜 제조하였다 (396 mg, 64%).

[4661] MS (ESI) m/z 468.99 [M + H]⁺.

[4662] (1-{2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:

[4663] 표제 화합물을 실시예 BS에서 (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-티안트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 및 (1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-티안트렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 N-메틸모르폴린 대신에 5 당량의 디이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다 (430 mg, 97%).

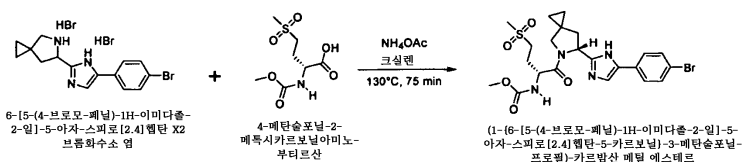
[4664] MS (ESI) m/z 525.94 [M + H]⁺.

[4665] [1-(4-시아노-2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:

[4666] 표제 화합물을 실시예 CL에서 2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 N-Boc 프로린 대신에 N-Boc-4-시아노-프로린을 사용하여 제조하였다 (407 mg, 87%).

[4667] MS (ESI) m/z 572.46 [M + H]⁺.

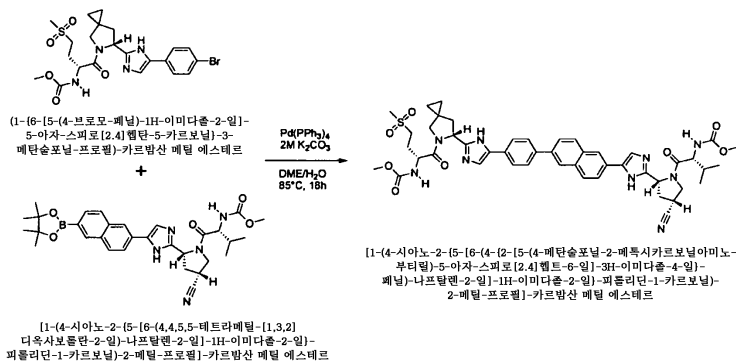
[4668] (1-{6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-3-메탄술포닐-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:



[4669]

[4670] 표제 화합물을 실시예 CK에서 (1-{2-[5-(4-브로모나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 N-메틸모르폴린 대신에 5 당량의 디이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다 (99%).

[4671] 실시예 FA: [1-(4-시아노-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-메탄술포닐-2-메톡시카르보닐아미노-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르



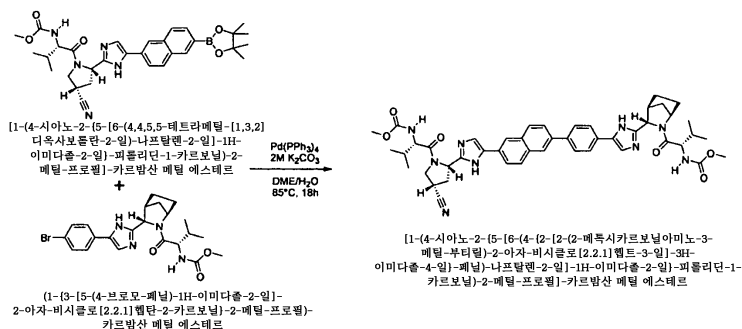
[4672]

[4673] 표제 화합물을 실시예 CL에서 (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-[2,2']비나프탈렌-6-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산

메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다 (30%).

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.14 (s, 2H), 8.09 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H), 7.85 – 7.78 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.33 (dd, *J*= 5.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.21 (t, *J*= 8.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 2H), 4.17 – 4.13 (m, 1H), 4.05 (t, *J*= 10.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (d, *J*= 5.2 Hz, 6H), 3.48 – 3.42 (m, 3H), 3.21 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 4H), 0.98 – 0.87 (m, 7H), 0.79 – 0.59 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 904.58 [M + H]⁺.

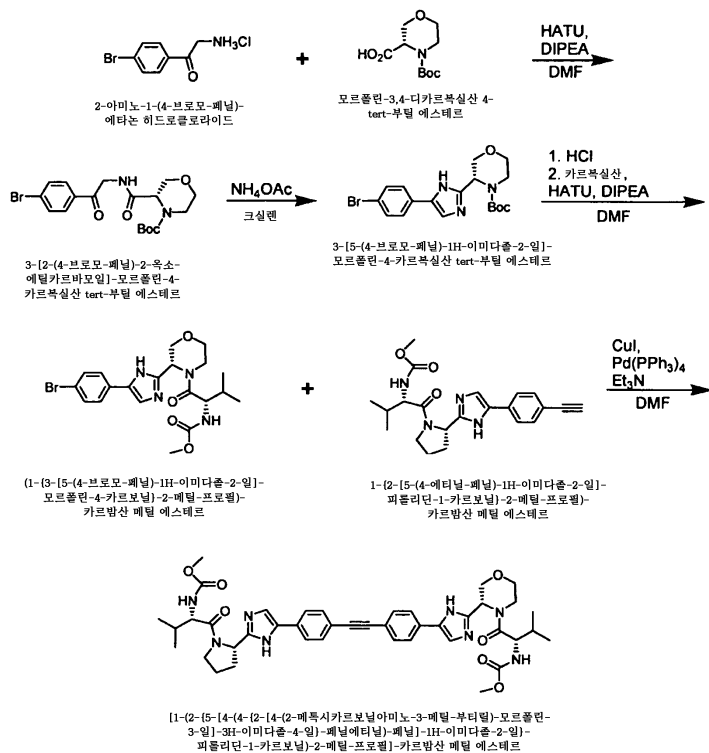
실시예 FB: [1-(4-시아노-2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르:



표제 화합물을 실시예 CL에서 (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-[2,2']비나프탈렌-6-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다 (35%).

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*= 2 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.85 – 7.76 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.21 (t, *J*= 8.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 2H), 4.33 – 4.27 (m, 1H), 4.16 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 4.05 (t, *J*= 10.4 Hz, 1H), 3.65 (d, *J*= 5.6 Hz, 4H), 3.51 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.29 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 4H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.02 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H), 0.971 – 0.86 (m, 8H). MS (ESI) *m/z* 840.64 [M + H]⁺.

[4679] 실시예 FC



[4680]

[4681] 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 표제 화합물을 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 AE)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 대신에 모르폴린-3,4-디카르복실산 4-tert-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[4682] 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 표제 화합물을 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 AS)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

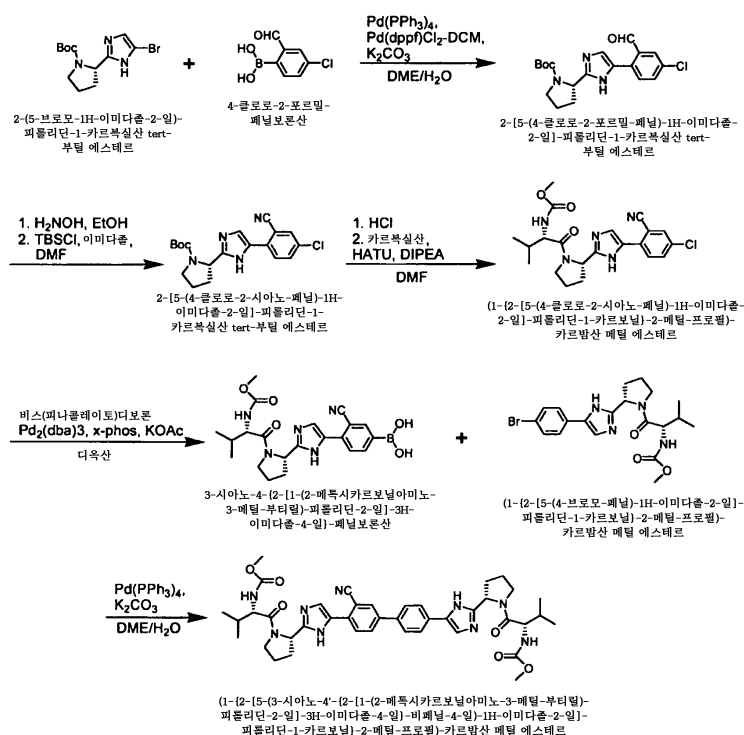
[4683] (1-{3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-모르폴린-4-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 {1-[2-(4'-브로모-비페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 CY)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-(4'-브로모-비페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-모르폴린-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[4684] [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-모르폴린-3-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐에티닐]-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일에티닐)-페닐에티닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 CT)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐에티닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (1-{3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-모르폴린-4-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 2H), 3.85 – 3.79 (m, 3H), 3.72 – 3.68 (m, 2H), 3.56 (d, J = 7.6 Hz, 5H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 2.2 – 2.07 (m, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 4H), 1.02 – 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.953 – 0.837 (m, 12H); MS (ESI) m/z 779 [M + H]⁺.

[4685]

[4686] 실시예 FD



[4687]

[4688]

2-[5-(4-클로로-2-포르밀-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2-[5-(4-클로로-2-포르밀-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (2.00 g, 6.32 mmol), 4-클로로-2-포르밀-페닐보론산 (1.17 g, 6.32 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (365 mg, 0.316 mmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-DCM}$ (258 mg, 0.316 mmol), K_2CO_3 (2 M, 6.3 mL, 12.6 mmol) 및 DME (30 mL)를 둥근 바닥 플라스크 중에서 합하였다. 교반 현탁액을 N_2 로 버블링 하면서 10 분 동안 탈기한 다음, 85°C 로 가열하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 에 부었다. 수성 상을 EtOAc 로 3회 추출하고, 합한 유기물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→75% EtOAc /헥산)로 정제하여 표제 화합물 2-[5-(4-클로로-2-포르밀-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.85 g, 78%)를 수득하였다.

[4689]

2-[5-(4-클로로-2-시아노-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2-[5-(4-클로로-2-포르밀-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (985 mg, 2.62 mmol)를 에탄올 (20 mL) 중에 용해시키고, 히드록실아민 (H_2O 중 50% w/w, 642 μL , 10.48 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반한 후, 용액을 농축시켰다. 조 옥심에 TBSCl (474 mg, 3.14 mmol), 이미다졸 (357 mg, 5.24 mmol) 및 DMF (10 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C 에서 80 분 동안 교반하였으며, 그 시점에 추가량의 TBSCl (237 mg, 1.58 mmol) 및 이미다졸 (177 mg, 2.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C 에서 추가로 17 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc 로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척한 다음, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→50% EtOAc /헥산)로 정제하여 표제 화합물 2-[5-(4-클로로-2-시아노-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (500 mg, 51%)를 수득하였다.

[4690]

(1-{2-[5-(4-클로로-2-시아노-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 {1-[2-(4'-클로로-비페닐-3-일)카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 CX)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-(4'-클로로-비페닐-3-일)카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 2-[5-(4-클로로-2-시아노-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[4691]

3-시아노-4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐보론산: 표제 화합물을 2-[5-[2'-시아노-4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-

2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (실시예 CZ)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-[5-(4'-클로로-2'-시아노-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 (1-{2-[5-(4-클로로-2'-시아노-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[4692]

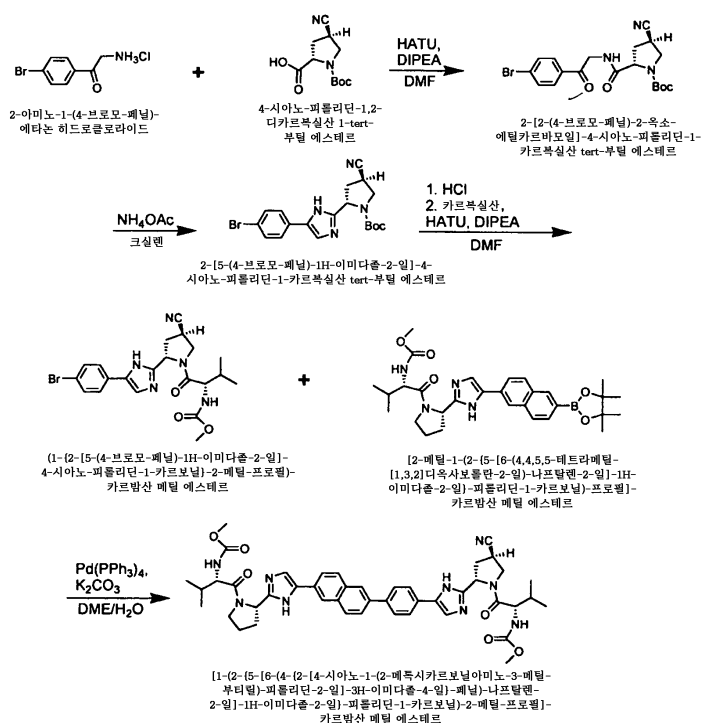
(1-{2-[5-(3-시아노-4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 AZ)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 대신에 3-시아노-4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-*d*₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.85 – 7.75 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 3.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.13 – 5.10 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 764 [M + H]⁺.

[4693]

[4694]

실시예 FE



[4695]

[4696]

2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 표제 화합물을 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (실시예 AE)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-*tert*-부틸 에스테르 대신에 4-시아노-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[4697]

2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 표제 화합물을 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (실시예 AS)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[4698]

(1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 {1-[2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 CX)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리

단-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[4699]

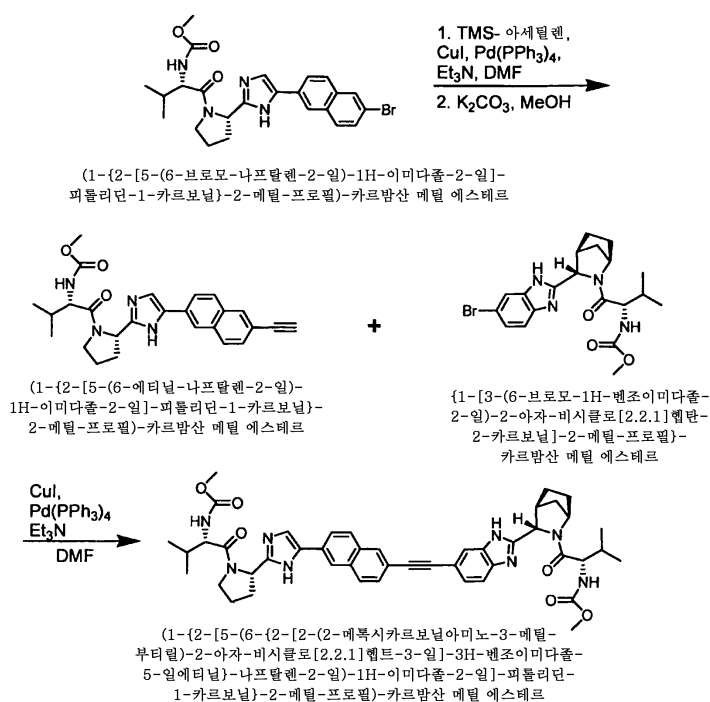
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-시아노-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르 (실시예 AZ)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르 대신에 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ 11.98 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.92 – 7.77 (m, 6H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0, 1H), 5.24 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.0, 1H), 4.22 – 4.19 (m, 1H), 4.09 – 4.0 (m, 4H), 3.89 – 3.83 (m, 4H), 3.56 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 2.17 (brs, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 4H), 0.95 – 0.84 (m, 14H); MS (ESI) *m/z* 814 [M + H]⁺.

[4700]

[4701]

실시예 FF



[4702]

[4703]

(1-{2-[5-(6-에틸닐-나프탈렌-2-일)]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르로부터 (1-{2-[5-(4-에틸닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법 (실시예 AY)에 따라 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르 대신에 (1-{2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

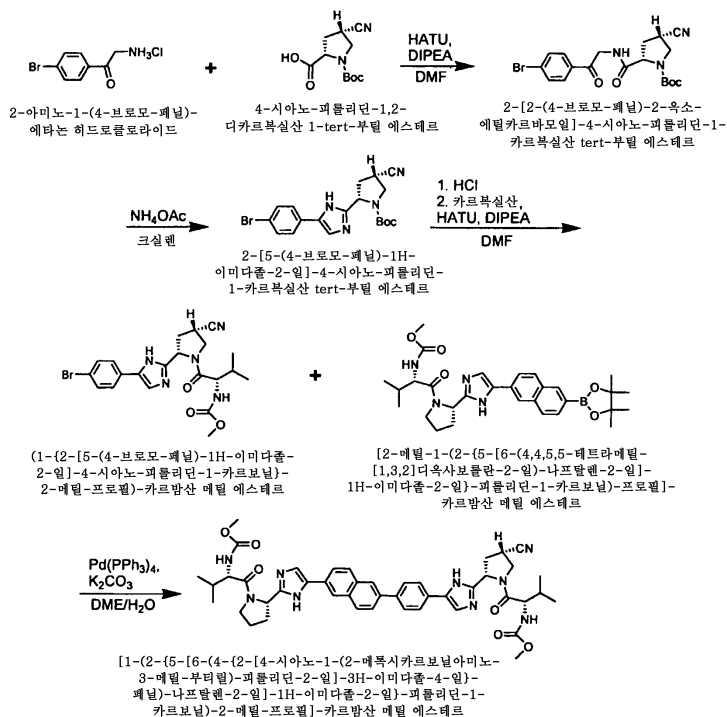
[4704]

(1-{2-[5-(6-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일-에틸닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일-에틸닐)-페닐-에틸-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르 (실시예 CT)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐-에틸닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로

필)-카르바산 메틸 에스테르 대신에 {1-[3-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르를 사용하고, {1-[2-(5-에티닐-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (1-{2-[5-(6-에티닐-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 8.19-8.11 (m, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.86-7.71 (m, 3H), 7.57-7.39 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 813 [M + H]⁺.

실시예 FG



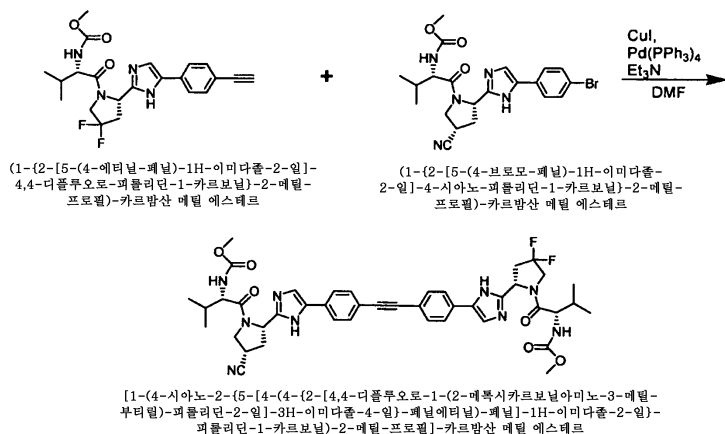
2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 표제 화합물을 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 AE)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 대신에 4-시아노-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 표제 화합물을 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 AS)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

(1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 {1-[2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 CX)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

1-(2-[5-(6-(4-(2-[4-시아노-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 1-(2-[5-(6-(4-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 AZ)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 [2-메틸-1-(2-[5-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여

[4719] 실시예 FI



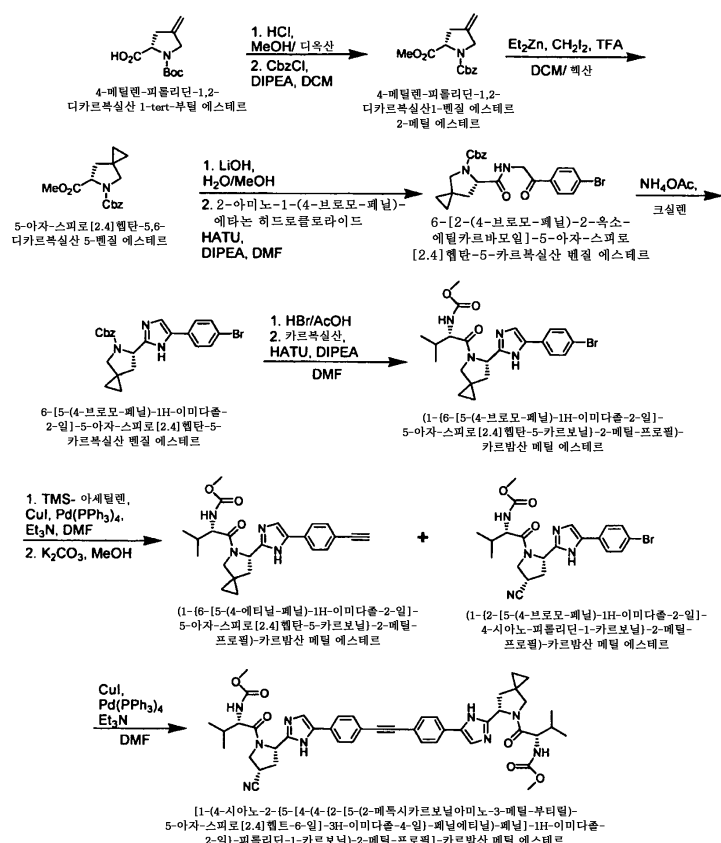
[4720]

[4721] [1-(4-시아노-2-{5-[4-(4-{2-[4,4-디플루오로-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-디플루오로-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 AB1)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (400 mg, 0.89 mmol) 대신에 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하고, (1-{2-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (1-{2-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[4722]

$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ : 7.71-7.61 (m, 4H) 7.46-7.34 (m, 4H), 5.30 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.20-3.94 (m, 5H), 3.61 (s, 6H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 0.96-0.83 (m, 12H); MS (ESI) m/z 824 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[4723] 실시예 FJ



[4724]

[4725]

4-메틸렌-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르: 4-메틸렌-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (12.00 g, 52.80 mmol)를 MeOH (200 mL) 중에 용해시키고, 4.0 M HCl/디옥산 (50 mL)으로 처리하였다. 실온에서 3.5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM (200 mL) 중에 용해시키고, DIPEA (22 mL, 127 mmol) 및 BnOCOC1 (9.64 mL, 63.4 mmol)로 처리하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 H₂O에 부었다. 수성 층을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10%→25% EtOAc/헥산)로 정제하여 4-메틸렌-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (8.20 g, 56%)를 수득하였다.

[4726]

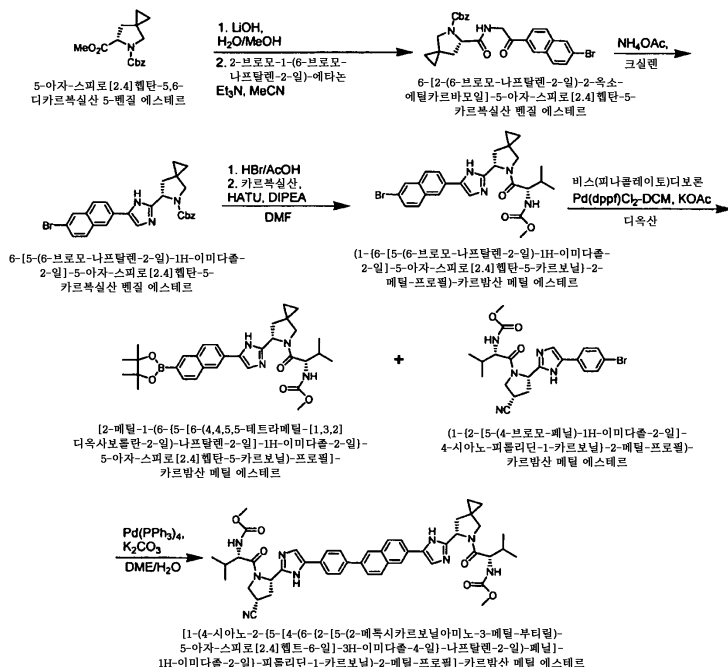
5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르: 디에틸 아연 (헥산 중 1.0 M, 118 mL, 118 mmol)을, 교반용 막대, DCM (120 mL)이 들어 있고 첨가 깔때기 및 아르곤 유입 어댑터가 구비된 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후, DCM (40 mL) 중 TFA (9.5 mL, 118 mmol)를 첨가 깔때기에 의해 22 분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 지 20 분 후, CH₂I₂를 4 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 첨가가 완결된 지 20 분 후, DCM (30 mL) 중 4-메틸렌-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (8.10 g, 29.4 mmol)를 캐눌라에 의해 첨가하고, 이어서 DCM (10 mL)으로 행구었다. 10 분 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 110 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl 100 mL의 첨가에 의해 첸칭하였다. 플라스크의 전체 내용물을 포화 수성 NaHCO₃에 붓고, 수성 상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 THF (100 mL), 아세톤 (33 mL) 및 H₂O (33 mL) 중에 용해시키고, *N*-메틸모르폴린-*N*-옥시드 (3.45 g, 29.41 mmol) 및 사산화오스륨 (H₂O 중 4 wt%, 5 mL, 0.818 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 7 시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 Na₂S₂O₃ 100 mL로 첸칭하였다. 플라스크의 전체 내용물을 H₂O에 붓고, 수성 층을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10%→25% EtOAc/헥산)로 정제하여 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 (5.54 g, 65%)를 수득하였

다.

- [4727] 6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르: 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 (361 mg, 1.25 mmol)를 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고, LiOH (H₂O 중 1 M, 5 mL, 5 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 10% HCl에 붓고, 수성 상을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 2-아미노-1-(4-브로모-페닐)-에탄논 히드로클로라이드 (344 mg, 1.38 mmol), HATU (525 mg, 1.38 mmol) 및 DMF (14 mL)로 처리하였다. 현탁액을 0℃에서 21 분 동안 교반한 후, DIPEA (0.72 mL, 4.1 mmol)를 적가하였다. 첨가 즉시, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 40 분 후에 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (30%→50% EtOAc/헥산)로 정제하여 6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 (589 mg, 100%)를 수득하였다.
- [4728] 6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르: 표제 화합물을 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (실시예 AS)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르를 사용하여 제조하였다.
- [4729] (1-{6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 (478 mg, 1.04 mmol)를 DCM (5 mL)에 이어서 HBr (AcOH 중 33 wt%, 5 mL)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 160 분 동안 교반하고, 감압 하에 농축시킨 다음, 톨루엔과 함께 2회 공증발시켜 잉여 AcOH를 제거하였다. 조 잔류물을 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (274 mg, 1.56 mmol), HATU (435 mg, 1.14 mmol) 및 DMF (10 mL)로 처리하였다. 교반 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DIPEA (0.91 mL, 5.2 mmol)를 첨가한 후 실온으로 가온하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (75%→100% EtOAc/헥산)로 정제하여 (1-{6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (297 mg, 60%)를 수득하였다.
- [4730] (1-{6-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르로부터 (1-{2-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법 (실시예 AY)에 따라 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (1-{6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.
- [4731] [1-(4-시아노-2-{5-[4-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-디플루오로-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐에티닐)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 AB1)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (400 mg, 0.89 mmol) 대신에 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하고, (1-{2-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (1-{6-[5-(4-에티닐-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 7.78-7.66 (m, 4H), 7.52-7.37 (m, 4H), 5.29 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.01-0.87 (m, 12H), 0.82-0.63 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 814 [M + H]⁺.

실시예 FK



6-[2-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-옥소-에틸카르바모일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르: 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 (2.217 g, 7.66 mmol)를 MeOH (30 mL) 중에 용해시키고, LiOH (H₂O 중 1 M, 15 mL, 15 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 10% HCl에 붓고, 수성 상을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeCN (40 mL), Et₃N (1.2 mL, 8.4 mmol) 및 2-브로모-1-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-에타논으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 다음, 셀라이트로 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을 최소량의 DCM 중에 용해시키고, EtOAc (30 mL)을 첨가하여, 생성물이 침전되도록 하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 고체를 여과하고, EtOAc로 행구어 깨끗한 생성물 (4.00 g, 100%)을 수득하였다.

6-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르: 표제 화합물을 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (실시예 AS)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 3-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 6-[2-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-옥소-에틸카르바모일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르를 사용하여 제조하였다.

1-(6-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 1-(6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 실시예 FJ에 따른 6-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 대신에 6-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[2-메틸-1-(6-[5-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-프로필)-카르복산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 메틸-1-(2-[4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필)-카르복산 메틸 에스테르

테르 (실시예 CY)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 {1-[2-(4'-브로모-비페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (1-{6-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[4739]

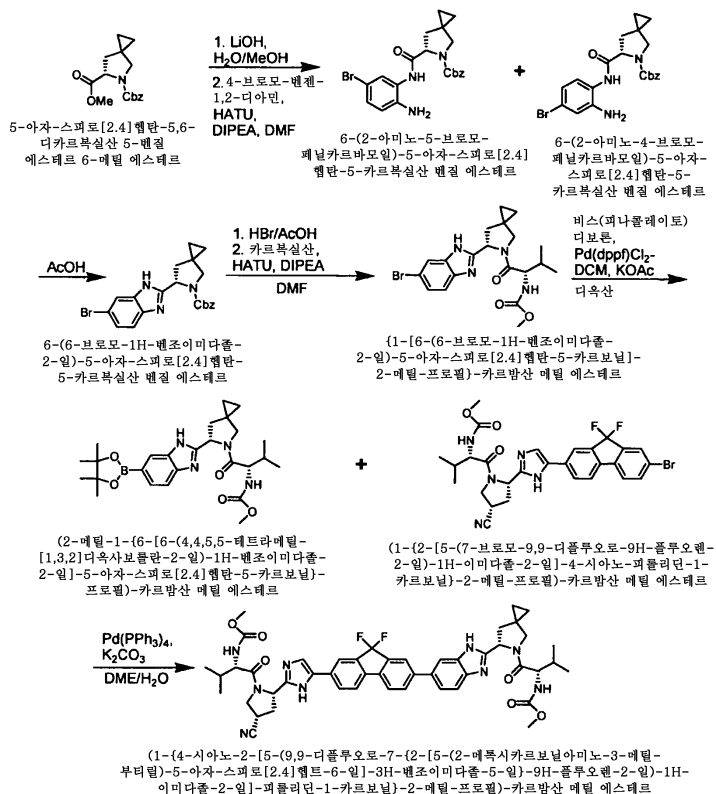
[1-(4-시아노-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐]-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 AZ)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하고, [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 대신에 [2-메틸-1-(6-[5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.20-8.10 (m, 2H), 7.90-7.68 (m, 6H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.04-3.69 (m, 6H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 6H), 2.71 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H), 0.90-0.79 (m, 12H), 0.70-0.54 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 841 [M + H]⁺.

[4740]

[4741]

실시예 DL



[4742]

[4743]

6-(2-아미노-4-브로모-페닐카르바모일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 및 6-(2-아미노-4-브로모-페닐카르바모일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르: 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 6 메틸 에스테르 (987 mg, 3.41 mmol)를 EtOH (10 mL) 중에 용해시키고, LiOH (H₂O 중 1 M, 5 mL, 5 mmol)를 첨가하였다. 50℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 10% HCl에 붓고, 수성 상을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 4-브로모-벤젠-1,2-디아민 (1.60 g, 8.53 mmol), HATU (1.43 g, 3.75 mmol) 및 DMF (17 mL)로 처리한 다음, 0℃로 냉각시켰다. DIPEA (0.712 mL, 4.09 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 밤새 천천히 가온되도록 하

였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(2-아미노-5-브로모-페닐카르바모일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 및 6-(2-아미노-4-브로모-페닐카르바모일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르의 혼합물 (1.47 g, 97%)을 수득하였다.

[4744]

6-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르: 6-(2-아미노-5-브로모-페닐카르바모일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 및 6-(2-아미노-4-브로모-페닐카르바모일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르의 혼합물 (1.446 g, 3.25 mmol)을 AcOH (20 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 40℃에서 18 시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 (1.385 g, 100%)를 수득하였다.

[4745]

{1-[6-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 6-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 (301 mg, 0.706 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, HBr (AcOH 중 33 wt%, 5 mL)을 첨가하였다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고진공 하에 두었다. 잔류물을 PhMe, MeOH에 이어서 다시 PhMe 및 MeOH와 함께 공증발시키고, 고진공 하에 두었다. 잔류물을 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (130 mg, 0.741 mmol), HATU (282 mg, 0.741 mmol) 및 DMF (7 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, DIPEA (0.615 mL, 3.53 mmol)를 첨가한 후 실온으로 가온하였다. 30 분 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (50%→80% EtOAc/헥산)로 정제하여 {1-[6-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (238 mg, 75%)를 수득하였다.

[4746]

(2-메틸-1-{6-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 메틸-1-(2-[4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-4-일카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시에 CY)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 {1-[2-(4'-브로모-비페닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 대신에 {1-[6-(6-브로모-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[4747]

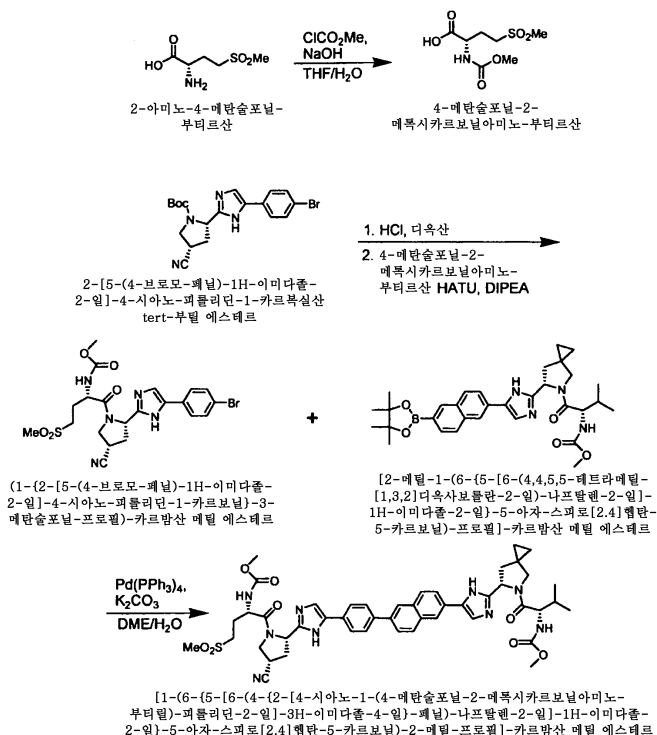
(1-{4-시아노-2-[5-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-벤조이미다졸-5-일]-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐]-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시에 AZ)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (1-{2-[5-(7-브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하고, [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (2-메틸-1-{6-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.07-7.55 (m, 9H), 7.34 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.08-3.87 (m, 6H), 3.63-3.54 (m, 9H), 3.41-3.28 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 0.93-0.83 (m, 12H), 0.74-0.57 (m, 4H); MS (ESI) m/z 889 [M + H]⁺.

[4748]

[4749] 실시예 FM



[4750]

[4751]

4-메탄술포닐-2-메톡시카르보닐아미노-부티르산: 메틸 클로로포르메이트 (2.6 mL, 33 mmol)를 THF (50 mL) 중 2-아미노-4-메탄술포닐-부티르산 (5.03 g, 27.8 mmol) 및 NaOH (H₂O 중 5 N, 13.3 mL, 66.6 mmol)의 교반 현탁액에 적가하였다. 실온에서 9 시간 동안 교반한 후, 추가의 메틸 클로로포르메이트 (5.2 mL, 66.6 mmol) 및 NaOH (H₂O 중 5 N, 30 mL, 150 mmol)를 첨가하였다. 추가로 14 시간 후, 반응 혼합물을 H₂O에 부었다. 수성 상을 DCM으로 2회 세척한 다음, 10% HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 산성화된 수성 상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4-메탄술포닐-2-메톡시카르보닐아미노-부티르산 (970 mg, 15%)을 수득하였다.

[4752]

(1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-3-메탄술포닐-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 {1-[2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 CX)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-(4'-클로로-비페닐-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하고, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 대신에 4-메탄술포닐-2-메톡시카르보닐아미노-부티르산을 사용하여 제조하였다.

[4753]

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-시아노-1-(4-메탄술포닐-2-메톡시카르보닐아미노-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 AZ)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-3-메탄술포닐-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 대신에 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르보닐}-3-메탄술포닐-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 사용하고, [2-메틸-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 대신에 [2-메틸-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

2-브로모-1-(4-브로모-페닐)-에타논
 2-tert-부틸-2-옥소-1,3-디옥솔-5-올
 Cs_2CO_3
 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이마다졸-2-일]-4-히드록시-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
 NH_4OAc
 110 °C
 2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실릴-에톡시메틸)-1H-이마다졸-2-일]-4-히드록시-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
 NaH
 SEM-Cl
 2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실릴-에톡시메틸)-1H-이마다졸-2-일]-4-히드록시-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
 HCl
 2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실릴-에톡시메틸)-1H-이마다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
 HATU
 1-[2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이마다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로판-1-카르복사 메틸 에스테르
 KOAc , Pd(dppf)Cl_2 , K_3PO_4
 1-[2-[5-[6-[4-(2-[1-(2-메톡시카르보닐이미노)-3-메틸-부틸]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-2-일]-3H-이마다졸-4-일]-페닐]-나프탈렌-2-일]-1H-이마다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탈렌-5-카르보닐]-2-메틸-프로판-1-카르복사 메틸 에스테르

2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-히드록시-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (222 mg)를 DMF (4 mL) 중에 용해시키고, NaH (25 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 20 분에 걸쳐 교반하고, 1-브로모-2-메톡시-에탄을 천천히 첨가한 다음, 2.5 시간 동안

교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 3 mL로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)에 녹였다. 유기 상을 포화 중탄산나트륨 (1 x 50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 생성된 오일을 용리액으로서 20→60% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (209 mg, 85%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[4761]

{1-[2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: DCM (3 mL) 중 2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (209 mg)에 디옥산 중 4N HCl (2.6 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 16 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (3 mL) 중 조 아민에 *N*-메틸모르폴린 (193 μL)을 첨가하였다. 모든 물질이 용해된 후, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (123 mg) 및 HATU (267 mg)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 정제용 HPLC (10→60% MeCN- H_2O ; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물 (169 mg, 92%)을 수득하였다.

[4762]

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 디옥산 1.6 mL 중 {1-[2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (169 mg), 비스(피나콜레이토)디보론(107 mg), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (24 mg) 및 아세트산칼륨 (95 mg)의 혼합물을 90°C로 1.5 시간 동안 가열하였다. 디옥산 1 mL 및 2M 제3 인산칼륨 (565 μL) 중 (1-{6-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (170 mg)를 첨가하고, 90°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (10→60% MeCN- H_2O ; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물 (119 mg, 41%)을 수득하였다.

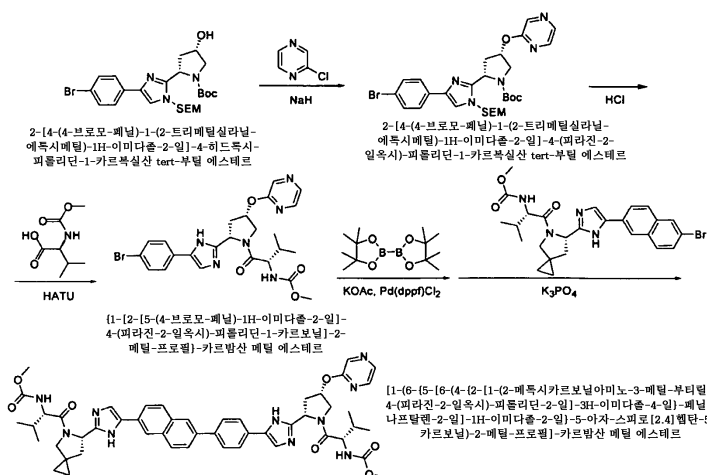
^1H NMR (DMSO-

d_6 , 400 MHz) δ : 8.20-8.10 (m, 2H), 7.90-7.68 (m, 6H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.04-3.69 (m, 6H), 3.80-3.38 (m, 5H), 3.30 (m, 9H), 2.71 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H), 0.90-0.79 (m, 12H), 0.70-0.54 (m, 4H); MS (ESI) m/z 889.5 [M + H] $^+$.

[4763]

[4764]

실시예 FO



[4765]

[4766]

2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-(피라진-2-일옥시)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 표제 화합물을 2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (실시예 1)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 1-브로모-2-메톡시-에탄 대신에 2-클로로-피라진 (50 μL)을 사용하여 제조하였다 (94 mg, 40%).

[4767]

{1-[2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(피라진-2-일옥시)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 {1-[2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리

단-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 1)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 대신에 2-[4-(4-브로모-페닐)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-(피라진-2-일옥시)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (94 mg)를 사용하여 제조하였다 (88 mg, 99%).

[4768]

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-(피라진-2-일옥시)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 [1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 1)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 {1-[2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 대신에 {1-[2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(피라진-2-일옥시)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (88 mg)를 사용하여 제조하였다 (38 mg, 26%).

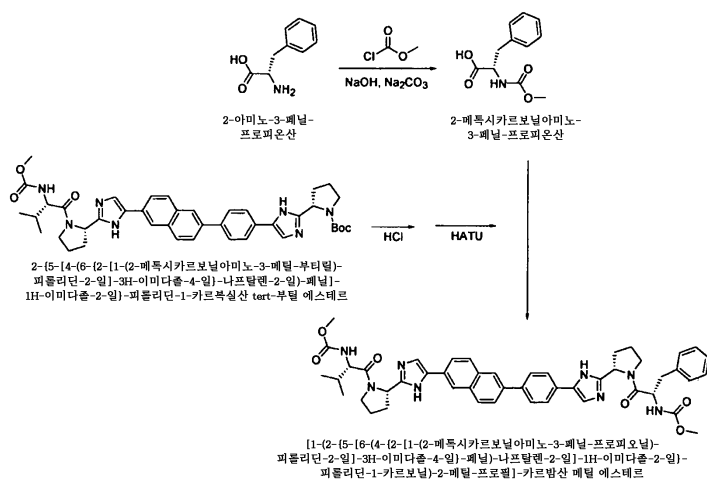
¹H NMR

(MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 8.20-8.10 (m, 3H), 7.90-7.68 (m, 8H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.04-3.69 (m, 6H), 3.80-3.38 (m, 1H), 3.30 (m, 6H), 2.71 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H), 0.90-0.79 (m, 12H), 0.70-0.54 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 910.5 [M + H]⁺.

[4769]

[4770]

실시예 FP



[4771]

[4772]

2-메톡시카르보닐아미노-3-페닐-프로피온산: 2-아미노-3-페닐-프로피온산 (1.65 g)을 1N NaOH (10 mL) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (530 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 메틸 클로로포르메이트를 천천히 첨가한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 세척하고, 2N HCl 3 mL로 산성화시킨 다음, 에테르 (200 mL)에 녹였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 2-메톡시카르보닐아미노-3-페닐-프로피온산 (1.95 g, 87%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[4773]

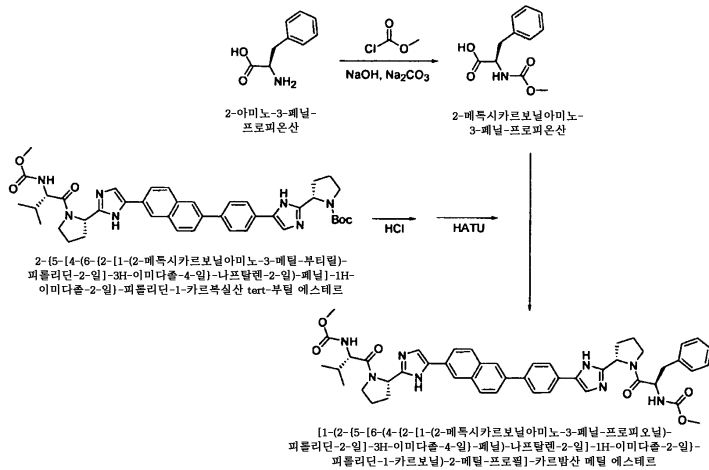
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르:

[4774]

메탄올 (0.5 mL) 중 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (40 mg)에 디옥산 중 4N HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (2 mL) 중 조 아민에 *N*-메틸모르폴린 (30 μL)을 첨가하였다. 모든 물질이 용해된 후, 2-메톡시 카르보닐아미노-3-페닐-프로피온산 (24 mg) 및 HATU (42 mg)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 정제용 HPLC (10→60% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물 (34 mg, 37%)을 수득하였다.

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 8.22-8.03 (m, 4H), 7.89-7.74 (m, 8H), 7.54-7.05 (m, 5H), 5.20 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.48(m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.15-3.88 (m, 4H), 3.69-3.51 (m, 8H), 3.45-3.15 (m, 4H) 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.45-2.04 (m, 7H), 1.00-0.88 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 837.4 [M + H]⁺.

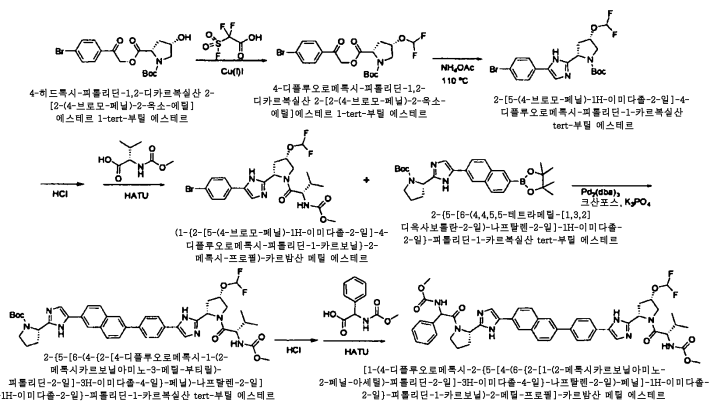
실시예 FQ



[1-(2-(5-(6-(4-(2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일)-페닐)-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 [1-(2-(5-(6-(4-(2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일)-페닐)-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 3)을 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다 (33 mg, 36%).

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 8.22-8.03 (m, 4H), 7.89-7.74 (m, 9H), 7.54-7.05 (m, 4H), 5.20 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.48(m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.15-3.88 (m, 4H), 3.69-3.51 (m, 8H), 3.45-3.15 (m, 4H) 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.45-1.97 (m, 5H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.00-0.88 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 837.4 [M + H]⁺.

실시예 FR



4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르: 45°C에서 MeCN (8 mL) 중 4-히드록시-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (500 mg) 및 Cu(I)I (45 mg)에 MeCN 2 mL 중 디플루오로-플루오로술포닐-아세트산 242 μ l를 60 분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 45°C에서 60 분 동안 교반하고, 감압 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)에 녹였다. 유기 상을 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 생성된 오일을 용리액으로서 10→50% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 4-디플루

오로메톡시-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (339 mg, 61%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[4783] 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일-4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 표제 화합물을 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-히드록시-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (실시예 1)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 4-히드록시-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 대신에 4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (305 mg)를 사용하여 제조하였다 (244 mg, 83%).

[4784] (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일-4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메톡시-프로필}-카르바민산 메틸 에스테르: DCM (4 mL) 중 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일-4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (244 mg)에 디옥산 중 4N HCl (1.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (2.7 mL) 중 조 아민에 *N*-메틸모르폴린 (234 μ L)을 첨가하였다. 모든 물질이 용해된 후, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (103 mg) 및 HATU (263 mg)를 첨가하였다. 60 분 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)에 녹였다. 유기 상을 포화 중탄산나트륨 (1 x 100 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 생성된 오일을 용리액으로서 80→100% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일-4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메톡시-프로필}-카르바민산 메틸 에스테르 (166 mg, 61%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[4785] 2-{5-[6-(4-{2-[4-디플루오로메톡시-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME (1.6 mL) 중 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일-4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메톡시-프로필}-카르바민산 메틸 에스테르 (166 mg) 및 2-{5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (237 mg)에 Pd₂(dba)₃ (15 mg), Xanphos (19 mg) 및 2M K₃PO₄ (483 μ L)를 첨가하였다. 80°C에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 감압 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 용리액으로서 10→15% MeOH 및 DCM을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 표제 생성물 (30 mg, 12%)을 투명한 필름으로서 수득하였다.

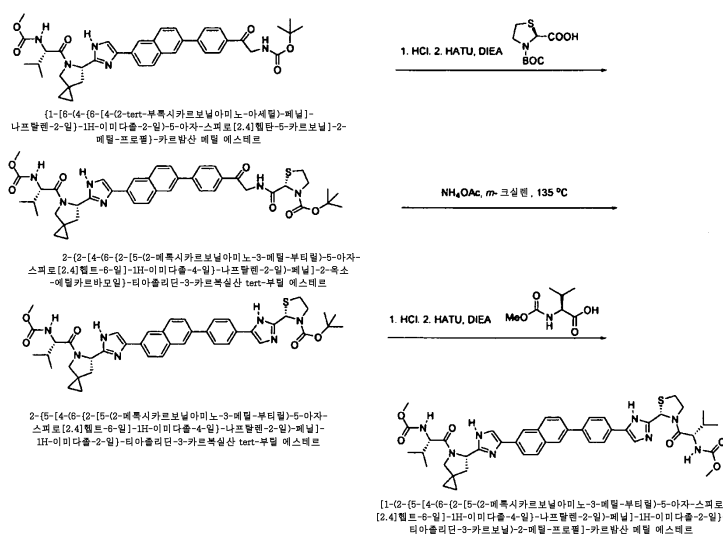
[4786] [1-(4-디플루오로메톡시-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세트)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바민산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일-4-디플루오로메톡시-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메톡시-프로필}-카르바민산 메틸 에스테르 (실시예 5)를 제조하는데 이용된 방법에 따라 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 대신에 메톡시카르보닐아미노-페닐-아세트산 (30 mg)을 사용하여 제조하였다 (22 mg, 58%).

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz)

δ : 8.20-8.05 (m, 3H), 7.95-7.72 (m, 5H), 7.56-7.35 (m, 8H), 7.15 (m, 1H), 6.71-6.35 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.30-5.20 (m, 3H), 5.05-4.90 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.12-3.82 (m, 2H), 3.65 (m, 6H), 3.50 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.35-1.90 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 889.3 [M + H]⁺.

[4787]

[4788] 실시예 FS



[4789]

[4790] 2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-1H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-2-옥소-에틸카르바모일}-티아졸리딘-3-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:

[4791] {1-[6-(4-{6-[4-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-아세틸)-페닐]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복실산 메틸 에스테르 (395.0 mg, 0.581 mmol)를 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 4 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 60 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (2.0 mL) 중에 용해시키고, DIEA (110.8 mg, 0.860 mmol)를 첨가하였다. DMF (1 mL) 중 N-Boc (S) 티아졸리딘-2-카르복실산 (100.0 mg, 0.430 mmol), HATU (163.0 mg, 0.430 mmol) 및 DIEA (55.4 mg, 0.430 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수, 나트륨 히드록실 용액 (1M), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질 (350 mg)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[4792] LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$: 794.9 (M^+); 실측치 795.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[4793] 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-1H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-2-옥소-에틸카르바모일}-티아졸리딘-3-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:

[4794] 2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-1H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-2-옥소-에틸카르바모일}-티아졸리딘-3-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (350 mg, 0.44 mmol)를 *m*-크실렌 (3.0 mL) 중에 용해시키고, 135°C에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (400 mg, 9.07 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135°C에서 교반하였다. 45 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 반응 생성물을 클로로포름과 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 (151.3 mg, 0.195 mmol)을 수득하였다.

[4795] LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$: 775.9 (M^+); 실측치 776.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[4796] [1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-2-옥소-에틸카르바모일}-티아졸리딘-3-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복실산 메틸 에스테르:

[4797] 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-1H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-2-옥소-에틸카르바모일}-티아졸리딘-3-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (49.9 mg, 0.064 mmol)를 DCM (0.33 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 0.33 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.5 mL) 중에 용해시키고, DIEA (24.6 mg, 0.191 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중

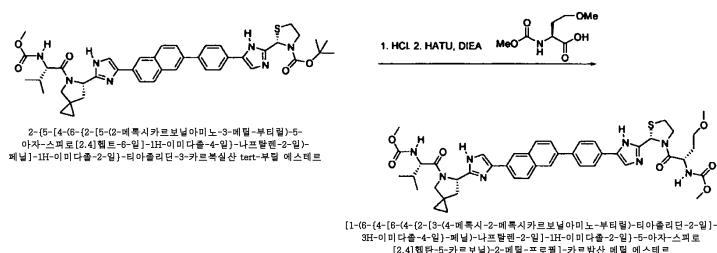
2-(*L*)-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (11.2 mg, 0.064 mmol), HATU (24.1 mg, 0.064 mmol) 및 DIEA (8.2 mg, 0.064 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 18 시간 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (8.5 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₅H₅₂N₈O₆S: 833.0 (M⁺); 실측치 833.7 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.35-7.88 (m, 14H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H) 4.16 (m, 1H), 4.03 - 3.74 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 0.90 - 0.76 (m, 12H) 0.65 (m, 4H) ppm.

[4798]

[4799] 실시예 FT



[4800]

[1-(6-[4-(6-[2-[3-(4-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-부티릴)-티아졸리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐]-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르:

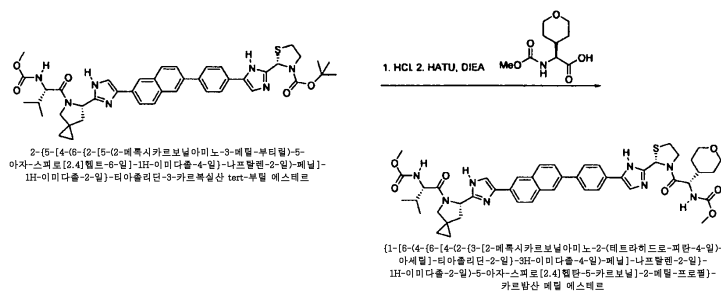
2-(5-[4-(6-[2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-티아졸리딘-3-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (49.9 mg, 0.064 mmol)를 DCM (0.33 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 0.33 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.5 mL) 중에 용해시키고, DIEA (24.6 mg, 0.191 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 (*L*)-4-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-부티르산 (12.1 mg, 0.064 mmol), HATU (24.1 mg, 0.064 mmol) 및 DIEA (8.2 mg, 0.064 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 3 시간 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (21.3 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₅H₅₂N₈O₇S: 849.0 (M⁺); 실측치 849.7 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.37 (m, 2H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 8.06 - 7.88 (m, 10H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H) 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.69 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 0.90 - 0.76 (m, 6H) 0.65 (m, 4H) ppm.

[4803]

[4804] 실시예 FU



[4805]

[1-(6-[4-(6-[4-(2-[3-(2-메톡시카르보닐아미노-2-(테트라히드로-피란-4-일)-아세틸]-티아졸리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르:

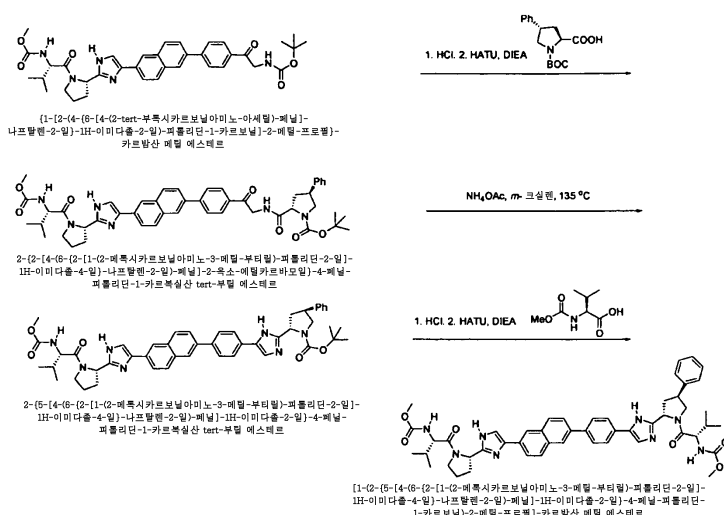
[4807] 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-1H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-티아졸리딘-3-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (49.9 mg, 0.064 mmol)를 DCM (0.33 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 0.33 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.5 mL) 중에 용해시키고, DIEA (24.6 mg, 0.191 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(*L*) 메톡시카르보닐아미노-(테트라히드로-피란-4-일)-아세트산 (13.8 mg, 0.064 mmol), HATU (24.1 mg, 0.064 mmol) 및 DIEA (8.2 mg, 0.064 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 18 시간 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (6.2 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₂N₈O₇S: 875.0 (M⁺); 실측치 875.7 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: ¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.31 - 7.89 (m, 14H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.30 (m, 1H) 4.03 (m, 1H), 4.06 - 3.69 (m, 6H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.28 - 2.95 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 4H), 0.85 - 0.73 (m, 6H) 0.65 (m, 4H) ppm.

[4808]

[4809] 실시예 FV



[4810]

[4811] 2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-2-옥소-에틸카르바모일]-4-페닐-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:

[4812] {1-[2-(4-(6-[4-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-아세틸)-페닐]-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복실산 메틸 에스테르 (61.0 mg, 0.095 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 1 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 90 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, DIEA (23.7 mg, 0.183 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 4-페닐-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (17.8 mg, 0.061 mmol), HATU (23.3 mg, 0.061 mmol) 및 DIEA (7.9 mg, 0.061 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수, 포화 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질 (88 mg)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[4813] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₄N₆O₇: 826.9 (M⁺); 실측치 827.7 (M+H⁺).

[4814] 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-4-페닐-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:

[4815] 2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-2-옥소-에틸카르바모일]-4-페닐-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (88 mg)를 *m*-크실렌 (1.0 mL) 중에 용해시키고, 135°C에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (100 mg, 1.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을

135℃에서 교반하였다. 180 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 반응 생성물을 클로로포름과 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 (51.0 mg, 0.195 mmol)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₃N₇O₅: 807.9 (M⁺); 실측치 808.4 (M+H⁺).

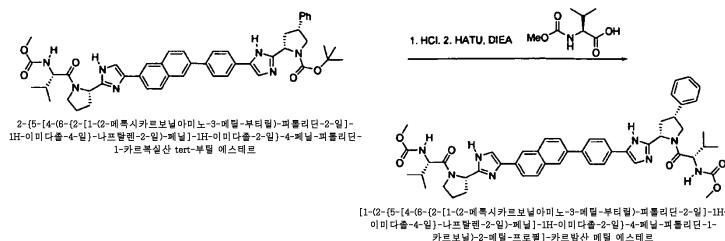
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일}-4-페닐-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르:

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일}-4-페닐-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (51.0 mg, 0.063 mmol)를 DCM (1.0 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 1.0 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 30 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.5 mL) 중에 용해시키고, DIEA (24.3 mg, 0.190 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(*L*) 메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (11.1 mg, 0.063 mmol), HATU (24.0 mg, 0.063 mmol) 및 DIEA (8.1 mg, 0.063 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 60 분 후, 조 반응물을 수성 염산 (0.1 mL, 2 M)으로 켄칭하고, RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (12.1 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₅₀H₅₆N₈O₆: 865.0 (M⁺); 실측치 865.4 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.31 – 8.30 (d, J = 3 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 6.6 Hz, 2h), 7.98 – 7.86 (m, 10H), 7.34 – 7.21 (m, 7H), 5.28 (dd, J = 6.0 / 2.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 6.0 / 5.7 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H) 4.11 (m, 1H), 4.06 (m, 1H) 3.85 - 3.73 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.14 – 2.09 (m, 7H), 0.89 - 0.72 (m, 12H) ppm.

실시예 FW



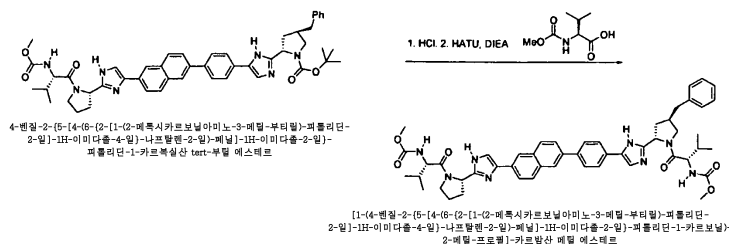
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일}-4-페닐-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르:

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일}-4-페닐-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (88.mg, 0.107 mmol)를 DCM (1.0 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 1.0 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 40 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.4 mL) 중에 용해시키고, DIEA (40.8 mg, 0.321 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.4 mL) 중 2-(*L*) 메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (18.7 mg, 0.107 mmol), HATU (40.6 mg, 0.107 mmol) 및 DIEA (13.6 mg, 0.107 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 조 반응물을 수성 염산 (0.1 mL, 2 M)으로 켄칭하고, RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (38.7 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₅₀H₅₆N₈O₆: 865.0 (M⁺); 실측치 865.4 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.37 – 8.35 (m, 2H), 8.16 – 7.91 (m, 12H), 7.47 – 7.28 (m, 7H), 5.24 (dd, J = 7.8 / 5.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 4.8 / 4.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 6.3 / 6.3 Hz, 1H) 4.16 - 4.09 (m, 2H) 3.85 - 3.80 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.30 – 1.96 (m, 8H), 0.90 - 0.75 (m, 12H) ppm.

[4825] 실시예 FX



[4826]

[4827] [1-(4-벤질-2-((5-(4-(6-(2-((1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일)-페닐)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르:

[4828]

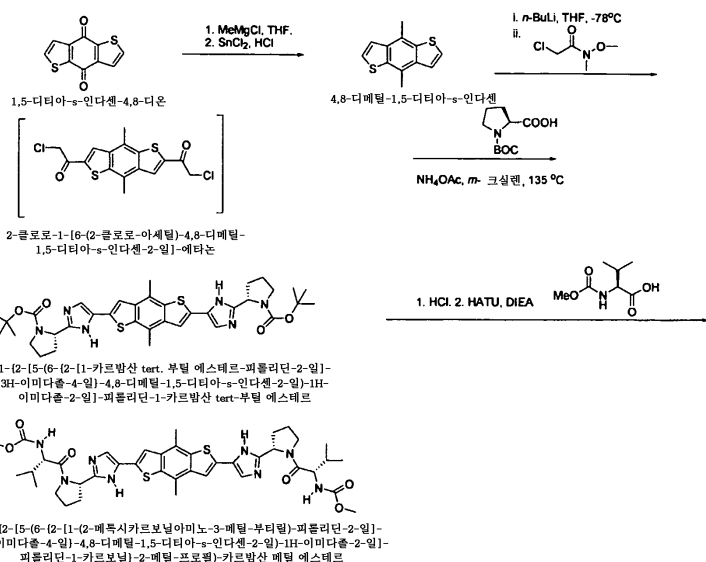
4-벤질-2-((5-(4-(6-(2-((1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일)-페닐)-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (58.0 mg, 0.071 mmol)를 DCM (1.0 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 1.0 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 30 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.5 mL) 중에 용해시키고, DIEA (27.3 mg, 0.211 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(*L*) 메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (12.3 mg, 0.071 mmol), HATU (26.8 mg, 0.071 mmol) 및 DIEA (9.1 mg, 0.071 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 30 분 후, 조 반응물을 수성 염산 (0.1 mL, 2 M)으로 킨칭하고, RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (25.1 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₅₁H₅₇N₈O₆: 878.0 (M⁺); 실측치 879.6 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.36 (s, 2H), 8.16 – 7.89 (m, 12H), 7.38 – 7.19 (m, 7H), 5.29 (dd, J = 5.7 / 3.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 5.1 / 5.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 7H), 0.91 - 0.77 (m, 12H) ppm.

[4829]

[4830] 실시예 FY



[4831]

[4832] 4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센:

[4833]

1,5-디티아-s-인다센-4,8-디온 (2.0 g, 9.17 mmol)을 THF (80 mL) 중 메틸 염화마그네슘 용액 (60 mmol)에 첨가하였다 (문헌 [Org. Lett., 2008, 10:4421-4424]). 반응 혼합물을 55°C (오일조)에서 가열하였다. 14 시간 후, 수성 HCl (2M, 50 mL) 중 염화주석(II) (10 g)의 용액을 조심스럽게 첨가하고, 가열을 추가로 4 시간 동안 계속하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, THF를 진공 하에 제거하였다. 조 혼합물을 클로로포름과 염수 사이에 분배하였다. 생성된 농후한 현탁액을 여과하고, 고체를 버렸다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시켰

다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc / 헥산)하여 생성물 (355.0 mg, 1.63 mmol)을 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7.49 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H)ppm.

2-클로로-1-[6-(2-클로로-아세틸)-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일]-에타논:

4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센 (61.0 mg, 0.095 mmol)을 THF (9 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. *n*-BuLi의 용액 (1.6 M 헥산, 0.946 mL)을 첨가하고, -78℃에서 교반을 90 분 동안 계속하였다. 생성된 현탁액에 THF (1 mL) 중 *N*-메틸, *N*-메톡시-2-클로로아세트이트 (209 mg, 1.51 mmol)의 용액을 첨가하였다. 계속해서 -78℃에서 45 분 동안 교반하였다. 반응물을 염화암모늄 용액 및 메탄올로 키텅하고, 실온으로 가온하였다. 밝은 황색 고체를 수집하고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

1-{2-[5-(6-{2-[1-카르바산 tert-부틸 에스테르-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르바산 tert-부틸 에스테르

2-클로로-1-[6-(2-클로로-아세틸)-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일]-에타논 (이전 단계로부터의 조 고체)을 (*L*)-*N*-Boc 프로린 카르복실산 (324 mg, 1.51 mmol), 탄산칼륨 (304 mg, 2.2 mmol), 요오드화나트륨 (21.6 mg)과 합하고, 아세톤 (10 mL) 중에서 -78℃에서 가열하였다. 120 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 반응물을 클로로포름으로 희석하고, 염수, 포화 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질 (580 mg, 0.797 mmol)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

이전 단계로부터의 조 생성물 (580.1 mg, 0.797 mol)을 *m*-크실렌 (7.0 mL) 중에 용해시키고, 140℃에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (500 mg, 6.41 mmol)을 첨가하고, 반응물을 140℃에서 교반하였다. 240 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 반응 생성물을 클로로포름과 중탄산나트륨 수용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 생성물 (303.0 mg, 0.440 mmol)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₆H₄₄N₆O₄S₂: 688.9 (M⁺); 실측치 688.3 (M+H⁺).

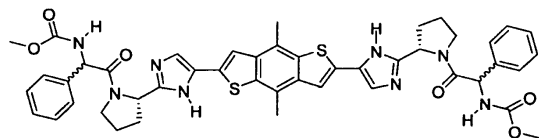
1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필-카르바산 메틸 에스테르:

1-{2-[5-(6-{2-[1-카르바산 tert-부틸 에스테르-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르바산 tert-부틸 에스테르 (51.0 mg, 0.073 mmol)를 DCM (0.67 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 0.67 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.8 mL) 중에 용해시키고, DIEA (37.6 mg, 0.292 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(*L*) 메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (25.5 mg, 0.146 mmol), HATU (55.5 mg, 0.146 mmol) 및 DIEA (18.8 mg, 0.146 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 30 분 후, 반응물을 수성 염산 (0.2 mL, 2 M)으로 키텅하고, RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (5.1 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₅₀N₈O₆S₂: 803.0 (M⁺); 실측치 803.2 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dms_o-d₆) δ: 7.88 (s, 4H), 7.30 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 8.1 / 8.1 Hz, 2H), 3.83 (m, 4H) 3.53 (s, 6H), 2.73 (s, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 8H), 0.89 - 0.80 (m, 12H) ppm.

[4844] 실시예 FZ



(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-페닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르

[4845]

[4846] (2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-페닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르

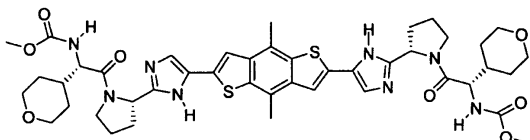
[4847] 1-{2-[5-(6-{2-[1-카르바산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-페닐-에틸)-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (51.0 mg, 0.073 mmol)를 DCM (0.67 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 0.67 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.8 mL) 중에 용해시키고, DIEA (37.6 mg, 0.292 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(*D*) 메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세트산 (30.5 mg, 0.146 mmol), HATU (55.5 mg, 0.146 mmol) 및 DIEA (18.8 mg, 0.146 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 30 분 후, 반응물을 수성 염산 (0.2 mL, 2 M)으로 켄칭하고, RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (6.7 mg)을 이성질체의 혼합물로서 TFA 염의 형태로 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₅₀N₈O₆S₂: 871.0 (M⁺); 실측치 871.7 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 7.95 – 7.66 (m, 6H), 7.40 – 7.34 (m, 8H), 7.06 (m, 2H), 5.51 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.54 및 3.52 (2x s, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.19 – 1.98 (m, 8H) ppm.

[4848]

[4849] 실시예 GA



(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-테트라히드로피라닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-테트라히드로피라닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르

[4850]

[4851] (2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-테트라히드로피라닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-테트라히드로피라닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르:

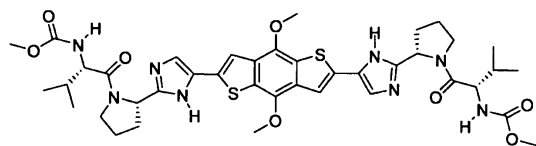
[4852] 1-{2-[5-(6-{2-[1-카르바산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-테트라히드로피라닐-에틸)-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (51.0 mg, 0.073 mmol)를 DCM (0.67 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 0.67 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.8 mL) 중에 용해시키고, DIEA (37.6 mg, 0.292 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(*L*) 메톡시카르보닐아미노-2-(4-테트라히드로피라닐)-아세트산 (31.6 mg, 0.146 mmol), HATU (55.5 mg, 0.146 mmol) 및 DIEA (18.8 mg, 0.146 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 반응물을 수성 염산 (0.2 mL, 2 M)으로 켄칭하고, RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (8.1 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₄N₈O₈S₂: 887.0 (M⁺); 실측치 887.9 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 7.81 (s, 4H), 7.39 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.85 (m, 8H), 3.53 (s, 6H), 3.22 (m, 4H), 2.72 (s, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.14 – 1.98 (m, 8H), 1.58 – 1.25 (m, 8H) ppm.

[4853]

[4854] 실시예 GB



(1-{2-[5-(4,8-디메톡시-6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르

[4855]

[4856] 1-{2-[5-(4,8-디메톡시-6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:

[4857]

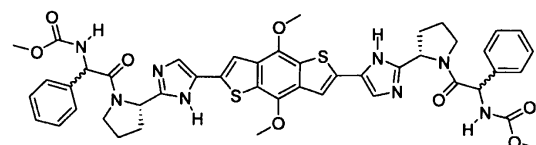
1-{2-[5-(6-{2-[1-카르바산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메톡시-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (49.3 mg, 0.070 mmol)를 DCM (0.67 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 0.67 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.8 mL) 중에 용해시키고, DIEA (36.0 mg, 0.280 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(*L*) 메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (24.5 mg, 0.140 mmol), HATU (53.2 mg, 0.140 mmol) 및 DIEA (18.0 mg, 0.140 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 조 반응물을 수성 염산 (0.2 mL, 2 M)으로 켄칭하고, RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (5.1 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다. [변형된 순서에 요구되는 출발 물질은 문헌 [Org. Lett., 2008, 10:4421-4424]에 기재되어 있음.]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{40}H_{50}N_8O_8S_2$: 835.0 (M^+); 실측치 835.2 ($M+H^+$).

¹H-NMR: 300 MHz, (dms-*d*₆) δ: 7.95 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (dd, *J* = 4.8 / 4.8 Hz, 2H), 4.10 – 4.07 (m, 8H), 3.82 (m, 4H) 3.57 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 2.15 – 1.96 (m, 8H), 0.87 – 0.80 (m, 12H) ppm.

[4858]

[4859] 실시예 GC



(2-{2-[5-(4,8-디메톡시-6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-페닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르

[4860]

[4861] (2-{2-[5-(4,8-디메톡시-6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-페닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르:

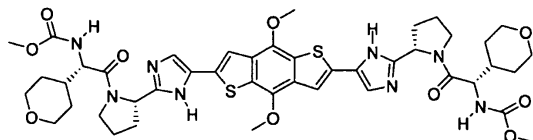
[4862]

1-{2-[5-(6-{2-[1-카르바산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메톡시-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (49.3 mg, 0.070 mmol)를 DCM (0.67 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 0.67 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.8 mL) 중에 용해시키고, DIEA (36.0 mg, 0.280 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(*D*) 메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세트산 (29.3 mg, 0.140 mmol), HATU (53.2 mg, 0.140 mmol) 및 DIEA (18.0 mg, 0.140 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 조 반응물을 수성 염산 (0.2 mL, 2 M)으로 켄칭하고, RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (6.7 mg)을 이성질체의 혼합물로서 TFA 염의 형태로 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₅₀N₈O₆S₂: 871.0 (M⁺); 실측치 871.7 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmso-d₆) δ: 8.01 – 7.67 (m, 6H), 7.39 – 7.35 (m, 8H), 7.06 (m, 2H), 5.51 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.13 (s, 6H), 3.91 (m, 2H), 3.54 및 3.52 (2x s, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.19 – 1.87 (m, 8H) ppm.

실시예 GD



(2-{2-[5-(4,8-디메톡시-6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-테트라히드로피라닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-테트라히드로피라닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르

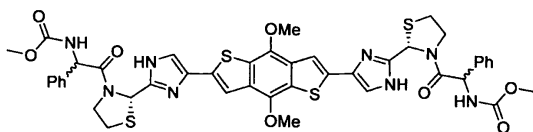
(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-테트라히드로피라닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-테트라히드로피라닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르:

1-{2-[5-(6-{2-[1-카르바산 *tert*-부틸 에스테르-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메톡시-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (49.3 mg, 0.070 mmol)를 DCM (0.67 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 0.67 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.8 mL) 중에 용해시키고, DIEA (36.0 mg, 0.280 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.5 mL) 중 2-(*L*) 메톡시카르보닐아미노-2-(4-테트라히드로피라닐)-아세트산 (30.4 mg, 0.140 mmol), HATU (53.2 mg, 0.140 mmol) 및 DIEA (18.0 mg, 0.140 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 20 분 후, 반응물을 수성 염산 (0.2 mL, 2 M)으로 켄칭하고, RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (8.1 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₄N₈O₈S₂: 919.0 (M⁺); 실측치 919.6 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmso-d₆) δ: 7.86 (s, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.39 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.08 (s, 6H), 3.84 (m, 8H), 3.53 (s, 6H), 3.21 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.15 – 1.92 (m, 8H), 1.64 – 1.27 (m, 8H) ppm.

실시예 GE



(2-{2-[4-(4,8-디메톡시-6-{2-[3-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-티아졸리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-티아졸리딘-3-일}-2-옥소-1-페닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르

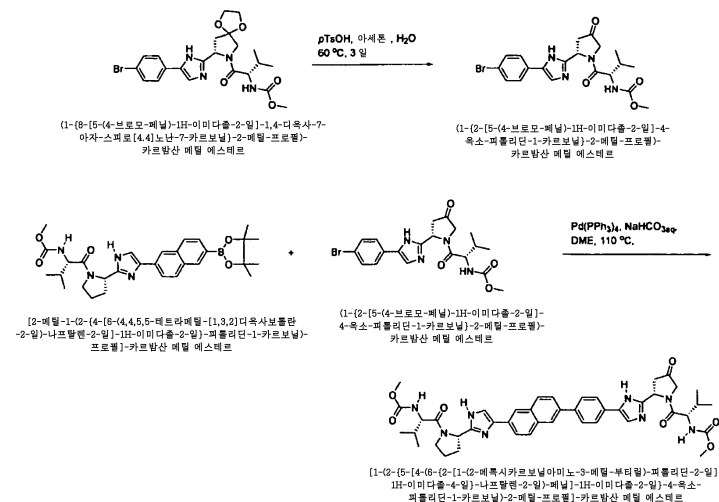
(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-페닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르

(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-4,8-디메틸-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-페닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르를 (2-{2-[5-(4,8-디메톡시-6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-1,5-디티아-s-인다센-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-페닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르에 이용된 방법에 따라 *L*-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 대신에 *L*-티아졸리딘-2,3-디카르복실산 3-*tert*-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₄₂N₈O₈S₄: 938.2 (M⁺) 실측치 939.1 (M + H⁺)

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 7.85 - 7.63 (m 2H), 7.46 - 7.29 (m 10H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.31 (m, 2H), 5.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.24 (m 2H), 4.13 (s, 6H), 4.06 - 3.76 (m 2H), 3.54 (m, 6H), 3.28 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).

실시예 GF



(1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-옥소-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:

(1-{8-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-1,4-디옥사-7-아자-스피로[4.4]노난-7-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (230.0 mg, 0.453 mmol)를 아세톤 (10 mL) 및 물 (0.2 mL) 중에 용해시키고 p-TsOH · H₂O (53 mg, 0.278 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 20 시간 동안 가열한 후, 추가의 p-TsOH · H₂O (53 mg, 0.278 mmol)를 첨가하고, 60°C에서 가열을 계속하였다. 3 일 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 EtOAc에 녹이고, 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 10% MeOH을 함유하는 EtOAc / 헥산)로 정제하여 생성물 (93.9 mg, 0.202 mmol)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₀H₂₃BrN₄O₄: 463.3 (M⁺); 실측치 463.6 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 7.92 (m, 1H), 7.64 (m, 5H), 7.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 7.5 / 3.6 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 6.3 / 6.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.4 / 7.8 Hz, 1H), 2.82 (br-d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.78 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ppm.

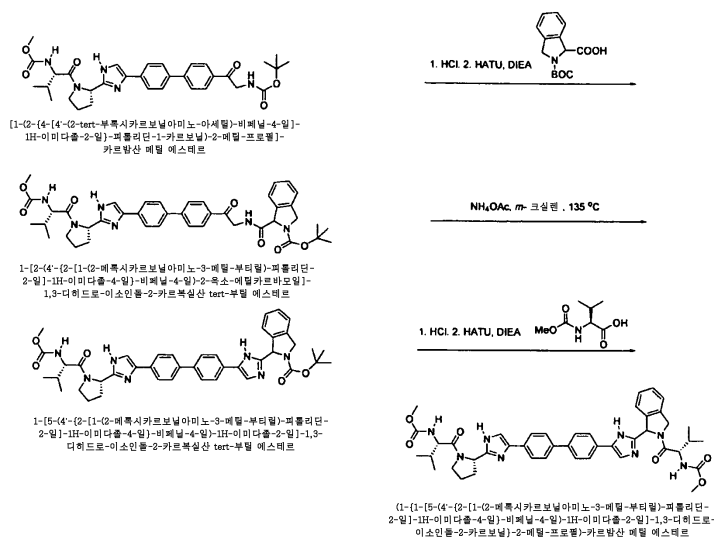
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-옥소-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르:

(1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-옥소-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (46.0 mg, 0.1 mmol), [2-메틸-1-(2-{4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (54 mg, 0.1 mmol) 및 Pd[PPh₃]₄ (11.5 mg, 0.01 mmol)를 DME (2 mL) 중에 아르곤의 분위기 하에 용해시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액 (0.3 mL)을 첨가하고, 반응물을 마이크로웨이브 조건 하에 120°C에서 20 분 동안 가열하였다. 고체를 버리고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 반응 혼합물을 RP-HPLC (용리액: 물 / MeCN + 0.1% TFA)로 정제하여 생성물 (4.0 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₀N₈O₇: 802.9 (M⁺); 실측치 803.4 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.32 (m, 2H), 8.12 – 7.84 (m, 10H), 7.52 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.4 / 8.4 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.54 (2x s, 6H), 3.26 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.13 – 1.90 (m, 6H), 0.86 - 0.74 (m, 12H) ppm.

실시예 GG



1-[2-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-2-옥소-에틸카르바모일]-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1-(2-{4-[4'-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-아세틸)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (107.0 mg, 0.177 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4M, 1 mL)을 첨가하고, 계속해서 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 조 물질을 DMF (0.6 mL) 중에 용해시키고, DIEA (68.4 mg, 0.531 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.4 mL) 중 라세미 1,3-디히드로-이소인돌-1,2-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 (46.6 mg, 0.177 mmol), HATU (67.3 mg, 0.177 mmol) 및 DIEA (22.8 mg, 0.177 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 15 분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수, 포화 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질 (147.8 mg)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₈N₆O₇: 748.8 (M⁺); 실측치 749.2 (M+H⁺).

1-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

1-[2-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-2-옥소-에틸카르바모일]-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (147.8 mg)를 m-크실렌 (2.0 mL)에 녹이고, 135 °C에서 가열하였다. 고체 아세트산암모늄 (120 mg, 1.5 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135 °C에서 교반하였다. 180 분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 반응 생성물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 증발시켜 조 생성물 (142 mg)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₇N₇O₅: 729.8 (M⁺); 실측치 730.4 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300 MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.07 (m, 2H), 7.90 – 7.85 (m, 8H), 7.49 – 7.27 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 6.9 / 6.9 Hz, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 7.5 / 7.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 4H), 1.45 및 1.22 (2 x s, 9H), 0.88 - 0.78 (m, 6H) ppm.

[4891]

[4892]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₀N₈O₆: 786.9 (M⁺); 실측치 787.4 (M+H⁺).

[4893]

[4894]

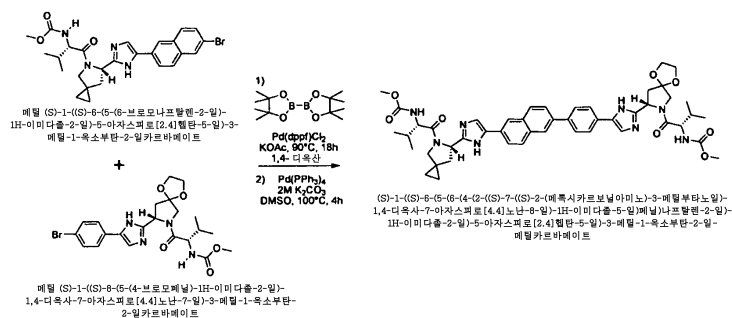
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₄H₅₀N₈O₆: 786.9 (M⁺); 실측치 787.4 (M+H⁺).

[4895]

[4896]

실시예 GH





[4898]

[4899] (S)-2-벤질 1-tert-부틸 4-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

[4900]

무수 N,N-디메틸포름아미드 (60 mL) 중 (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-옥소피롤리딘-2-카르복실산 (2.85 g, 12.43 mmol) 및 탄산칼륨 (4.33 g, 24.87 mmol)의 혼합물의 교반 용액에 벤질 브로마이드 (4.25 g, 24.87 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다.

[4901]

생성된 조 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 유기 층을 10% 탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 칼럼으로 정제하여 목적 생성물 2.82 g (71%)을 수득하였다.

[4902]

(S)-벤질 4-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트 히드로클로라이드

[4903]

무수 테트라히드로푸란 (44 mL) 중 (S)-2-벤질 1-tert-부틸 4-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (2.82 g, 8.8 mmol)의 교반 용액에 실온에서 1,4-디옥산 중 4N HCl (9.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성물을 톨루엔과 함께 회전증발기 상에서 3회 건조시켜 모든 잉여 산을 제거하고, 추가로 고진공하에 밤새 건조시키고, 다음에 단계에 그대로 사용하였다. 정량적 수율.

[4904]

(S)-벤질 1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-4-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트

[4905]

2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 3-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 (S)-벤질 4-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트 및 (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는 화합물 (S)-벤질 1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-4-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트를 제조하는데 이용된 절차에 따랐다.

[4906]

(S)-벤질 7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-카르복실레이트

[4907]

둥근 바닥 플라스크 중 (S)-벤질 1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-4-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트 (2.45 g, 6.51 mmol)를 무수 톨루엔 (200 mL) 중에 용해시키고, p-톨루엔 술포산 모노히드라이드 (124 mg, 0.1 mmol) 및 에틸렌 글리콜 (808 mg, 13.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 딥-스타크 장치로 18 시간 동안 환류하여 생성된 부산물 물을 제거하였다. 이어서, 조 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 각각 10% 시트르산, 포화 염화암모늄, 10% 탄산나트륨 및 최종적으로 염수로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전증발기로 농축시켰다. 이어서, 조 잔류물을 5% MeOH/DCM을 사용하는 정상 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (2.3 g, 84%).

[4908]

(S)-7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-카르복실산

[4909]

(S)-벤질 7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-카르복실레이트 (2.3 g, 5.47 mmol)를 에틸 알콜 (55 mL) 중에 용해시키고, 아르곤하에 둥근 바닥 플라스크에 10% Pd/C를 채웠다. 이어서, 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고, 공기를 진공에 의해 제거하고, 풍선으로부터 H₂로 대체하였다. 이 과정을 3회 반복하고, 혼합물을 H₂ 분위기 하에 18 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 엘라이트 플러그에 통과시키고, 회전증발기로 농축시켜 1.76 g, 98% 목적 생성물을 수득하였다.

[4910]

(S)-2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸 7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-카르복실레이트

[4911]

표제 화합물을 (S)-2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸 5-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-5-아자스피

로[2.4]헵탄-6-카르복실레이트를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다 (2.07 g, 74%).

[4912] 메틸 (S)-1-((S)-8-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트

[4913] 표제 화합물을 메틸 (S)-1-((S)-6-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다 (1.64 g, 82.2%).

[4914] (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일-카르바산 메틸 에스테르:

[4915] 메틸 (S)-1-((S)-8-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (200 mg, 0.39 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (130 mg, 0.51 mmol), 아세트산 칼륨 (116 mg, 1.18 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0.039 mmol)를 모두 유리 압력 용기에서 칭량하고, 무수 1,4-디옥산 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 기체로 약 5 분 동안 버블링하였다. 이어서, 용기를 마개를 막아 밀봉하고, 오일조에서 90℃에서 연속적으로 교반하면서 밤새 가열하였다.

[4916] 반응 용기를 실온으로 냉각시키고, 메틸 (S)-1-((S)-6-(5-(6-브로모나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (215 mg, 0.41 mmol), 2M K₂CO₃ 및 Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol)를 모두 DMSO 2 mL와 함께 첨가하고, 혼합물을 질소 기체로 5 분 동안 버블링하였다. 다시 용기의 마개를 막고, 밀봉하고, 오일조에 100℃에서 4 시간 동안 두었다.

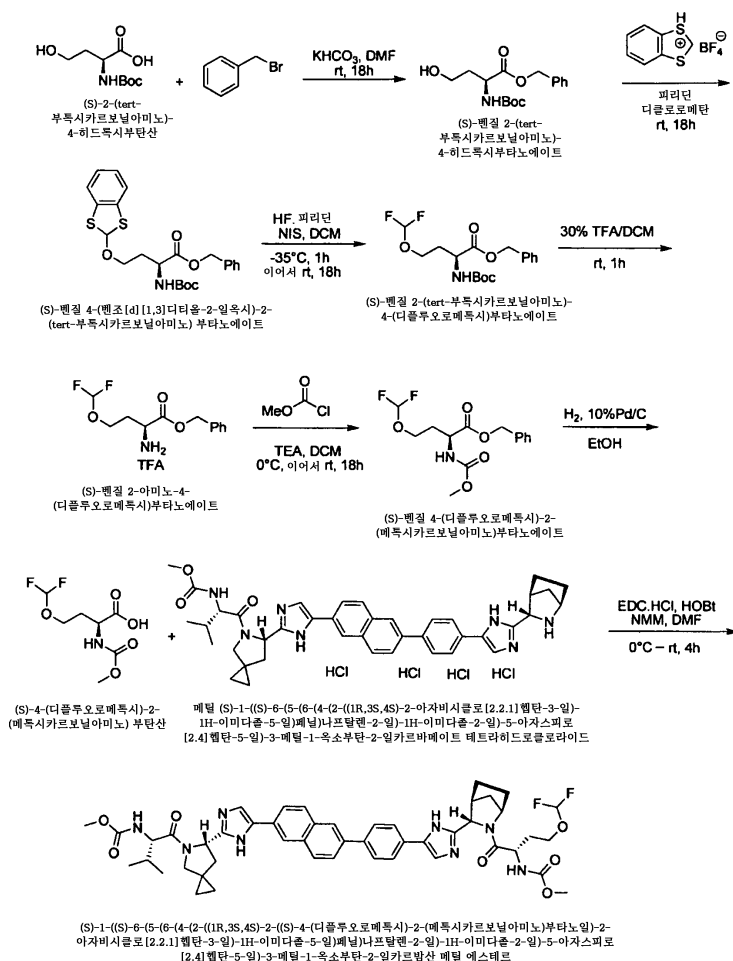
[4917] 생성된 조 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 각각 염수, 10% Na₂CO₃, 10% 시트르산, NH₄Cl의 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 휘발성 물질을 회전증발기로 제거하였다. 잔류물을 먼저 정상 크로마토그래피로, 이어서 정제용 HPLC로 정제하였다.

수율 = 205 mg (60%). ¹H-

NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 8.18 – 7.97 (m, 1H), 7.83 – 7.6 (m, 8H), 7.82 – 7.22 (m, 3H), 5.47 – 5.34 (m, 4H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.08 – 4.03 (m, 4H), 3.94 – 3.89 (m, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 8H), 3.22 (brs, 1H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.49 – 2.46 (m, 1H), 2.22 – 2.17 (m, 1H), 1.99 (brs, 1H), 1.08 – 1.04 (m, 2H), 0.94 – 0.79 (m, 12H), 0.71 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 873.79 [M + H]⁺.

[4918]

[4919] 실시예 GI



[4920]

[4921] (S)-벤질 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시부타노에이트:

[4922] N-t-Boc-L-호모세린 (5.14 g, 23.45 mmol) 및 중탄산칼륨 (2.46 g, 24.6 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에서 칭량하고, 여기에 무수 N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 및 벤질 브로마이드 (4.2 g, 24.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이어서, 조 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 각각 염수, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 이어서, 유기 층을 회전증발기로 농축시키고, 정상 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 = 7.27 g (100%).

[4923] (S)-벤질 4-(벤조[d][1,3]디티올-2-일옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐 아미노) 부타노에이트:

[4924] (S)-벤질 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시부타노에이트 (5.76 g, 18.62 mmol) 및 1,3-벤조디티올-2-일록 테트라플루오로보레이트 (4.69 g, 19.55 mmol)를 디클로로메탄 (186 mL) 중에 용해시키고, 피리딘 (4.42 g, 55.86 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이것을 트리에틸아민 (11.5 g, 113.5 mmol)으로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 희석하였다. 이어서, 유기 층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 정상 칼럼으로 정제하여 투명한 오일을 수득하였다. 7.6 g (88%).

[4925] (S)-벤질 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-(디플루오로메톡시)부타노에이트:

[4926] N-요오도숙신이미드 (783 mg, 3.48 mmol)를 무수 디클로로메탄 (10 mL)에 현탁시키고, -35°C에서 HF·피리딘 (70% HF) (50 μ L, 1.91 mmol)을 천천히 첨가하고, 혼합물을 5 내지 10 분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 온도에서 디클로로메탄 (3 mL) 중 (S)-벤질 4-(벤조[d][1,3]디티올-2-일옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐 아미노) 부타노에이트 (400 mg, 0.87 mmol)의 용액을 적가하였다. 이어서, 반응 내용물을 -35°C에서 1 시간 동안, 그리고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다.

[4927] 반응 혼합물에 빙냉 포화 NaHCO_3 을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 티오황산나트륨의 포화 용액으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정상 칼럼으로 정제하였다. 161 mg (52%).

[4928] (S)-벤질 2-아미노-4-(디플루오로메톡시)부타노에이트:

[4929] (S)-벤질 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-(디플루오로메톡시)부타노에이트 (161 mg, 0.448 mmol)를 디클로로메탄 중 30% TFA (5 mL) 중에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 회전증발기로 농축시키고 재용해시키고 톨루엔과 함께 3회 농축시키고, 최종적으로 잔류물을 고진공 펌프 상에서 건조시켰다. 목적 생성물을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[4930] (S)-벤질 4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노)부타노에이트:

[4931] (S)-벤질 2-아미노-4-(디플루오로메톡시)부타노에이트 (116 mg, 0.448 mmol)를 무수 디클로로메탄 (2.5 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, TEA (181 mg, 1.79 mmol) 및 메틸클로로포르메이트 (51 mg, 0.538 mmol)를 각각 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반한 다음, 이것을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 생성물 혼합물을 포화 NaHCO_3 으로 채칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 포화 NH_4Cl 용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, 칼럼 정제 후에 목적 생성물 56 mg (40%)을 수득하였다.

[4932] (S)-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노) 부탄산:

[4933] (S)-벤질 4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노)부타노에이트 (56 mg, 0.176 mmol)를 에틸 알콜 (3.5 mL) 중에 용해시키고, 아르곤하에 10% Pd/C (19 mg)를 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고, 진공 적용 후 H_2 를 방출하는 풍선으로부터 공기 분위기를 H_2 로 교체하고, 이를 3회 반복하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 조 혼합물을 엘라이트 플러그에 통과시키고, 회전증발기로 농축시키고, 다음에 단계에 그대로 사용하였다 (40 mg, 100%).

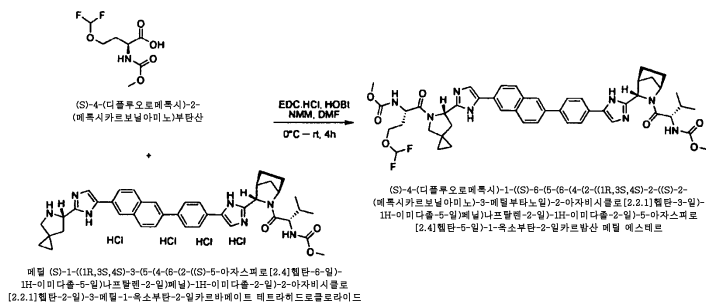
[4934] (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노)부타노일)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 메틸 에스테르:

[4935] 메틸 (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 테트라히드로클로라이드 (66 mg, 0.096 mmol), (S)-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노) 부탄산 (20 mg, 0.088 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (24 mg) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (17 mg, 0.125 mmol)을 모두 플라스크에서 칭량하고, 무수 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (58 mg, 0.576 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하였다. 37 mg, (43%).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.86 – 7.66 (m, 10H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 5.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.66 – 6.25 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 2.70 (brs, 1H), 2.39 – 1.78 (m, 7H), 1.71 – 1.40 (m, 2H), 0.99 – 0.90 (m, 5H), 0.82 – 0.60 (m, 4H). MS (ESI) m/z 894.16 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[4936]

[4937] 실시예 GJ



[4938]

[4939]

(S)-4-(디플루오로메톡시)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 메틸 에스테르

[4940]

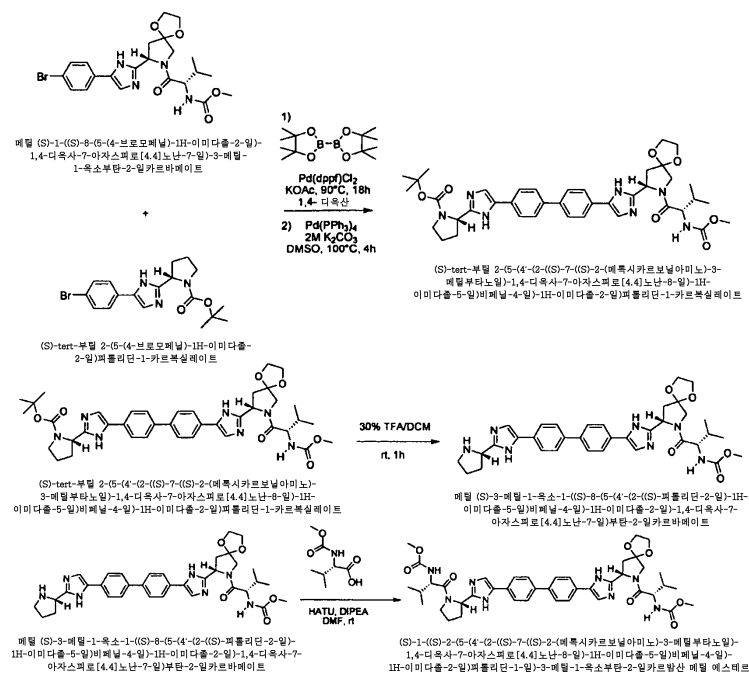
표제 화합물을 (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노)-부타노일)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다.

¹H-NMR: 400

MHz, (CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.80 – 7.71 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.56 (t, J = 76 Hz, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 3.93 (brs, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 5H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 2H), 2.07 – 1.86 (m, 5H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.03 – 0.9 (m, 4H), 0.77 – 0.57 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 894.00 [M + H]⁺.

[4941]

[4942] 실시예 GK



[4943]

[4944]

(S)-Tert-부틸 2-(5-(4'-2-((S)-7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트:

[4945]

표제 화합물을, 메틸 (S)-1-((S)-6-(5-(6-브로모나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 및 메틸 (S)-1-((S)-8-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)-

1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 대신에, 메틸 (S)-1-((S)-8-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (600 mg, 1.182 mmol) 및 (S)-*tert*-부틸 2-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (510 mg, 1.3 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일-카르바산 메틸 에스테르의 제조에 이용된 방법에 따라 제조하였다. 모든 다른 시약들에 대한 양을 그에 따라 조정하였다. 489 mg (56%).

[4946] 메틸 (S)-3-메틸-1-옥소-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일)부탄-2-일카르바메이트:

[4947] 표제 화합물을, 하기한 바와 같이 유리염기화시킨 것을 제외하고는 (S)-벤질 2-아미노-4-(디플루오로메톡시)부타노에이트의 제조에 이용된 방법에 따라 제조하였다: 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 녹이고, 물로 세척하여 목적 생성물을 수성 층으로 수득하였다. 유기 층을 다시 약간의 추가량의 물로 세척하고, 수성 층을 합하고, 50% NaOH 용액을 사용하여 염기성화시켜 pH를 9로 조정하였다. 이어서, 목적 생성물을 EtOAc 층으로 역추출하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전증발기로 농축시켜 목적 화합물 290 mg (69%)을 유리 염기로서 수득하였다.

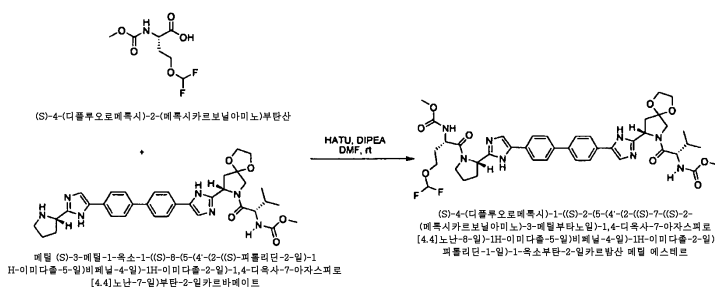
[4948] (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르:

[4949] 표제 화합물을 1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르의 제조에 이용된 방법에 따라 제조하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.80 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 4H), 7.66 – 7.62 (m, 5H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.02 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.24 (m, 2H), 4.25 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 4.11 – 3.85 (m, 8H), 3.66 (s, 5H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 2H), 2.36 – 2.17 (m, 3H), 2.09 – 1.99 (m, 3H), 1.01 – 0.86 (m, 12H). MS (ESI) *m/z* 797.84 [M + H]⁺.

[4950]

[4951] 실시예 GL



[4952]

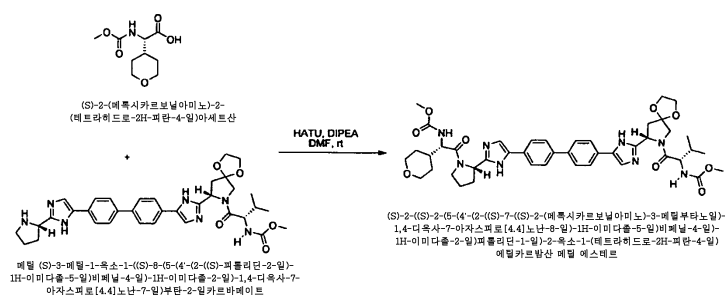
[4953] (S)-4-(디플루오로메톡시)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르:

[4954] 표제 화합물을 1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르의 제조에 이용된 방법에 따라 제조하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.69 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 4H), 7.56 – 7.52 (m, 5H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.46 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.24 (m, 11H), 3.64 (s, 5H), 2.54 – 2.43 (m, 2H), 2.36 – 1.81 (m, 8H), 0.99 – 0.84 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 849.76 [M + H]⁺.

[4955]

[4956] 실시예 GM



[4957]

[4958]

(S)-2-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸카르바미산 메틸 에스테르:

[4959]

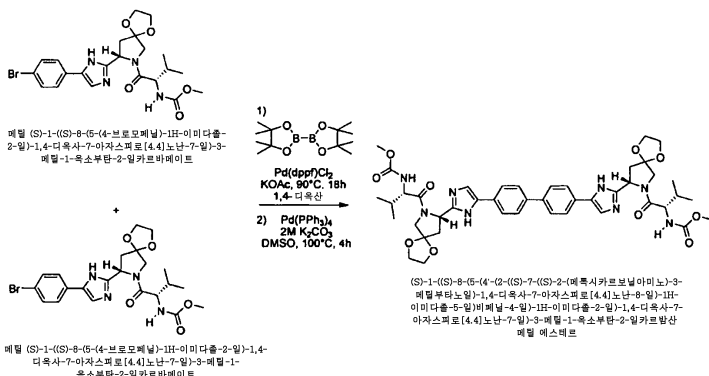
표제 화합물을 1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노)-3-메틸-부티릴]-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-6-메틸-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필}-카르바미산 메틸 에스테르의 제조에 이용된 방법에 따라 제조하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.68 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 8H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 5.13 – 5.05 (m, 2H), 4.22 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.01 – 3.80 (m, 10H), 3.56 (s, 5H), 3.36 (s, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 3H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 2.27 – 2.07 (m, 3H), 1.99 – 1.87 (m, 4H), 1.54 – 1.19 (m, 5H), 0.85 – 0.76 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 839.84 [M + H]⁺.

[4960]

[4961]

실시예 GN



[4962]

[4963]

(S)-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바미산 메틸 에스테르:

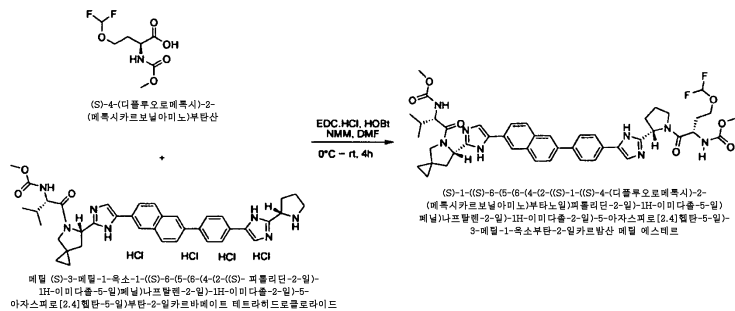
[4964]

표제 화합물을 (S)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.78 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.69 (m, 4H), 7.65 – 7.61 (m, 5H), 5.23 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 4.17 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 14H), 3.65 (s, 5H), 3.46 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.00 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 0.95 – 0.85 (m, 12H). MS (ESI) *m/z* 855.80 [M + H]⁺.

[4965]

[4966] 실시예 G0



[4967]

[4968]

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노)부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르복산 메틸 에스테르:

[4969]

표제 화합물을 (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노)부타노일)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르복산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다.

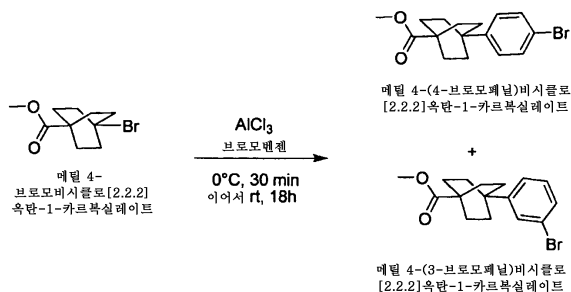
¹H-NMR: 400

MHz, (CD₃OD) δ 8.00 – 7.98 (m, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.78 – 7.55 (m, 8H), 7.37 – 7.20 (m, 2H), 6.49 (t, J= 75.6 Hz, 1H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 4H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.58 (s, 5H), 3.42 – 3.39 (m, 1H), 2.33 – 1.77 (m, 9H), 0.94 – 0.83 (m, 6H), 0.72 – 0.52 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 867.86 [M + H]⁺.

[4970]

[4971]

실시예 GP 및 GQ



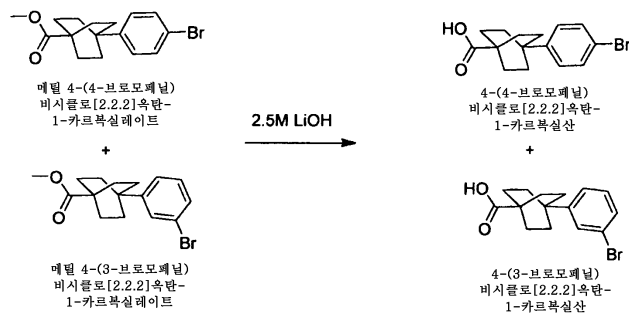
[4972]

[4973]

메틸 4-(4-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트 및 메틸 4-(3-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 혼합물:

[4974]

무수 브로모벤젠 (6.75 mL) 중 메틸 4-브로모비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트 (1 g, 4.05 mmol)의 용액을 브로모벤젠 (3.25 mL) 중 염화알루미늄 (2.16 g, 16.2 mmol)의 빙수 냉각된 현탁액에 질소 하에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 빙조에서 30 분 동안, 이어서 주위 온도에서 밤새 교반되도록 하였다. 혼합물을 얼음 (100 g)에 조심스럽게 붓고, 진한 HCl (3.3 mL) 및 혼합물을 에테르 (4 x 100 mL)로 추출하였다. 에테르 추출물을 합하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시켜 갈색 고체를 수득하였다. 실리카 크로마토그래피 (5% 에틸 아세테이트 / 헥산)로 정제하여 파라- 및 메타 치환된 유도체의 혼합물 (970 mg, 74 %)을 수득하였다. (보다 상세한 절차에 대해서는, 문헌 [J. Med. Chem., 2009, 52, 6, 1563] 참조).



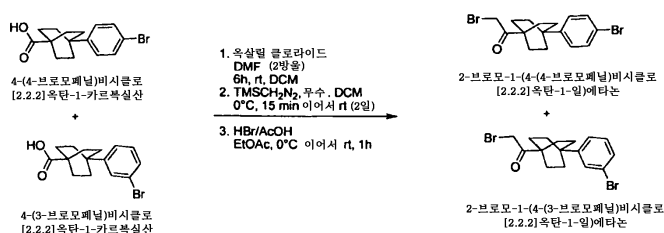
[4975]

[4976]

4-(4-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 및 4-(3-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 혼합물:

[4977]

표제 화합물의 혼합물을 (1-{3-아세틸-5-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-이미다졸리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다 (638 mg, 94%).



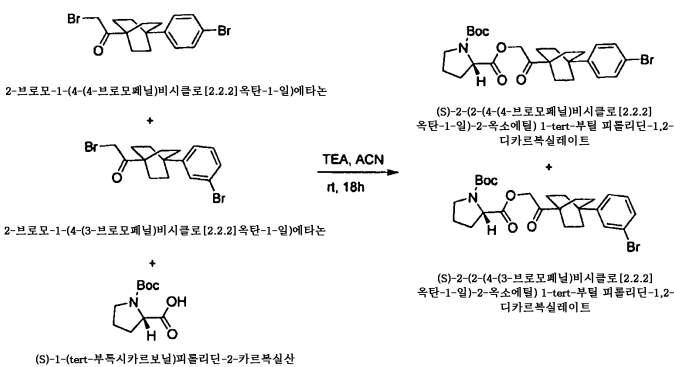
[4978]

[4979]

2-브로모-1-(4-(4-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에타논 및 2-브로모-1-(4-(3-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에타논의 혼합물:

[4980]

표제 화합물의 혼합물을 2-브로모-1-{4-[3-(2-브로모-아세틸)-페녹시]-페닐}-에타논을 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다 (290 mg, 43%).



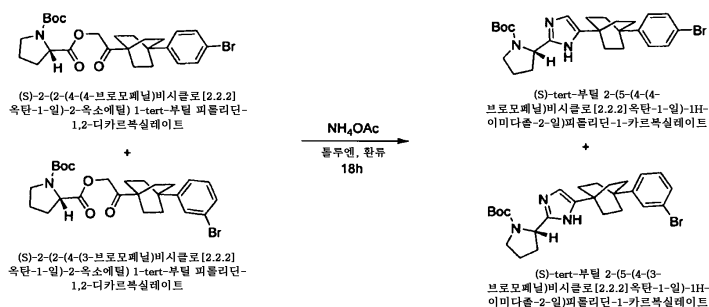
[4981]

[4982]

(S)-2-(2-(4-(4-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-옥소에틸) 1-tert-부틸 피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 및 (S)-2-(2-(4-(3-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-옥소에틸) 1-tert-부틸 피롤리딘-1,2-디카르복실레이트의 혼합물:

[4983]

표제 화합물의 혼합물을 2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2,3-디카르복실산 3-(2-{9-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-5,7-디히드로-디벤조[c,e]옥세핀-3-일}-2-옥소-에틸) 에스테르 2-tert-부틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다 (365 mg, 94%).



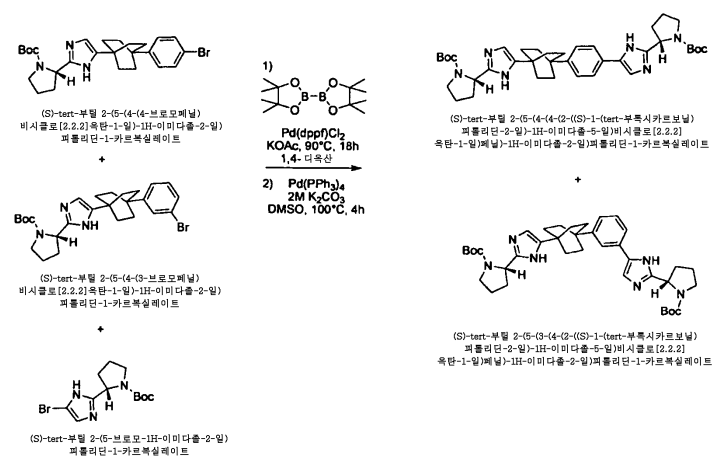
[4984]

[4985]

(S)-tert-부틸 2-(5-(4-(4-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 및 (S)-tert-부틸 2-(5-(4-(3-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 혼합물:

[4986]

표제 화합물의 혼합물을 메틸 (S)-1-((S)-6-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다 (298 mg, 85%).



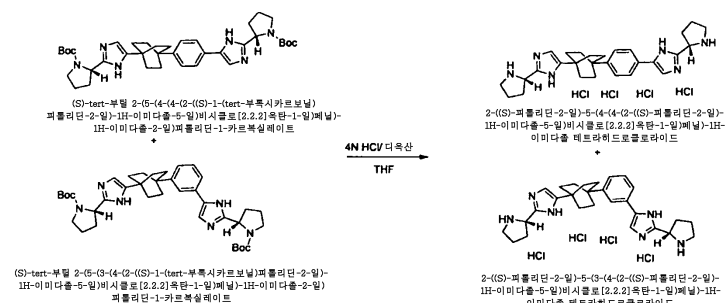
[4987]

[4988]

(S)-tert-부틸 2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 및 (S)-tert-부틸 2-(5-(3-(4-(2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 혼합물

[4989]

표제 화합물의 혼합물을 (S)-tert-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다 (287 mg, 73%).



[4990]

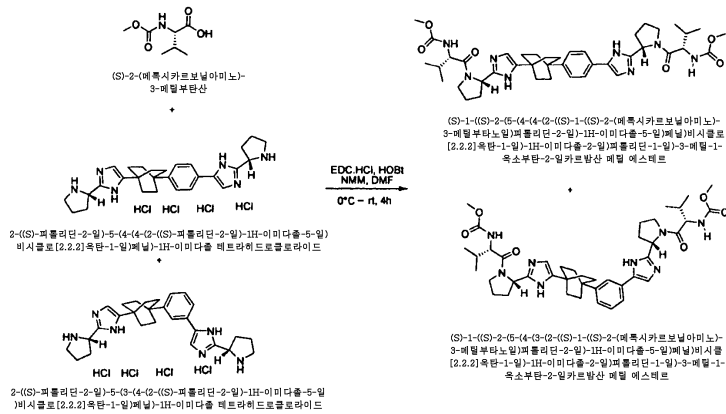
[4991]

2-((S)-피롤리딘-2-일)-5-(4-(4-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-1H-이미다졸 테트라히드로클로라이드 및 2-((S)-피롤리딘-2-일)-5-(3-(4-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-1H-이미다졸 테트라히드로클로라이드의 혼합물

[4992]

표제 화합물의 혼합물을 (S)-벤질 4-옥소피롤리딘-2-카복실레이트 히드로클로라이드를 제조하는데 이용된 방

법에 따라 제조하였다.



[4993]

[4994]

(S)-1-(S)-2-(5-(4-(4-(2-(S)-1-(S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)비스클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르:

[4995]

표제 화합물을 (S)-1-(S)-6-(5-(6-(4-(2-(1R,3S,4S)-2-(S)-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노)부탄노일)-2-아자비스클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하고, (S)-1-(S)-2-(5-(4-(3-(2-(S)-1-(S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)비스클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르로부터 정제용 HPLC에 의해 분리하였다 (41 mg, 23%).

[4996]

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.63 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.64 (s, 5H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 2.34 - 1.96 (m, 10H), 1.91 (brs, 12H), 1.01 - 0.88 (m, 12H). MS (ESI) m/z 772.56 [M + H]⁺.

[4997]

(S)-1-(S)-2-(5-(4-(3-(2-(S)-1-(S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)비스클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르:

[4998]

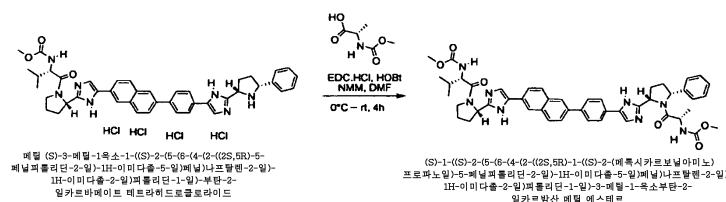
표제 화합물을 (S)-1-(S)-6-(5-(6-(4-(2-(1R,3S,4S)-2-(S)-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노)부탄노일)-2-아자비스클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하고, (S)-1-(S)-2-(5-(4-(4-(2-(S)-1-(S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)비스클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르로부터 정제용 HPLC에 의해 분리하였다 (54 mg, 30%).

[4999]

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 2H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.64 (s, 5H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 2.34 - 1.88 (m, 22H), 1.02 - 0.89 (m, 12H). MS (ESI) m/z 772.96 [M + H]⁺.

[5000]

실시예 GR



[5001]

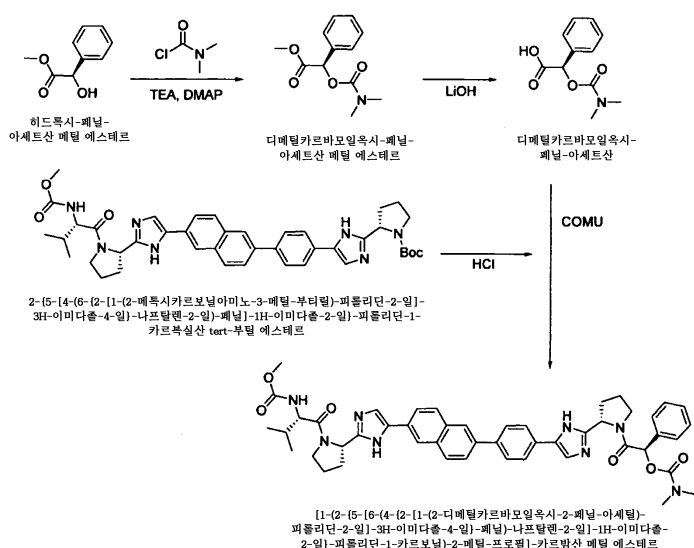
[5002] (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,5R)-1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로파노일)-5-페닐피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르복산 메틸 에스테르

[5003] 표제 화합물을 (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시카르보닐아미노)부타노일)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르복산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 – 7.77 (m, 8H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 6.99 (m, 2H), 5.49 – 5.36 (m, 2H), 5.23 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 2H), 4.04 – 3.99 (m, 1HN, 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.68 – 2.48 (m, 2H), 2.39 – 2.20 (m, 4H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.39 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 1.04 – 0.96 (m, 4H), 0.93 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 0.70 (d, J= 6.8 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 837.92 [M + H]⁺.

[5004]

[5005] 실시예 GS



[5006]

[5007] 디메틸카르바모일옥시-페닐-아세트산: THF (10 mL) 중 히드록실-페닐-아세트산 메틸 에스테르 (500 mg)에 디메틸카르바모일 클로라이드 (304 μl), TEA (503 μl) 및 DMAP (37 mg)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)에 녹였다. 유기 상을 1N HCl (1 x 100 mL) 및 포화 중탄산나트륨 (1 x 100 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 THF (6 mL) 중에 용해시켰다. 용액에 2M LiOH (3 mL)를 첨가하였다. 실온에서 90 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 2N HCl (3.2 mL)로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 디메틸카르바모일옥시-페닐-아세트산 (561 mg, 83%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[5008] [1-(2-[5-[6-(4-{2-[1-(2-(디메틸카르바모일옥시)-2-페닐-아세틸]-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: 메탄올 (0.5 mL) 중 2-[5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (40 mg)에 디옥산 중 4N HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 DIEA (14 μl)를 첨가하였다. 모든 물질이 용해된 후, 디메틸카르바모일옥시-페닐-아세트산 (12 mg) 및 (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU, 23 mg)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 정제용 HPLC (10→60% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물 (22 mg, 48%)을 수득하였다.

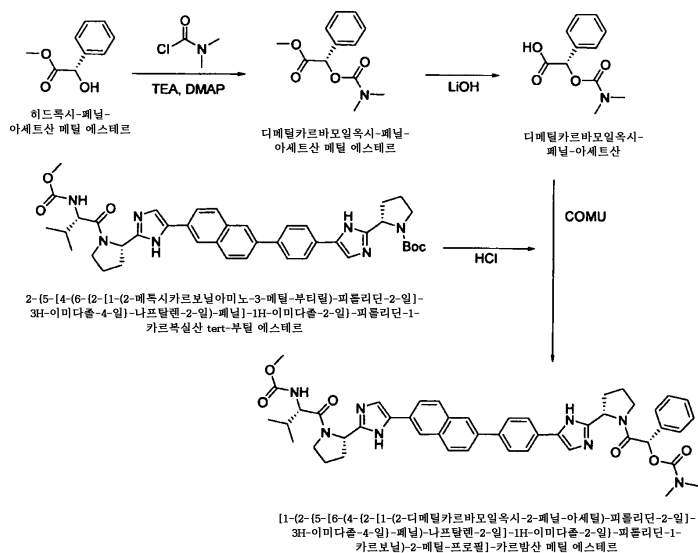
¹H

NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 8.22-8.05 (m, 2H), 7.92-7.69 (m, 9H), 7.56-7.44 (m, 6H), 6.08-5.92 (d, 1H), 5.27-5.20 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 6H), 2.47-1.96 (m, 10H), 1.05-0.91 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 837.3 [M + H]⁺.

[5009]

[5010]

실시예 GT



[5011]

[5012]

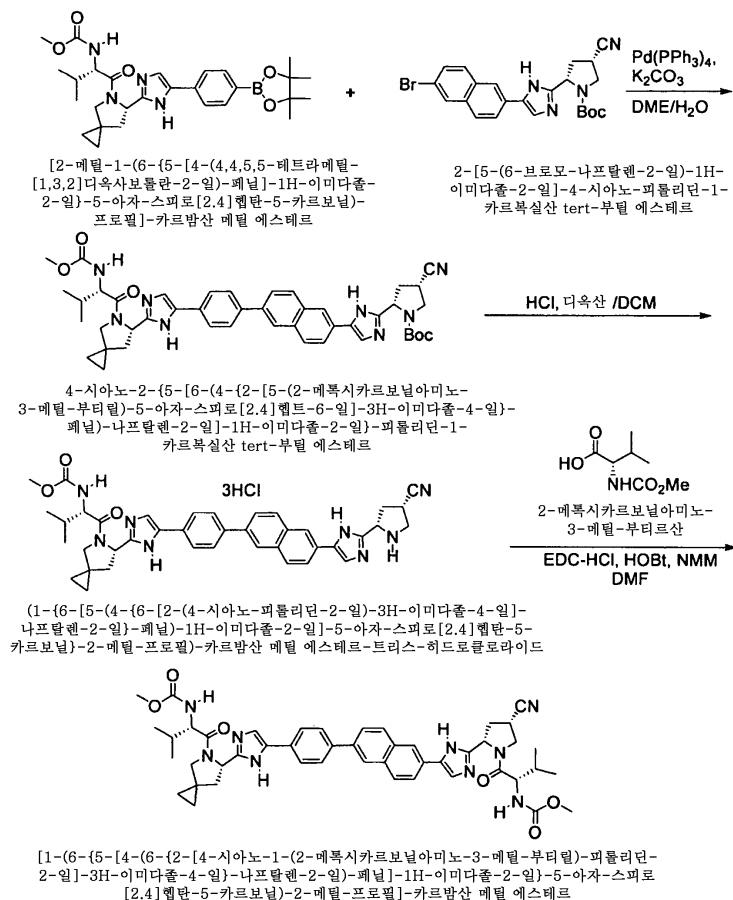
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-디메틸카르바모일옥시-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-디메틸카르바모일옥시-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 6)에 이용된 방법에 따라 제조하였다 (20 mg, 43%).

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz)

δ: 8.21-8.04 (m, 2H), 7.93-7.89 (m, 3H), 7.81-7.68 (m, 5H), 7.53-7.41 (m, 7H), 6.10-5.78 (d, 1H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.03-3.81 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 6H), 2.42-1.90 (m, 10H), 1.01-0.89 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 837.5 [M + H]⁺.

[5013]

[5014] 실시예 GU



[5015]

[5016]

4-시아노-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: [2-메틸-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (997 mg, 1.91 mmol), 2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, Pd(PPh₃)₄ (184 mg, 0.159 mmol) 및 K₂CO₃ (H₂O 중 2 M, 1.9 mL, 3.8 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (16 mL) 중에서 합하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 N₂를 버블링하여 탈기한 다음, 환류 하에 3.5 시간 동안 가열하였다. 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, H₂O 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 0%→100% (10% MeOH/DCM)/EtOAc로 정제하여 표제 화합물 (641 mg, 51%)을 수득하였다.

[5017]

(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-시아노-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르-트리스-히드로클로라이드: 4-시아노-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (639 mg, 0.816 mmol)를 DCM (8 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4.0 M HCl (2 mL, 8 mmol)을 첨가하였다. 37 분 동안 교반한 후, 고체를 여과하고, EtOAc로 행구어 표제 화합물 (597 mg, 92%)을 수득하였다.

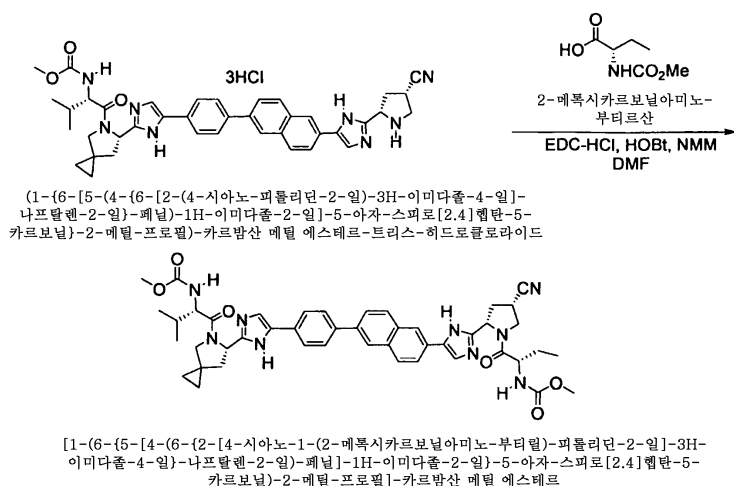
[5018]

[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-시아노-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (40 mg, 0.227 mmol), EDC-HCl (44 mg, 0.227 mmol) 및 HOBt (32 mg, 0.237 mmol)를 DMF (2 mL) 중에서 합하고, 실온에서 20 분 동안 교반하였다. (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-시아노-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르-트리스-히드로클로라이드 (150 mg, 0.189 mg)를 첨가

하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, NMM (0.104 mL, 0.947 mmol)을 적가하였다. 1.5 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 30 분 후에, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃에 이어서 1:1 염수/5M NaOH로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (18 mg, 11%)을 수득하였다.

[5019] MS (ESI) m/z 840 [M + H]⁺.

[5020] 실시예 GV

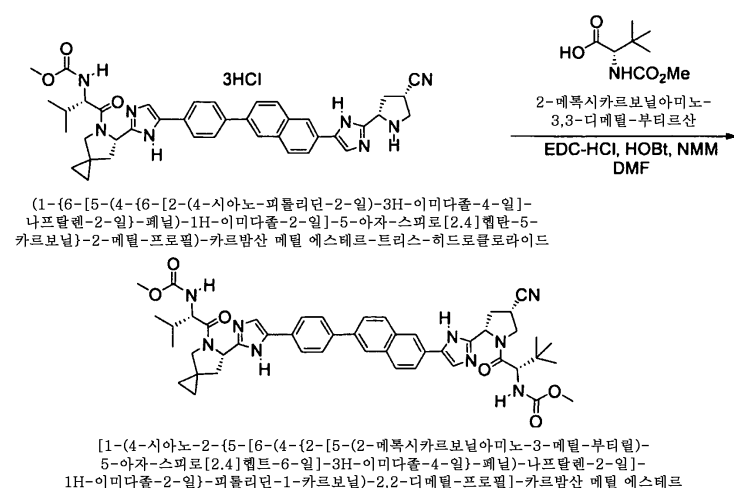


[5021]

[5022] [1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-시아노-1-(2-메톡시카르보닐아미노-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 2-메톡시카르보닐아미노-부티르산 (37 mg, 0.227 mmol), EDC-HCl (44 mg, 0.227 mmol) 및 HOBT (32 mg, 0.237 mmol)를 DMF (2 mL) 중에서 합하고, 실온에서 20 분 동안 교반하였다. (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-시아노-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르-트리스-히드로클로라이드 (150 mg, 0.189 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, NMM (0.104 mL, 0.947 mmol)을 적가하였다. 1.5 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 30 분 후에, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃에 이어서 1:1 염수/5M NaOH로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (85 mg, 54%)을 수득하였다.

[5023] MS (ESI) m/z 826 [M + H]⁺.

[5024] 실시예 GW



[5025]

[5026]

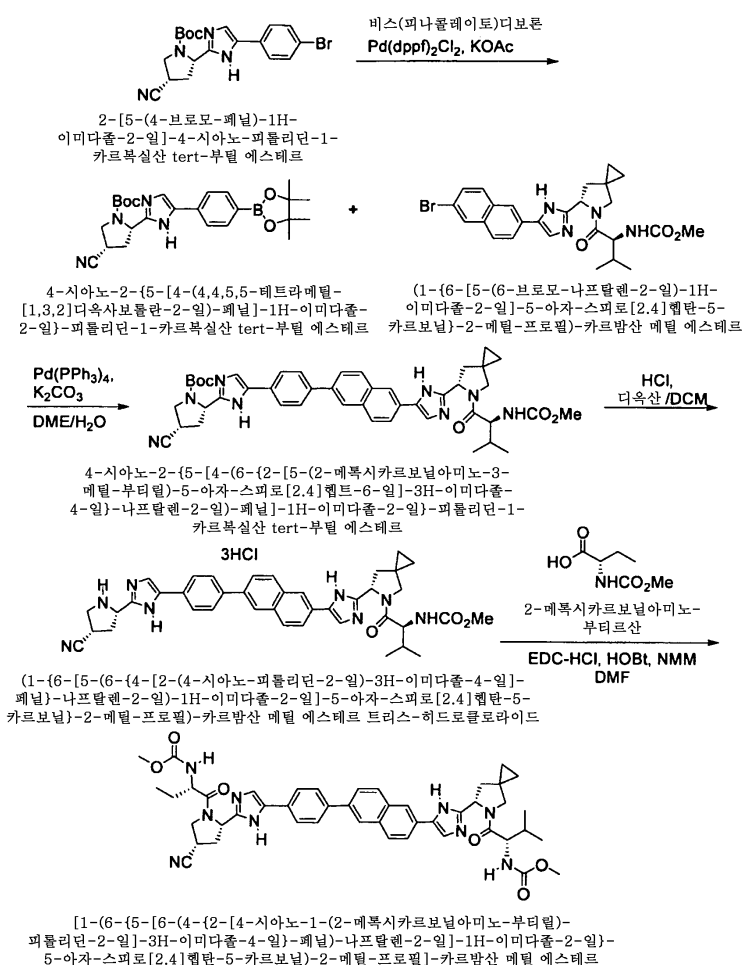
[1-(4-시아노-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2,2-디메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 2-메톡시카르보닐아미노-3,3-디메틸-부티르산 (37 mg, 0.227 mmol), EDC-HCl (44 mg, 0.227 mmol) 및 HOBt (32 mg, 0.237 mmol)를 DMF (2 mL) 중에서 합하고, 실온에서 20 분 동안 교반하였다. (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-시아노-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르-트리스-히드로클로라이드 (150 mg, 0.189 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, NMM (0.104 mL, 0.947 mmol)을 적가하였다. 1.5 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 30 분 후에, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃에 이어서 1:1 염수/5M NaOH로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (77 mg, 48%)을 수득하였다.

[5027]

MS (ESI) *m/z* 855 [M + H]⁺.

[5028]

실시예 GX



[5029]

[5030]

4-시아노-2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (2.895 g, 6.94 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (2.64 g, 10.41 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (254 mg, 0.347 mmol) 및 KOAc (2.04 g, 20.82 mmol)을 디옥산 중에서 합하고, N₂로 버블링하면서 12 분 동안 탈기하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90℃에서 18 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (50%→100% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (1.56 g, 48%)을 수득하였다.

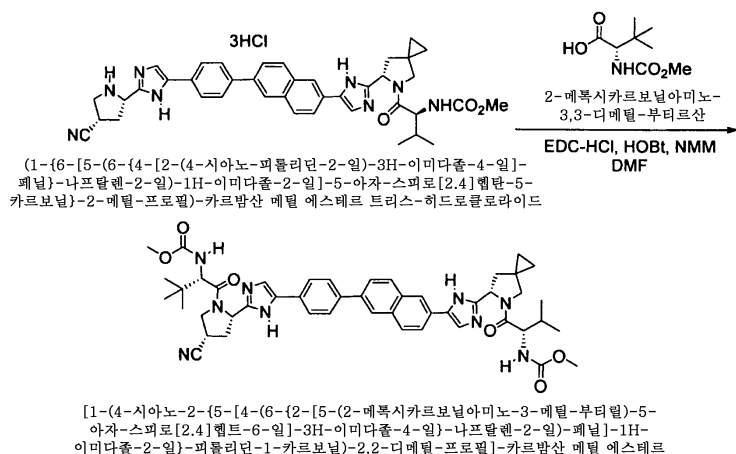
[5031] 4-시아노-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 4-시아노-2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.990 g, 2.13 mmol), (1-{6-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (1.007 g, 1.92 mmol), Pd(PPh₃)₄ (222 mg, 0.192 mmol) 및 K₂CO₃ (H₂O 중 2.0 M, 2.1 mL, 4.2 mmol)을 1,2-디메톡시메탄 중에서 합하였다. 혼합물을 N₂로 버블링하면서 10 분 동안 탈기한 다음, 환류 하에 4 시간 동안 가열하고, 이어서 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc에 이어서 2% MeOH/DCM, 이어서 4% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물 (1.028 g, 68%)을 수득하였다.

[5032] (1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-시아노-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 트리스-히드로클로라이드: DCM (16 mL) 중 4-시아노-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.000 g, 1.28 mmol)의 용액을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 3.2 mL, 12.8 mmol)로 처리하였다. 2.5 시간 후, 고체를 여과하고, EtOAc로 헹구어 표제 화합물 (1.004 g, 99%)을 수득하였다.

[5033] [1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-시아노-1-(2-메톡시카르보닐아미노-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-2-메톡시카르보닐아미노-부티르산 (37 mg, 0.227 mmol), EDC-HCl (44 mg, 0.227 mmol) 및 HOBt (32 mg, 0.237 mmol)를 DMF (2 mL) 중에서 합하고, 실온에서 20 분 동안 교반하였다. (1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-시아노-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 트리스-히드로클로라이드 (150 mg, 0.189 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, NMM (0.104 mL, 0.947 mmol)을 적가하였다. 1.5 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 30 분 후에, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (78 mg, 49%)을 수득하였다.

[5034] MS (ESI) *m/z* 826 [M + H]⁺.

[5035] 실시예 GY



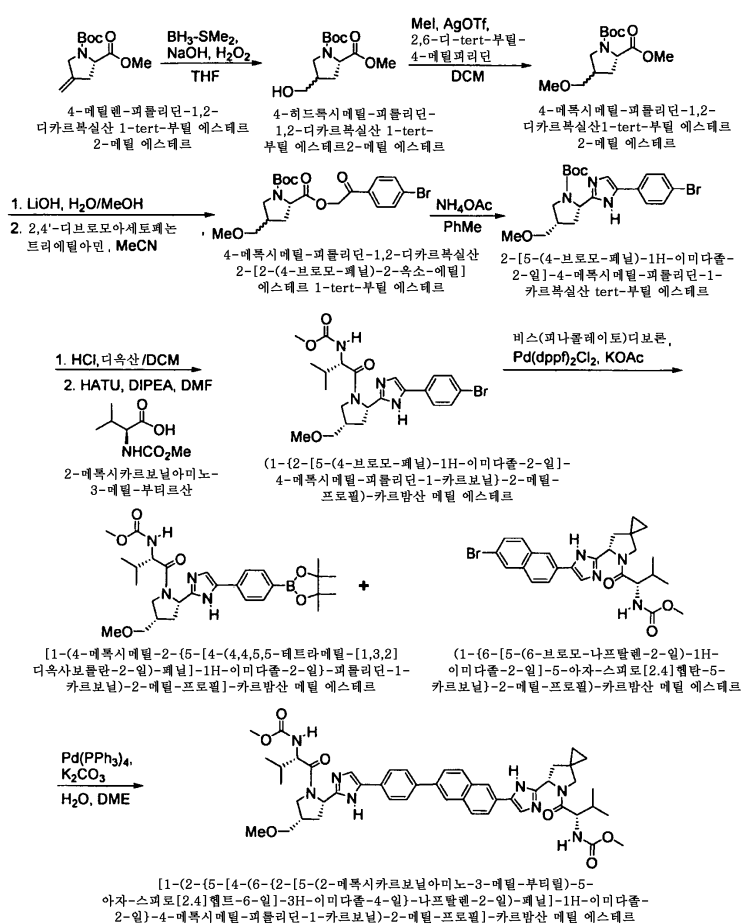
[5036]

[5037] [1-(4-시아노-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2,2-디메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-메톡시카르보닐아미노-3,3-디메틸-부티르산 (43 mg, 0.227 mmol), EDC-HCl (44 mg, 0.227 mmol) 및 HOBt (32 mg, 0.237 mmol)를 DMF (2 mL) 중에서 합하고, 실온에서 20 분 동안 교반하였다. (1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-시아노-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-

스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 트리스-히드로클로라이드 (150 mg, 0.189 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, NMM (0.104 mL, 0.947 mmol)을 적가하였다. 20 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 30 분 후에, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (73 mg, 45%)을 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 854 [M + H]⁺.

실시예 GZ



4-히드록시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르: 4-메틸렌-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르 (4.48 g, 19.71 mmol)를 THF (100 mL) 중에 용해시키고, 교반 용액을 0℃로 냉각시켰다. 보란-디메틸술피드 착체 (1.9 mL, 19.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 16 시간 후, 물을 버블링이 관찰되지 않을 때까지 적가하였다. 이어서, 교반 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 수성 NaOH (H₂O 중 5M, 5.3 mL, 26.6 mmol)에 이어서 H₂O₂ (H₂O 중 30 wt%, 6.0 mL, 58.5 mmol)를 적가하였다. 이어서, 반응물을 50℃로 가온하였다. 30 분 후, 혼합물을 에틸 에테르로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→75% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (2.08 g, 41%)을 수득하였다.

4-메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르: 4-히드록시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르 (861 mg, 3.32 mmol)를 DCM (6.6 mL) 중에 용해시킨 다음, 2,6-디-tert-부틸-4-메틸피리딘 (1.023 g, 4.98 mmol) 및 AgOTf (938 mg, 3.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 요오도메탄 (0.25 mL, 3.98 mmol)을 첨가하였다. 4 분 후, 반응 혼합물을 DCM 으로 희석하고, 이것을 엘라이트로 여과하였다. 여과물을 잔류물로 농축시키고, 이를 디에틸 에테르 중에 용해시켰다. 유기 용액을 10% HCl 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조

잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20%→80% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (479 mg, 53%)을 수득하였다.

[5043] 4-메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르: 4-메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르 (461 mg, 1.68 mmol)를 MeOH (17 mL) 중에 용해시키고, LiOH (H₂O 중 1 M, 8.5 mL, 8.5 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, MeOH를 감압 하에 제거하였다. 수용액을 분리 깔때기에 붓고, 1M HCl (9 mL, 9 mmol)로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeCN (17 mL) 중에 용해시키고, 2,4'-디브로모아세트페논 (514 mg, 1.85 mmol) 및 트리ethyl아민 (0.258 mL, 1.85 mmol)으로 처리하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하고, 고체를 EtOAc에 현탁시켰다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (15%→35% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (746 mg, 97%)을 수득하였다.

[5044] 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-메톡시메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 4-메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (746 mg, 1.63 mmol)를 PhMe (16 mL) 중에 용해시키고, NH₄OAc (2.52 g, 32.7 mmol)로 처리하였다. 교반 혼합물을 19 시간 동안 환류한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (35%→65% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (334 mg, 47%)을 수득하였다.

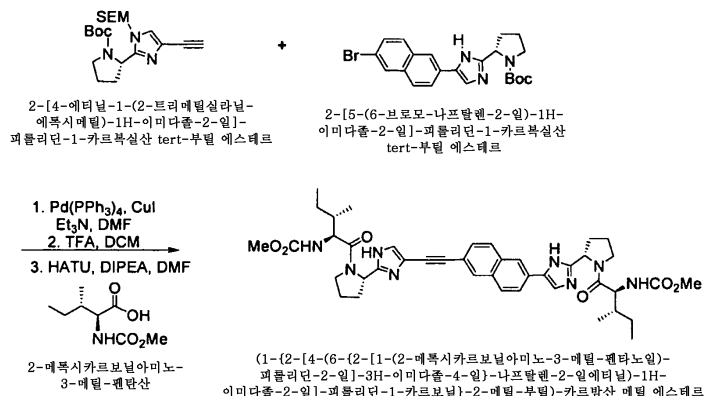
[5045] (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-메톡시메틸-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-메톡시메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (334 mg, 0.765 mmol)를 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, HCl (디옥산 중 4.0M, 0.960 mL, 3.83 mmol)로 처리하였다. 2.5 시간 후, 용액을 농축시키고, 잔류물을 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (146 mg, 0.832 mmol) 및 HATU (316 mg, 0.832 mmol)로 처리하였다. 고체를 DMF (4 mL)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 트리ethyl아민 (0.67 mL, 3.83 mmol)을 적가 방식으로 첨가하였다. 30 분 후, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 추가로 1 시간 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 이어서, 이것을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (80%→100% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (369 mg, 98%)을 수득하였다.

[5046] [1-(4-메톡시메틸-2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-메톡시메틸-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (348 mg, 0.705 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (269 mg, 1.06 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (52 mg, 0.0705 mmol) 및 KOAc (208 g, 2.12 mmol)를 디옥산 중에서 합하고, N₂로 버블링하면서 12 분 동안 탈기하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90℃에서 18 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (80%→100% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (297 mg, 78%)을 수득하였다.

[5047] [1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-4-메톡시메틸-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: [1-(4-메톡시메틸-2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (132 mg, 0.244 mmol), (1-{6-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (154 mg, 0.293 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.0244 mmol) 및 K₂CO₃ (H₂O 중 2M, 0.488 mL, 0.976 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (5 mL) 중에서 합하였다. 혼합물을 12 분 동안 N₂를 버블링하여 탈기한 다음, 85℃로 4 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (118 mg, 56%)을 수득하였다.

[5048] MS (ESI) m/z 859 [M + H]⁺.

[5049] 실시예 HA

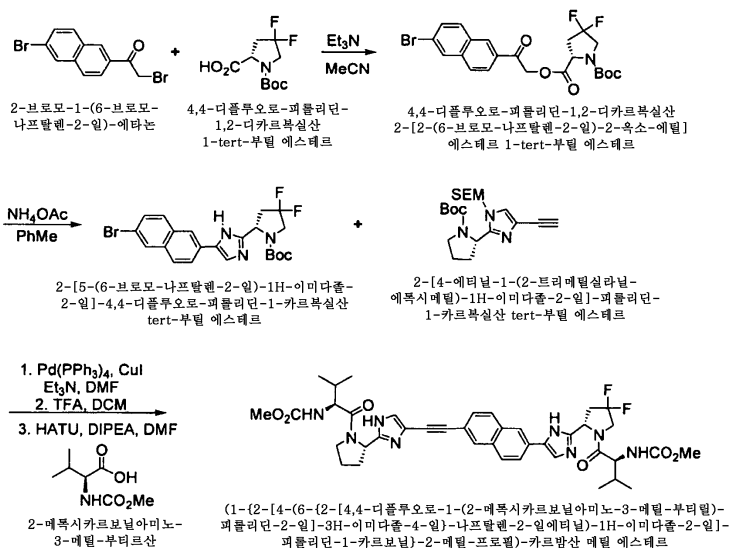


[5050]

[5051] (1-{2-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜타노일)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일에틸닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-부틸)-카르바산 메틸 에스테르: 2-[4-에틸닐-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (192 mg, 0.490 mmol), 2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (260 mg, 0.588 mmol), Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0.0490 mmol), CuI (19 mg, 0.0980 mmol) 및 Et₃N (0.683 mL, 4.90 mmol)을 DMF (5 mL) 중에서 합하였다. 교반 반응 혼합물을 10 분 동안 탈기한 다음, 80℃로 3 시간 동안 가열한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, H₂O 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (45%→75% EtOAc/헥산)로 정제하여 나프틸 알킨 화합물 (147 mg, 40%)을 수득하였다. 이 생성물을 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, TFA (5 mL)로 처리하였다. 20 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 유리-염기화시킨 후, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜탄산 (52 mg, 0.276 mmol), HATU (84 mg, 0.222 mmol) 및 DMF (2 mL)로 처리하였다. 교반 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DIPEA (0.160 mL, 0.923 mmol)를 적가하였다. 반응물을 밤새 천천히 실온으로 되도록 하였다. 30 시간 후, 6 방울의 5M NaOH를 첨가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 1M LiOH 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (33 mg, 22%)을 수득하였다.

[5052] MS (ESI) m/z 765 [M + H]⁺.

[5053] 실시예 HB



[5054]

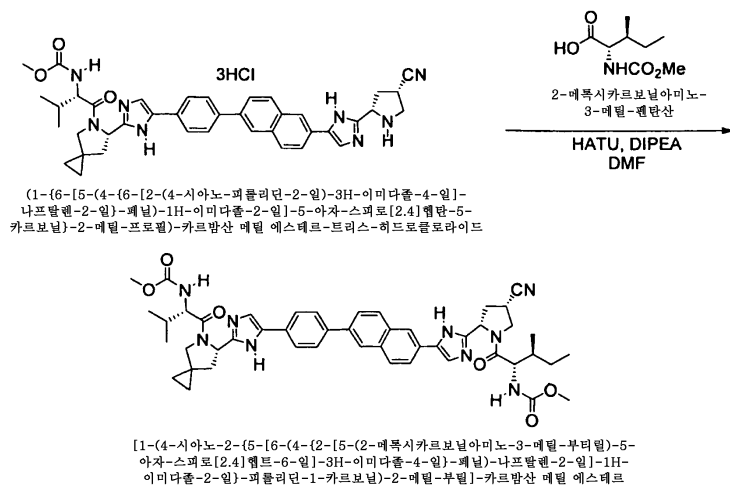
[5055] 4,4-디플루오로-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르: 2-브로모-1-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-에타논 (1 g, 3.07 mmol) 및 4,4-디플루오로-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (849 mg, 3.38 mmol)를 MeCN (15 mL)에 현탁시키고, Et₃N (0.45 mL, 3.22 mmol)으로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0%→20% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (1.27 g, 83%)을 수득하였다.

[5056] 2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-4,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 4,4-디플루오로-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-*tert*-부틸 에스테르 (1.2 g, 2.41 mmol)를 NH₄OAc (3.72 g, 96.4 mmol) 및 PhMe (48 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 18 시간 동안 환류하였다. 이 기간 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 여과하고 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20%→60% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (803 mg, 70%)을 수득하였다.

[5057] (1-{2-[4-(6-{2-[4,4-디플루오로-1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)에틸]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-[4-에틸닐-1-(2-트리메틸실릴라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (199 mg, 0.508 mmol), 2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-4,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (364 mg, 0.762 mmol), Pd(PPh₃)₄ (118 mg, 0.102 mmol), CuI (19 mg, 0.102 mmol) 및 트리에틸아민 (0.71 mL, 5.08 mmol)을 DMF (5 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 N₂를 버블링하여 탈기한 다음, 80℃로 4 시간 동안 가열하였다. 이 기간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (50%→100% EtOAc/헥산)로 정제하여 나프틸 알킨 (284 mg, 71%)을 수득하였다. 이 물질의 분획 (123 mg, 0.156 mg)을 EtOH (4 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl로 처리하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 18 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (60 mg, 0.343 mmol) 및 HATU (130 mg, 0.343 mmol)로 처리하고, DMF (3 mL)에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. DIPEA (0.272 mL, 1.56 mmol)를 적가하였다. 4 시간 동안 교반한 후, NaOH (H₂O 중 5M, 0.300 mL, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 3 시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 1M LiOH (2x)에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 조 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (53 mg, 44%)을 수득하였다.

[5058] MS (ESI) *m/z* 773 [M + H]⁺.

[5059] 실시예 HC



[5060]

[5061]

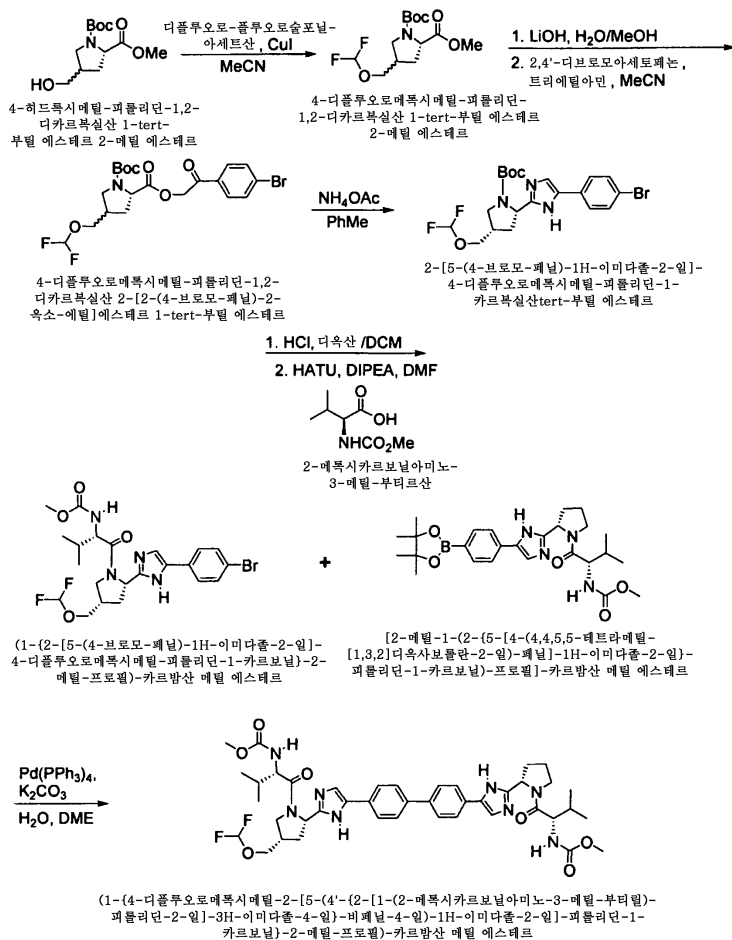
[1-(4-시아노-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-부틸)-카르바산 메틸 에스테르: (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-시아노-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르-트리스-히드로클로라이드 (148 mg, 0.187 mmol), 2-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜탄산 (42 mg, 0.224 mmol) 및 HATU (78 mg, 0.206 mmol)를 DMF (2 mL) 중에서 합하고, 0℃로 냉각시켰다. DIPEA (0.163 mL, 0.935 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하였다. 12 시간 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 50%)을 수득하였다.

[5062]

MS (ESI) *m/z* 854 [M + H]⁺.

[5063]

실시에 HD



[5064]

[5065]

4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르: 4-히드록시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르 (584 mg, 2.25 mmol) 및 CuI (86 mg, 0.45 mmol)를 MeCN (10 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 45℃로 가열하고, 디플루오로-플루오로술포닐-아세트산 (0.465 mL, 4.5 mmol)을 30 분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 교반을 추가로 3 시간 동안 계속한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 녹이고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (19%→40% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (394 mg, 57%)을 수득하였다.

[5066]

4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르: 4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르 (398 mg, 1.29 mmol)를 MeOH (8 mL) 중에 용해시키고, LiOH (H₂O 중 1 M, 2 mL, 2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5 시

간 동안 교반한 후, MeOH를 감압 하에 제거하였다. 수용액을 분리 깔때기에 붓고, 1M HCl (2 mL, 2 mmol)로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeCN (4 mL) 중에 용해시키고, 2,4'-디브로모아세트페논 (200 mg, 0.719 mmol) 및 트리에틸아민 (0.100 mL, 0.719 mmol)으로 처리하였다. 15 시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하였다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10%→35% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (303 mg, 94%)을 수득하였다.

[5067] 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (303 mg, 0.615 mmol)를 PhMe (12 mL) 중에 용해시키고, NH₄OAc (948 mg, 12.3 mmol)로 처리하였다. 교반 혼합물을 23 시간 동안 환류한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→50% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (130 mg, 45%)을 수득하였다.

[5068] (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, HCl (디옥산 중 4.0M, 1 mL, 4 mmol)로 처리하였다. 2.5 시간 후, 용액을 농축시키고, 잔류물을 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (55 mg, 0.315 mmol) 및 HATU (120 mg, 0.315 mmol)로 처리하였다. 고체를 DMF (3 mL)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 트리에틸아민 (0.25 mL, 1.43 mmol)을 적가 방식으로 첨가하였다. 30 분 후, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 추가로 1 시간 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 이어서, 이것을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (60%→100% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (92 mg, 61%)을 수득하였다.

[5069] (1-{4-디플루오로메톡시메틸-2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-디플루오로메톡시메틸-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (42 mg, 0.174 mmol), [2-메틸-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (95 mg, 0.191 mmol), Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.0174 mmol) 및 K₂CO₃ (H₂O 중 2M, 0.191 mL, 0.383 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (2 mL) 중에 서 합하였다. 혼합물을 12 분 동안 N₂를 버블링하여 탈기한 다음, 85℃로 4 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 30%)을 수득하였다.

[5070] MS (ESI) *m/z* 819 [M + H]⁺.

[S073] 3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-카르복실산 메톡시-메틸-아미드: 3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-카르복실산 (2 g, 10.86 mmol), MeNHOMe-HCl (1.06 g, 10.86 mmol), HOBT (1.47 g, 10.86 mmol) 및 DIPEA (5.9 mL, 33.67 mmol)를 DMF (40 mL) 중에서 합하였다. 교반 혼합물에 EDCI (2.72 g, 14.12 mmol)를 첨가하였다. 5 시간 후, EtOAc (100 mL)을 첨가하고, 유기물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20%→45% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (1.98 g, 80%)을 수득하였다.

[S074] 1-(3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-에타논: 3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-카르복실산 메톡시-메틸-아미드 (1.955 g, 8.60 mmol)를 THF 중에 용해시켰다. 교반 용액을 0°C로 냉각시킨 후, 메틸마그네슘 브로마이드 (PhMe 중 1.4 M, 8.6 mL, 12.04 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 밤새 점차적으로 가온하고, 이어서 10% HCl의 첨가에 의해 이를 켄칭하였다. 수성 상을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (1.98 g, 80%)을 수득하였다.

[S075] 2-브로모-1-(3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-에타논:
1-(3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-에타논 (453 mg, 2.48 mmol)을 THF (12 mL) 중에 용해시키고, 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드 (932 mg, 2.48 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 현탁액을 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 디에틸 에테르로 희석한 다음, 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 이어서 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[5076] 피콜리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-[2-(3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르: 조 2-브로모-1-(3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-에타논 (2.48 mmol, 출발 물질로부터의 완전한 전환을 가정함)을 Boc-프롤린 및 MeCN (25 mL)으로 처리하였다. 트리에틸아민을 첨가하고, 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (14%→35% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (595 mg, 61%)을 수득하였다.

[5077] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(5-브로모-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르: 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-[2-(3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 (595 mg, 1.5 mmol)를 DMF (7.5 mL) 중에 용해시키고, *N*-브로모숙신이

미드 (295 mg, 1.65 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 일 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20%→50% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (469 mg, 66%)을 수득하였다.

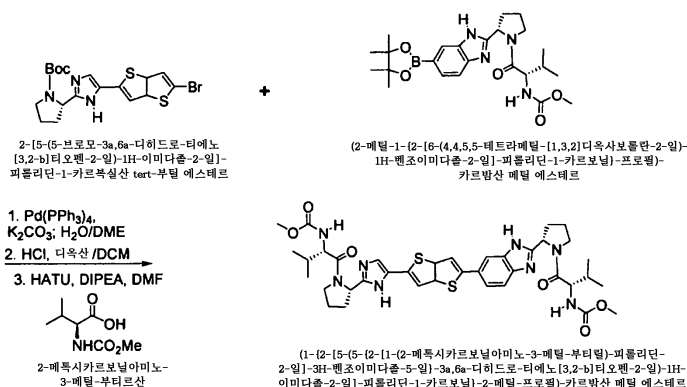
[5078] 2-[5-(5-브로모-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[2-(5-브로모-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (480 mg, 1.01 mmol)를 PhMe (10 mL) 및 아세트산암모늄 (1.56 g, 20.24 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 16 시간 동안 환류한 다음, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 이것을 MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 이것을 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→60% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (378 mg, 82%)을 수득하였다.

[5079] 2-{5-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 2-[5-(5-브로모-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (273 mg, 0.598 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (0.228 mg, 0.897 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (44 mg, 0.0598 mmol) 및 KOAc (176 mg, 1.79 mmol)을 디옥산 중에서 합하고, N₂로 버블링하면서 12 분 동안 탈기하였다. 이어서, 반응 혼합물을 85℃에서 2.5 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25%→60% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (0.159 g, 53%)을 수득하였다. 생성물은 동몰량의 부산물 (프로테오탈브롬화 출발 물질로 여겨짐)로 오염되어 있었다.

[5080] [1-(2-{5-[5-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바미네 메틸 에스테르: 2-{5-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (159 mg, 0.317 mmol), 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (124 mg, 0.317 mmol), Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 0.0317 mmol) 및 K₂CO₃ (H₂O 중 2 M, 0.32 mL, 0.64 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (3 mL) 중에서 합하고, 10 분 동안 N₂를 버블링하여 탈기하였다. 교반 반응 혼합물을 85℃로 3.5 시간 동안 가온한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc에 이어서 5% MeOH/DCM)로 정제하여 스즈끼-커플링된 생성물 (89 mg, 41%)을 수득하였다. 이 물질을 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, HCl (디옥산 중 4 M, 1 mL, 4 mmol)로 처리하였다. 73 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 고체를 여과하고, EtOAc로 헹구었다. 고체를 건조시킨 다음, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (37 mg, 0.212 mmol), HATU (81 mg, 0.212 mmol) 및 DMF (2 mL)와 합하였다. 교반 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DIPEA (0.17 mL, 0.96 mmol)를 적가하였다. 15 분 후, 이것을 실온으로 가온하였다. 17 시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 22%)을 수득하였다.

[5081] MS (ESI) *m/z* 801 [M + H]⁺.

[5082] 실시예 HF



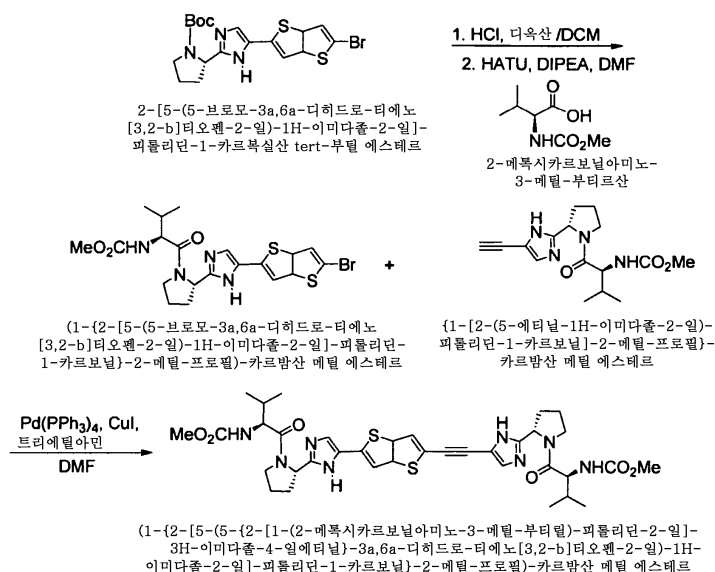
[5083]

[5084]

(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-3a,6a-디
히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에
스테르: 2-[5-(5-브로모-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산
tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.219 mmol), (2-메틸-1-{2-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일]-
1H-벤조이미다졸-5-일]-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필-
카르바산 메틸 에스테르 (117 mg, 0.283 mmol), Pd(PPh₃)₄ (51 mg, 0.0438 mmol) 및 K₂CO₃ (H₂O 중 2 M, 0.33 mL, 0.66 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (4 mL) 중에
서 합하고, 10 분 동안 N₂를 버블링하여 탈기하였다. 교반 반응 혼합물을 85℃로 3.5 시간 동안 가온한 다음,
실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서
건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여 스즈끼-커플
링된 생성물 (71 mg, 49%)을 수득하였다. 이 물질을 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, HCl (다옥산 중 4 M, 1 mL,
4 mmol)로 처리하였다. 97 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 고체를 건조시킨 다음, 2-메톡시카
르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (39 mg, 0.225 mmol), HATU (86 mg, 0.225 mmol) 및 DMF (4 mL)와 합하였다.
교반 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DIPEA (0.18 mL, 1.07 mmol)를 적가하였다. 30 분 후, 이것을 실온으로
가온하였다. 12 분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한
다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (32 mg,
39%)을 수득하였다.

[5085] MS (ESI) *m/z* 775 [M + H]⁺.

[5086] 실시예 HG



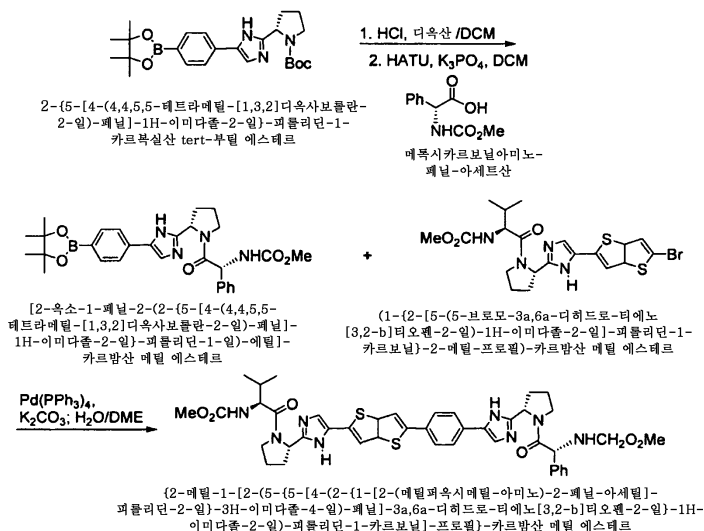
[5087]

[5088] (1-{2-[5-(5-브로모-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 2-[5-(5-브로모-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (250 mg, 0.548 mmol)를 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, HCl (디옥산 중 4 M, 1 mL, 4 mmol)로 처리하였다. 1.5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 고체를 건조시킨 다음, 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (106 mg, 0.603 mmol), HATU (229 mg, 0.603 mmol) 및 DMF (6 mL)와 합하였다. 교반 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DIPEA (0.48 mL, 2.74 mmol)를 적가하였다. 50 분 후, 이것을 실온으로 가온하였다. 12 분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (252 mg, 90%)을 수득하였다.

[5089] (1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일에티닐}-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: (1-{2-[5-(5-브로모-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (140 mg, 0.440 mmol), {1-[2-(5-에티닐-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (130 mg, 0.254 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0.0254 mmol), CuI (10 mg, 0.0508 mmol) 및 트리에틸아민 (0.354 mmol, 2.54 mmol)을 DMF (2.5 mL) 중에서 합하고, N₂로 17 분 동안 탈기하였다. 반응물을 85℃로 4 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ (2x) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 HPLC 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 18%)을 수득하였다.

[5090] MS (ESI) *m/z* 749 [M + H]⁺.

[5091] 실시예 HH



[5092]

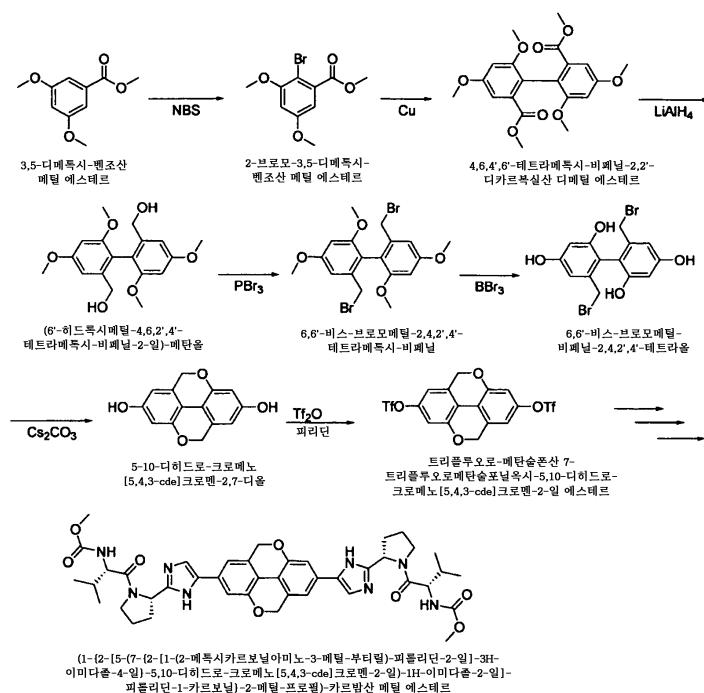
[5093] [2-옥소-1-페닐-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-에틸)-카르바산 메틸 에스테르: 2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (530 mg, 1.21 mmol)를 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, HCl (디옥산 중 4M, 1 mL, 4 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반한 다음, 고체를 여과하고, DCM으로 행구었다. 완전히 건조시킨 후 (461 mg, 92%), 이 고체의 일부 (200 mg, 0.485 mmol)를 메톡시카르보닐아미노-페닐-아세트산 (122 mg, 0.582 mmol) 및 HATU (221 mg, 0.582 mmol)와 합하고, DCM (5 mL)에 현탁시키고, K₃PO₄ (309 mg, 1.455 mmol)를 첨가하였다. 24 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1M LiOH 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (75%→100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (204 mg, 79%)을 수득하였다.

[5094] {2-메틸-1-[2-(5-{5-[4-(2-{1-[2-(메틸퍼옥시메틸-아미노)-2-페닐-아세틸]-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-

-페닐]-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: [2-옥소-1-페닐-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-일)-에틸]-카르바산 메틸 에스테르 (204 mg, 0.385 mmol), (1-{2-[5-(5-브로모-3a,6a-디히드로-티에노[3,2-b]티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (137 mg, 0.268 mmol), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.0268 mmol) 및 K₂CO₃ (H₂O 중 2M, 0.4 mL, 0.8 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (2.7 mL) 중에서 합하였다. N₂로 버블링하면서 탈기한 지 10 분 후, 반응 혼합물을 85°C로 19 시간 동안 가열하였다. 이 기간 후, 이것을 냉각시키고, MeOH로 희석하였다. 현탁액을 티올 SPE 카트리지로 여과하여 팔라듐을 제거한 다음, 농축시켰다. 조 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (103 mg, 46%)을 수득하였다.

MS (ESI) m/z 835 $[M + H]^+$.

실시예 HI



2-브로모-3,5-디메톡시-벤조산 메틸 에스테르: 3,5-디메톡시-벤조산 메틸 에스테르 (4.0 g)를 MeCN (28 mL) 중
에 용해시키고, NBS (4.4 g)를 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 포화 Na₂SO₃ (15 mL)을
첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 증발시키고, 에테르 (1x, 500 mL)로 추출하였다. 용매를 제거한 후, 조 물질을
용리액으로서 10→40% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함
유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 2-브로모-3,5-디메톡시-벤조산 메틸 에스테르 (5.2 g, 93%)
를 투명한 오일로서 수득하였다.

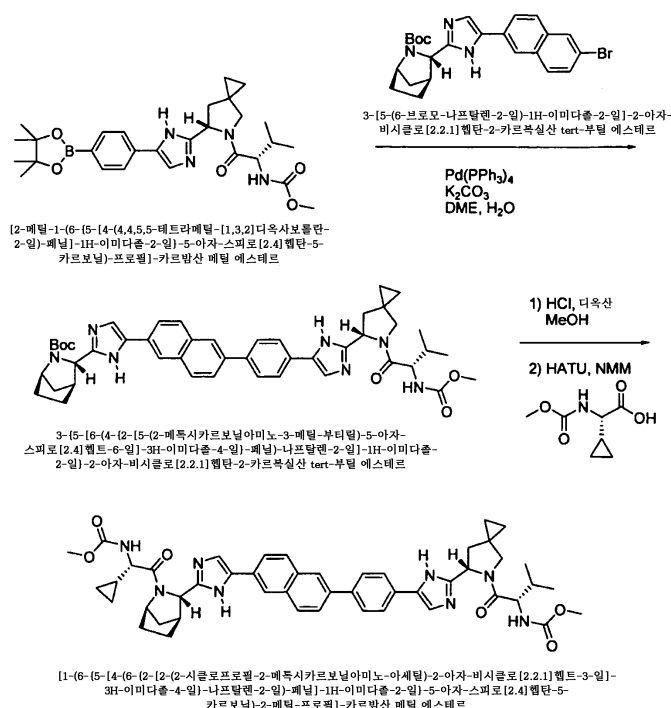
4,6,4',6'-테트라메톡시-비페닐-2,2'-디카르복실산 디메틸 에스테르: 2-브로모-3,5-디메톡시-벤조산 메틸 에스테르 (5.2 g)를 DMF (16 mL) 중에 용해시키고, Cu 분말 (2.4 g)을 첨가하였다. 150℃에서 3 일 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 조 물질을 용리액으로서 30→60% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 4,6,4',6'-테트라메톡시-비페닐-2,2'-디카르복실산 디메틸 에스테르 (2.5 g, 68%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

(6'-히드록시메틸-4,6,2',4'-테트라메톡시-비페닐-2-일)-메탄올: 4,6,4',6'-테트라메톡시-비페닐-2,2'-디카르복실산 디메틸 에스테르 (2.5 g)를 THF (96 mL) 중에 용해시키고, THF 중 및 1M LiAlH₄ (9.6 mL)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 물로 쉐킷하고, 2N HCl (24 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 증발시키고, DCM (300 mL) 및 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, DCM으로 결정화하여 (6'-히드록시메틸-4,6,2',4'-테트라메톡시-비페닐-2-일)-메탄올 (1.7 g, 77%)을 연청색 백색 삼상정계 결

정으로서 수득하였다.

- [5101] 6,6'-비스-브로모메틸-2,4,2',4'-테트라메톡시-비페닐: (6'-히드록시메틸-4,6,2',4'-테트라메톡시-비페닐-2-일)-메탄올 (779 mg)을 DCM (5.8 mL) 중에 용해시키고, PBr_3 (527 μ l)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 0℃에서 30 분 동안, 그리고 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, H_2O (40 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 에테르 (1x, 50 mL)로 추출하였다. 용매를 제거한 후, 조 물질을 용리액으로서 10→40% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 6,6'-비스-브로모메틸-2,4,2',4'-테트라메톡시-비페닐 (700 mg, 65%)을 농후한 오일로서 수득하였다.
- [5102] 6,6'-비스-브로모메틸-비페닐-2,4,2',4'-테트라올: 6,6'-비스-브로모메틸-2,4,2',4'-테트라메톡시-비페닐 (685 mg)을 DCM (3.0 mL) 중에 용해시키고, DCM 중 및 1M BBr_3 (16.4 mL)을 천천히 첨가하였다. 2 일 동안 교반한 후, 혼합물을 얼음에 붓고, 농축시켰다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제없이 사용하였다.
- [5103] 5-10-디히드로-크로메노[5,4,3-cde]크로멘-2,7-디올: 조 6,6'-비스-브로모메틸-비페닐-2,4,2',4'-테트라올을 DMF (30 mL) 중에 용해시키고, Cs_2CO_3 (1.9 g)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을, 1N HCl (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL) 사이에 분배하고, 에틸 아세테이트 (3X, 100 mL)로 추출하였다. 용매를 제거한 후, 조 물질을 용리액으로서 10→15% 메탄올 및 DCM을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 5-10-디히드로-크로메노[5,4,3-cde]크로멘-2,7-디올 (301 mg, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [5104] 트리플루오로-메탄술폰산 7-트리플루오로메탄술폰닐옥시-5,10-디히드로-크로메노[5,4,3-cde]크로멘-2-일 에스테르: 5-10-디히드로-크로메노[5,4,3-cde]크로멘-2,7-디올 (290 mg)을 DCM (12 mL) 중에 용해시키고, Tf_2O (1.2 mL) 및 피리딘 (969 μ l)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 2N HCl (50 mL) 및 DCM (50 mL) 사이에 분배하고, 2N HCl (2 x 50 mL) 및 포화 중탄산나트륨 (1 x 50 mL)으로 세척하였다. 용매를 제거한 후, 생성된 오일을 용리액으로서 0→30% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 트리플루오로-메탄술폰산 7-트리플루오로메탄술폰닐옥시-5,10-디히드로-크로메노[5,4,3-cde]크로멘-2-일 에스테르 (472 mg, 78%)를 회백색 고체로서 수득하였다.
- [5105] (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-5,10-디히드로-크로메노[5,4,3-cde]크로멘-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 (1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-6-H-디벤조[c,h]크로멘-8-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 방법에 따라 트리플루오로-메탄술폰산 2-트리플루오로메탄술폰닐옥시-6-H-디벤조[c,h]크로멘-8-일 에스테르 대신에 트리플루오로-메탄술폰산 7-트리플루오로메탄 술폰닐옥시-5,10-디히드로-크로메노[5,4,3-cde]크로멘-2-일 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[5106] 실시예 HJ



[5107]

[5108]

3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME (20 mL) 중 [2-메틸-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일]-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.95 g, 1.82 mmol) 및 3-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.96 g, 1.82 mmol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃ (수성, 2M, 3.6 mL, 7.2 mmol, 4 당량) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.11 g, 0.09 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 슬러리를 아르곤으로 5 분 동안 탈기하고, 80℃로 12 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 역추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 오일을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 50→100% EtOAc)로 정제하여 3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.53 g, 37%)를 황색 분말로서 수득하였다.

[5109]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₃N₇O₅: 783.4 (M⁺); 실측치 784.3 (M+H⁺).

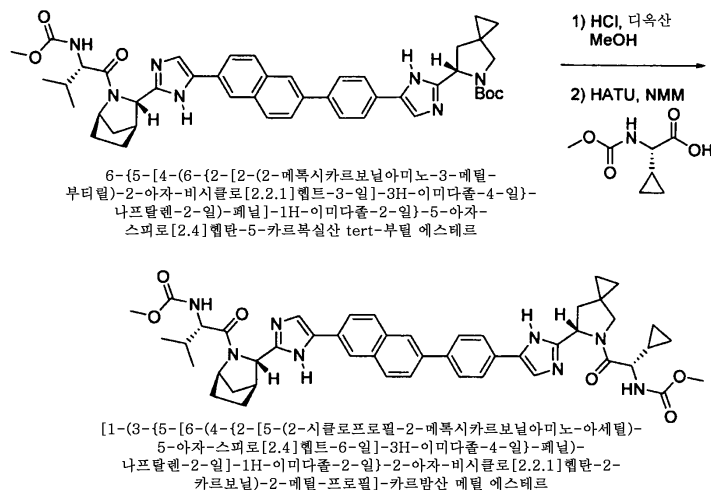
[5110]

1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세트)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: MeOH (0.1 mL) 중 3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.05 g, 0.06 mmol)의 슬러리에 디옥산 중 HCl (4 M, 0.6 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축 건조시켰다. 이어서, 시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세트산 (0.02 g, 0.09 mmol, 1.5 당량) 및 CH₂Cl₂ (0.6 mL)를 첨가하고, 이어서 HATU (0.03 g, 0.08 mmol, 1.25 당량) 및 NMM (0.05 mL, 0.45 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (제미니, H₂O (0.1% 포름산) 중 15→40% MeCN)로 정제하고 동결건조시켜 1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세트)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.03 g, 49%)를 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₄N₈O₆: 838.4

(M⁺); 실측치 839.9 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (회전이성질체의 혼합물) 8.22 (s, 2H), 7.81-7.96 (m, 10H), 7.63 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.18 (t, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.96 (t, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.51 (s, 6H), 3.12 (t, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.93-2.29 (m, 6H), 1.58-1.77 (m, 5H), 0.85 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 0.58 (m, 4H), 0.34 (m, 1H), 0.26 (m, 1H), 0.03 (m, 1H), -0.12 (m, 1H).

실시예 HK



[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르에 대한 절차에 따라 6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.05 g, 0.06 mmol)를 사용하여 제조하여 [1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.02 g, 46%)를 백색 분말로써 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₄N₈O₆: 838.4 (M⁺); 실측치 839.9 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (회전이성질체의 혼합물) 8.18 (s, 2H), 7.80-7.91 (m, 10H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.51 (s, 6H), 3.28 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 5H), 1.42-1.49 (m, 4H), 0.97 (d, 3H), 0.87 (d, 3H), 0.52-0.68 (m, 4H), 0.33 (m, 1H), 0.23 (m, 1H), 0.03 (m, 1H), -0.12 (m, 1H).



[5118]

[5119]

[5120]

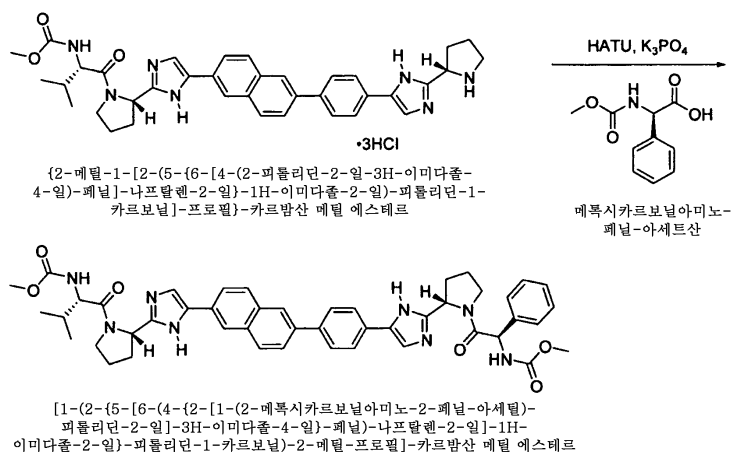
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₇H₄₁N₇O₃: 631.3 (M⁺); 실측치 632.7 (M+H⁺).

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: CH₂Cl₂ (0.6 mL) 중 {2-메틸-1-[2-(5-[6-(4-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (0.045 g, 0.06 mmol) 및 (S)-메톡시카르보닐아미노-페닐-아세트산 (0.02 g, 0.09 mmol, 1.5 당량)의 슬러리에 HATU (0.03 g, 0.08, 1.25 당량) 및 K₃PO₄ (0.05 g, 0.22 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, CH₂Cl₂로 희석하였다. 염을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 오일을 정제용 HPLC (제미니, H₂O (0.1% 포름산) 중 15→40% MeCN)로 정제하고, 동결건조시켜 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.03 g, 65%)를 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치

C₄₇H₅₀N₈O₆: 822.4 (M⁺); 실측치 823.5 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (회전이성질체의 혼합물) 7.64-8.03 (m, 9H), 7.20-7.40 (m, 6H), 7.17 (s, 2H), 6.14 (m, 1H), 5.53 (dd, 2H), 5.25-5.33 (m, 2H), 4.33 (t, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.94-2.23 (m, 6H), 0.87-0.90 (m, 6H).

실시예 HM

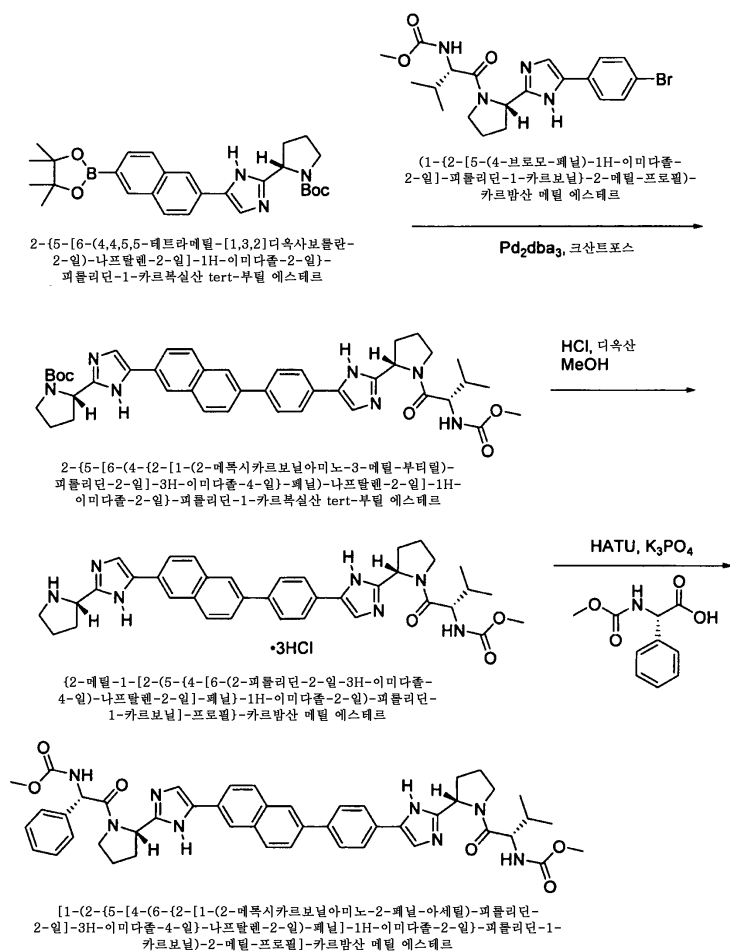


[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2R)-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르에 대한 절차에 따라 (R)-메톡시카르보닐아미노-페닐-아세트산 (0.02 g, 0.09 mmol, 1.5 당량)을 사용하여 제조하여 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2R)-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.03 g, 65%)를 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₀N₈O₆: 822.4 (M⁺);

실측치 823.8 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (회전이성질체의 혼합물) 7.62-8.02 (m, 9H), 7.36-7.43 (m, 6H), 7.22 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.29-5.53 (m, 4H), 4.35 (t, 1H), 3.73-3.87 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 2.82-2.96 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.90-2.11 (m, 4H), 0.87-0.93 (m, 6H).

[5128] 실시예 HN



[5129]

[5130]

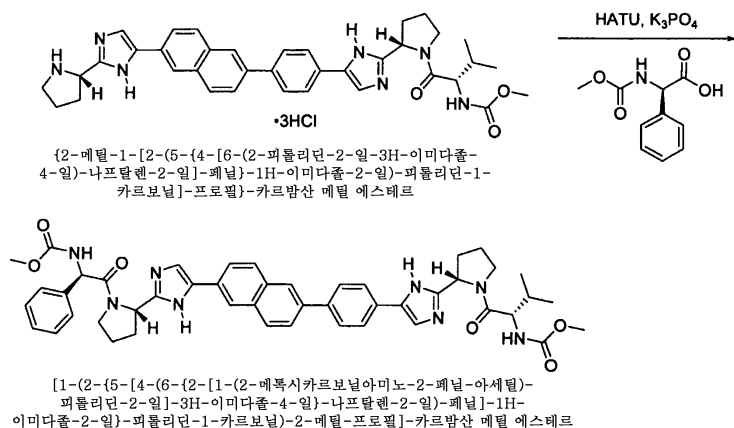
[1-(2-(5-[4-(6-(2-[1-(2S)-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(2-(5-[6-(4-(2-[1-(2S)-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르에 대한 절차에 따라 (1-(2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (1.0 g, 2.2 mmol) 및 2-(5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.6 g, 3.4 mmol, 1.5 당량)를 사용하여 제조하여 [1-(2-(5-[4-(6-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.03 g, 54%)를 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치

$\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_6$: 822.4 (M^+); 실측치 823.9 ($\text{M}+\text{H}^+$). ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl_3) δ : (회전이성질체의 혼합물) 7.52-7.93 (m, 9H), 7.27-7.42 (m, 6H), 7.16 (s, 2H), 6.08 (m, 1H), 5.48-5.56 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.04-2.23 (m, 6H), 0.86-0.97 (m, 6H).

[5131]

[5132] 실시예 HO



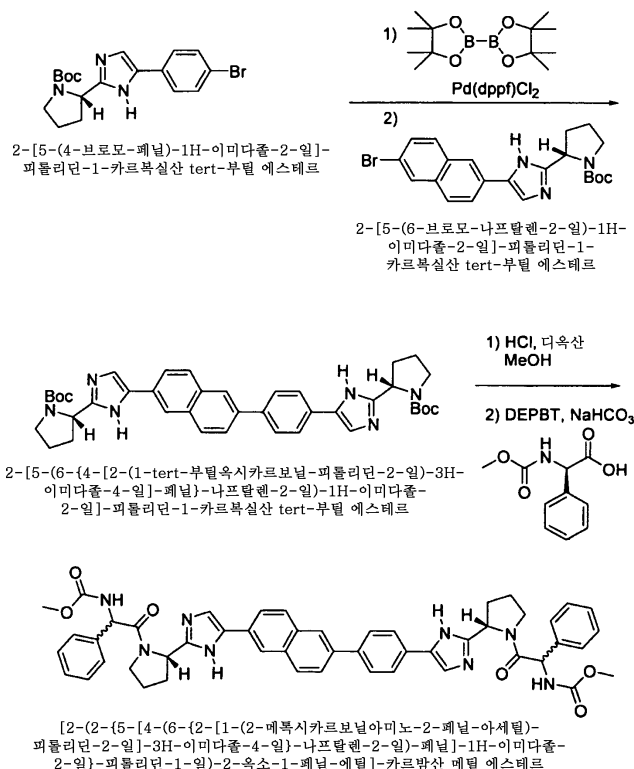
[5133]

[5134] [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2R)-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일]-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2S)-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일]-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르에 대한 절차에 따라 (R)-메톡시카르보닐아미노-페닐-아세트산 (0.02 g, 0.09 mmol, 1.5 당량)을 사용하여 제조하여 [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일]-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.03 g, 58%)를 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₀N₈O₆: 822.4 (M⁺); 실측치 823.8 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (회전이성질체의 혼합물) 7.62-7.87 (m, 9H), 7.29-7.43 (m, 6H), 7.18 (s, 2H), 6.09 (m, 1H), 5.46 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.92-2.23 (m, 6H), 0.86-0.97 (m, 6H).

[5135]

[5136] 실시예 HP



[5137]

[5138] 2-[5-(6-{4-[2-(1-tert-부틸옥시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 다옥산 (5 mL) 중 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.39 g, 1.0 mmol) 및 비스(피나콜레이트)디보란 (0.31 g, 1.2 mmol, 1.2 당량)의 용액에 KOAc (0.30 g, 3.0 mmol, 3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 (0.04 g, 0.05 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 슬러리를 아르곤으로 5 분 동안 탈기하고, 85°C로 2.5 시간 동안 가열하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 2-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.45 g, 1.0 mmol, 1 당량) 및 K_3PO_4 (수정, 2M, 1.75 mL, 3.5 mmol, 3.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C로 6 시간 동안 가열하였다. 슬러리를 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 (2% MeOH) 중 50→100% EtOAc) 및 정제용 HPLC (제미니, H_2O (0.1% 포름산) 중 15→40% MeCN)로 정제하여 2-[5-(6-{4-[2-(1-tert-부틸옥시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.07 g, 10%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[5139] LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4$: 674.4 (M^+); 실측치 675.6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

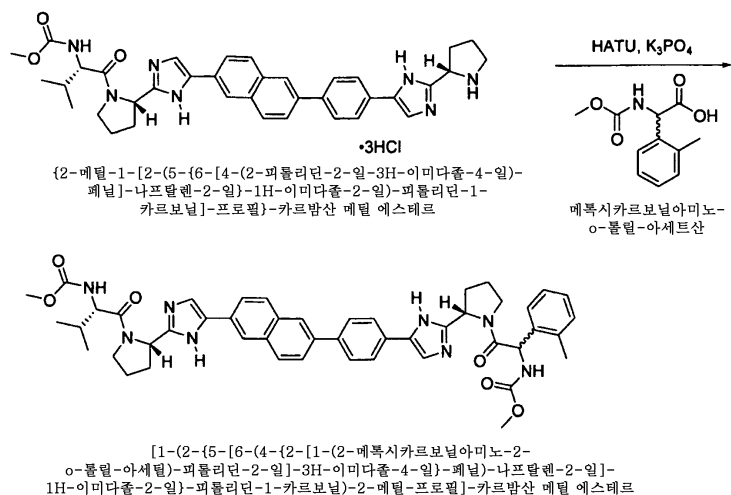
[5140] [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐-에틸]-카르바산 메틸 에스테르: MeOH (0.1 mL) 중 2-[5-(6-{4-[2-(1-tert-부틸옥시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.07 g, 0.09 mmol)의 슬러리에 다옥산 중 HCl (4 M, 1.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, NaOH (2 N)로 염기성화시켰다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이어서, (R)-메톡시카르보닐아미노-페닐-아세트산 (0.08 g, 0.4 mmol, 4.4 당량) 및 DMF (1.0 mL)를 첨가하고, 이어서 DEPBT (0.12 g, 0.4, 4 당량) 및 NaHCO_3 (0.04 g, 0.43 mmol, 4 당량)를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 7 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC (제미니, H_2O (0.1% 포름산) 중 15→40% MeCN)로 정제하고 동결 건조시켜 [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐-에틸]-카르바산 메틸 에스테르 (0.04 g,

49%)를 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS-

ESI⁺: 계산치 C₅₀H₄₈N₈O₆: 856.4 (M⁺); 실측치 858.1 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃)
 δ: (회전이성질체의 혼합물) 10.32-10.45 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72-7.98 (m, 8H),
 7.19-7.50 (m, 12H), 6.07 (m, 2H), 5.28-5.55 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H),
 3.22 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (m, 2H).

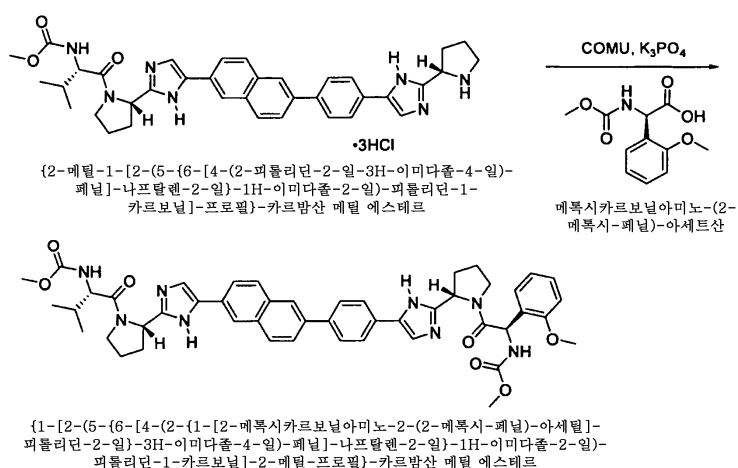
실시예 HQ



[1-(2-(5-[6-(4-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-o-톨릴-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(2-(5-[6-(4-(2-[1-(2S)-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르에 대한 절차에 따라 메톡시카르보닐아미노-o-톨릴-아세트산 (0.03 g, 0.12 mmol, 1.75 당량)을 사용하여 제조하여 [1-(2-(5-[6-(4-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-o-톨릴-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.03 g, 50%)를 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₂N₈O₆: 836.4 (M⁺); 실측치 837.4 (M+H⁺). ¹H-NMR:
 400 MHz, (CDCl₃) δ: (회전이성질체의 혼합물) 7.61-8.00 (m, 16H), 7.18-7.41 (m, 12H), 7.10
 (s, 2H), 5.28-5.63 (m, 10H), 4.36 (t, 2H), 3.72-3.86 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 3.66 (s, 6H), 2.79-
 3.07 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 1.86-2.28 (m, 8H), 0.88-0.94 (m, 12H).

실시예 HR



[5148] {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-메톡시카르보닐아미노-2-(2-메톡시-페닐)-아세트]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: CH₂Cl₂ (0.5 mL) 중 {2-메틸-1-[2-(5-{6-[4-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (0.04 g, 0.05 mmol) 및 (S)-메톡시카르보닐아미노-(2-메톡시-페닐)-아세트산 (0.02 g, 0.08 mmol, 1.5 당량)의 용액에 K₃PO₄ (0.03 g, 0.15 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 슬러리를 0℃로 냉각시키고, COMU (0.03 g, 0.06 mmol, 1.25 당량)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 슬러리를 CH₂Cl₂로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (제미니, H₂O (0.1% 포름산) 중 15→40% MeCN)로 정제하고, 동결건조시켜 {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-메톡시카르보닐아미노-2-(2-메톡시-페닐)-아세트]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (0.02 g, 50%)를 백색 분말로 수득하였다.

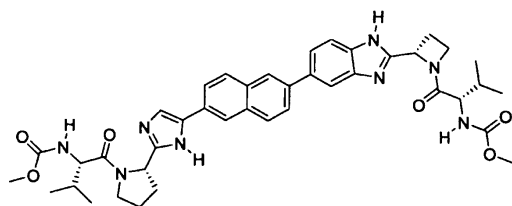
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₂N₈O₇: 852.4 (M⁺); 실측치 853.6

(M+H)⁺. ¹H-NMR: 400 MHz, (아세톤-d₆) δ: (회전이성체의 혼합물) 10.96-11.01 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73-7.89 (m, 7H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.33 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.21-5.26 (m, 3H), 4.29 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78-3.93 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (q, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.90-2.21 (m, 6H), 0.85-0.93 (m, 6H).

[5149]

[5150] 실시예 HS

[5151] (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-아제티딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르



(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-아제티딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르

[5152]

[5153] (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-아제티딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 방법 YYY에 따라 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 대신에 아제티딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

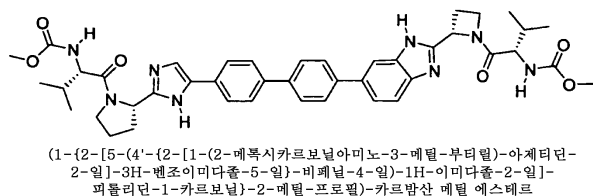
C₄₁H₄₈N₈O₆

계산치 748.4 실측치 [M + 1]⁺ 749.4; rt = 1.59 min. ¹H (DMSO-d₆): δ = 8.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.16 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 0.83 (m, 6H).

[5154]

[5155] 실시예 HT

[5156] (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-아제티딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르



[5157]

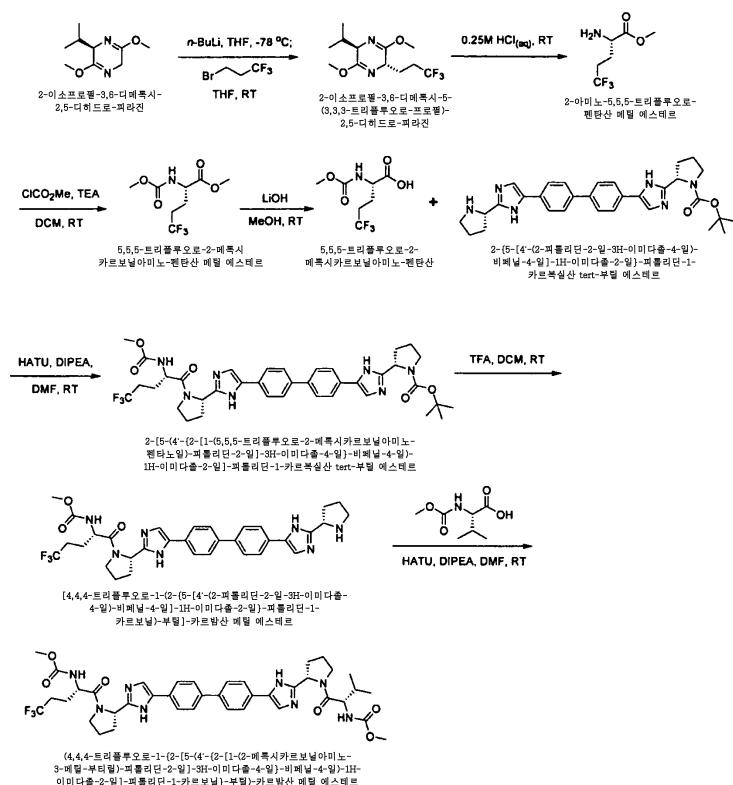
[5158]

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-아제티딘-2-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 방법 YYY에 따라 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 대신에 아제티딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[5159]

[5160]

실시예 HU



[5161]

[5162]

2-이소프로필-3,6-디메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-2,5-디히드로-피라진: -78℃에서 아르곤 하에 THF (13.5 mL) 중 2-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로-피라진 (1 mL, 5.58 mmol)의 교반 용액에 *n*-부틸리튬의 용액 (2.5 M, 2.3 mL, 5.75 mmol)을 첨가하였다. 용액을 -78℃에서 30 분 동안 교반하였다. THF (11.5 mL) 중 1-요오도-3,3,3-트리플루오로프로판 (925 μ L, 5.87 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 5 시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 포화 NH₄Cl 수용액, 물 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-이소프로필-3,6-디메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-2,5-디히드로-피라진 (915 mg, 59%)을 수득하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 4.04-3.99 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

[5163]

[5164]

5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜탄산 메틸 에스테르: 0.25N HCl 중 2-이소프로필-3,6-디메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-2,5-디히드로-피라진 (725 mg, 2.59 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 수용액을 에틸 아세테이트로 1회 세척하였다. 에틸 아세테이트 행군 것을 버리고, 수성 층을 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 pH 약 10으로 염기성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 D-발린 메틸 에스테르로 오염된 조 (2S)-아미노-5,5,5-트리플루오로-펜탄산 메틸 에스테르를 수득하였다. 조 물질을 디클로로메탄 (20 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (1.75 mL, 12.6 mmol) 및 메틸 클로로포르메이트 (480 μL, 6.2 mmol)를 용액에 연속적으로 첨가하였다. 1 시간 후, 반응물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5,5,5-트리플루오로-2-메톡시-카르보닐아미노-펜탄산 메틸 에스테르 (465 mg, 74%)를 수득하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 5.27 (br, 1 H), 4.42 (br, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.29-2.09 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H) ppm.

[5165]

[5166]

2-[5-(4'-(2-[1-(5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜타노일)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 메탄올 (3 mL) 중 5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜탄산 메틸 에스테르 (194 mg, 0.80 mmol)의 용액에 LiOH 수용액 (1M, 2 mL, 2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 45 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 에틸 아세테이트 세척물을 버리고, 수성 층을 진한 HCl로 산성화시켰다. 산성화된 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 깨끗한 5,5,5-트리플루오로-2-메톡시-카르보닐아미노-펜탄산을 수득하였다. 디메틸포름아미드 (2 mL) 중 펜탄산의 용액에 HATU (300 mg, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 디메틸포름아미드 (1.9 mL) 중 2-[5-[4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (412 mg, 0.79 mmol)의 용액을 반응물에 첨가하고, 이어서 바로 디이소프로필에틸아민 (275 μL, 1.58 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 회석하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-[5-(4'-(2-[1-(5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜타노일)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (340 mg, 59%)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₈H₄₄F₃N₇O₅: 735.34; 실측치 [M+1]⁺: 736.05.

[5167]

[5168]

[4,4,4-트리플루오로-1-(2-[5-(4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-부틸]-카르복산 메틸 에스테르: 디클로로메탄 (5 mL) 중 2-[5-(4'-(2-[1-(5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜타노일)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (340 mg, 0.46 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 다음, 완전히 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 3회 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 조 유리 피롤리딘 (270 mg, 92%)을 수득하였으며, 이것은 추가 정제 없이 사용하기에 충분히 깨끗하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₃H₃₆F₃N₇O₃: 635.28; 실측치 [M+1]⁺: 636.17.

[5169]

[5170]

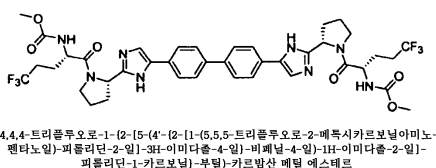
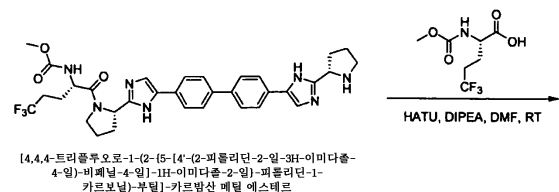
(4,4,4-트리플루오로-1-(2-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-부틸)-카르복산 메틸 에스테르: 디메틸포름아미드 (0.6 mL) 중 조 [4,4,4-트리플루오로-1-(2-[5-(4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-부틸]-카르복산 메틸 에스테르 (125 mg, 0.20 mmol)의 용액에 디메틸포름아미드 (0.6 mL) 중 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (38 mg, 0.22 mmol) 및 HATU (82 mg, 0.22 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 디이소프로필에틸아민 (70 μL, 0.40 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 15→50% ACN/H₂O + 0.1% HCO₂H)로 정제하여 (4,4,4-트리플루오로-1-(2-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다

줄-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-부틸)-카르바산 메틸 에스테르 (73 mg, 47%)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치

C₄₀H₄₇F₃N₈O₆: 792.85; 실측치 [M+1]⁺: 794.33. ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7.82-7.70 (m, 4H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.32-7.31 (m, 2H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.38-1.96 (m, 12H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 6H) ppm.

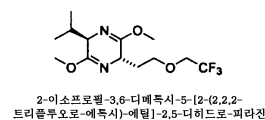
실시예 HV



(4,4,4-트리플루오로-1-(2-[5-(4'-(2-[1-(5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜타노일)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-부틸)-카르바산 메틸 에스테르: 디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 조 [4,4,4-트리플루오로-1-(2-[5-(4'-(2-[1-(5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜타노일)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-부틸)-카르바산 메틸 에스테르 (115 mg, 0.18 mmol)의 용액에 디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜타노산 (44 mg, 0.19 mmol) 및 HATU (72 mg, 0.19 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 디이소프로필에틸아민 (65 μ l, 0.37 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 15→50% ACN/H₂O + 0.1% HCO₂H)로 정제하여 (4,4,4-트리플루오로-1-(2-[5-(4'-(2-[1-(5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜타노일)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-부틸)-카르바산 메틸 에스테르 (35 mg, 23%)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₀H₄₄F₆N₈O₆: 846.82; 실측치 [M+1]⁺: 847.34.

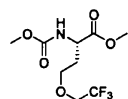
¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7.81-7.72 (m, 4H), 7.67-7.64 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 2.38-2.20 (m, 8H), 2.18-1.79 (m, 8H) ppm.



2-이소프로필-3,6-디메톡시-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-에틸]-2,5-디히드로-피라진: 이 화합물을 2-이소프로필-3,6-디메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-2,5-디히드로-피라진과 동일한 절차에 의해 1-요오도-3,3,3-트리플루오로프로판 대신에 2-(2-브로모에톡시)-1,1,1-트리플루오로에탄을 사용하여 65% 수율로 제조하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 4.11-4.05 (m, 1H),

3.95 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.74-3.66 (m, 7H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.



2-메톡시카르보닐아미노-4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-부티르산 메틸 에스테르

[5179]

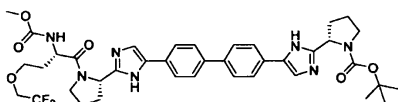
[5180]

2-메톡시카르보닐아미노-4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-부티르산 메틸 에스테르: 이 화합물을 5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜탄산 메틸 에스테르와 동일한 절차에 의해 출발 물질로서 2-이소프로필-3,6-디메톡시-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-에틸]-2,5-디히드로피라진을 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 5.51-5.43

(br, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 3.83-3.63 (m, 10H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H) ppm.

[5181]



2-[5-[4'-(2-{1-[2-메톡시카르보닐아미노-4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-부틸]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

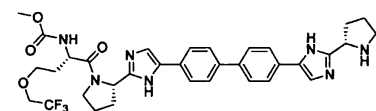
[5182]

[5183]

2-[5-[4'-(2-{1-[2-메톡시카르보닐아미노-4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-부틸]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 이 화합물을 2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜타노일)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르와 동일한 절차에 의해 출발 물질로서 2-메톡시카르보닐아미노-4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-부티르산 메틸 에스테르를 사용하여 74% 수율로 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₉H₄₆F₃N₇O₆: 765.35; 실측치 [M+1]⁺: 766.12.

[5184]



[1-(2-{5-[4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-프로필]-카르복산 메틸 에스테르

[5185]

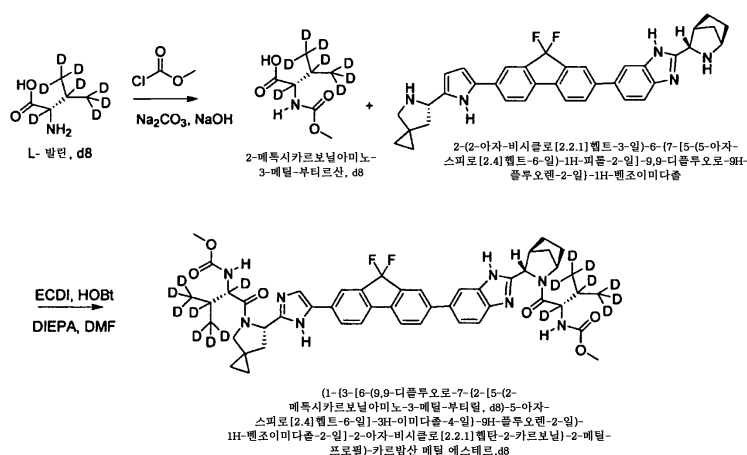
[5186]

[1-(2-{5-[4'-(2-pyrrolidin-2-yl-3H-imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [4,4,4-트리플루오로-1-(2-{5-[4'-(2-pyrrolidin-2-yl-3H-imidazol-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-부틸]-카르복산 메틸 에스테르와 동일한 절차에 의해 출발 물질로서 2-[5-[4'-(2-{1-[2-메톡시카르보닐아미노-4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-부틸]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₄H₃₈F₃N₇O₄: 665.29; 실측치 [M+1]⁺: 666.20.

[5187]

[5188] 실시예 HW



[5189]

[5190] 1N 수산화나트륨 (3.95 mL) 중 L-발린, d8 (캠브리지 아이소토프 레보리토리즈, 0.4949 g)의 용액에 탄산나트륨 (0.419 g)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 메틸 클로로포르메이트 (0.289 mL)를 30 분에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 에테르 (3 x 15 mL)로 세척하고, 수성 층을 진한 HCl을 사용하여 pH =1로 산성화시켰다. 수성 층을 디클로로메탄 (3 x 15 mL)으로 추출하고, 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산, d8을 백색 고체 (0.5681 g)로서 수득하였다.

[5191] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₇H₅D₈NO₄: 184.2 (M+H⁺); 실측치 184.0 (M+H⁺).

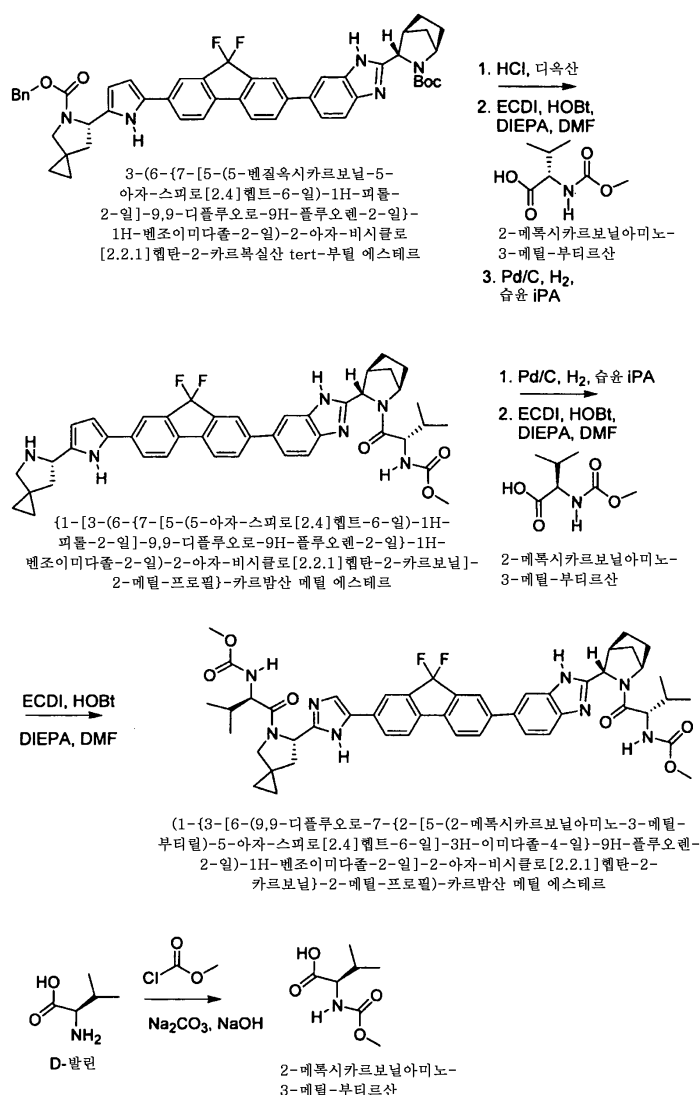
[5192] DMF (5.0 mL) 중 히드록시벤조트리아졸 (0.242 g), 1-(3-디메틸아민프로필)-3-에틸카르보디이미드-HCl (0.328 g) 및 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산, d8 (0.315 g)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DMF (2.0 mL) 중 2-(2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-6-(7-[5-(5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-1H-피롤-2-일]-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸의 용액을 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 밤새 가온하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수, 염수/포화 중탄산나트륨 용액 (1:1)으로 세척하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→5% 메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하고, 이어서 정제용 역상 HPLC (제미니, 25→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 0℃에서 1 시간 동안 처리하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, ACN/H₂O로부터 동결건조시켜 (1-{3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴, d8)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르, d8을 백색 분말 (0.3947)로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 12.13 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.1 – 7.1 (m, 12H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.2-5.1 (m, 1 H), 4.60 (d, J=4.5 Hz, 1H, 4.48 (s, 1H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.48 (s, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.40-2.01 (m, 10H), 0.64-0.52 (m, 4 H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₉H₃₈D₁₆F₂N₈O₆: 906.1 (M+H⁺); 실측치 905.6 (M+H⁺).

[5193]

[5194] 실시예 HX



[5195]

[5196]

0℃에서 CH₂Cl₂ (10 mL) 중 3-(6-(7-(5-(5-벤질옥시카르보닐-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-1H-피롤-2-일)-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g)의 용액에 디옥산 중 4N HCl (2.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 1.5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켜 회백색 분말 (0.8826 g)을 수득하였다. 분말을 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 용액에 현탁시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 이 잔류물의 일부를 후속 단계에 사용하였다.

[5197]

DMF (0.5 mL) 및 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 중 히드록시벤조트리아졸 (40 mg), 1-(3-디메틸아민프로필)-3-에틸카르보디이미드-HCl (57 mg) 및 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (54 mg)의 용액을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 용액을 DMF (0.5 mL) 및 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 중 상기 아민 (150 mg)의 용액에 -20℃에서 첨가하고, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수, 염수/포화 중탄산나트륨 용액 (1:1)으로 세척하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0→5% 메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여 6-[5-(9,9-디플루오로-7-(2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵트-3-일)-3H-벤조이미다졸-5-일)-9H-플루오렌-2-일)-1H-피롤-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르를 황색 발포체 (127 mg)로서 수득하였다.

[5198]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₅₀H₄₉F₂N₇O₅: 865.96 (M+H⁺); 실측치 866.3 (M+H⁺).

[5199]

에탄올 (4 mL) 중 6-[5-(9,9-디플루오로-7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-9H-플루오렌-2-일)-1H-피롤-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 메틸 에스테르 (127 mg) 및 탄소 상 10% 팔라듐 (습윤) (29 mg)의 혼합물을 수소 분위기 하에 18 시간 동안 교반하였다. 추가의 탄소 상 10% 팔라듐 (습윤) (50 mg)을 첨가하고, 반응을 30 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 5→20% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 {1-[3-(6-{7-[5-(5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-1H-피롤-2-일]-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바미산 메틸 에스테르를 연황색 필름 (21 mg)으로서 수득하였다.

[5200]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₄₃F₂N₇O₃: 732.8 (M+H⁺); 실측치 732.4 (M+H⁺).

[5201]

DMF (0.2 mL) 및 CH₂Cl₂ (0.2 mL) 중 히드록시벤조트리아졸 (5.4 mg), 1-(3-디메틸아민프로필)-3-에틸카르보디이미드-HCl (7.7 mg) 및 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (7.0 mg)의 용액을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 용액을 DMF (0.4 mL) 및 CH₂Cl₂ (0.4 mL) 중 용액 {1-[3-(6-{7-[5-(5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-1H-피롤-2-일]-9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바미산 메틸 에스테르 (21 mg)에 -25℃에서 첨가하고, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수, 염수/포화 중탄산나트륨 용액 (1:1)으로 세척하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 25→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 1 시간 동안 처리하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고 ACN/H₂O로부터 동결건조시켜 백색 분말 (11.8 mg)로서의 (1-{3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-9H-플루오렌-2-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바미산 메틸 에스테르를 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 12.18 (s, 1H), 12.05 (s, 0.5H), 11.48 (s, 0.5H), 8.1 – 7.1 (m, 10H), 5.75 (d, J=4.5 Hz, 0.5H), 5.190 (d, J=4.5 Hz, 0.5H), 4.63 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.12-4.0 (m, 2H), 3.8-3.2 (m, 9H), 2.65 (s, 1H), 2.40-2.01 (m, 27H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₉H₅₄F₂N₈O₆: 890.0 (M+H⁺); 실측치 889.4 (M+H⁺).

[5202]

[5203]

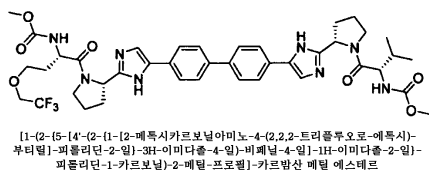
1N 수산화나트륨 (42.7 mL) 중 d-발린 (5.0 g)의 용액에 탄산나트륨 (4.53 g)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 메틸 클로로포르메이트 (0.289 mL)를 2 시간에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 백색 반응 혼합물을 충분한 H₂O로 희석하여 무색 용액을 형성하고, 에틸 에테르 (3 x 30 mL)로 세척하였다. 수성 층을 진한 HCl을 사용하여 pH =2로 산성화시켜 백색 침전물을 수득하였으며, 이를 여과에 의해 수집하고, H₂O로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산을 결정질 백색 고체 (4.668 g)로서 수득하였다.

[5204]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₇H₁₃NO₄: 176.2 (M+H⁺); 실측치 175.9 (M+H⁺).

[5205]

실시예 HY



[5206]

[5207]

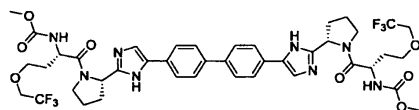
[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-메톡시카르보닐아미노-4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-부티릴]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바미산 메틸 에스테르: 이 화합물을 (4,4,4-트리플루오로-1-(2-[5-(4'-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-

3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-부틸)-카르바산 메틸 에스테르와 동일한 절차에 의해 출발 물질로서 [1-(2-{5-[4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 45% 수율로 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치

C₄₁H₄₉F₃N₈O₇: 822.87; 실측치 [M+1]⁺: 823.45. ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7.82-7.72 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.22-5.16 (m, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.04-3.84 (m, 6H), 3.72-3.48 (m, 8H), 2.39-1.98 (m, 10H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 6H) ppm.

실시예 HZ



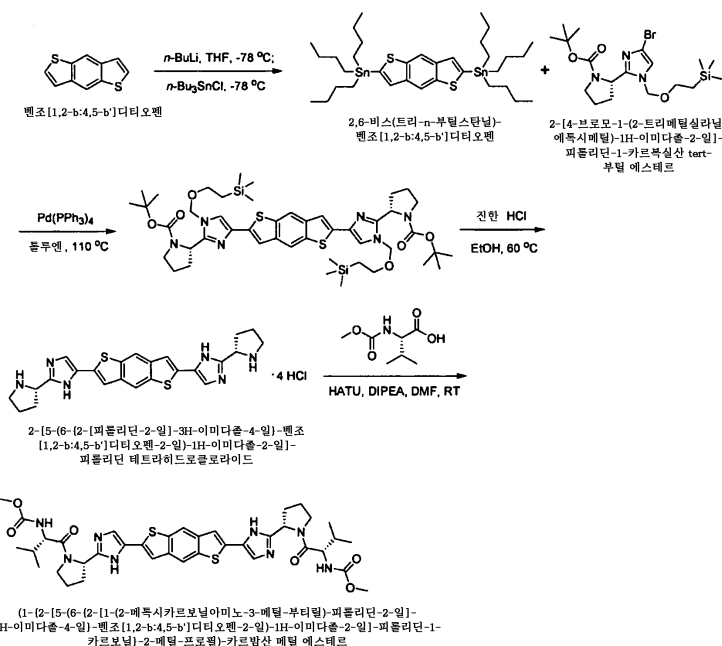
[1-(2-{5-[4'-(2-메톡시카르보닐아미노-4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-부틸]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르

[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-메톡시카르보닐아미노-4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-부틸]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 (4,4,4-트리플루오로-1-{2-[5-(4'-(2-[1-(5,5,5-트리플루오로-2-메톡시카르보닐아미노-펜타노일)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-부틸)-카르바산 메틸 에스테르와 동일한 절차에 의해 출발 물질로서 [1-(2-{5-[4'-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르를 사용하여 27% 수율로 제조하였다.

LCMS-ESI⁺:

계산치 C₄₂H₄₈F₆N₈O₈: 906.87; 실측치 [M+1]⁺: 907.45. ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7.73-7.65 (m, 4H), 7.62-7.59 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 8H), 3.63-3.43 (m, 10H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.22-1.87 (m, 8H), 1.86-1.68 (m, 2H) ppm.

실시예 IA



(1-(2-{5-[6-(2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸]-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-벤조[1,2-b:4,5-b']디티오펜-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르

2,6-비스(트리-n-부틸스테인)-벤조[1,2-b:4,5-b']디티오펜: -78℃에서 아르곤 하에 THF (100 mL) 중 벤조[1,2-

b:4,5-*b'*]디티오펜 (820 mg, 4.3 mmol)의 교반 용액에 *n*-부틸리튬의 용액 (2.5 M, 3.44 mL, 8.6 mmol)을 첨가하였다. 용액을 -78℃에서 30 분 동안 교반한 다음, -20℃로 30 분 동안 가온하였다. 트리-*n*-부틸주석 클로라이드 (2.34 mL, 8.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -20℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하였다. 16 시간 후, 헥산을 첨가하고, 반응물을 연속적으로 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (100% 헥산)로 정제하였다. 2,6-비스(트리-*n*-부틸스탄닐)-벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]디티오펜 (1.4 g, 42%)을 모노스탄닐화 벤조디티오펜으로 오염된 생성물과 함께 분리시켰다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 8.27 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 1.65-1.57 (m, 12H), 1.41-1.32 (m, 12H), 1.26-1.11 (m, 12H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 18H) ppm.

[5216]

[5217]

완전히 보호된 2-[5-(6-{2-[피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]디티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘: Pd(PPh₃)₄ (61 mg, 0.053 mmol)를 톨루엔 (4 mL) 중 2,6-비스(트리-*n*-부틸스탄닐)-벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]디티오펜 (202 mg, 0.26 mmol) 및 2-[4-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (260 mg, 0.58 mmol)의 탈기된 용액에 첨가하였다. 반응물을 24 시간 동안 환류한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 및 팔라듐 스캐빈징 칼럼 (스트래토스피어스™ PL-구아니딘 MP SPE+, 부품 #: PL3514-CM89)을 통해 여과하였다. 고체를 톨루엔으로 2회 행구었다. 여과물을 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적, 완전히 보호된 생성물 (100 mg, 41%)을 수득하였다.

[5218]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₆₈N₆O₆S₂Si₂: 920.42; 실측치 [M+1]⁺: 921.45.

[5219]

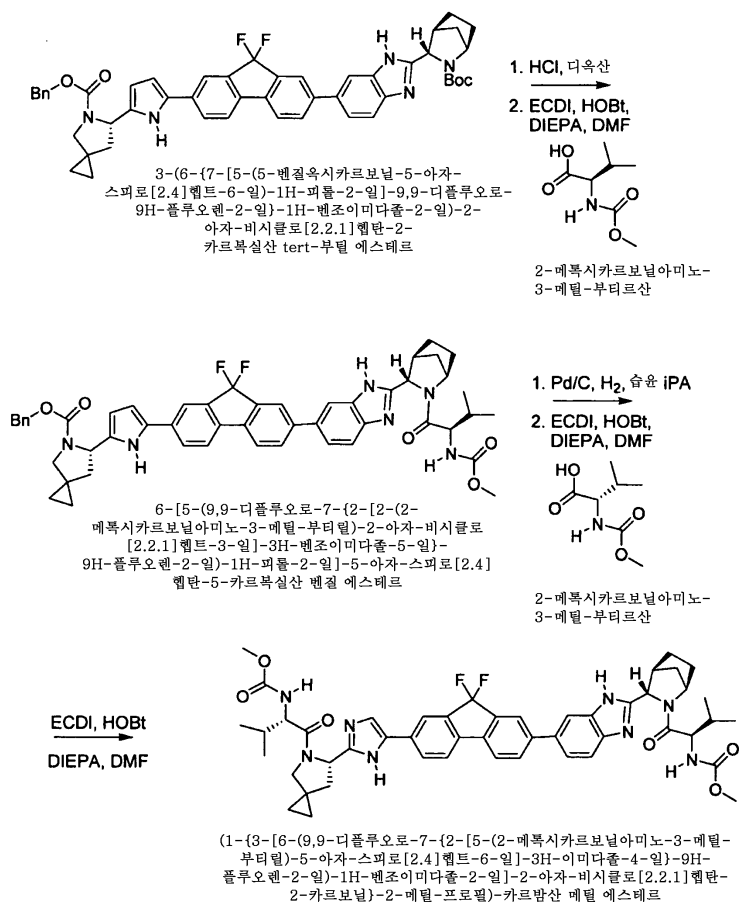
(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]디티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르: 완전히 보호된 2-[5-(6-{2-[피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]디티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘 (100 mg, 0.11 mmol), 에탄올 (4 mL) 및 진한 HCl (1 mL)의 용액을 60℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 조 물질을 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 농축시켜 조 2-[5-(6-{2-[피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]디티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘 테트라히드로클로라이드를 수득하였다. 이 물질에 DMF (1.5 mL) 중 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 (38 mg, 0.22 mmol) 및 HATU (83 mg, 0.22 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액에 디이소프로필에틸아민 (190 μL, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 10→45% ACN/H₂O + 0.1% HCO₂H)로 2회 정제하였다. 생성물 분획을 유리염기화 칼럼 (스트래토스피어스™ PL-HCO₃MP SPE, 부품 #: PL3540-C603)에 통과시키고, 동결건조시켜 (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]디티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르 (29 mg, 34%)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₃₈H₄₆N₈O₆S₂:

774.95; 실측치 [M+1]⁺: 775.96. ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 8.16-8.11 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 5.18-5.15 (m, 2H), 4.24 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.66 (br s, 6H), 2.38-2.17 (m, 6H), 2.11-1.98 (m, 4H), 1.00-0.89 (m, 12H) ppm.

[5220]

[5221] 실시예 IB



[5222]

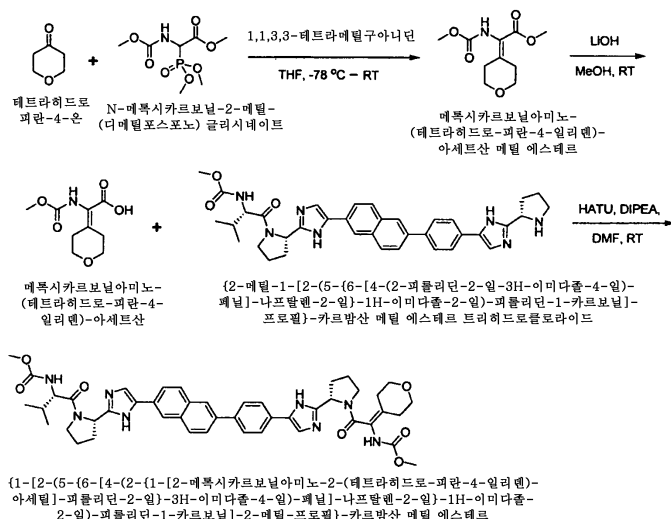
[5223] (1-{3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 실시예 B와 유사한 방식으로 제조하여 표제 화합물을 백색 분말 (88.9 mg) 로서 수득하였다.

[5224]

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ: 12.56 (d, J=13.5Hz, 0.5H), 12.04 (d, J=17.1Hz, 0.5H), 11.84 (s, 1H), 8.1 – 7.1 (m, 12H), 5.3-5.1 (m, 1H), 4.8-4.5 (m, 1H), 4.1-3.7 (m, 4H), 3.6-3.2 (m, 20H), 2.8-1.1 (m, 12H), 0.9-0.4 (m, 16H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₉H₅₄F₂N₆O₆: 890.0 (M+H⁺); 실측치 889.4 (M+H⁺).

[5225] 실시예 IC



[5226]

[5227]

메톡시카르보닐아미노-(테트라하드로피란-4-일리텐)-아세트산 메틸 에스테르: 테트라하드로푸란 (22 mL) 중 N-메톡시카르보닐-2-메틸-(디메틸포스포노) 글리시네이트 (1.45 g, 5.68 mmol)의 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘 (0.680 mL, 5.42 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 -78°C 에서 30 분 동안 교반하였다. 테트라하드로피란-4-온 (0.500 mL, 5.42 mmol)을 첨가하고, 반응물을 -78°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 아침에, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기물을 1N 수성 HCl 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 메톡시카르보닐아미노-(테트라하드로피란-4-일리텐)-아세트산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[5228]

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ : 5.94 (br s, 1H), 3.80-3.74 (m, 7H), 3.71 (s, 3H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 2H) ppm.

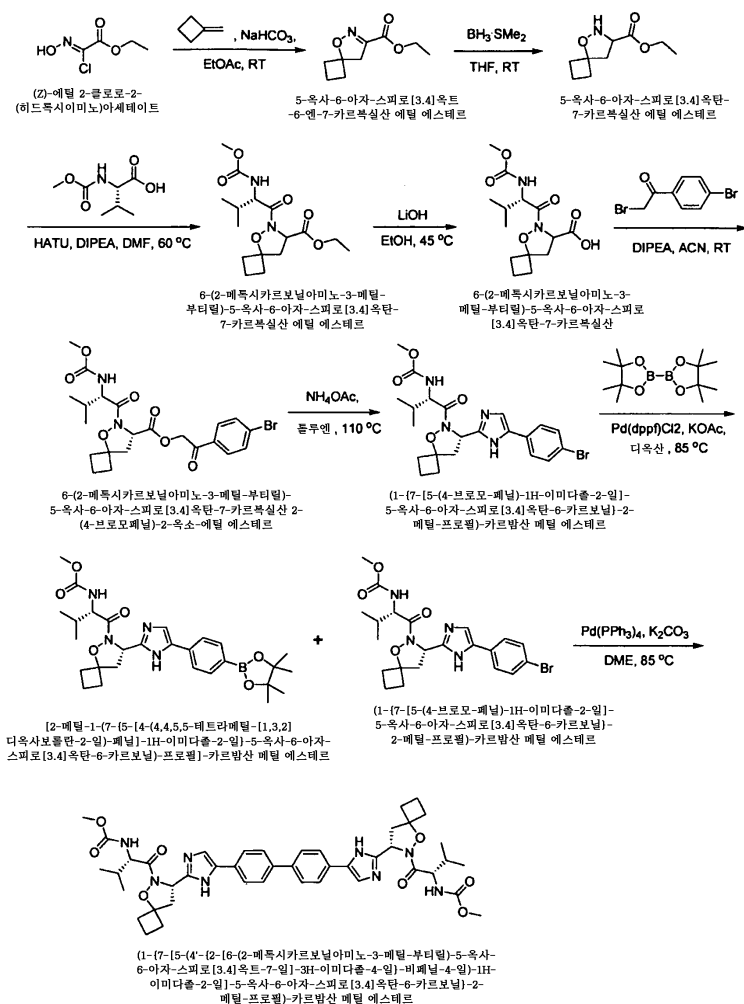
[5229]

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-메톡시카르보닐아미노-2-(테트라하드로피란-4-일리텐)-아세틸]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 메탄올 (1.8 mL) 중 메톡시카르보닐아미노-(테트라하드로피란-4-일리텐)-아세트산 메틸 에스테르 (141 mg, 0.62 mmol)의 용액에 LiOH 수용액 (1M, 1.8 mL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 에틸 아세테이트 세척물을 버리고, 수성 층을 진한 HCl로 산성화시켰다. 산성화된 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 메톡시카르보닐아미노-(테트라하드로피란-4-일리텐)-아세트산을 수득하였다. 디메틸포름아미드 (0.6 mL) 중 메톡시카르보닐아미노-(테트라하드로피란-4-일리텐)-아세트산 (23 mg, 0.11 mmol)의 용액에 HATU (41 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 디메틸포름아미드 (0.6 mL) 중 {2-메틸-1-[2-(5-{6-[4-(2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 트리히드로클로라이드 (50 mg, 0.068 mmol)의 용액을 반응물에 첨가하고, 이어서 바로 디소프로필에틸아민 (85 μL , 0.49 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 수용액, 물 및 염수로 연속적으로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 15 $\rightarrow$ 50% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% HCO_2H)로 정제하여 {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-메톡시카르보닐아미노-2-(테트라하드로피란-4-일리텐)-아세틸]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (28 mg, 50%)를 수득하였다.

LCMS-ESI $^+$: 계산치 $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_7$: 828.95; 실측치 $[\text{M}+1]^+$: 830.32. $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.24-8.07 (m, 3H), 7.96-7.76 (m, 7H), 7.45-7.34 (m, 2H), 5.28-5.18 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.84-3.41 (m, 12H), 2.48-1.98 (m, 13H), 1.02-0.90 (m, 6H) ppm.

[5230]

[5231] 실시예 ID



[5232]

[5233]

5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-엔-7-카르복실산 에틸 에스테르: 에틸 아세테이트 (125 mL) 중 메틸렌클로루탄 (2 mL, 21.6 mmol)의 용액에 (Z)-에틸 2-클로로-2-(히드록시이미노)아세테이트 (6.55 g, 43.2 mmol) 및 고체 중탄산나트륨 (16.3 g, 194 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 추가량의 (Z)-에틸 2-클로로-2-(히드록시이미노)아세테이트 (4 g, 26.4 mmol) 및 중탄산나트륨 (8 g, 95.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 연속적으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 (Z)-에틸 2-클로로-2-(히드록시이미노)아세테이트로 오염된 조 5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-엔-7-카르복실산 에틸 에스테르 및 관련 화합물을 수득하였다.

[5234]

5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산 에틸 에스테르: 0℃에서 테트라히드로푸란 (270 mL) 중 조 5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-엔-7-카르복실산 에틸 에스테르 (7.5 g, <40.9 mmol)의 용액에 보란-디메틸 술피드 착체의 용액 (THF 중 10 M, 16.4 mL, 164 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 밤새 가온되도록 한 다음, 0℃로 재냉각시키고, 물을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 다량의 백색 고체를 수득하였다. 이들 고체를 디클로로메탄 (150 mL)으로 3회 완전히 연화처리하였다. 합한 디클로로메탄 세척을 농축시키고, 생성된 오일을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산 에틸 에스테르 (2 단계에 걸쳐 1.08 g, 29%)를 수득하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 8.01-7.95

(br, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

[5235]

[5236] 6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산 에틸 에스테르: 디메틸포름아미드 (13 mL) 중 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (1.11 g, 6.33 mmol) 및 HATU (2.41 g, 6.34 mmol)의 용액에 디메틸포름아미드 (13 mL) 중 5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산 에틸 에스테르 (980 mg, 5.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물에 디이소프로필에틸아민 (1.85 mL, 10.6 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산 에틸 에스테르 (1.31 g, 72%)를 수득하였다.

[5237] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₆H₂₆N₂O₆: 342.18; 실측치 [M+1]⁺: 342.90.

[5238] 6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산: 에탄올 (10 mL) 중 6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산 에틸 에스테르 (1.31 g, 3.83 mmol)의 용액에 수산화리튬의 용액 (물 중 1M, 7.6 mL, 7.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응물을 부분적으로 농축시키고, 생성된 수용액을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 버리고, 수성 층을 진한 HCl을 사용하여 산성화시켰다. 산성 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 조 6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[5239] 6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산 2-(4-브로모페닐)-2-옥소-에틸 에스테르: 아세트니트릴 (19 mL) 중 6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산 (약 3.83 mmol) 및 2,4'-디브로모아세트페논 (1.1 g, 3.96 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (1.32 mL, 7.59 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성된 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산 2-(4-브로모페닐)-2-옥소-에틸 에스테르의 2종의 부분입체이성질체 ((R) 부분입체이성질체 330 mg, (S) 부분입체이성질체 360 mg, 2 단계에 걸쳐서 35% 전체 수율)을 깨끗하게 분리하였다.

¹H-NMR (용액 (S) 부분입체이성질체) 400 MHz, (CDCl₃) δ: 7.74-7.71 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 5.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 5.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, J¹ = 7.1 Hz, J² = 9.0 Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (dd, J¹ = 9.0 Hz, J² = 12.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, J¹ = 7.0 Hz, J² = 12.6 Hz, 1H), 2.52-2.12 (m, 5H), 2.07-1.86 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

[5240]

[5241] (1-{7-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 톨루엔 (3 mL) 중 6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산 2-(4-브로모페닐)-2-옥소-에틸 에스테르 (150 mg, 0.29 mmol)의 용액에 아세트산암모늄 (230 mg, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 격렬히 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (1-{7-[5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (95 mg, 66%)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₂H₂₇BrN₄O₄: 490.12/492.12; 실측치 [M+1]⁺: 490.99/492.99. ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 7.60-7.55 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 2H), 4.76-4.70 (br, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.84 (dd, J¹ = 8.2 Hz, J² = 12.5 Hz, 1H), 2.51-2.32 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), ppm.

[5242]

[5243] [2-메틸-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 1,4-디옥산 (1.7 mL) 중 (1-{7-[5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (85 mg, 0.17 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (66 mg, 0.26 mmol), 아세트산칼륨 (51 mg, 0.52 mmol) 및 디

클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) (13 mg, 0.018 mmol)의 탈기된 혼합물을 85℃로 75 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 팔라듐 스캐빈징 칼럼 (스트래토스피어스™ PL-구아니딘 MP SPE+, 부품 #: PL3514-CM89)을 통해 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 행구었다. 여과물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 [2-메틸-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (81 mg, 87%)를 수득하였다.

[5244]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₈H₃₉BN₄O₆: 538.30; 실측치 [M+]⁺: 539.12.

[5245]

(1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥트-7-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 1,2-디메톡시에탄 (2.0 mL) 중 [2-메틸-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (81 mg, 0.15 mmol), (1-{7-[5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (60 mg, 0.12 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (14 mg, 0.012 mmol)의 용액에 탄산칼륨의 용액 (물 중 2M, 0.250 mL, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤의 스트림으로 15 분 동안 탈기한 다음, 85℃로 3 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 팔라듐 스캐빈징 칼럼 (스트래토스피어스™ PL-구아니딘 MP SPE+, 부품 #: PL3514-CM89)을 통해 여과하고, 고체를 메탄올로 행구었다. 여과물을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 15→51% ACN/H₂O + 0.1% HCO₂H)로 정제하여

(1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥트-7-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (26 mg, 26%)를 수득하였다.

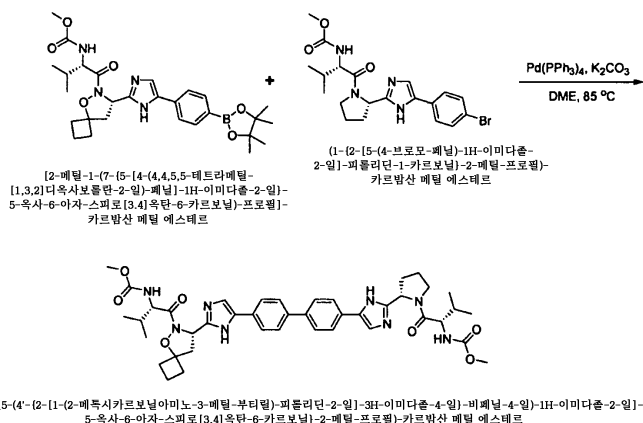
LCMS-ESI⁺: 계산치

C₄₄H₅₄N₈O₈: 822.41; 실측치 [M+]⁺: 823.43. ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7.78-7.75 (m, 4H), 7.68-7.65 (m, 4H), 7.38 (s, 2H), 6.94-6.89 (br, 2H), 5.47-5.42 (m, 2H), 4.74-4.68 (br, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm.

[5246]

[5247]

실시예 IE



[5248]

[5249]

(1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 1,2-디메톡시에탄 (3.0 mL) 중 [2-메틸-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-5-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (81 mg, 0.15 mmol), (1-{2-[5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (81 mg, 0.18 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (18 mg, 0.015 mmol)의 용액에 탄산칼륨의 용액 (물 중 2M, 0.300 mL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤의 스트림으로 15 분 동안 탈기한 다음,

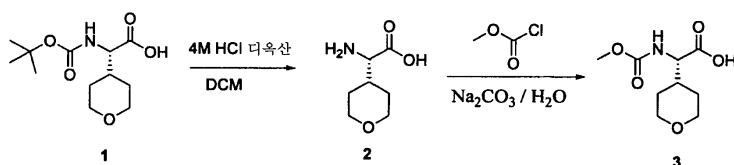
85℃로 3 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 팔라듐 스캐빈징 칼럼 (스트래토스피어스™ PL-구아니딘 MP SPE+, 부품 #: PL3514-CM89)을 통해 여과하고, 고체를 메탄올로 행구었다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (0%→5% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하였다. 생성된 잔류물을 정제용 역상 HPLC (제미니, 15→50% ACN/H₂O + 0.1% HCO₂H)로 다시 정제하여 (1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-비페닐-4-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (35 mg, 30%)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치

C₄₂H₅₂N₈O₇: 780.40; 실측치 [M+1]⁺: 781.29. ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7.82-7.72 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 5.47-5.42 (m, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.226-4.21 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.71-3.48 (m, 7H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.61-1.90 (m, 10H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.00-0.86 (m, 12H) ppm.

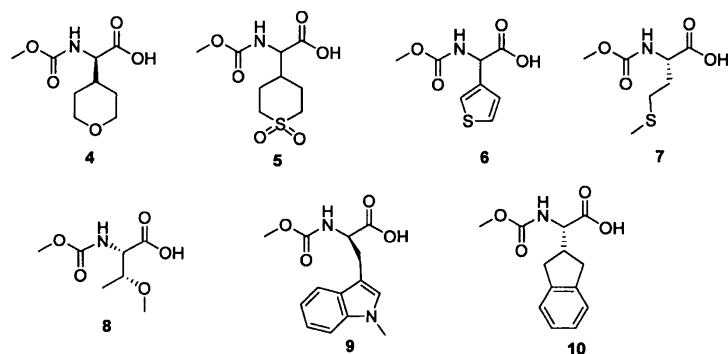
실시예 IF

(S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 아세트산 (3)



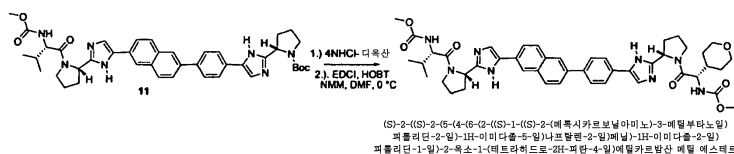
디클로로메탄 (5 mL) 중 (S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 아세트산 1 (1.5 g, 5.8 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공하에 농축한 후, 2를 수득하였다. 물 (25 ml) 중 (S)-2-아미노-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 아세트산 2 (780 mg; 5 mmol)에 탄산나트륨 (1.06 g; 10 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이어서 메틸 클로로포르메이트 (0.53 ml; 5.5 mmol)를 5 분에 걸쳐 적가하였다. 조가 주위 온도로 따뜻해지도록 하면서 반응물을 18 시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1N HCl와 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 제거하고, 수성 층을 추가로 2회 추가 분량의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 3 (무색 잔류물)을 수득하였다.

MS (ESI) *m/z*: 218 [M + H]⁺.



화합물 4 내지 10을 ((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 아세트산 (3)을 제조하는데 이용된 방법에 따라 제조하였다.

(S)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)나프탈렌-2-일)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸카르바산 메틸 에스테르:



[5259]

[5260]

디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 11 (50 mg, 0.068 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5261]

DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 3 (20 mg, 0.09 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (18 mg, 0.09 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (13 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (20 μ L, 0.18 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (36 mg, 65%)로서 수득하였다.

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 10H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05-6.91 (m, 1H), 5.22-5.09 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 4H), 3.57 (s, 6H), 3.38 – 3.31 (m, 8H), 2.65 (m, 1H), 2.30 – 2.09 (m, 5H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.56 – 1.29 (m, 5H), 0.92 – 0.82 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 832 [M + H]⁺.

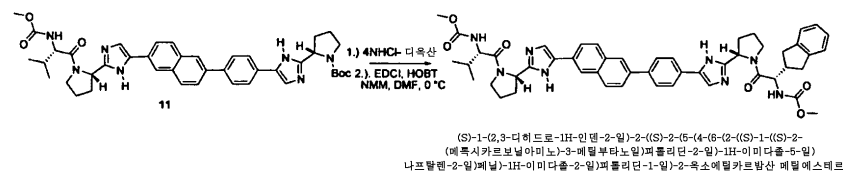
[5262]

[5263]

실시예 IG

[5264]

(S)-1-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)나프탈렌-2-일)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸카르복산 메틸 에스테르



[5265]

[5266]

디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 11 (50 mg, 0.068 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5267]

DMF (0.7 mL) 중 이들 HCl 염 (32 mg)에 화합물 10 (16 mg, 0.063 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (12 mg, 0.063 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (9 mg, 0.063 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (20 μ L, 0.12 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (23 mg, 62%)로서 수득하였다.

[5268]

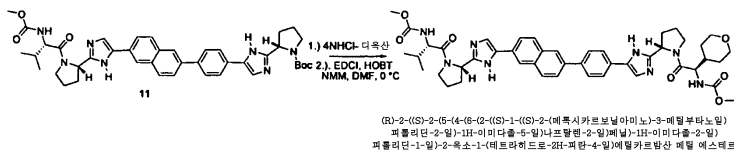
MS (ESI) *m/z* 864 [M + H]⁺.

[5269]

실시예 IH

[5270]

(R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)나프탈렌-2-일)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸카르복산 메틸 에스테르



[5271]

[5272]

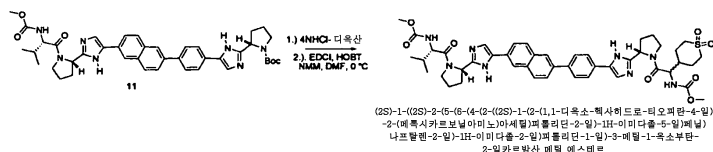
디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 11 (50 mg, 0.068 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5273] DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염 (33 mg)에 화합물 4 (15 mg, 0.068 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (13 mg, 0.068 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (11 mg, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (14μl, 0.13 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (25 mg, 67%)로서 수득하였다.

MS (ESI) m/z 832 [M + H]⁺.

실시예 II

(2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(1,1-디옥소-헥사히드로-티오피란-4-일)-2-(메톡시카르보닐아미노)아세틸)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바미산 메틸 에스테르



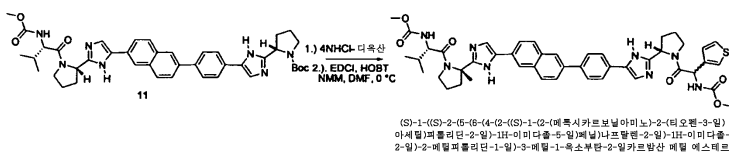
디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 11 (50 mg, 0.068 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염 (33 mg)에 화합물 5 (18 mg, 0.068 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (13 mg, 0.068 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (11 mg, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (14μl, 0.13 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (16 mg, 40%)로서 수득하였다.

MS (ESI) m/z 880 [M + H]⁺.

실시예 IJ

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-(2-(메톡시카르보닐아미노)-2-(티오펜-3-일)아세틸)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바미산 메틸 에스테르



디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 11 (50 mg, 0.068 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

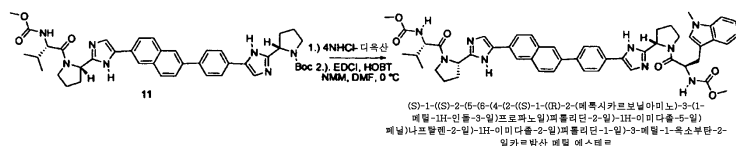
DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염 (33 mg)에 화합물 6 (15 mg, 0.068 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (13 mg, 0.068 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (11 mg, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (14μl, 0.13 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (22 mg, 60%)로서 수득하였다.

MS (ESI) m/z 830 [M + H]⁺.

실시예 IK

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)프로파노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카

르밤산 메틸 에스테르



[5289]

[5290]

디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 11 (50 mg, 0.068 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5291]

DMF (0.5 mL) 중 이들 HCl 염 (20 mg)에 화합물 9 (11 mg, 0.039 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (8 mg, 0.039 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (6 mg, 0.039 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (8.3 μ L, 0.075 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (10 mg, 42%)로서 수득하였다.

[5292]

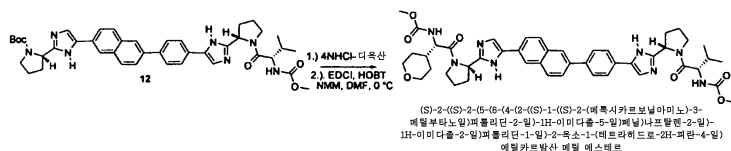
MS (ESI) m/z 891 [M + H]⁺.

[5293]

실시예 IL

[5294]

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸카르복시메틸 에스테르



[5295]

[5296]

디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 12 (50 mg, 0.068 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5297]

DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염 (43 mg)에 화합물 3 (20 mg, 0.09 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (18 mg, 0.09 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (13 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (20 μ L, 0.18 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (32 mg, 465%)로서 수득하였다.

[5298]

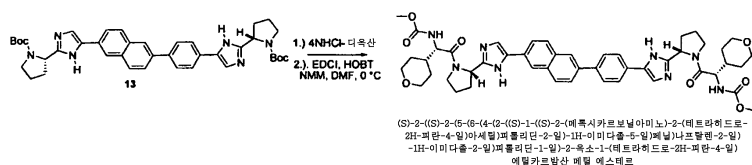
MS (ESI) m/z 832 [M + H]⁺.

[5299]

실시예 IM

[5300]

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸카르복시메틸 에스테르



[5301]

[5302]

디클로로메탄 (0.9 mL) 중 화합물 13 (50 mg, 0.074 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.9 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5303]

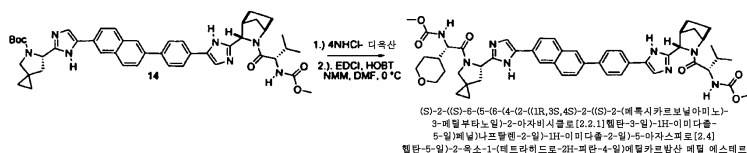
DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 3 (41 mg, 0.19 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (36 mg, 0.19 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (26 mg, 0.19 mmol)을 첨가

하였다. 혼합물을 빙조에서 0℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (25 μ l, 0.22 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (32 mg, 50%)로서 수득하였다.

MS (ESI) m/z 874 [M + H]⁺.

실시예 IN

(S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸카르바산 메틸 에스테르



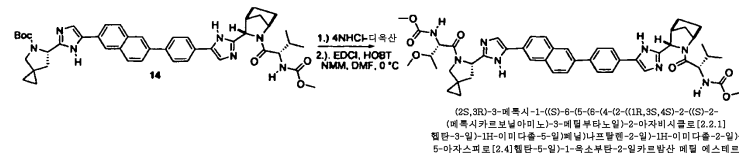
디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 14 (50 mg, 0.064 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 3 (20 mg, 0.09 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (18 mg, 0.09 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (13 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (18 μ l, 0.16 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (30 mg, 54%)로서 수득하였다.

MS (ESI) m/z 884 [M + H]⁺.

실시예 IO

(2S,3R)-3-메톡시-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르



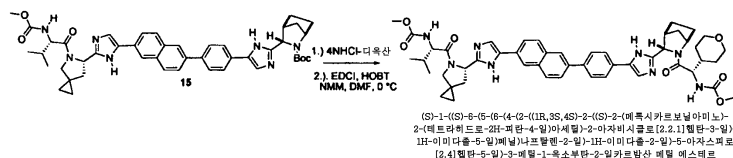
디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 14 (50 mg, 0.064 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 8 (17 mg, 0.09 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (18 mg, 0.09 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (13 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (18 μ l, 0.16 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (30 mg, 54%)로서 수득하였다.

MS (ESI) m/z 858 [M + H]⁺.

실시예 IP

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르



[5319]

[5320]

디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 15 (50 mg, 0.064 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5321]

DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 3 (20 mg, 0.09 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (18 mg, 0.09 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (13 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (20 μ L, 0.16 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (25 mg, 45%)로서 수득하였다.

[5322]

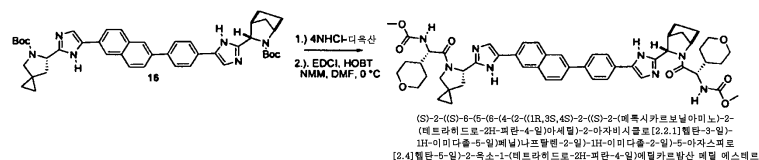
MS (ESI) m/z 884 [M + H]⁺.

[5323]

실시예 IQ

[5324]

(S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸카르바산 메틸 에스테르



[5325]

[5326]

디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 16 (50 mg, 0.069 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5327]

DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 3 (41 mg, 0.19 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (36 mg, 0.19 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (26 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (25 μ L, 0.22 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (28 mg, 44%)로서 수득하였다.

[5328]

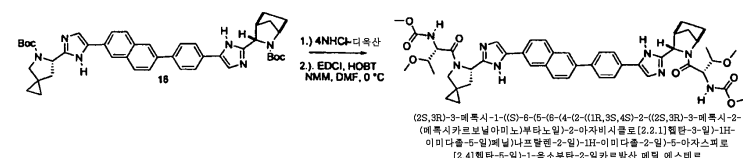
MS (ESI) m/z 926 [M + H]⁺.

[5329]

실시예 IR

[5330]

(2S,3R)-3-메톡시-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-3-메톡시-2-(메톡시카르보닐아미노)부타노일)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르



[5331]

[5332]

디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 16 (50 mg, 0.069 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5333]

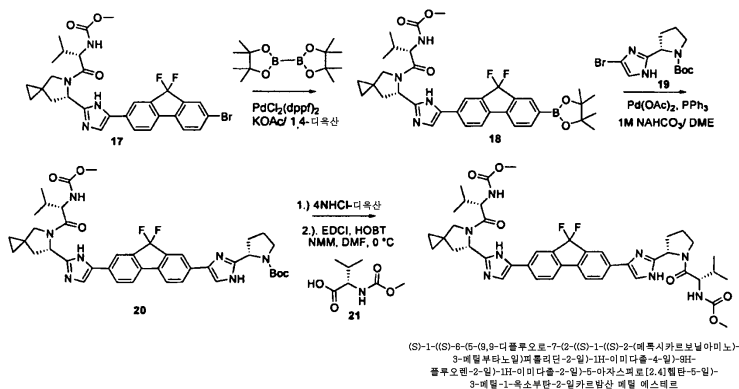
DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 8 (38 mg, 0.2 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (38 mg, 0.2 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (27 mg, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (55 μ L, 0.5 mmol)을 시린지를 통해 혼합물

에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (29 mg, 40%)로서 수득하였다.

[5334] MS (ESI) m/z 874 [M + H]⁺.

[5335] 실시예 IS

[5336] (S)-1-((S)-6-(5-(9,9-디플루오로-7-(2-((S)-1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르



[5337]

[5338] 화합물 17 (1.2 g, 2 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (1 g, 4 mmol), 아세트산칼륨 (510 mg, 5.2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0.1 mmol)를 모두 유리 압력 용기에서 칭량하고, 무수 1,4-디옥산 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 기체로 약 5 분 동안 버블링하였다. 이어서, 용기를 마개를 막아 밀봉하고, 오일조에서 90℃에서 연속적으로 교반하면서 밤새 가열하였다. 반응 용기를 실온으로 냉각시키고, 모든 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 생성된 오일을 용리액으로서 0→50% 구배의 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하고 이스코 칼럼 (12 g 실리카 겔)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 (18) (968 mg, 75%)을 수득하였다.

[5339] 화합물 18 (950 mg, 1.47 mmol)에 화합물 19 (488 mg, 1.54 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 0.1 mmol) 및 PPh₃ (42 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. DME (16 mL)를 첨가하고, 이어서 1M NaHCO₃ 6 mL 수용액을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, Ar 하에 90℃로 3 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. EtOAc를 첨가하고, 포화 수성 NaHCO₃ (2X) 및 포화 수성 NaCl (1X)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 농축시키고, 용리액으로서 40→100% 구배의 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하고, 이스코 칼럼 (12 g 실리카 겔)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 생성물 20 (1 g, 90%)을 수득하였다.

[5340] MS (ESI) m/z 757 [M + H]⁺.

[5341] 디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 20 (50 mg, 0.066 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

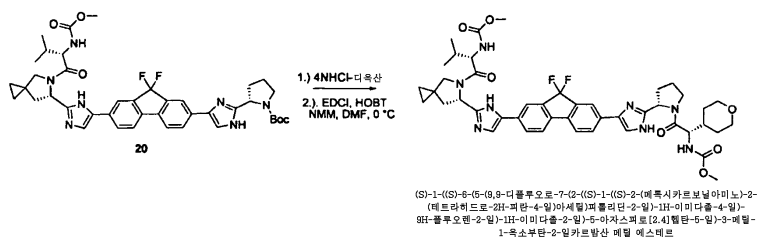
[5342] DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 21 (16 mg, 0.09 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (18 mg, 0.09 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (13 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (20 μL, 0.18 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (33 mg, 62%)로서 수득하였다.

[5343] MS (ESI) m/z 814 [M + H]⁺.

[5344] 실시예 IT

[5345] (S)-1-((S)-6-(5-(9,9-디플루오로-7-(2-((S)-1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-

일)아세틸)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르



[5346]

[5347]

디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 20 (50 mg, 0.066 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5348]

DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 3 (20 mg, 0.09 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (18 mg, 0.09 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (13 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (20 μ L, 0.18 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (30 mg, 54%)로서 수득하였다.

[5349]

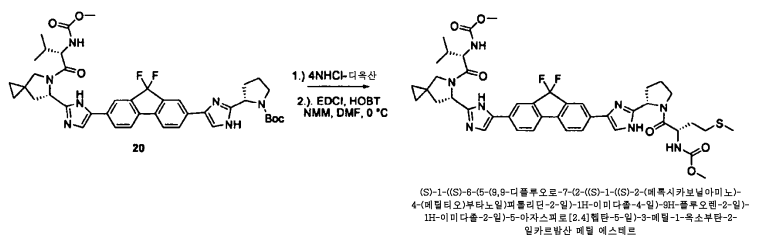
MS (ESI) m/z 856 [M + H]⁺.

[5350]

실시예 IU

[5351]

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-디플루오로-7-(2-((S)-1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-4-(메틸티오)부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르



[5352]

[5353]

디클로로메탄 (0.8 mL) 중 화합물 20 (50 mg, 0.066 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

[5354]

DMF (0.8 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 7 (19 mg, 0.09 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (18 mg, 0.09 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (13 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (20 μ L, 0.18 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (30 mg, 55%)로서 수득하였다.

[5355]

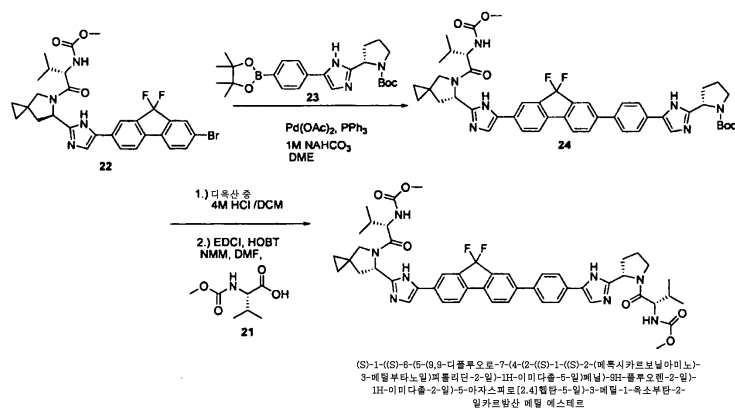
MS (ESI) m/z 846 [M + H]⁺.

[5356]

실시예 IV

[5357]

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-디플루오로-7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-9H-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바산 메틸 에스테르



[5358]

[5359]

화합물 22 (320 mg, 0.53 mmol)에 화합물 23 (282 mg, 0.64 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.4 mg, 0.04 mmol) 및 PPh_3 (16 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. DME (5.5 mL)를 첨가하고, 이어서 1M NaHCO_3 수용액 2.2 mL를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, Ar 하에 90℃로 3 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. EtOAc를 첨가하고, 포화 수성 NaHCO_3 (2X) 및 포화 수성 NaCl (1X)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 농축시키고, 용리액으로서 40→100%의 구배의 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하고 이스코 칼럼 (12 g 실리카 겔)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 생성물 24 (266 mg, 60%)를 수득하였다.

[5360]

MS (ESI) m/z 833 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[5361]

디클로로메탄 (1.5 mL) 중 화합물 24 (120 mg, 0.15 mmol)에 디옥산 중 4M HCl (1.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 2 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜 HCl 염을 수득하였다.

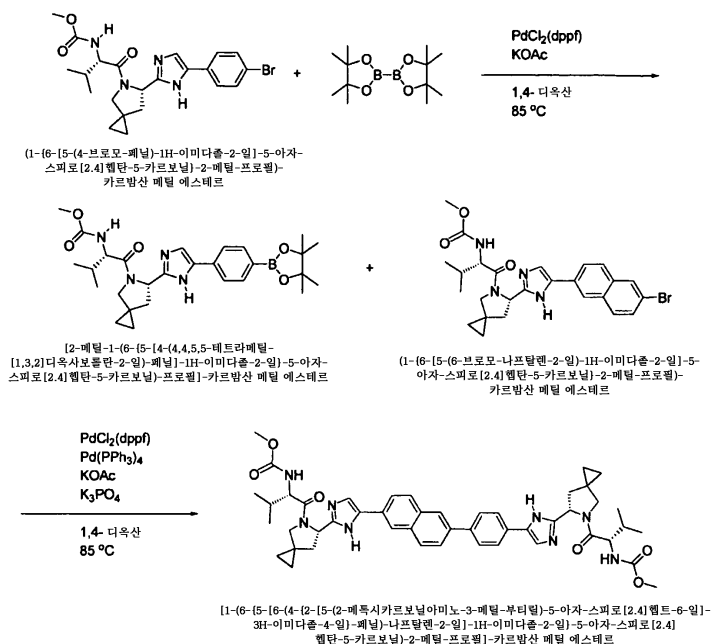
[5362]

DMF (1.5 mL) 중 이들 HCl 염에 화합물 21 (35 mg, 0.2 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (38 mg, 0.2 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (27 mg, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 0℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 (NMM) (50 μL , 0.45 mmol)을 시린지를 통해 혼합물에 첨가하였다. 반응 내용물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (65 mg, 56%)로서 수득하였다.

[5363]

MS (ESI) m/z 890 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[5364] 실시예 1W



[5365]

[5366] [1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르:

[5367]

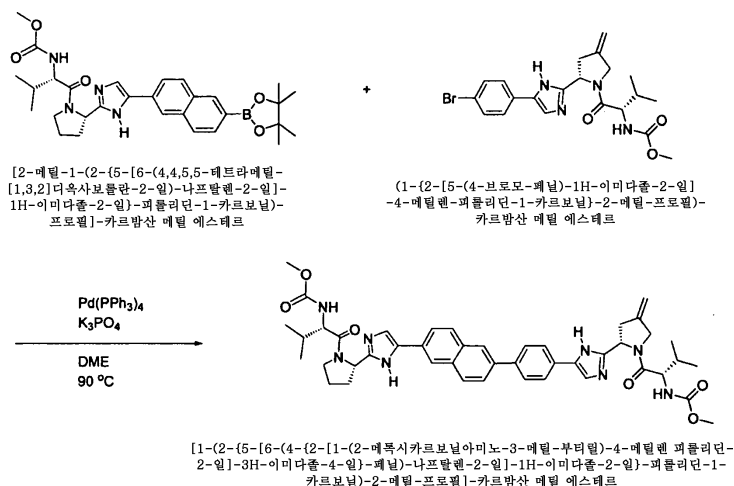
(1-{6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.10 g, 0.24 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (0.073 g, 0.29 mmol), 팔라듐 디클로라이드 (dppf) (0.018 g, 0.024 mmol) 및 아세트산칼륨 (0.071 g, 0.72 mmol)을 1,4-디옥산 (1.2 mL)에 현탁시키고, 아르곤으로 30 분 동안 탈기하였다. 현탁액을 85°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, (1-{6-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.182 g, 0.346 mmol) 및 수성 인산칼륨 (2M, 0.84 mL, 0.84 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 다시 16 시간 동안 가열하였고, 이 때 팔라듐(테트라키스)트리페닐포스핀 (0.014 g, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 추가로 4 시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 조 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, Pd 스캐빈징 카트리지 (폴리머 래보러토리즈, PL-구아니딘 MP SPE)를 통해 여과하였다. 생성된 슬러리를 DMF 중에 희석하고, 역상 HPLC (15→40% 아세토니트릴: 물; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하고 동결건조시켜 [1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (0.048g, 24%)를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 – 7.34 (m, 12H), 5.65 – 5.20 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.03 – 3.87 (m, 1H), 3.74 (d, 9H), 3.53 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.34 – 1.88 (m, 5H), 1.26 (s, 1H), 1.10 (m, 3H), 0.91 (m, 12H), 0.71 (s, 6H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_6$: 840.43 (M^+); 실측치 841.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[5368]

[5369] 실시예 IX



[5370]

[5371] (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-메틸렌-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르: 이 화합물을 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 4-메틸렌-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르를 사용하여 제조하였다.

[5372] LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}_3$: 460.11 (M^+); 실측치 463.61 ($\text{M}+\text{H}^+$).

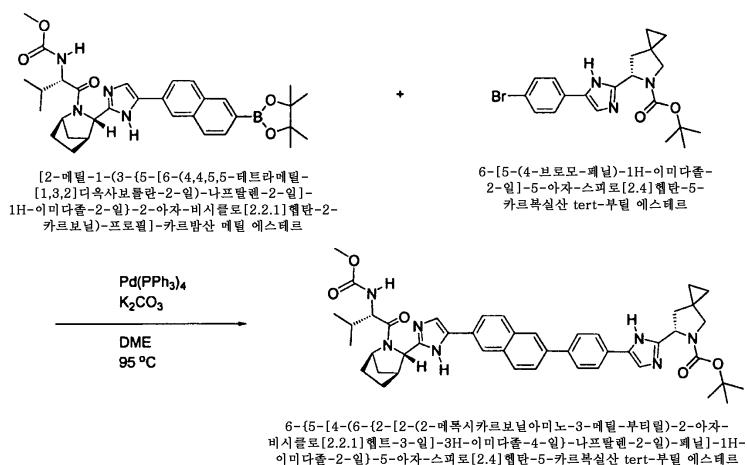
[5373] [1-(2-{6-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-4-메틸렌-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 [2-메틸-1-(2-{6-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르 (0.177 g, 0.324 mmol) 및 (1-{2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-메틸렌-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르밤산 메틸 에스테르 (0.100 g, 0.216 mmol)를 사용하여 제조하였다. 인산칼륨 (수성, 0.32 mL, 0.648 mmol)을 탄산칼륨 대신에 사용하여, 반응을 아르곤 분위기 하에 수행하였다. 조 반응물을 역상 HPLC (10→45% 아세토니트릴: 물; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하고, 동결건조시켜 [1-(2-{6-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-4-메틸렌-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르밤산 메틸 에스테르 (0.009 g, 5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 – 7.96 (m, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 5H), 7.77 – 7.67 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 5.73 – 5.54 (m, 1H), 5.50 – 5.22 (m, 6H), 4.49 – 4.28 (m, 3H), 3.96 – 3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 9H), 3.06 – 2.86 (m, 2H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.90 (s, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.13 – 1.04 (m, 3H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6$: 800.4 (M^+); 실측치 801.90 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[5374]

[5375] 실시예 1Y



[5376]

[5377]

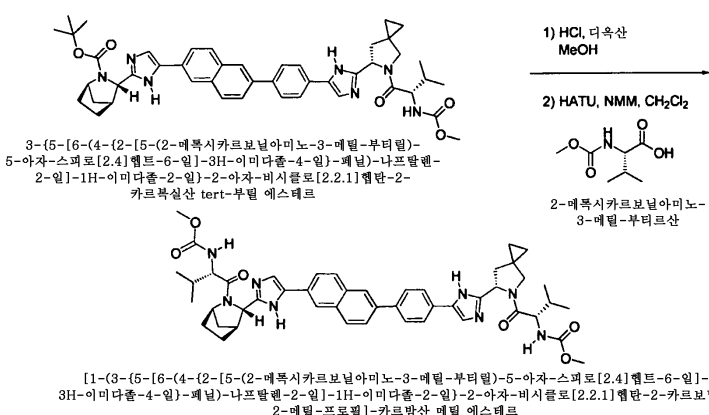
6-(5-[4-(6-(2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-(5-[6-(4-(2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (실시예 EZ)를 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 [2-메틸-1-(3-(5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (2.25 mmol), 6-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (2.39 mmol) 및 탄산칼륨 (2M, 4.3 mL, 8.55 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응물을 아르곤 분위기 하에 수행하였다. 조 반응물을 에틸 아세테이트 중에 회석하고, 물로 세척하고, 정상 실리카 크로마토그래피 (50→100% 헥산:에틸아세테이트+10%메탄올)로 정제하였다. 6-(5-[4-(6-(2-(2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.05 g, 60%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[5378]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₃N₇O₅: 783.41 (M⁺); 실측치 784.35 (M+H⁺).

[5379]

실시예 1Z



[5380]

[5381]

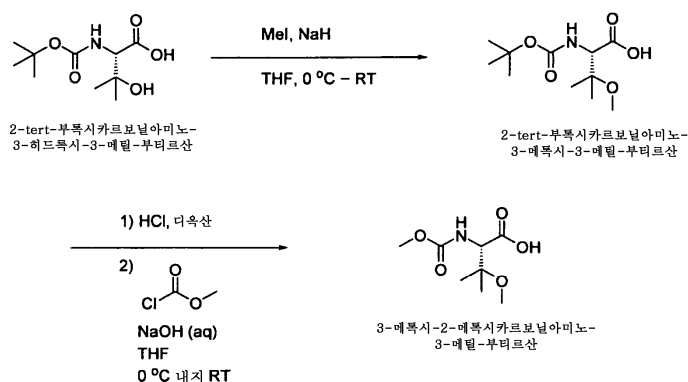
[1-(3-(5-[6-(4-(2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐)-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비스클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-(5-[4-(6-(2-(2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르를 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산을 사용하여 제조하여 [1-(3-(5-[6-(4-(2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일)-페닐)-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-2-아자-비스

클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.070 g, 65%)를 백색 분말로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (DMSO- d_6) δ : 11.75 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93-7.74 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 4.16 (t, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.32-1.41 (m, 10H), 1.01-0.57 (m, 16H).

LCMS-ESI $^+$: 계산치 $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_6$: 840.43 (M^+); 실측치 841.99 ($\text{M}+\text{H}^+$).

실시예 JA



2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메톡시-3-메틸-부티르산:

2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-히드록시-3-메틸-부티르산 (1.0 g, 4.29 mmol)을 THF (14 mL) 중에 용해시키고, 외부 얼음/염수 조에서 0°C로 냉각시켰다. MeI (2.13 mL, 34.3 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 고체 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.514 g, 12.87 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 용액을 빙조로부터 제거하고, 실온으로 가온되도록 하고, 교반하였다. 18 시간 후, 조 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 희석하고, 물을 교반하면서 천천히 첨가하였다. 켄칭한 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 디에틸 에테르와 물 사이에 분배하였다. 에테르 층을 중탄산나트륨으로 2회 추출하였다. 합한 중탄산염 층을 수성 시트르산을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 물, 티오황산나트륨, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메톡시-3-메틸-부티르산 (0.99 g, 94%)을 오일로서 수득하였다.

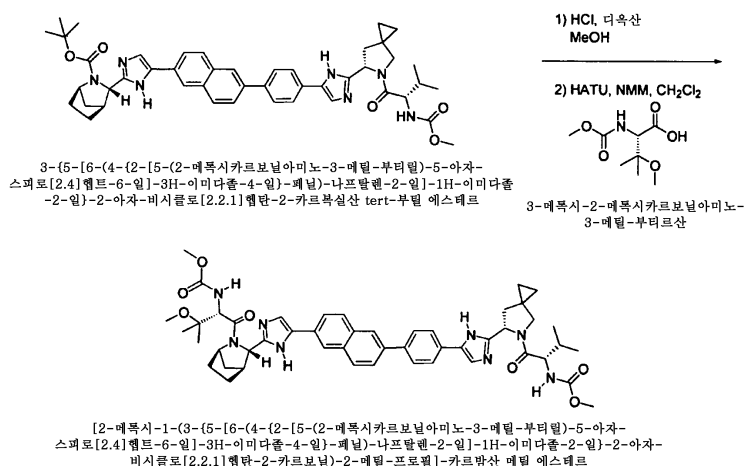
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76 – 3.66 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 3H).

3-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산:

2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메톡시-3-메틸-부티르산을 디옥산 (40 mL) 중에 용해시키고, HCl (디옥산 중 4N, 5.4 mL, 21.6 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하고 농축 건조시켰다. 고체를 THF (14 mL) 중에 용해시키고, 외부 얼음/염수 조에서 0°C로 냉각시켰다. 수성 수산화나트륨 (6.25M, 1.9 mL, 11.76 mmol) 및 메틸 클로로포르메이트 (0.5 mL, 5.88 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 용액을 빙조로부터 제거하고, 실온으로 가온되도록 하고, 교반하였다. 18 시간 후, 조 반응 혼합물을 1N HCl을 사용하여 pH 1로 조정하고, 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜 3-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.653 g, 65%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 아세톤) δ 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.37 – 1.31 (m, 1H).

[5391] 실시예 JB



[5392]

[5393]

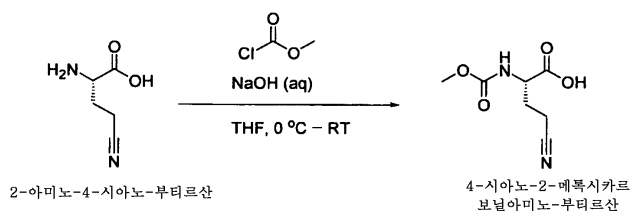
[2-메톡시-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)]-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르 (JJC로부터의 실시예)를 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 3-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.020 g, 0.096 mmol)을 사용하여 제조하여 [2-메톡시-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)]-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르 (0.019 g, 35%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 – 7.88 (m, 4H), 7.84 – 7.35 (m, 8H), 5.81 – 5.33 (m, 2H), 4.88 – 4.57 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.91 – 3.54 (m, 9H), 3.46 – 3.16 (m, 4H), 3.09 – 2.82 (m, 1H), 2.24 (dd, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.47 – 1.17 (m, 7H), 1.11 (d, 1H), 1.02 – 0.83 (m, 7H), 0.72 (s, 3H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₉H₅₈N₈O₇: 870.44 (M⁺); 실측치 871.90 (M+H⁺).

[5394]

[5395] 실시예 JC



[5396]

[5397]

4-시아노-2-메톡시카르보닐아미노-부티르산:

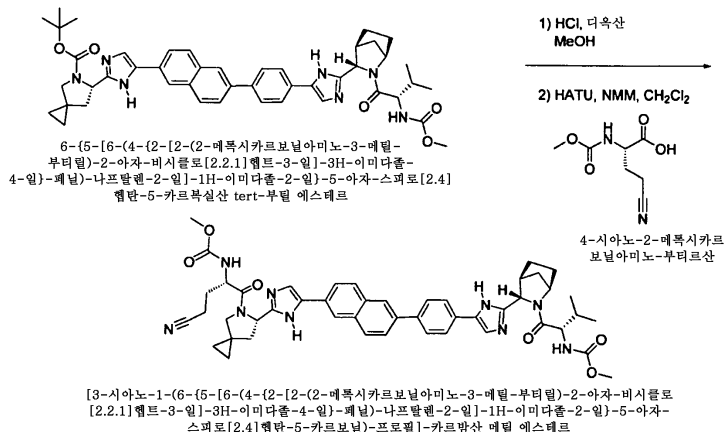
[5398]

이 화합물을 3-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산을 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 2-아미노-4-시아노-부티르산을 사용하여 제조하였다.

[5399]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₇H₁₀N₂O₄: 186.06 (M⁺); 실측치 187.09 (M+H⁺).

[5400] 실시예 JD



[5401]

[5402]

[3-시아노-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일]-페닐)-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (JJC로부터의 실시예)를 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 4-시아노-2-메톡시카르보닐아미노-부티르산을 사용하여 제조하여 [3-시아노-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.015 g, 28%)를 백색 고체로서 수득하였다.

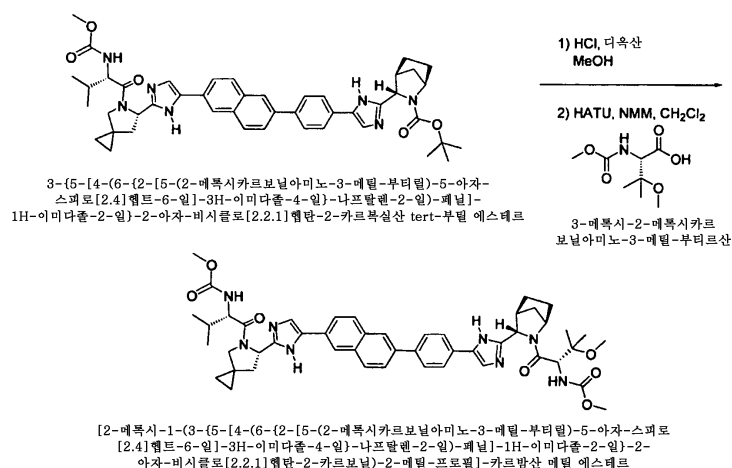
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 – 8.10 (m, 1H), 8.05 – 7.84 (m, 1H), 7.80 – 7.62 (m, 8H), 7.53 (d, 2H), 5.47 – 5.22 (m, 1H), 4.92 – 4.61 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 – 3.42 (m, 6H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.59 – 2.06 (m, 4H), 2.02 – 1.79 (m, 3H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.06 – 0.77 (m, 6H), 0.72 – 0.50 (m, 3H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₃N₉O₆: 851.41 (M⁺); 실측치 852.90 (M+H⁺).

[5403]

[5404]

실시예 JE



[5405]

[5406]

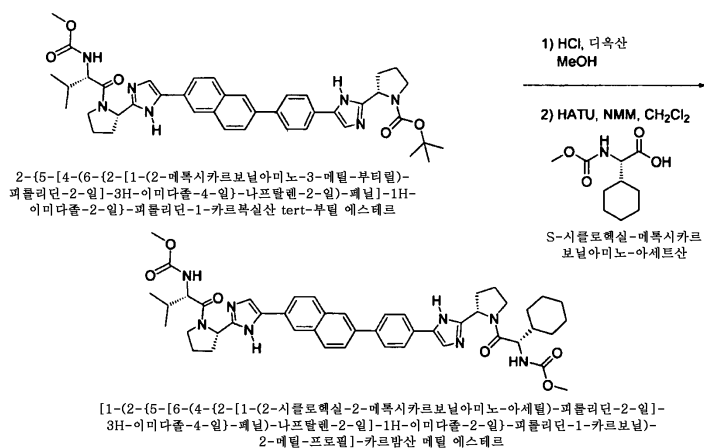
[2-메톡시-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일]-페닐)-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일]-페닐)-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (JJC로부터의 실시예)를 제조하는데 이용

된 절차를 이용하여 3-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.020 g, 0.096 mmol)을 사용하여 제조하여 [2-메톡시-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.016 g, 29%)를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 – 7.88 (m, 4H), 7.84 – 7.35 (m, 8H), 5.81 – 5.33 (m, 2H), 4.88 – 4.57 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.91 – 3.54 (m, 9H), 3.46 – 3.16 (m, 4H), 3.09 – 2.82 (m, 1H), 2.24 (dd, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.47 – 1.17 (m, 7H), 1.11 (d, 1H), 1.02 – 0.83 (m, 7H), 0.72 (s, 3H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{49}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_7$: 870.44 (M^+); 실측치 871.47 ($\text{M}+\text{H}^+$).

실시예 JF

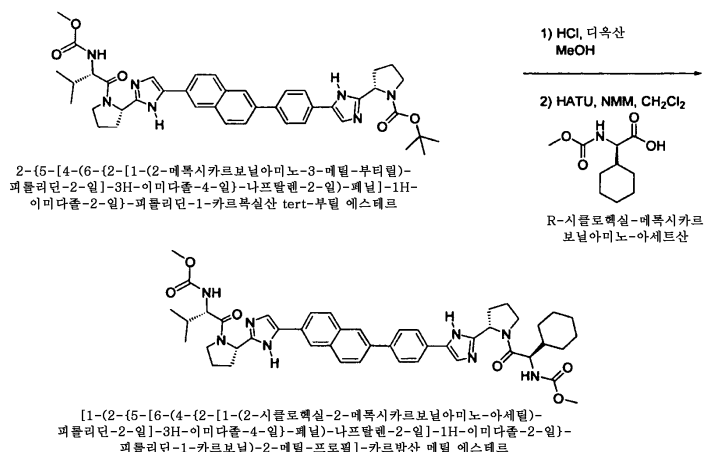


[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-시클로헥실-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (JJC로부터의 실시예)를 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 S-시클로헥실-메톡시카르보닐아미노-아세트산 (0.022 g, 0.102 mmol)을 사용하여 제조하여 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-시클로헥실-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (0.036 g, 28%)를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.62 (m, 10H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.31 (dd, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.03 – 3.74 (m, 5H), 3.72 – 3.65 (m, 6H), 2.97 – 2.65 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.13 (m, 6H), 1.96 – 1.63 (m, 6H), 1.36 – 0.99 (m, 6H), 0.93 (dd, 6H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 $\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_6$: 828.43 (M^+); 실측치 829.70 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[5412] 실시예 JG



[5413]

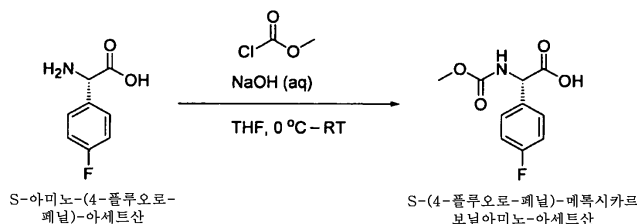
[5414] 1-(2-(5-[6-(4-(2-[1-(2-시클로헥실-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복실산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-(5-[4-(6-(2-[2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일]-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복실산 메틸 에스테르 (JJC로부터의 실시예)를 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 R-시클로헥실-메톡시카르보닐아미노-아세트산 (0.041 g, 0.191 mmol)을 사용하여 제조하여 [1-(2-(5-[6-(4-(2-[1-(2-시클로헥실-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복실산 메틸 에스테르 (0.047 g, 59%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.62 (m, 10H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.31 (dd, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.03 – 3.74 (m, 5H), 3.72 – 3.65 (m, 6H), 2.97 – 2.65 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.13 (m, 6H), 1.96 – 1.63 (m, 6H), 1.36 – 0.99 (m, 6H), 0.93 (dd, 6H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₆N₈O₆: 828.43 (M⁺); 실측치 829.70 (M+H⁺).

[5415]

[5416] 실시예 JH



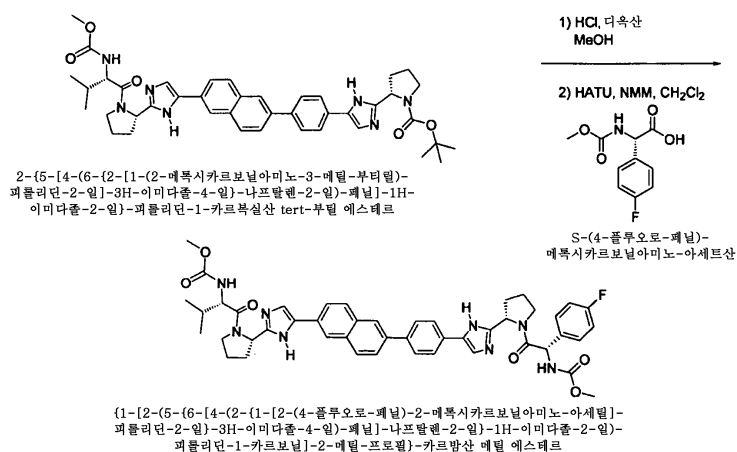
[5417]

[5418] S-(4-플루오로-페닐)-메톡시카르보닐아미노-아세트산: 이 화합물을 S-아미노-(4-플루오로-페닐)-아세트산을 사용하여 3-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산을 제조하는데 이용된 절차를 이용함으로써 S-(4-플루오로-페닐)-메톡시카르보닐아미노-아세트산 (0.560 g, 82%)을 제조하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₀H₁₀FNO₄: 227.06 (M⁺); 실측치 227.84 (M+H⁺).

[5419]

[5420] 실시예 JI



[5421]

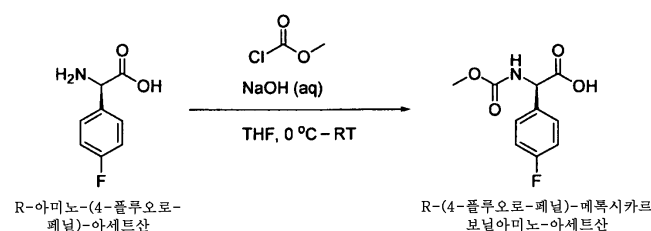
[5422] {1-[2-(5-[6-[4-(2-[1-[2-(4-플루오로-페닐)-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸]-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-[5-[4-(6-[2-[2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일]-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (JJC로부터의 실시예)를 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 S-(4-플루오로-페닐)-메톡시카르보닐아미노-아세트산 (0.023 g, 0.100 mmol)을 사용하여 제조하여 {1-[2-(5-[6-[4-(2-[1-[2-(4-플루오로-페닐)-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸]-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (0.015 g, 27%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 – 7.71 (m, 8H), 7.55 – 6.93 (m, 8H), 6.06 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H), 5.30 (m, 3H), 4.34 (t, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.74 – 3.47 (d, 6H), 3.25 – 2.92 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.23 – 1.98 (m, 7H), 1.05 (t, 1H), 0.88 (t, 6H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₄₉FN₈O₆: 840.38 (M⁺); 실측치 841.42 (M+H⁺).

[5423]

[5424] 실시예 JJ

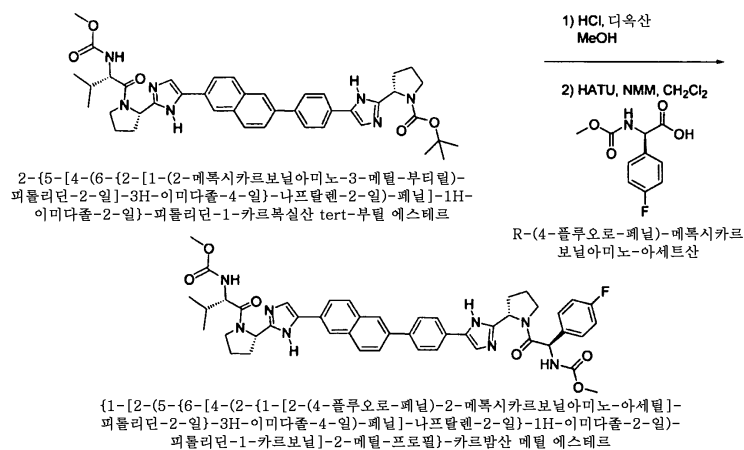


[5425]

[5426] R-(4-플루오로-페닐)-메톡시카르보닐아미노-아세트산: 이 화합물을 3-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산을 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 R-아미노-(4-플루오로-페닐)-아세트산을 사용하여 R-(4-플루오로-페닐)-메톡시카르보닐아미노-아세트산 (0.575 g, 84%)을 제조하였다.

[5427] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₁₀H₁₀FN₂O₄: 227.06 (M⁺); 실측치 227.84 (M+H⁺).

[5428] 실시예 JK



[5429]

[5430]

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-플루오로-페닐)-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복실 메틸 에스테르: 이 화합물을 [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-시클로프로필-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복실 메틸 에스테르 (JJC로부터의 실시예)를 제조하는데 이용된 절차를 이용하여 R-(4-플루오로-페닐)-메톡시카르보닐아미노-아세트산 (0.023 g, 0.100 mmol)을 사용하여 제조하여 {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-플루오로-페닐)-2-메톡시카르보닐아미노-아세틸]-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복실 메틸 에스테르 (0.008 g, 14%)를 백색 고체로서 수득하였다.

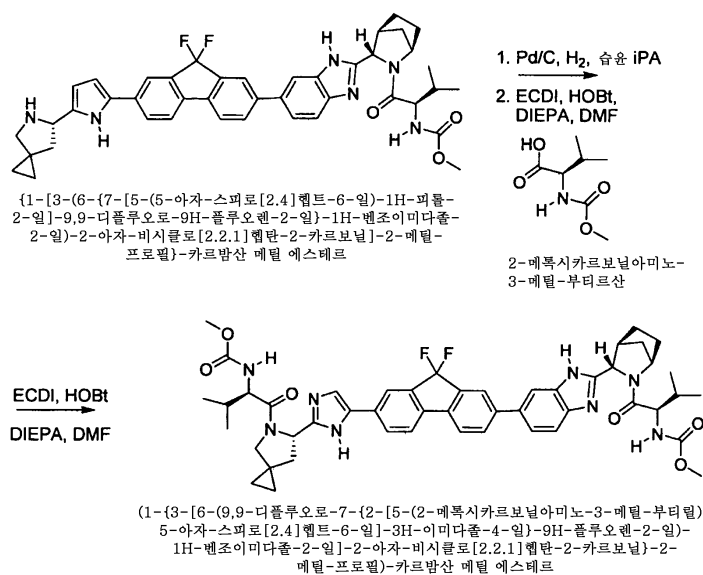
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 – 7.71 (m, 8H), 7.55 – 6.93 (m, 8H), 6.06 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H), 5.30 (m, 3H), 4.34 (t, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.74 – 3.47 (d, 6H), 3.25 – 2.92 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.23 – 1.98 (m, 7H), 1.05 (t, 1H), 0.88 (t, 6H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₄₉FN₈O₆: 840.38 (M⁺); 실측치 841.27 (M+H⁺).

[5431]

[5432]

실시예 JL



[5433]

[5434]

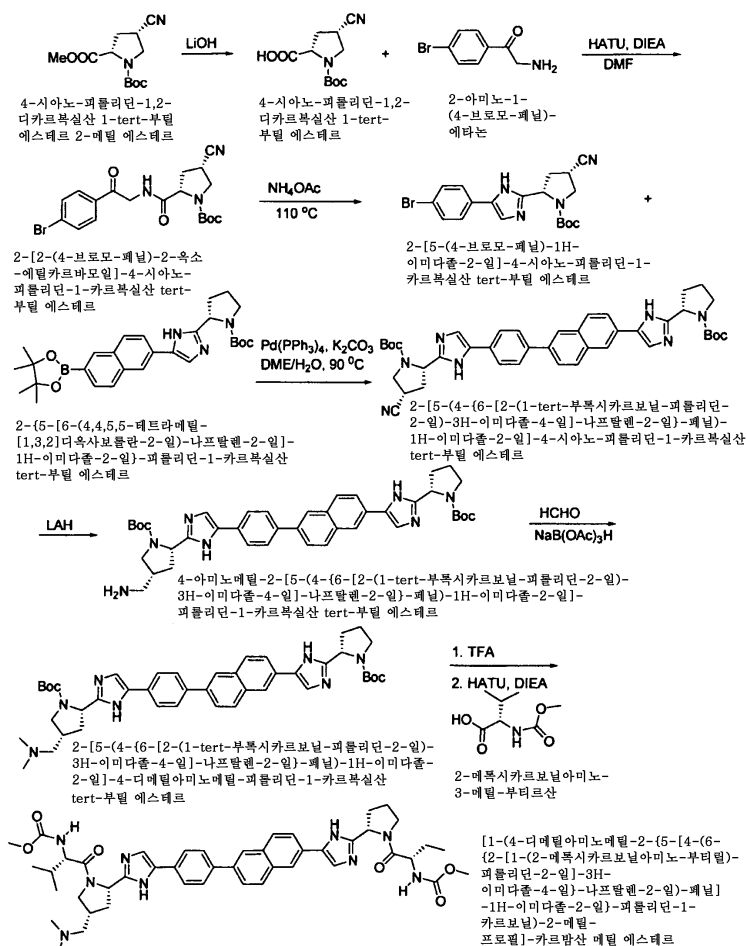
(1-{3-[6-(9,9-디플루오로-7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일)-9H-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복실 메틸 에스테르를 실시예 C와 유사한 방식으로 제조하여 표제 화합물을 백색 분말 (68 mg)로서 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (DMSO-*d*₆) δ: 12.56 (d, J=13.5Hz, 0.5H), 12.05 (dd, 1H), 11.84 (s, 0.5H), 8.1 – 7.1 (m, 12H), 5.71 (d, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.19 (d, 0.5H), 4.70 (s, 0.5H), 4.64 (s, 0.5H), 4.49 (s, 0.5H), 4.2-3.9(m, 2H), 3.6-3.2 (m, 20H), 2.8-1.1 (m, 12H), 0.9-0.4 (m, 16H).
LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₉H₅₄F₂N₈O₆: 890.0 (M+H)⁺; 실측치 889.4 (M+H)⁺.

[5435]

[5436]

실시예 JM



[5437]

[5438]

LiOH · H₂O (167 mg, 3.98 mmol)를 메탄올 (5 mL) 중 4-시아노-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르 (674 mg, 2.65 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 물질을 후속 단계 반응에 사용하였다.

[5439]

2-아미노-1-(4-브로모-페닐)-에타논 HCl 염 (664 mg, 2.65 mmol)을 DMF (10 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 이전 단계로부터의 4-시아노-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 조 물질, 디이소프로필 에틸아민 (0.93 mL, 5.3 mmol)에 이어서 HATU (1 g, 2.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묶은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-시아노-피롤리딘-1-카복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.05 g, 수율 91%)를 수득하였다.

[5440]

LCMS-ESI: 계산치 $C_{19}H_{22}BrN_3O_4$: 435.08; 실측치 458.0 ($M+Na^+$).

[5441]

크실렌 (2 mL) 중 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-옥소-에틸카르바모일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.05 g, 2.4 mmol) 및 암모니아 아세테이트 (3.7 g, 20 당량)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 110℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부

틸 에스테르 (356 mg, 15% 출발 물질을 함유, 수율 35%)를 수득하였다.

[5442]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{19}H_{21}BrN_4O_2$: 417.30; 실측치 418.9 (M+H⁺).

[5443]

1,2-디메톡시에탄 7 mL 및 물 2 mL 중 2-[5-(4-브로모-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (356 mg, 0.85 mmol), 2-[5-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (501 mg, 1.02 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(99 mg, 0.08 mmol) 및 아세트산칼륨 (425 mg, 3.07 mmol)의 혼합물을 90°C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20→80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (200 mg, 수율 33%) 및 아마이드 생성물을 수득하였다.

[5444]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{41}H_{45}N_7O_4$: 699.84; 실측치 700.2 (M+H⁺).

[5445]

LAH (45 mg, 6 당량)를 THF 3 ml 중 2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-시아노-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (146 mg, 0.066 mmol)의 혼합물의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 30 분 후에 물, 10% NaOH 수용액 및 물을 사용하여 3 단계로 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 4-아미노메틸-2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 TFA 염 (150 mg, 수율 95%)을 수득하였다.

[5446]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{41}H_{49}N_7O_4$: 703.87; 실측치 704.2 (M+H⁺).

[5447]

나트륨 트리아세틸 붕소 히드라이드 (54 mg, 3 당량)를 THF 3 ml 중 4-아미노메틸-2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (60 mg, 0.085 mmol) 및 포름알데히드 (물 중 37%) 0.1 mL의 혼합물에 첨가하고, 이어서 한 방울의 아세트산을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS를 사용하여 모니터링함으로써 완결하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-디메틸아미노메틸-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 TFA 염 (41.7 mg, 수율 67%)을 수득하였다.

[5448]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{43}H_{53}N_7O_4$: 731.93; 실측치 732.3 (M+H⁺).

[5449]

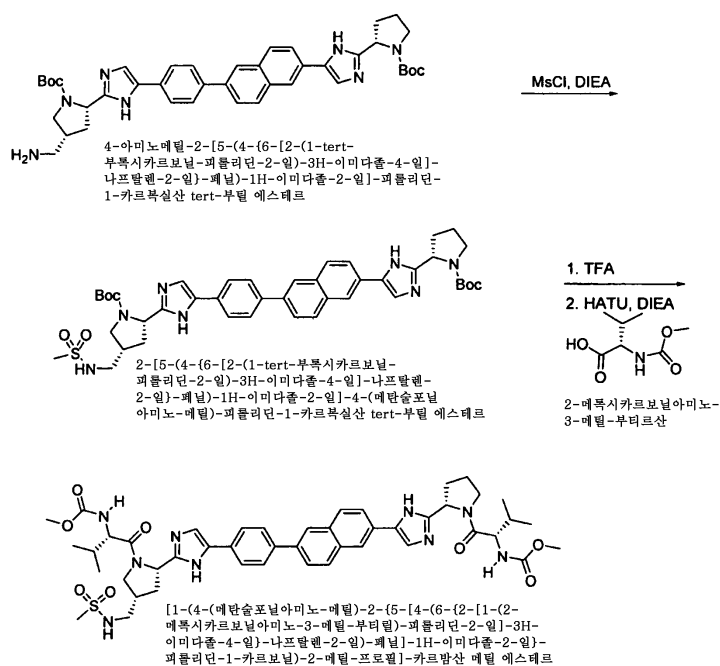
트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 DCM 1 ml 중 2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-디메틸아미노메틸-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (41.7 mg, 0.057 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (20 mg, 0.124 mmol), 디이소프로필 에틸아민 (60 μ l)에 이어서 HATU (43 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 60 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5→100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 [1-(4-디메틸아미노메틸-2-[5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-부틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 비스-TFA 염 (실시예 A) (13.1 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ : 8.28 (d, 2H), 8.02 (m, 2H), 7.83-7.92 (m, 8H), 5.38 (m, 2H), 4.58(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.18(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.42(m, 2H), 3.02(s, 6H), 3.00(m, 1H), 2.81(m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.40-2.00 (m, 5H), 0.95-1.05 (m, 12 H).

[5450]

LCMS-ESI⁺: 계산치 $C_{47}H_{59}N_9O_6$: 846.03; 실측치 848.4 (M+H⁺).

[5451] 실시예 JN



[5452]

[5453] MsCl (7.6 mg, 1 당량)을 MeCN 1 ml 중 4-아미노메틸-2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (69 mg, 0.098 mmol) 및 DIEA(51 μ l, 3당량)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5 $\rightarrow$ 100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(메탄술폰닐아미노-메틸)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 TFA 염 (29 mg, 수율 38%)을 수득하였다.

[5454] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₂H₅₁N₇O₈S: 781.96; 실측치 782.2 (M+H⁺).

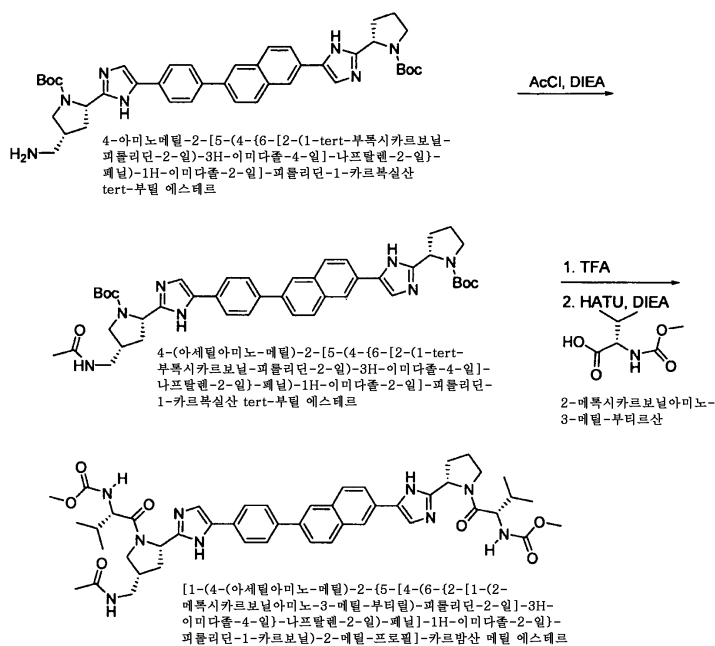
[5455] 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 DCM 1 ml 중 2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-4-(메탄술폰닐아미노-메틸)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (29 mg, 0.037 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (0.5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (13 mg, 2 당량), 디이소프로필 에틸아민 (39 μ l, 6 당량)에 이어서 HATU (28 mg, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 60 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묽은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5 $\rightarrow$ 100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 [1-(4-(메탄술폰닐아미노-메틸)-2-{5-[4-(6-[2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 비스-TFA 염 (실시예 B) (12.9 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ : 8.28 (d, 2H), 8.08 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 7.82(m, 4H), 5.28 (m, 2H), 4.38(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.12(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.61(m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.72(m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.40-1.98 (m, 5H), 0.95-1.05 (m, 12 H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₇N₉O₈S: 896.07; 실측치 896.3 (M+H⁺).

[5456]

[5457] 실시예 JO



[5458]

[5459]

AcCl (5 μ l, 1 당량)을 DCM 1 ml 및 MeCN 1 mL 혼합물 중 4-아미노메틸-2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (50 mg, 0.071 mmol) 및 DIEA (37 μ l, 3당량)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다.

[5460]

LC-MS에서 목적 비스-아세틸 생성물이 나타났다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5 $\rightarrow$ 100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 4-(아세틸아미노-메틸)-2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 TFA 염 (13 mg, 수율 25%)을 수득하였다.

[5461]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₃H₅₁N₇O₅: 745.91; 실측치 746.2 (M+H⁺).

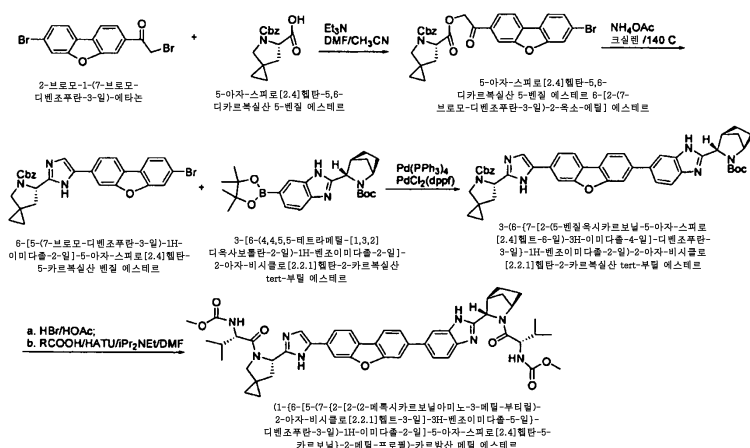
[5462]

트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 DCM 1 ml 중 4-(아세틸아미노-메틸)-2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (13 mg, 0.017 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (0.5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (6 mg, 2 당량), 디이소프로필 에틸아민 (18 μ l, 6 당량)에 이어서 HATU (13 mg, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 60 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 묶은 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (제미니, 5 $\rightarrow$ 100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 [1-(4-(아세틸아미노-메틸)-2-[5-(4-{6-[2-(1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 비스-TFA 염 (실시예 C) (6.6 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD-d₄) δ : 8.28 (d, 2H), 8.08 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 7.82(m, 4H), 5.28 (m, 2H), 4.38(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.17(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.59(m,1H), 3.42(m, 2H), 2.64(m,2H), 2.24 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 0.95-1.05 (m, 12 H).

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₇N₉O₇: 859.44; 실측치 860.4 (M+H⁺).

[5463]



[5465]

[3466] 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 6-[2-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르: 아세토니트릴 (3 ml) 중 (s) 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 (138 mg, 0.5 mmol) 및 트리에틸아민 (65 μ l, 0.47 mmol)의 용액에 DMF (4 ml) 중 2-브로모-1-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-에타논 (143 mg, 0.39 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 12 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜

5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산	5-벤질	에스테르

6-[2-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 (210 mg)를 수득하였다.

[5467] 6-[5-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르: 크실렌 (3 ml) 중 5-아자-스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 5-벤질 에스테르 6-[2-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 (210 mg, 0.39 mmol) 및 아세트산암모늄 (330 mg, 4.3 mmol)의 혼합물을 140℃에서 마이크로웨이브 하에 80 분 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 채취하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 6-[5-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 (150 mg)를 수득하였다.

[5468] m/z: 542.1 (M+1), 540.1 (M-1).

[5469] 3-(6-{7-[2-(5-벤질옥시카르보닐-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조푸란-3-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르: DME (2.25 ml) 및 물 (0.75 ml) 중 6-[5-(7-브로모-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 벤질 에스테르 (150 mg, 0.28 mmol) 및 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (160 mg, 0.36 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (78 mg, 0.56 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (15 mg) 및 PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (15 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 3-(6-{7-[2-(5-벤질옥시카르보닐-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-3H-이미다졸-4-일]-디벤조푸란-3-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (190 mg)를 수득하였다.

[5470] m/z: 775.2 (M+1), 773.3 (M-1), 338.2 (M+2)/2.

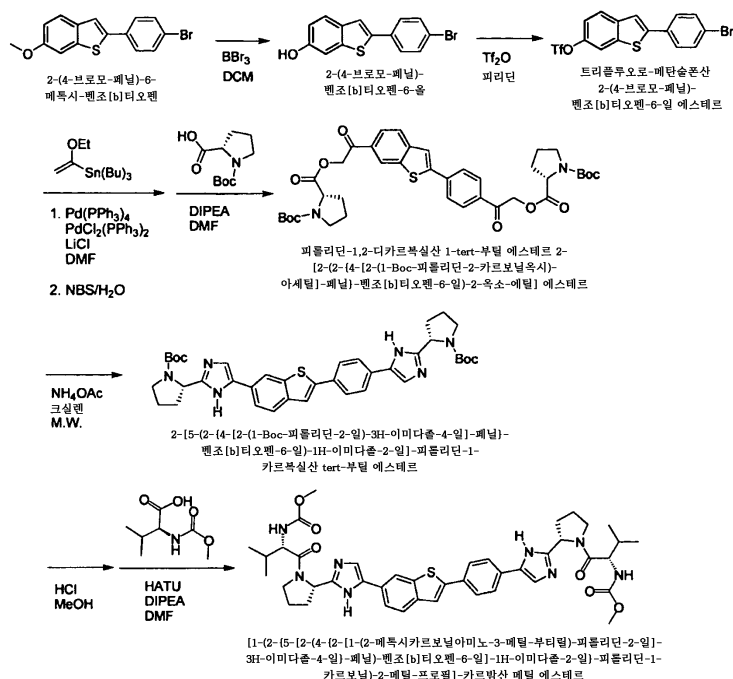
[5471] (1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르bam산 메틸 에스테르: DCM (3.6 ml) 중 3-(6-{7-[2-(5-벤질옥시카르보닐-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-디벤조푸란-3-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (185 mg, 0.24 mmol)의 용액에 33% HBr/HOAc (1 ml)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 용매 및 시약을 감압 하에 제거하여 갈색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM/Et₂O (2.5 ml/25 ml)에 현탁시키고,

교반하였다. 고체를 여과를 통해 수집하였다. DMF (7.0 ml) 중 상기 고체 (0.24 mmol) 및 MeOCO-Val-OH (84 mg, 0.48 mmol)의 용액에 HATU (192 mg, 0.50 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸아민 (0.42 ml, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10 시간 동안 교반하고, 증발시킨 다음, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 HPLC (0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)에 의해 정제하여 (1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-벤조이미다졸-5-일}-디벤조푸란-3-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르 (151 mg)를 수득하였다.

m/z: 855.3 (M+1), 853.2 (M-1), 428.4 (M+2)/2.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.25-7.70 (10 H, m), 5.4 (1 H, m), 4.95-4.7 (1 H, m), 4.38 (1 H, m), 4.16 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.83 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.5-3.2 (1 H, m), 2.98 (1 H, m), 2.5 -1.7 (10 H, m), 1.2-0.8 (16 H, m).

실시예 JQ



2-(4-브로모-페닐)-6-메톡시-벤조[b]티오펜은 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 2682-2692]에서 보고되었다.

2-(4-브로모-페닐)-벤조[b]티오펜-6-올: 2-(4-브로모-페닐)-6-메톡시-벤조[b]티오펜 (80 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 BBr₃ (DCM 중 1M 0.5 mL, 0.5 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. DCM을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 헥산으로 처리하여 생성물 (67 mg, 88%)을 수득하였다.

m/z 303.0, 305.0 (M-H)⁻.

트리플루오로-메탄술폰산 2-(4-브로모-페닐)-벤조[b]티오펜-6-일 에스테르: Tf₂O를 피리딘 (3 mL) 중 2-(4-브로모-페닐)-벤조[b]티오펜-6-올 (200 mg, 0.66 mol)의 혼합물에 0℃에서 교반하면서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 다음, NaHCO₃ 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 후속 단계 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-[2-(2-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-카르보닐옥시)-아세틸]-페

닐}-벤조[b]티오펜-6-일)-2-옥소-에틸] 에스테르: $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (43 mg, 0.037 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3)_2$ (26 mg, 0.037 mmol) 및 LiCl (78 mg, 1.8 mmol)을 DMF 8 mL 중 트리플루오로-메탄술폰산 2-(4-브로모-페닐)-벤조[b]티오펜-6-일 에스테르 (200 mg, 0.46 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (0.37 mL, 1.1 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 물 (3 mL) 및 NBS (180 mg, 1.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 에틸 아세테이트 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 아세토니트릴 (30 mL)에 현탁시켰다. 여기에 아세토니트릴 5 mL 중 피롤리딘-1,2-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 (792 mg, 3.7 mmol) 및 DIPEA (0.56 mL, 3.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 NaHCO_3 용액 및 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (두 단계에 걸쳐 90 mg, 27%)을 수득하였다.

m/z 743.2 (M+Na)⁺.

2-[5-(2-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-벤조[b]티오펜-6-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카복실산 *tert*-부틸 에스테르: 크실렌 (10 mL) 중 피롤리딘-1,2-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 2-[2-(2-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-벤조[b]티오펜-6-일)-2-옥소-에틸] 에스테르 (90 mg, 0.12 mmol) 및 아세트산암모늄 (192 mg, 2.5 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로웨이브 조건 하에 140℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO_3 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (60 mg, 70%)을 수득하였다.

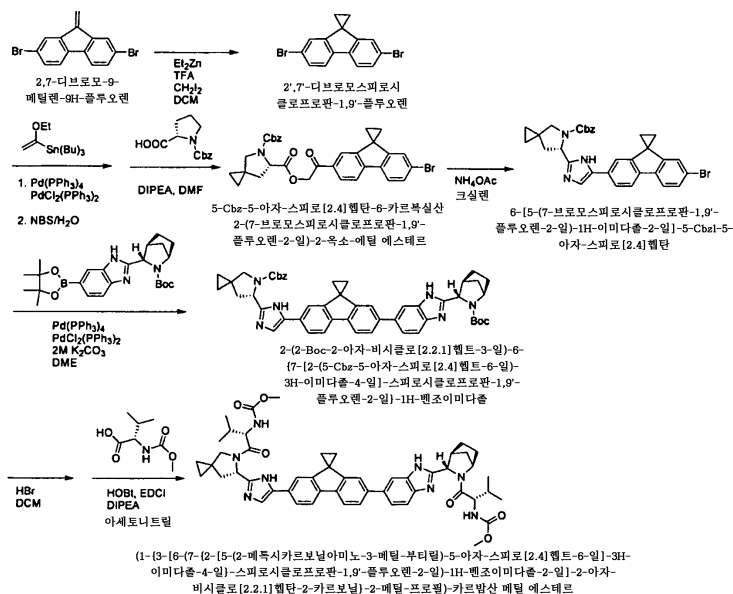
m/z 681.2 (M+H)⁺.

[1-(2-{5-[2-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-벤조[b]티오펜-6-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: 메탄올 (3 mL) 중 2-[5-(2-{4-[2-(1-Boc-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-벤조[b]티오펜-6-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (60 mg, 0.09 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 4N HCl (0.4 mL, 과량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, 밤새 동결-건조시켰다. 수득한 백색 고체를 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (34 mg, 0.19 mmol), HATU (84 mg, 0.22 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 HPLC로 정제하여 목적 생성물을 TFA 염 (45 mg, 64%)으로서 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.00-

7.70 (m, 9H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.35-2.00 (m, 8H), 1.00-0.80 (m, 12H); m/z 795.3 (M+H)⁺.

[5485] 실시예 JR



[5486]

[5487] 2,7-디브로모-9-메틸렌-9H-플루오렌은 문헌 [Tetrahedron, 2006, 62, 3355-3361]에서 보고되었다.

[5488]

2',7'-디브로모스피로[5.5]운데칸-1,9'-플루오렌: DCM (10 mL) 중 디에틸아연 (헥산 중 1.0 M 9.0 mL, 9.0 mmol)의 교반 용액에 DCM (10 mL) 중 트리플루오로아세트산 (0.69 mL, 9.0 mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반한 후, 디요오도메탄 (0.72 mL, 9.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 추가로 20 분 동안 교반한 다음, DCM (5 mL) 중 2,7-디브로모-9-메틸렌-9H-플루오렌 (750 mg, 2.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 5 일 동안 교반한 다음, NH₄Cl 용액으로 천천히 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 THF/물/아세톤의 혼합된 용매 (18 mL, 비율 12/4/4) 중에 용해시키고, NMO (264 mg, 2.2 mmol) 및 OsO₄를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반하고, 1M Na₂S₂O₃으로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (480 mg, 61%)을 수득하였다.

[5489]

5-Cbz-5-아자-스피로[2.4]헵탄-6-카르복실산 2-(7-브로모스피로[5.5]운데칸-1,9'-플루오렌-2-일)-2-옥소-에틸 에스테르: Pd(PPh₃)₄ (67 mg, 0.058 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (41 mg, 0.058 mmol)를 디옥산 20 mL 중 2',7'-디브로모스피로[5.5]운데칸-1,9'-플루오렌 (670 mg, 1.93 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (0.66 mL, 1.93 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 물 (7 mL) 및 NBS (344 mg, 1.93 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 에틸 아세테이트 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 아세토니트릴 (30 mL)에 현탁시켰다. 여기에 아세토니트릴 5 mL 중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 (780 mg, 2.8 mmol) 및 DIPEA (0.44 mL, 2.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액 및 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (두 단계에 걸쳐 825 mg, 73%)을 수득하였다.

[5490]

m/z 585.9, 587.9 (M+H)⁺.

[5491]

6-[5-(7-브로모스피로[5.5]운데칸-1,9'-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-Cbz-5-아자-스피로[2.4]헵탄: 크실렌 (15 mL) 중 5-Cbz-5-아자-스피로[2.4]헵탄-6-카르복실산 2-(7-브로모스피로[5.5]운데칸-1,9'-플루오렌-2-일)-2-옥소-에틸 에스테르 (825 mg, 1.4 mmol) 및 아세트산암모늄 (1.5 g, 19.5 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로웨이브 조건 하에 140℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔

류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (140 mg, 18%)을 수득하였다.

m/z 566.1, 568.1 (M+H)⁺.

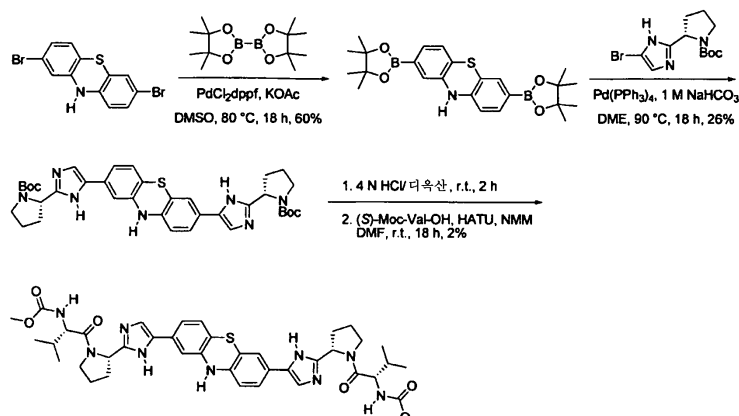
2-(2-Boc-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-6-{7-[2-(5-Cbz-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-3H-이미다졸-4-일]-스피로시클로프로판-1,9'-플루오렌-2-일}-1H-벤조이미다졸: Pd(Ph₃)₄ (14 mg, 0.012 mmol) 및 PdCl₂(Ph₃)₂ (9 mg, 0.012 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (5 mL) 중 6-[5-(7-브로모스피로시클로프로판-1,9'-플루오렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-Cbz-1-아자-스피로[2.4]헵탄 (140 mg, 0.25 mmol), 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (120 mg, 0.27 mmol), 2M K₂CO₃ (0.5 mL, 1.0 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 16 시간 동안 가열한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (80 mg, 40%)을 수득하였다.

m/z 799.3 (M+H)⁺.

(1-{3-[6-(7-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-스피로시클로프로판-1,9'-플루오렌-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: DCM (3 mL) 중 2-(2-Boc-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일)-6-{7-[2-(5-Cbz-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일)-3H-이미다졸-4-일]-스피로시클로프로판-1,9'-플루오렌-2-일}-1H-벤조이미다졸 (80 mg, 0.1 mmol)의 용액에 HBr (0.8 mL AcOH 중 5.7M, 과량)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르/DCM으로 처리하여 회백색 고체를 수득하였다. 수득한 생성물을 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (39 mg, 0.22 mmol), HATU (95 mg, 0.25 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.14 mL, 0.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 HPLC로 정제하여 목적 생성물을 TFA 염 (55 mg, 62%)으로서 수득하였다.

m/z 879.4 (M+H)⁺.

실시예 JS



2,7-비스(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-10H-페노티아진: DMSO (16 mL) 중 2,7-디브로모-10H-페노티아진 (590 mg, 1.65 mmol, WuXi AppTec)을 비스(피나콜레이트)디보론 (1.68 g, 6.60 mmol), KOAc (1.30 g, 13.2 mmol) 및 PdCl₂dppf (135 mg, 0.165 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 18 시간 동안 교반하고, 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고,

H₂O (2 x 50 mL) 및 포화 NaCl 용액 (1 x 50 mL)으로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 80 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→25% EtOAc-헥산 구배)으로 처리하여 2,7-비스(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-10H-페노티아진 (450 mg, 60%)을 수득하였다: HPLC (RP: 6→98% MeCN-H₂O 구배 [비-극성], 0.05% TFA 개질제) *t_R* = 6.821 분 (약 80% 순도 @ 254 nM).

[5500]

(2*S*,2'*S*)-*tert*-부틸 2,2'-(5,5'-(10H-페노티아진-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카르복실레이트: DME (10 mL) 중 2,7-비스(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-10H-페노티아진 (450 mg, 1.00 mmol)을 (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (662 mg, 2.09 mmol), 1M NaHCO₃ (5 mL, 5.00 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0.06 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 18 시간 동안 교반하고, 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, H₂O (2 x 50 mL) 및 포화 NaCl 용액 (1 x 50 mL)으로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 40 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산 구배에 이어서 0→100% 20%-MeOH/EtOAc-헥산 구배)으로 처리하여 (2*S*,2'*S*)-*tert*-부틸 2,2'-(5,5'-(10H-페노티아진-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카르복실레이트 (175 mg, 26%)를 수득하였다.

[5501]

MS (ESI) *m/z* 670 [M + H]⁺.

[5502]

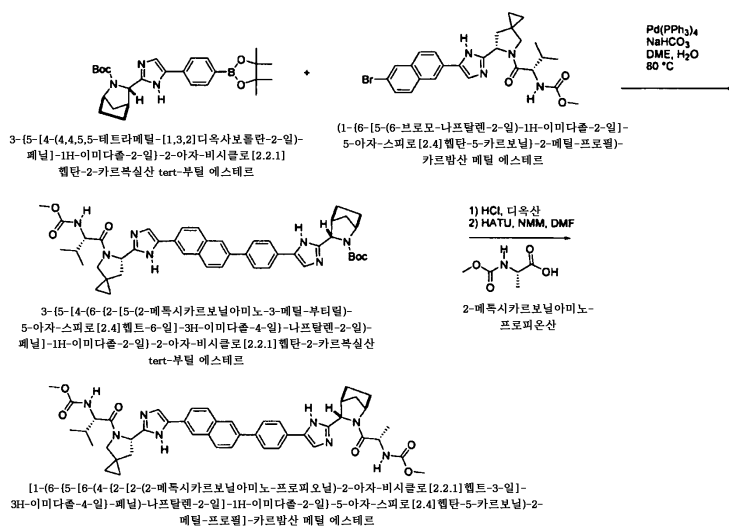
디메틸 (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(10H-페노티아진-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카르바메이트: (2*S*,2'*S*)-*tert*-부틸 2,2'-(5,5'-(10H-페노티아진-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카르복실레이트 (175 mg, 0.26 mmol)를 4N HCl (5 mL)로 처리하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 혼합물을 DMF (5.5 mL)에 현탁시키고, (*S*)-Moc-Val-OH (96 mg, 0.55 mmol), HATU (219 mg, 0.57 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (143 μL, 1.31 mmol; 또는 염기성이 될 때까지)으로 처리하였다. 18 시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (2 x 50 mL), H₂O (2 x 50 mL) 및 포화 NaCl 용액 (1 x 50 mL)으로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 40 g SiO₂ 콤비플래쉬 칼럼 (0→100% EtOAc-헥산 구배에 이어서 0→100% 20%-MeOH/EtOAc-헥산 구배) 및 RP HPLC (6→98% MeCN-H₂O 구배, 0.1% TFA 개질제) 처리하였다. 최종적으로, 물질을 20 x 20 정제용 TLC (10% MeOH-EtOAc)로 처리하여 디메틸 (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(10H-페노티아진-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카르바메이트 (3.6 mg, 2%)를 수득하였다.

[5503]

MS (ESI) *m/z* 784 [M + H]⁺.

[5504]

실시예 JT



[5505]

[5506]

[1-(6-[5-[6-(4-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비스클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐]-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르바산

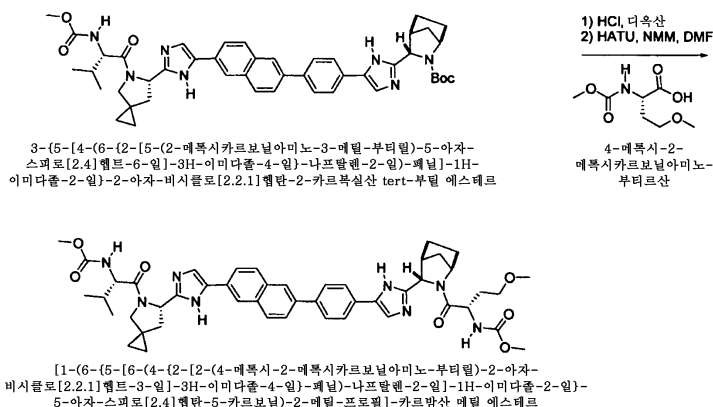
메틸 에스테르: DME (20 mL) 중 (1-{6-[5-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르바산 메틸 에스테르 (1.00 g, 1.9 mmol), 3-{5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1.31 g, 2.8 mmol) 및 수성 NaHCO₃ (1M 용액 7.6 mL, 7.6 mmol)의 용액을 N₂ 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (110 mg, 0.095 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 80℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 상을 H₂O에 이어서 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 여과물로부터 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (70→100% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (835 mg, 1.07 mmol, 56% 수율)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₄N₇O₅: 784.4 (M+H⁺); 실측치 784.8 (M+H⁺).

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐]-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디옥산 (2 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (46 mg, 0.059 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (160 μl)을 첨가하였다. 현탁액을 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 *N*-메틸모르폴린 (19.5 μl, 0.18 mmol), 2-메톡시카르보닐아미노-프로피온산 (13 mg, 0.089 mmol) 및 HATU (25 mg, 0.065 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포름산으로 토크한 다음, 역상 정제용 HPLC (5→45% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물 (26 mg, 0.032 mmol, 54% 수율)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₃N₈O₆: 813.4 (M+H⁺); 실측치 813.4 (M+H⁺).

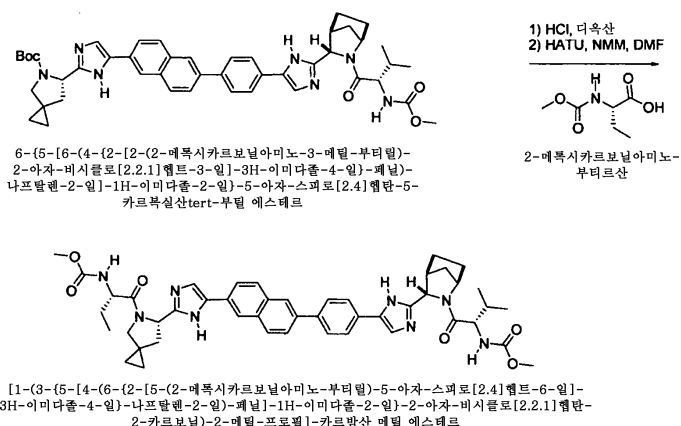
실시예 JU



[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(4-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일]-페닐]-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐]-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: 디옥산 (2 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (46 mg, 0.059 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (160 μl)을 첨가하였다. 현탁액을 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 *N*-메틸모르폴린 (19.5 μl, 0.18 mmol), 4-메톡시-2-메톡시카르보닐아미노-부티르산 (17 mg, 0.089 mmol) 및 HATU (25 mg, 0.065 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포름산으로 토크한 다음, 역상 정제용 HPLC (5→45% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물 (40 mg, 0.047 mmol, 79% 수율)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₈H₅₇N₈O₇: 857.4 (M+H⁺); 실측치 857.4 (M+H⁺).

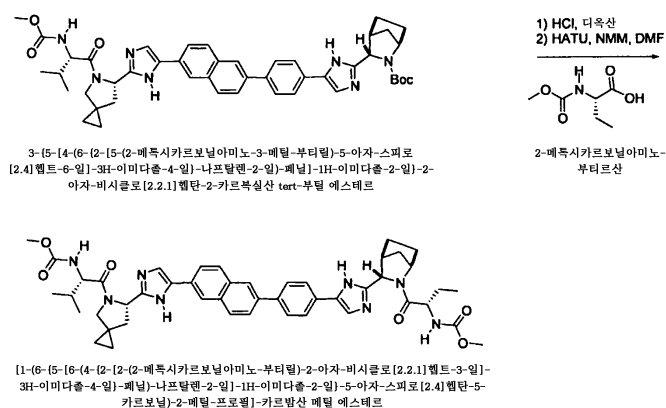
실시예 JV



[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복실산 메틸 에스테르: 디옥산 (2 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 6-(5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일)-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (50 mg, 0.064 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (160 μ l)을 첨가하였다. 현탁액을 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 N-메틸모르폴린 (21 μ l, 0.19 mmol), 2-메톡시카르보닐아미노-부티르산 (16 mg, 0.096 mmol) 및 HATU (27 mg, 0.070 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포름산으로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (5 $\rightarrow$ 45% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물 (30 mg, 0.036 mmol, 57% 수율)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₅N₈O₆: 827.4 (M+H⁺); 실측치 827.4 (M+H⁺).

실시예 JW



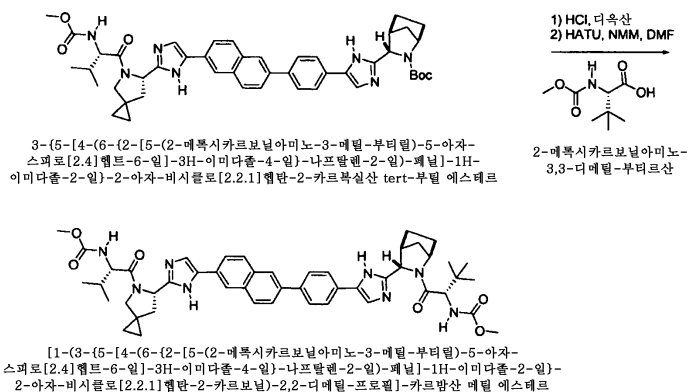
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복실산 메틸 에스테르: 디옥산 (2 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 3-(5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (60 mg, 0.077 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (160 μ l)을 첨가하였다. 현탁액을 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 N-메틸모르폴린 (34 μ l, 0.31 mmol), 2-메톡시카르보닐아미노-부티르산 (19 mg, 0.11 mmol) 및 HATU (35 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포름산으로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (5 $\rightarrow$ 45% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물 (51 mg, 0.062 mmol, 80% 수율)을 수득하였다.

[5521]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₇H₅₅N₈O₆: 827.4 (M+H⁺); 실측치 827.4 (M+H⁺).

[5522]

실시예 JX



[5523]

[5524]

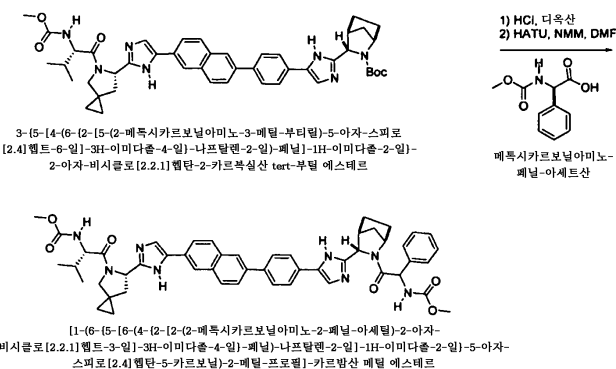
[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 디옥산 (2 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (60 mg, 0.077 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (160 μ l)을 첨가하였다. 현탁액을 밤새 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 N-메틸모르폴린 (25 μ l, 0.23 mmol), 2-메톡시카르보닐아미노-3,3-디메틸-부티르산 (22 mg, 0.12 mmol) 및 HATU (35 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포름산으로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (5→45% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물 (42 mg, 0.049 mmol, 57% 수율)을 수득하였다.

[5525]

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₉H₅₉N₈O₆: 855.5 (M+H⁺); 실측치 855.5 (M+H⁺).

[5526]

실시예 JY



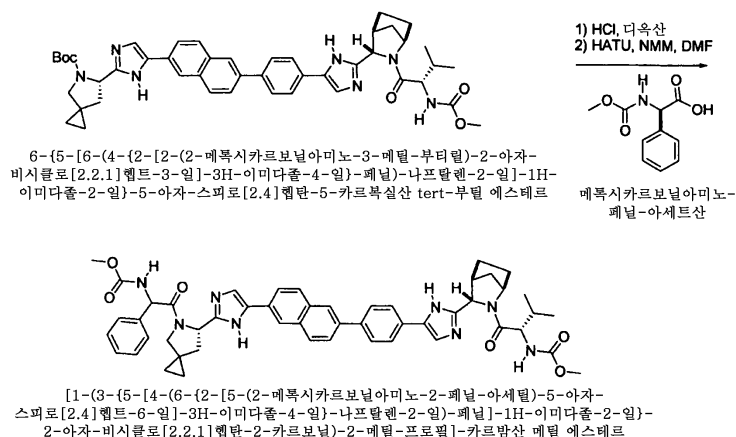
[5527]

[5528]

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필}-카르복실산 메틸 에스테르: 디옥산 (2 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (60 mg, 0.077 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (160 μ l)을 첨가하였다. 현탁액을 6 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 N-메틸모르폴린 (25 μ l, 0.23 mmol), 메톡시카르보닐아미노-페닐-아세트산 (22 mg, 0.12 mmol) 및 HATU (35 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포름산으로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (5→45% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물의 상이한 부분입체 이성질체 (부분입체 이성질체 1: 24 mg, 0.027 mmol, 36% 수율; 부분입체 이성질체 2: 17 mg, 0.019 mmol, 22% 수율)를 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₅₁H₅₅N₈O₆: 875.4 (M+H⁺); 실측치 875.5 (M+H⁺).

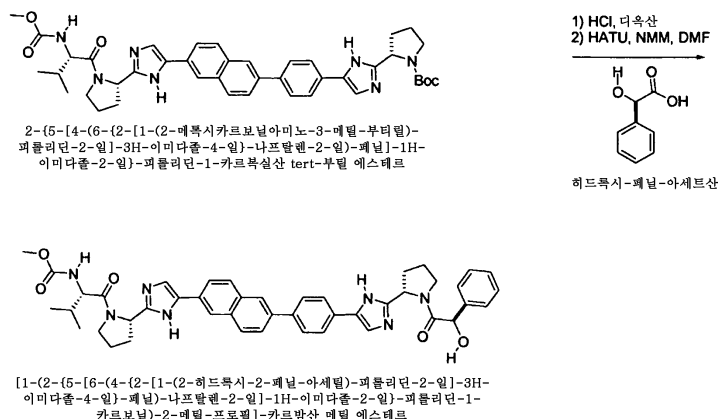
실시예 JZ



[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-5-아자-스피로[2.4]헵트-6-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일}-2-아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: 디옥산 (2 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-3-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (60 mg, 0.077 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (160 μ l)을 첨가하였다. 현탁액을 6 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 N-메틸모르폴린 (25 μ l, 0.23 mmol), 메톡시카르보닐아미노-페닐-아세트산 (22 mg, 0.12 mmol) 및 HATU (35 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포름산으로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (5 $\rightarrow$ 45% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 생성물을 부분입체이성질체 혼합물 (30 mg, 0.035 mmol, 39% 수율)로서 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₅₁H₅₅N₈O₆: 875.4 (M+H⁺); 실측치 875.6 (M+H⁺).

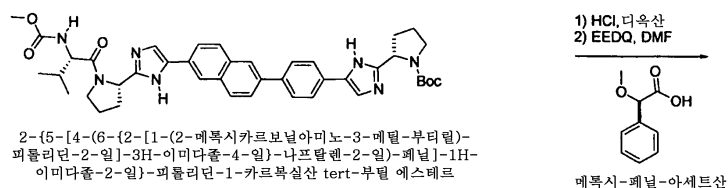
실시예 KA



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-히드록시-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르복산 메틸 에스테르: MeOH (1 mL) 중 2-(5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-나프탈렌-2-일}-페닐)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (40 mg, 0.055 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (160 μ l)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 N-메틸모르폴린 (100 μ l), 히드록시-페닐-아세트산 (21 mg, 0.083 mmol) 및 HATU (35 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포름산으로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (10 $\rightarrow$ 40% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 화합물 (32 mg, 0.042 mmol, 76% 수율)을 수득하였다.

[5537] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₃H₄₈N₇O₅: 766.4 (M+H⁺); 실측치 766.4 (M+H⁺).

[5538] 실시예 KB

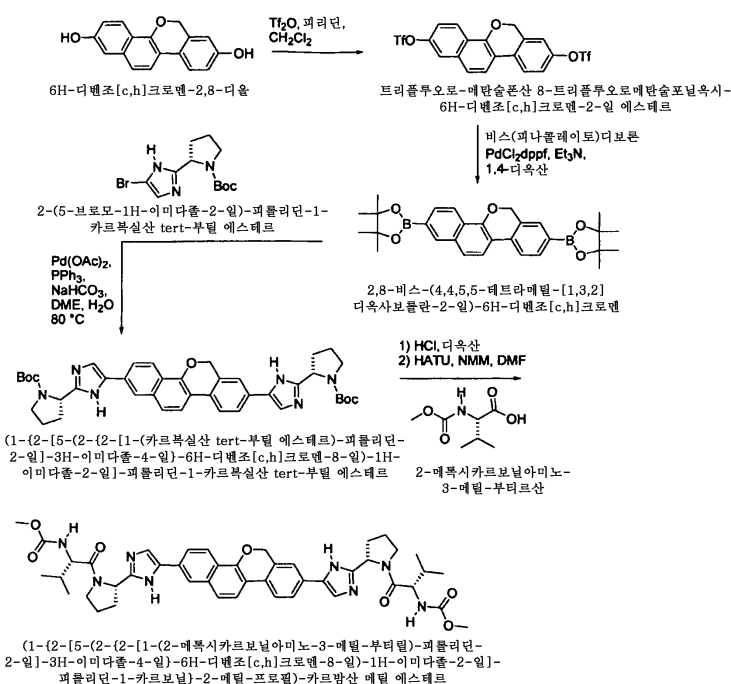


[5539]

[5540] [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-카르바산 메틸 에스테르: MeOH (1 mL) 중 2-(5-[4-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-나프탈렌-2-일)-페닐]-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (40 mg, 0.055 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (160 μ l)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. CH₂Cl₂ 및 DMF (4:1 용액 1 ml) 중 조 아민에 (R)-메톡시-페닐-아세트산 (13.7 mg, 0.083 mmol) 및 2-메톡시-1-메톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린 (17 mg, 0.069 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 농축시킨 다음, 역상 정제용 HPLC (10→40% MeCN:H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 화합물 (13.1 mg, 0.017 mmol, 31% 수율)을 수득하였다.

[5541] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₆H₅₀N₇O₅: 780.4 (M+H⁺); 실측치 780.4 (M+H⁺).

[5542] 실시예 KC



[5543]

[5544] 트리플루오로-메탄술폰산 8-트리플루오로메탄술폰닐옥시-6H-디벤조[c,h]크로텐-2-일 에스테르: 0°C에서 CH₂Cl₂ 중 6H-디벤조[c,h]크로텐-2,8-디올 (3.46 g, 13.1 mmol)의 현탁액에 피리딘 (2.65 mL, 32.8 mmol)에 이어서 트

리플산 무수물 (4.85 mL, 28.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 한 다음, H₂O에 부었다. 유기 상을 수집한 다음, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 농축시킨 후, 조 물질을 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (4.07 g, 7.70 mmol, 59% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.35 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.34 (s, 2H).

[5545]

2,8-비스-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-6H-디벤조[c,h]크로멘: 1,4-디옥산 (20 mL) 중 트리플루오로-메탄술폰산 8-트리플루오로메탄술폰닐옥시-6H-디벤조[c,h]크로멘-2-일 에스테르 (1.00 g, 1.9 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (1.44 g, 5.7 mmol) 및 트리에틸아민 (1.32 mL, 9.5 mmol)의 용액을 아르곤 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 PdCl₂dppf (139 mg, 0.19 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 90℃로 밤새 가열하였다. 반응이 대략 60% 전환율에서 멈추어 추가의 PdCl₂dppf (139 mg, 0.19 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (0.500 g, 1.97 mmol)을 첨가하고, 반응물을 3 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 조 물질을 실리카 상에 예비흡수시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (25→50% CH₂Cl₂/헥산)로 정제하여 표제 화합물 [1.106 g, >100% 수율, 일부 비스(피나콜레이토)디보론 불순물에 기인함]을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₂₉H₃₅B₂O₅: 485.3 (M+H⁺); 실측치 485.3 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.35 (s, 12H).

[5547]

(1-{2-[5-(2-{1-(카르복실산 tert-부틸 에스테르)-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-6H-디벤조[c,h]크로멘-8-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: DME (10 mL) 및 DMF (3 mL) 중 2,8-비스-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-6H-디벤조[c,h]크로멘 (500 mg, 1.03 mmol), 2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (979 mg, 3.09 mmol) 및 NaHCO₃ (1N 용액 3.8 mL, 3.8 mmol)의 용액을 아르곤 기체로 20 분 동안 탈기하였다. 탈기된 용액에 Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.098 mmol) 및 PPh₃ (52 mg, 0.19 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 90℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H₂O에 부은 다음, EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 염수로 세척하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (50→100% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (250 mg, 0.35 mmol, 35% 수율)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₁H₄₇N₆O₅: 703.4 (M+H⁺); 실측치 703.2 (M+H⁺).

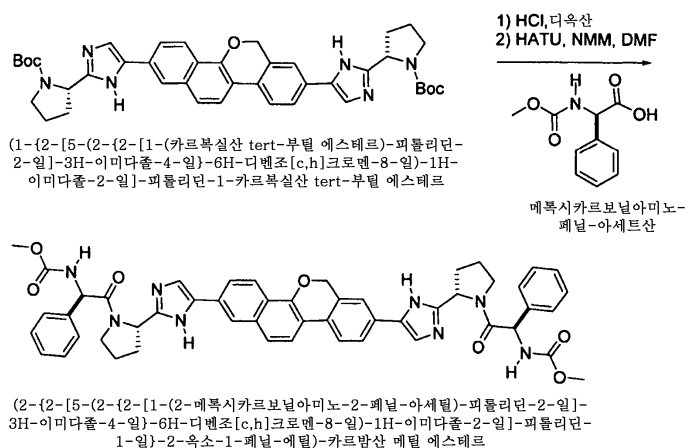
[5549]

(1-{2-[5-(2-{1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-6H-디벤조[c,h]크로멘-8-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르: MeOH (0.5 mL) 중 (1-{2-[5-(2-{1-(카르복실산 tert-부틸 에스테르)-피롤리딘-2-일}-3H-이미다졸-4-일)-6H-디벤조[c,h]크로멘-8-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (70 mg, 0.10 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 N-메틸모르폴린 (44 μL, 0.40 mmol), HATU (46 mg, 0.12 mmol) 및 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (26 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 포름산으로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (10→40% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 화합물 (27 mg, 0.033 mmol, 33% 수율)을 수득하였다.

LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₅H₅₃N₈O₇: 817.4 (M+H⁺); 실측치 817.4 (M+H⁺).

[5551]

[5552] 실시예 KD

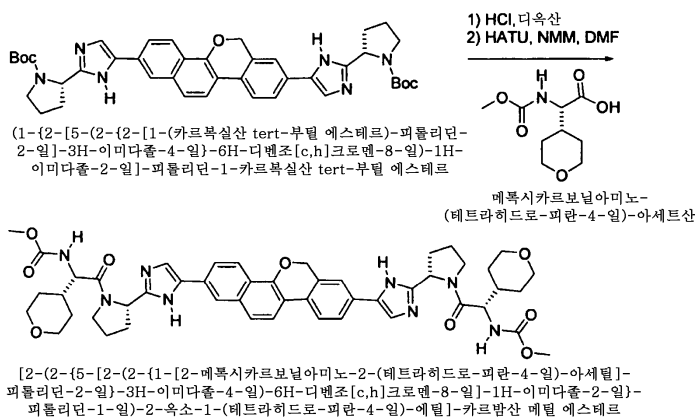


[5553]

[5554] (2-{2-[5-(2-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-6H-디벤조[c,h]크로멘-8-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-페닐-에틸)-카르바산 메틸 에스테르: MeOH (0.5 mL) 중 (1-{2-[5-(2-{2-[1-(카르복실산 *tert*-부틸 에스테르)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-6H-디벤조[c,h]크로멘-8-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (60 mg, 0.85 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. CH₂Cl₂ (1 mL) 중 조 아민에 K₃PO₄ (90 mg, 0.42 mmol), HATU (80 mg, 0.21 mmol) 및 메톡시카르보닐아미노-페닐-아세트산 (45 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 여과한 다음, 농축시켰다. 역상 정제용 HPLC (10→40% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 0.038 mmol, 45% 수율)을 수득하였다.

[5555] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₅₁H₄₉N₈O₇: 885.4 (M+H⁺); 실측치 885.9 (M+H⁺).

[5556] 실시예 KE

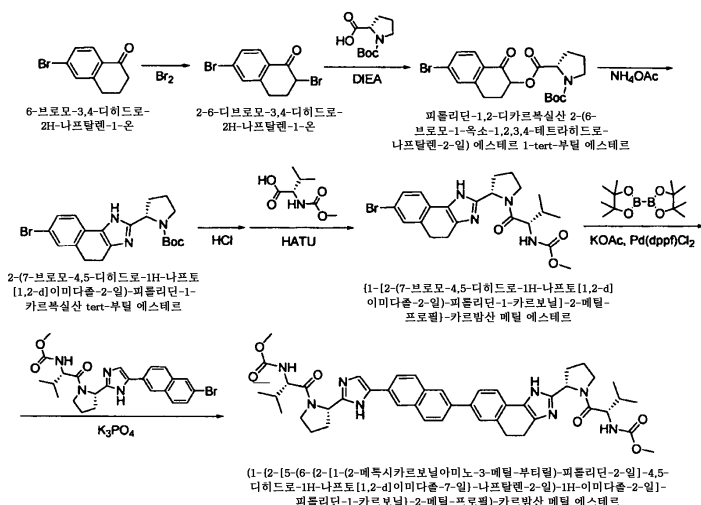


[5557]

[5558] (2-{2-[5-(2-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-2-(테트라히드로-피란-4-일)-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-6H-디벤조[c,h]크로멘-8-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-1-(테트라히드로-피란-4-일)-에틸)-카르바산 메틸 에스테르: MeOH (0.5 mL) 중 (1-{2-[5-(2-{2-[1-(카르복실산 *tert*-부틸 에스테르)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일]-6H-디벤조[c,h]크로멘-8-일]-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (20 mg, 0.028 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 아민의 HCl 염을 수득하였다. DMF (1 mL) 중 조 아민에 *N*-메틸모르폴린 (15 μ L, 0.14 mmol), HATU (33 mg, 0.085 mmol) 및 메톡시카르보닐아미노-(테트라히드로-피란-4-일)-아세트산 (19 mg, 0.085 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포름산으로 켄칭한 다음, 역상 정제용 HPLC (10→40% MeCN-H₂O; 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 0.017 mmol, 59% 수율)을 수득하였다.

[5559] LCMS-ESI⁺: 계산치 C₄₉H₅₇N₈O₉: 901.4 (M+H)⁺; 실측치 901.4 (M+H)⁺.

[5560] 실시예 KF



[5561]

[5562] 2-6-디브로모-3,4-디히드로-2H-나프탈렌-1-온: 6-브로모-3,4-디히드로-2H-나프탈렌-1-온 (2.0 g)을 에테르 (80 mL) 중에 용해시키고, Br₂ (455 μ l)를 0℃에서 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 에테르 (80 mL)로 희석한 후, 반응 혼합물을 10% Na₂SO₃, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 용매를 제거한 후, 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[5563] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-(6-브로모-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일) 에스테르 1-tert-부틸 에스테르: 조 2-6-디브로모-3,4-디히드로-2H-나프탈렌-1-온 및 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (3.15 g)를 MeCN (80 mL) 중에 용해시키고, DIEA (2.55 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 1N HCl, NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 용매를 제거한 후, 생성된 물질을 용리액으로서 10→40% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-(6-브로모-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일) 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (2 단계에 걸쳐 1.54 g, 40%)를 수득하였다.

[5564] 2-(7-브로모-4,5-디히드로-1H-나프토[1,2-d]이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르: 피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-(6-브로모-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일) 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (1.54 g) 및 아세트산암모늄 (2.71 g)을 톨루엔 (35 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하고, 감압 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)에 녹였다. 유기 상을 포화 중탄산나트륨 (1 x 150 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 생성된 오일을 용리액으로서 60→90% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 2-(7-브로모-4,5-디히드로-1H-나프토[1,2-d]이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.05 g, 71%)를 연갈색 고체로서 수득하였다.

[5565] MS (ESI) m/z 418.1 [M + H]⁺.

[5566] (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-피롤리딘-2-일]-4,5-디히드로-1H-나프토[1,2-d]이미다졸-7-일}-나프탈렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르: 표제 화합물을 [1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-4-(2-메톡시-에톡시)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-나프탈렌-2-일]-1H-이미다졸-2-일}-5-아자-스피로[2.4]헵탄-5-카르보닐)-2-메틸-프로필)-카르복산 메틸 에스테르에 이용된 방법에 따라 제조하였다.

[5567] MS (ESI) m/z 815.5 [M + H]⁺.

[5568] 생물학적 검정

- [5569] 레플리콘 효능에 대한 혈청 단백질의 효과
- [5570] 레플리콘 검정을 생리학적 농도의 인간 혈청 알부민 (40 mg/mL) 또는 α -산 당단백질 (1 mg/mL)로 보충된 정상 세포 배양 배지 (DMEM + 10%FBS)에서 수행하였다. 인간 혈청 단백질 존재 하에서의 EC_{50} 을 정상 배지에서의 EC_{50} 과 비교하여, 효능에서의 변화 배수를 측정하였다.
- [5571] 효소 선택성: 돼지 췌장 엘라스타제, 인간 백혈구 엘라스타제, 프로테아제 3, 및 카텝신 D를 비롯한 포유동물 프로테아제의 억제를 각각의 효소에 대해 각각의 기질에 대한 K_m 에서 측정하였다. 각각의 효소에 대한 IC_{50} 을 NS3 1b 프로테아제를 사용하여 수득한 IC_{50} 과 비교하여 선택성을 계산하였다. 본 발명의 대표적인 화합물은 활성을 나타내었다.
- [5572] MT-4 세포 세포독성: MT4 세포를 5일 동안 화합물의 연속 희석액으로 처리하였다. 세포 생존율을 프로메가 셀 타이터-글로 검정을 이용하여 처리 기간 종료시에 측정하고, 비-선형 회귀를 수행하여 CC_{50} 을 계산하였다.
- [5573] EC_{50} 에서 세포와 관련된 화합물 농도: Huh-1uc 배양물을 EC_{50} 과 동일한 농도의 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 여러 시점에서 (0 내지 72시간), 세포를 차가운 배지로 2회 세척하고, 85% 아세토니트릴로 추출하고, 각각의 시점에서 배지의 샘플을 또한 추출하였다. 세포 및 배지 추출물을 LC/MS/MS에 의해 분석하여, 각각의 분석에서 화합물의 몰 농도를 측정하였다. 본 발명의 대표적인 화합물은 활성을 나타내었다.
- [5574] 용해도 및 안정성: 용해도를 10 mM DMSO 원액의 분취량을 취하여, 시험 배지 용액 (PBS, pH 7.4 및 0.1 N HCl, pH 1.5) 중에서 100 μ M의 최종 농도의 화합물을 제조함으로써 (총 DMSO 농도는 1%임) 측정하였다. 세포 배지 용액을 1시간 동안 진탕시키면서 실온에서 인큐베이션하였다. 이어서, 용액을 원심분리하고, 회수한 상청액을 HPLC/UV로 검정하였다. 규정된 시험 용액 중에서 검출된 화합물의 양을 동일한 농도의 DMSO 중에서 검출된 양과 비교함으로써 용해도를 계산하였다. 37°C에서 PBS와 함께 1시간 인큐베이션한 후 화합물의 안정성을 또한 측정하였다.
- [5575] 저온보존된 인간, 개 및 래트 간세포에서의 안정성: 각각의 화합물을 37°C에서 간세포 현탁액 (100 μ L, 80,000 세포/웰) 중에서 1시간까지 인큐베이션하였다. 저온보존된 간세포를 혈청-무함유 인큐베이션 배지 중에서 재구성하였다. 현탁액을 96-웰 플레이트 (50 μ L/웰)로 옮겼다. 화합물을 인큐베이션 배지 중에서 2 μ M로 희석한 다음, 간세포 현탁액에 첨가하여, 인큐베이션을 시작하였다. 인큐베이션 시작 후 0, 10, 30 및 60분에 샘플을 취하고, 90% 아세토니트릴/10% 물 중 0.3% 포름산으로 이루어진 혼합물에 의해 반응물을 쉐킷하였다. 각각의 샘플의 화합물 농도를 LC/MS/MS를 이용하여 분석하였다. 간세포 현탁액 중에서 화합물의 소멸 반감기는 단상형 지수 식으로 농도-시간 데이터를 대입함으로써 측정하였다. 또한, 데이터를, 내인성 간 제거 및/또는 전체 간 제거를 나타내도록 규모 증가시켰다.
- [5576] 인간, 개 및 래트로부터의 간 S9분획에서의 안정성: 각각의 화합물을 37°C에서 S9 현탁액 (500 μ L, 3 mg 단백질/mL) 중에서 1시간까지 인큐베이션하였다 ($n = 3$). 화합물을 S9 현탁액에 첨가하여 인큐베이션을 시작하였다. 샘플을 인큐베이션 시작 후 0, 10, 30 및 60분에 취하였다. 각각의 샘플의 화합물 농도를 LC/MS/MS를 이용하여 분석하였다. S9 현탁액 중에서 화합물의 소멸 반감기는 단상형 지수 식으로 농도-시간 데이터를 대입함으로써 측정하였다.
- [5577] Caco-2 투과성: 화합물을 위탁 서비스 (업솔션 시스템즈(Absorption Systems), 펜실베이니아주 엑스톤)를 통해 검정하였다. 화합물을 맵검 방식으로 위탁업체에 제공하였다. 전방향 (A→B) 및 역방향 (B→A) 투과성을 둘 다 측정하였다. Caco-2 단층을 12-웰 코스타 트랜스웰(Costar TRANSWELL)® 플레이트에서 콜라겐-코팅된 미세 다공성 폴리카르보네이트 막 상에서 전면생장시까지 성장시켰다. 화합물을 전방향 투과성 (A→B)을 위해 상단 측에 투여하고, 역방향 투과성 (B→A)을 위해 기저측에 투여하였다. 세포를 37°C에서 5% CO_2 하에 습식 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 시작시에 및 인큐베이션 1시간 및 2시간 후에, 200- μ L 분취량을 수용기 챔버로부터 취하고, 새로운 검정 완충제로 교체하였다. 각각의 샘플 중에서 화합물의 농도를 LC/MS/MS에 의해 측정하였다. 겔보기 투과성 P_{app} 를 계산하였다.
- [5578] 혈장 단백질 결합:
- [5579] 혈장 단백질 결합을 평형 투석에 의해 측정하였다. 각각의 화합물을 2 μ M의 최종 농도에서 블랭크 혈장에 스파이킹하였다. 스파이킹된 혈장 및 포스페이트 완충제를 조립된 투석 세포의 반대측에 두었고, 이어서 이를 37°C 수조에서 천천히 회전시켰다. 인큐베이션 종료시, 혈장 및 포스페이트 완충제 중 화합물의 농도를 측정하였

다. 비결합 백분율을 하기 식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{비결합 \%} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

여기서, C_f 및 C_b 는 각각 투석후 완충제 및 혈장 농도로서 측정된 유리 농도 및 결합 농도이다.

CYP450 프로파일링:

각각의 화합물을 각각의 5가지 제조합 인간 CYP450 효소, 예컨대 CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 및 CYP2C19와 함께 NADPH의 존재 및 부재 하에서 인큐베이션하였다. 일련의 샘플을 인큐베이션 시작시에 및 인큐베이션 시작 후 5, 15, 30, 45 및 60분에 인큐베이션 혼합물로부터 취하였다. 인큐베이션 혼합물 중 화합물의 농도를 LC/MS/MS에 의해 측정하였다. 인큐베이션 후 각각의 시점에서 남아있는 화합물의 백분율을 인큐베이션 시작시의 샘플링과 비교함으로써 계산하였다.

랫트, 개, 원숭이 및 인간 혈장에서의 안정성:

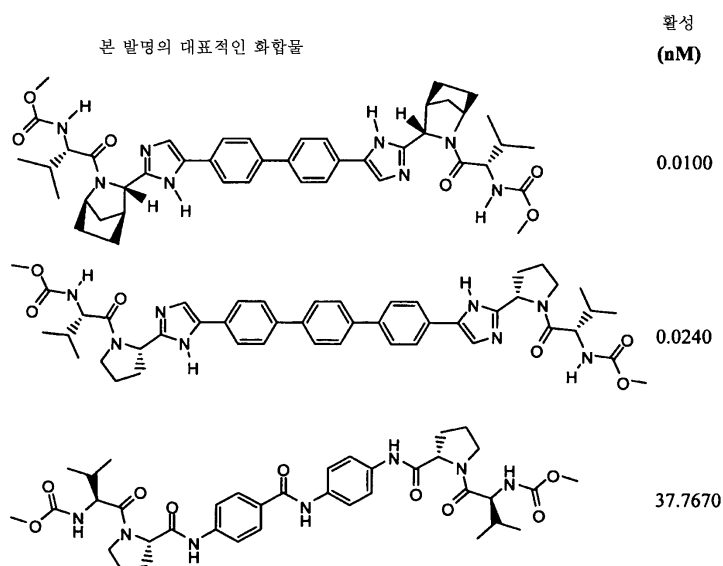
화합물을 37°C에서 혈장 (랫트, 개, 원숭이 또는 인간) 중에서 2시간까지 인큐베이션하였다. 화합물을 1 및 10 $\mu\text{g/mL}$ 의 최종 농도로 혈장에 첨가하였다. 분취량을 화합물 첨가 후 0, 5, 15, 30, 60 및 120분에 취하였다. 각각의 시점에서 화합물 및 주요 대사물의 농도를 LC/MS/MS에 의해 측정하였다.

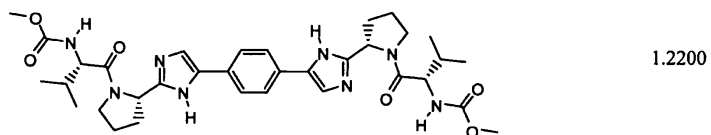
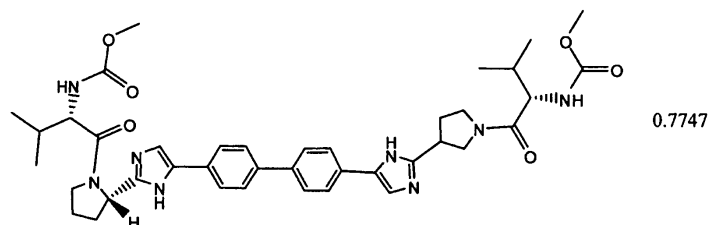
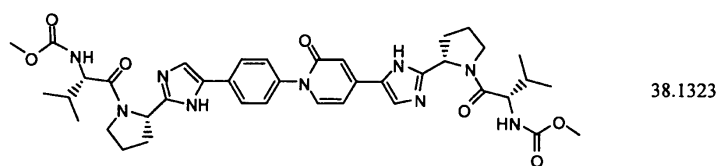
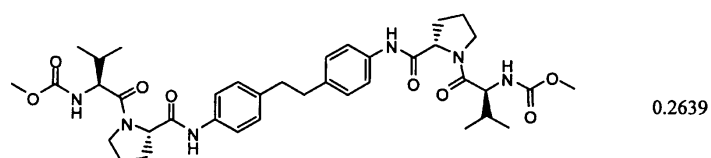
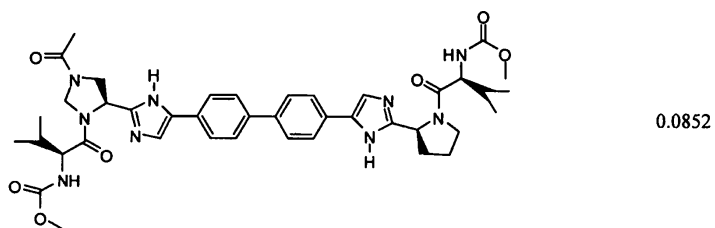
세포-기반 항-HCV 활성의 평가:

항바이러스 효능 (EC_{50})을 레닐라 루시페라제 (RLuc)-기반 HCV 레플리콘 리포터 검정을 이용하여 측정하였다. 검정을 수행하기 위해, HCV 1b RLuc 세포 (RLuc 리포터를 코딩하는 디시스트론 유전자형 1b Con1 레플리콘 보유) 또는 HCV 1a RLuc 세포 (RLuc 리포터를 코딩하는 디시스트론 유전자형 1a H77 레플리콘 보유)를 384-웰 플레이트로 분주하였다. 화합물을 10 mM의 농도로 DMSO 중에 재현탁시키고, 자동화 피펫 기기를 이용하여 DMSO에 연속적으로 희석하였다. 연속적으로 희석된 화합물을 세포 배양 배지와 혼합하고, 시딩 세포에 첨가하였다. DMSO를 음성 (용매) 대조군으로서 이용하였고, 양성 대조군으로서 프로테아제 억제제 ITMN-191을 100 x EC_{50} 초과의 농도로 포함시켰다. 72시간 후, 세포를 용해시키고, 레닐라 루시페라제 활성을 제로엠퍼 (프로메가-매디슨(Promega-Madison), 위스콘신주)에 의해 권장되는 바와 같이 정량화하였다. 비-선형은 회귀를 수행하여 EC_{50} 값을 계산하였다.

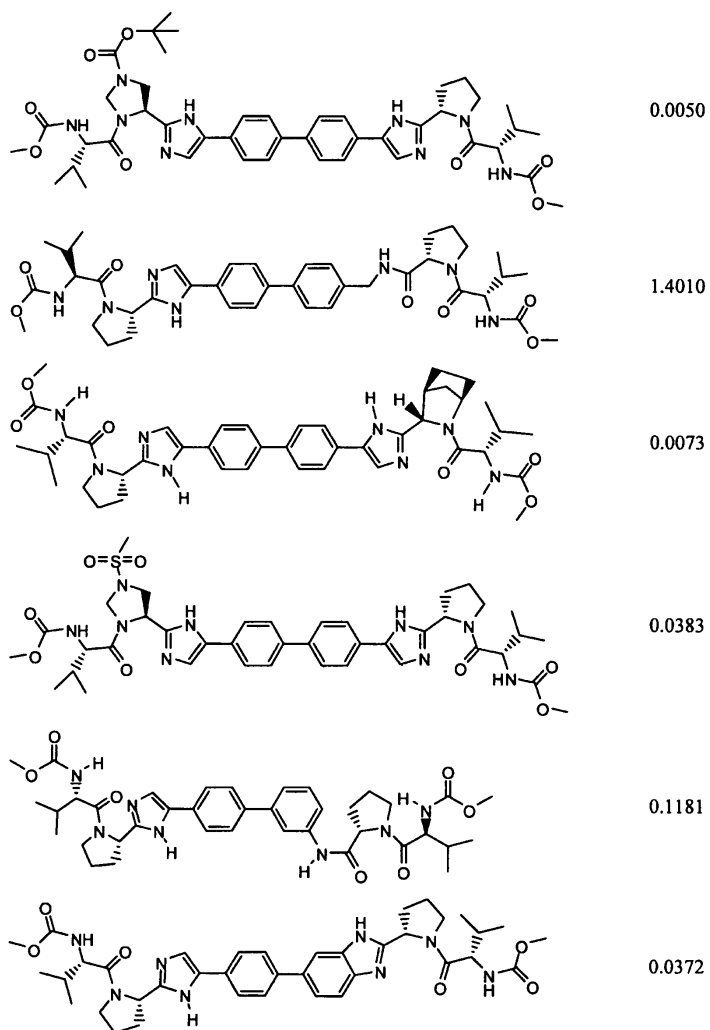
전형적으로, 본 발명의 화합물은 HCV의 다양한 유전자형을 억제할 수 있었다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a 및 5a로부터 선택된 다양한 HCV 유전자형에 대하여 활성이다.

본 발명의 대표적인 화합물에 대한 생물학적 데이터 (항바이러스 효능 [EC_{50}])을 레닐라 루시페라제 (RLuc)-기반 HCV 레플리콘 리포터 검정을 이용하여 측정함 - HCV 1b RLuc)을 하기 표에 제공하였다. 이들 화합물은 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조할 수 있었다.

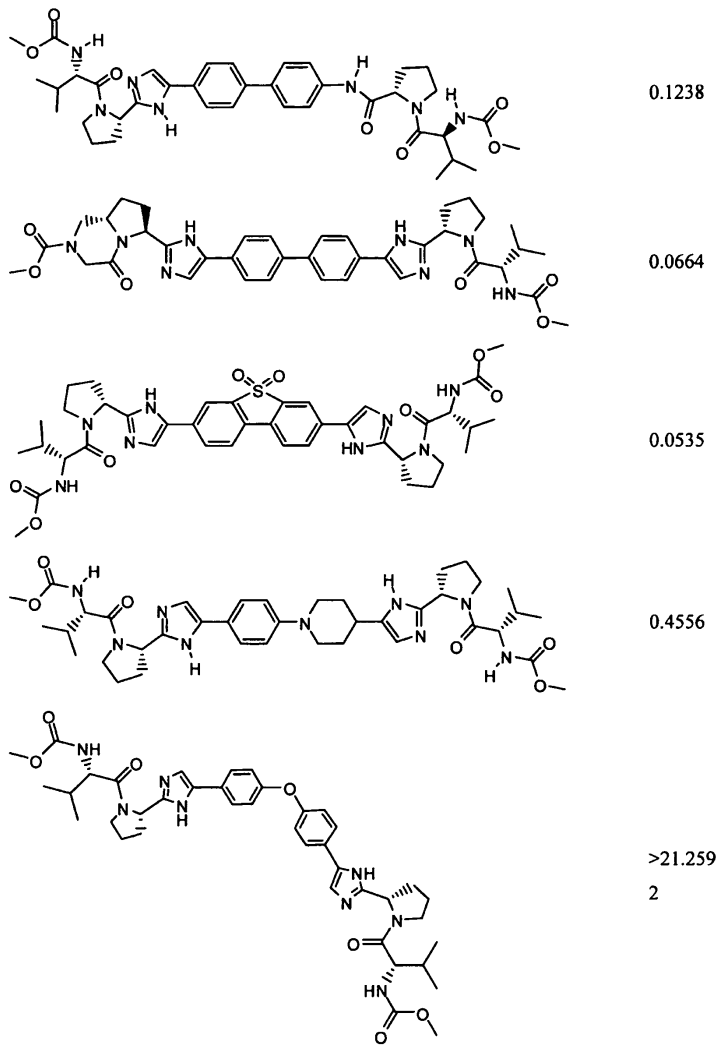




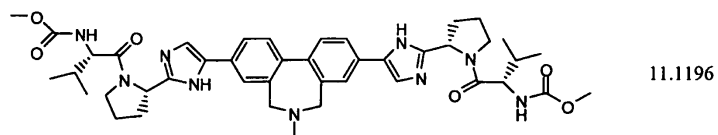
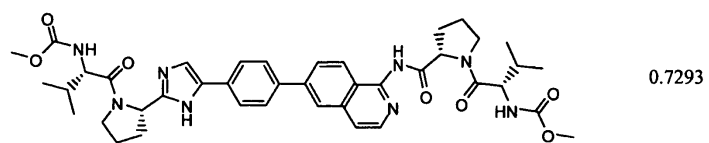
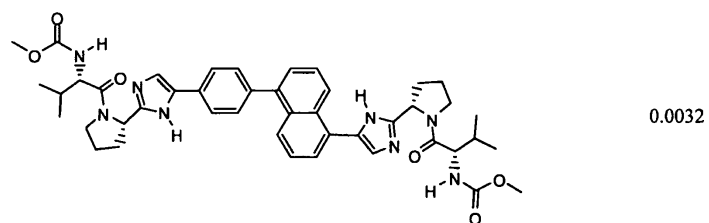
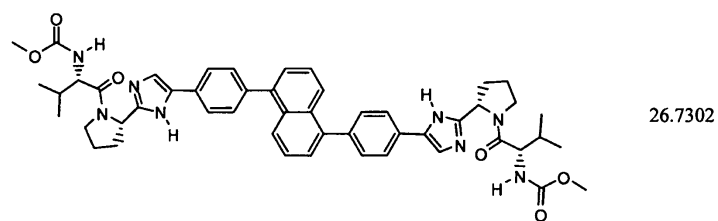
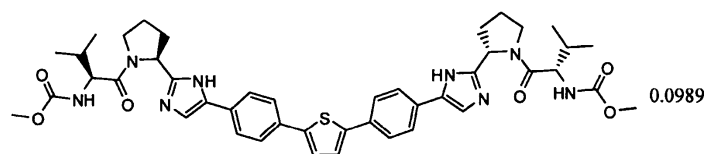
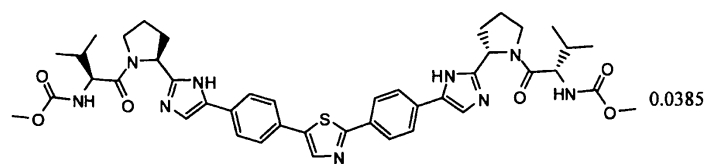
[5591]



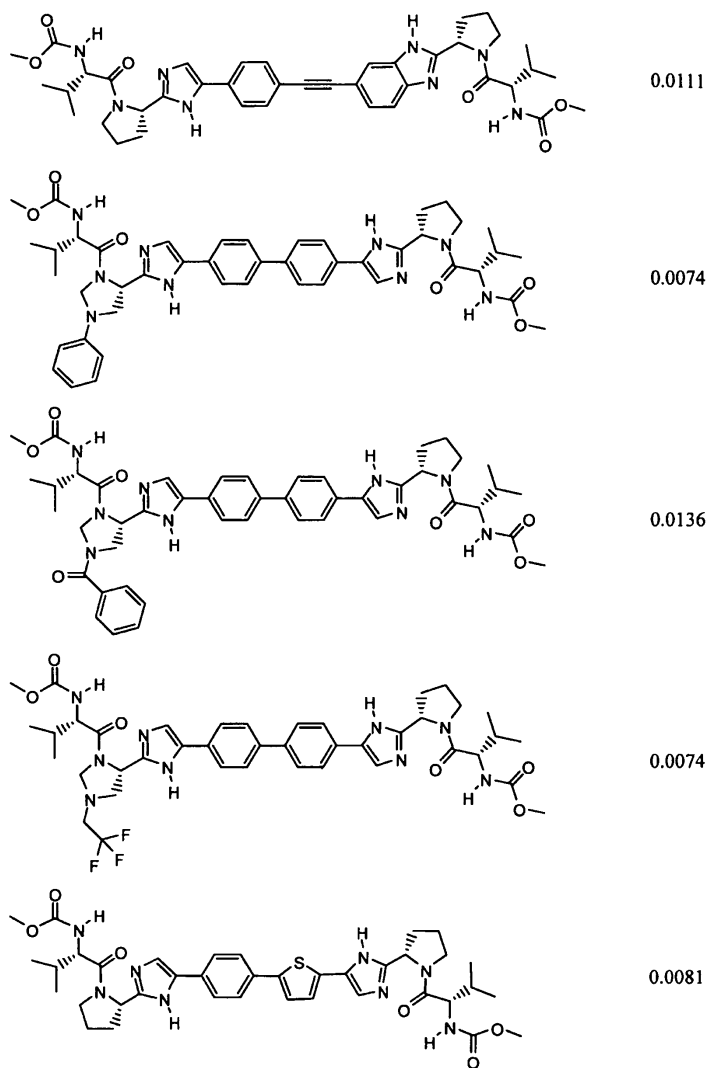
[5592]



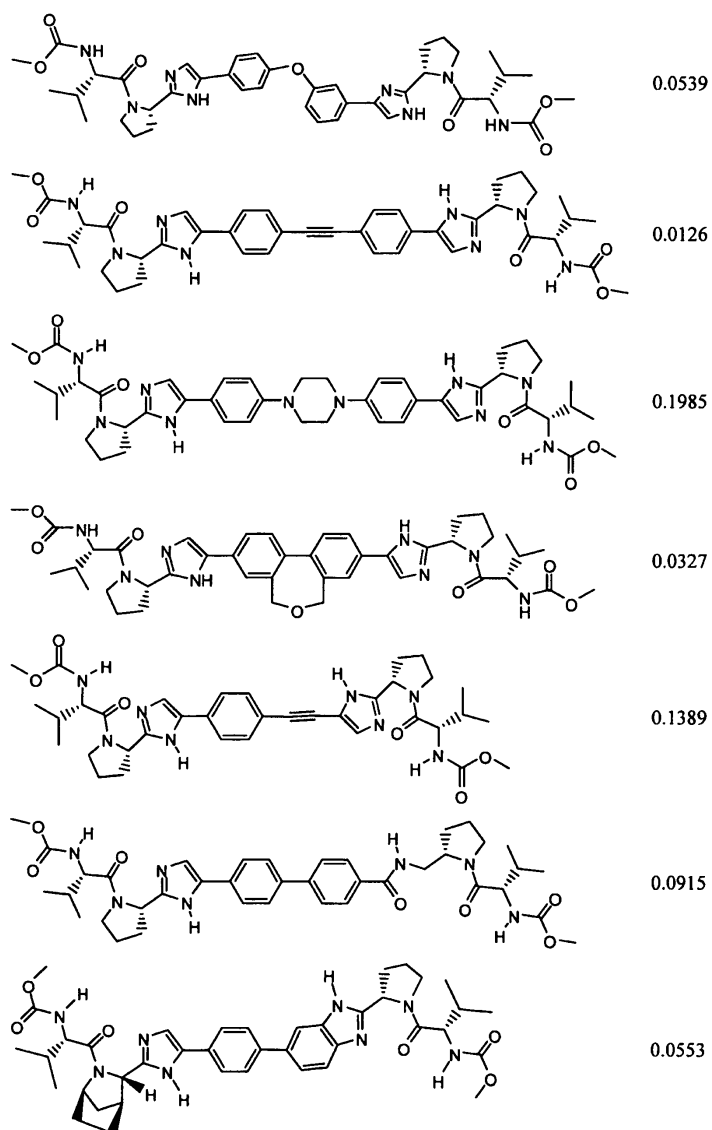
[5593]



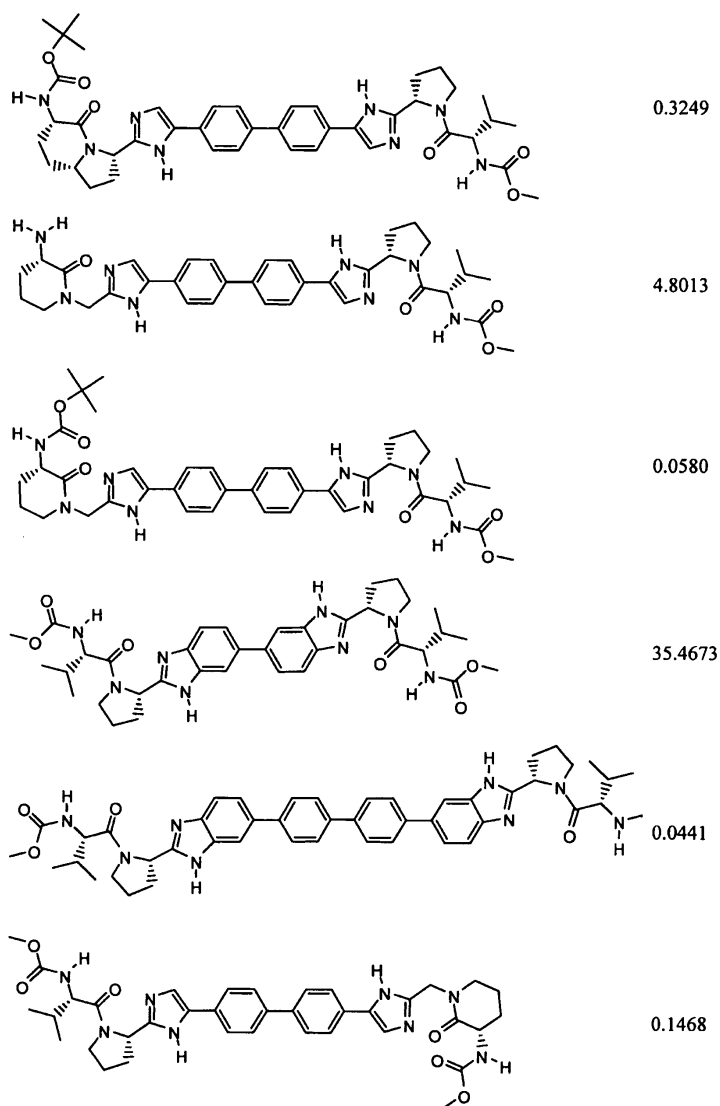
[5594]



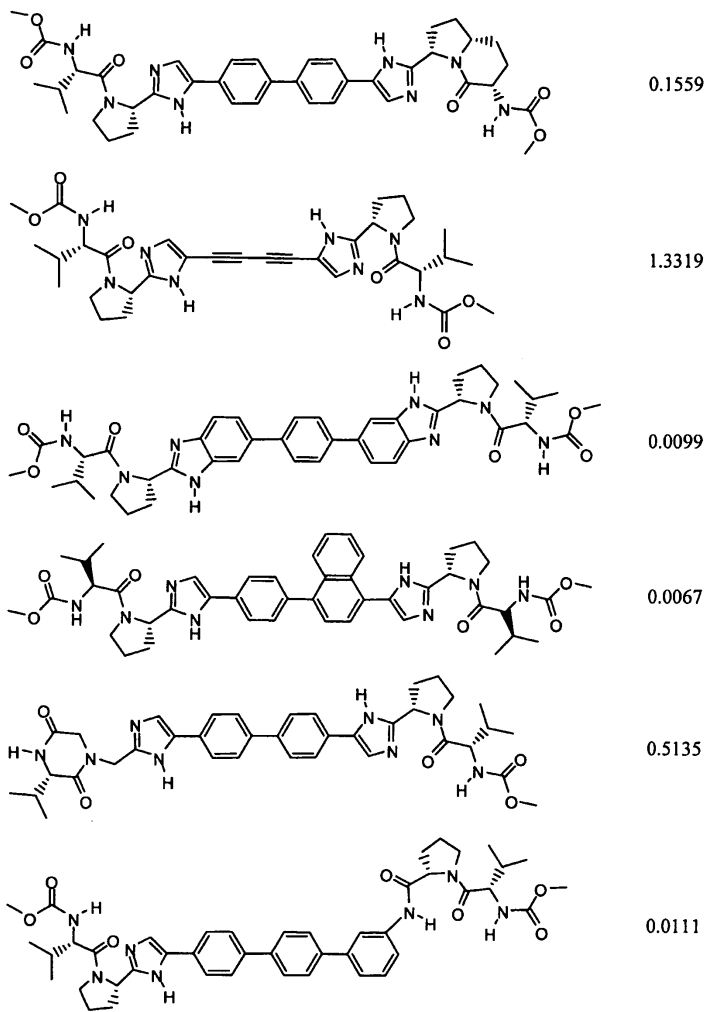
[5595]



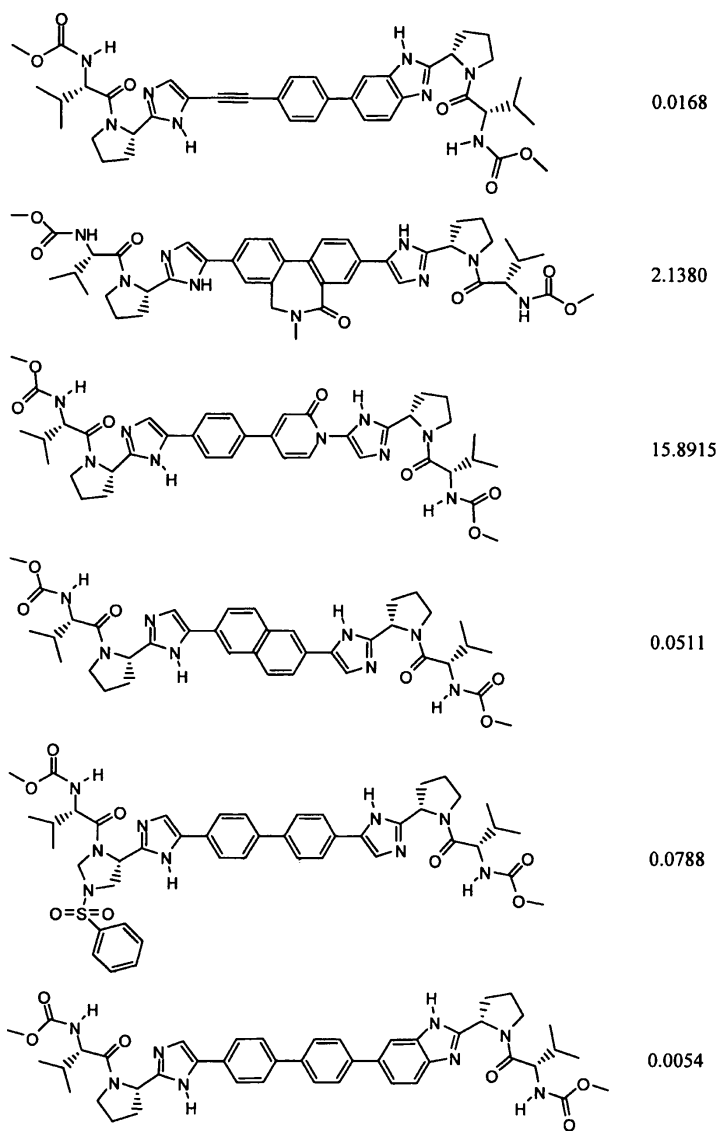
[5596]



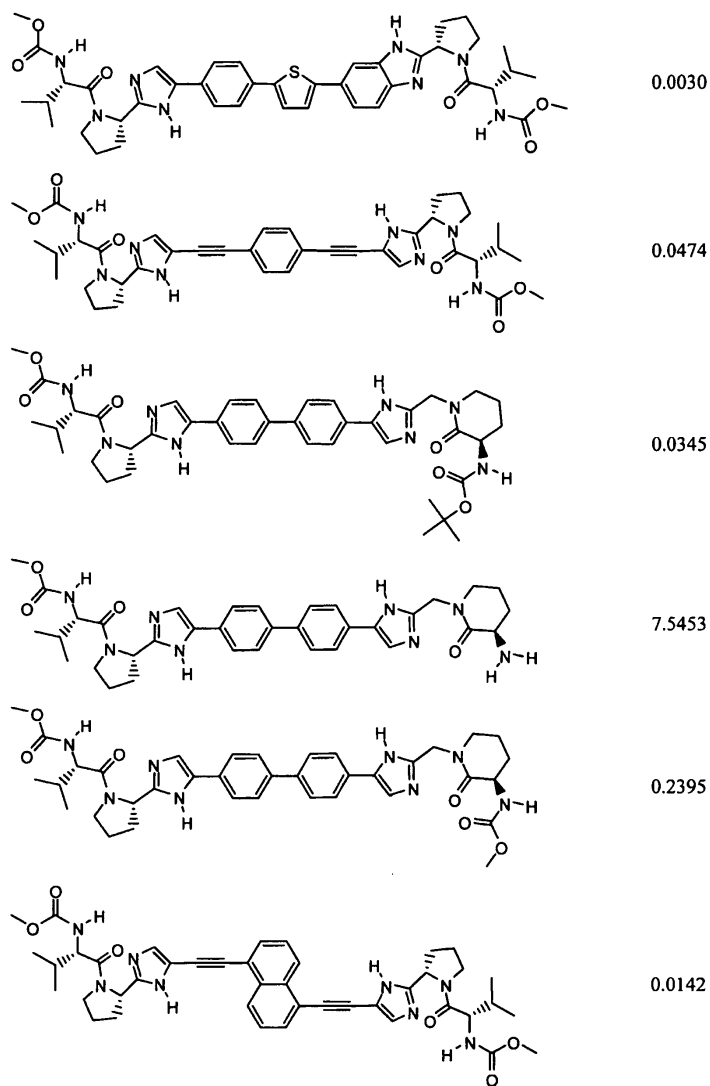
[5597]



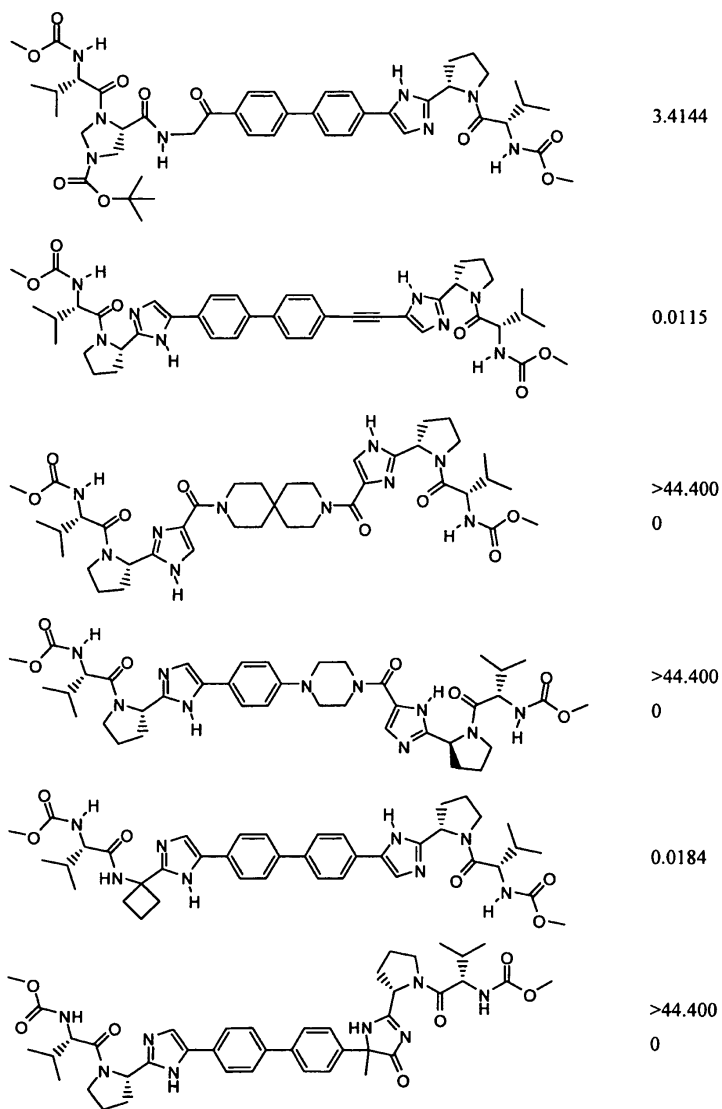
[5598]



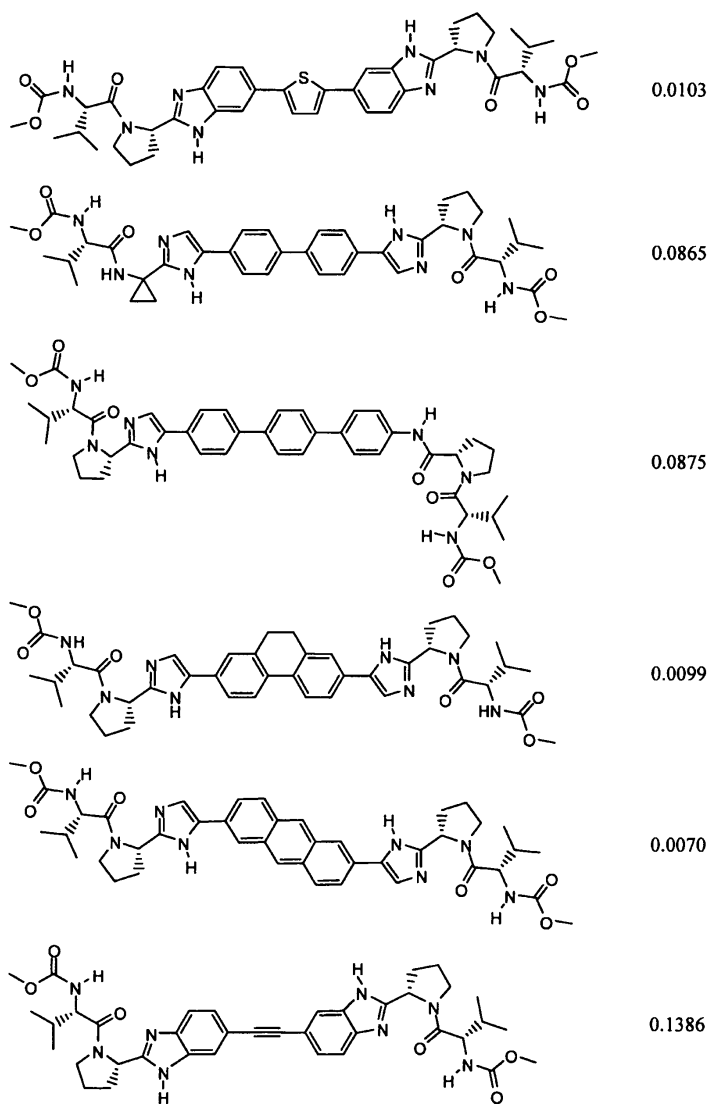
[5599]



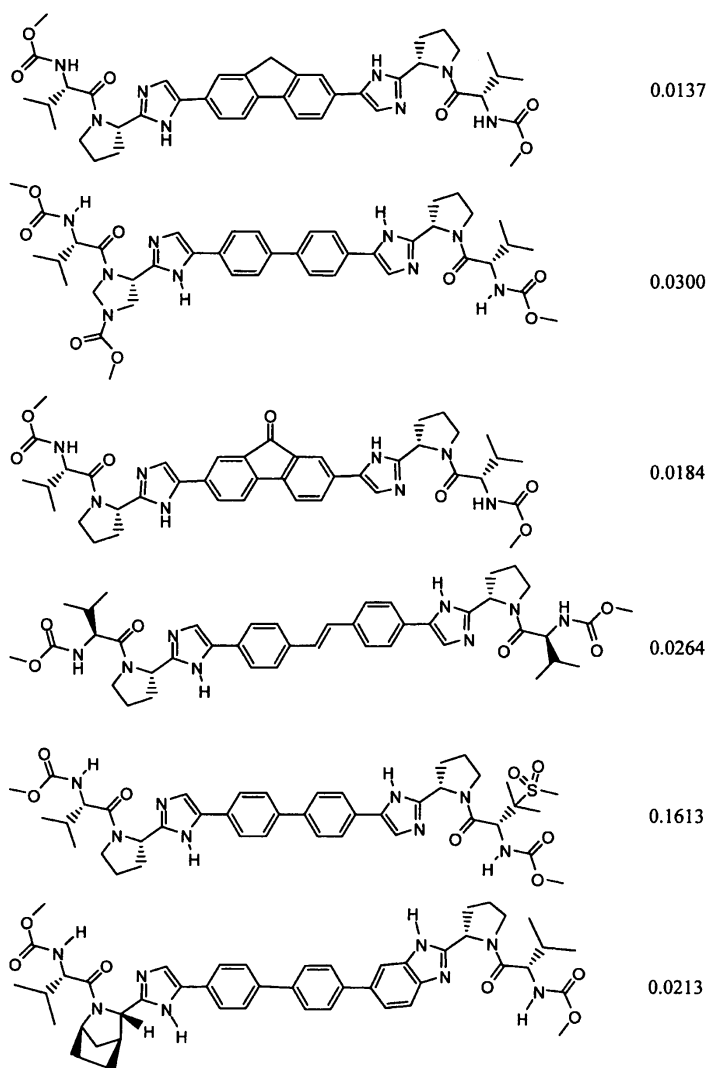
[5600]



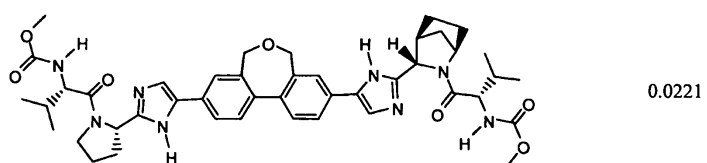
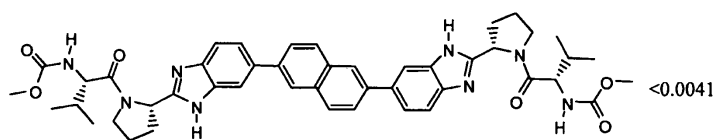
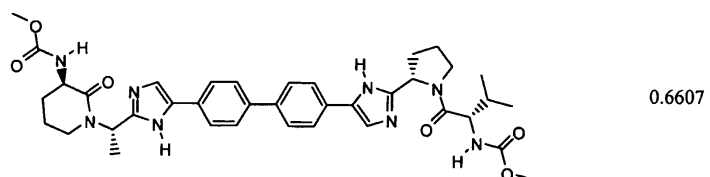
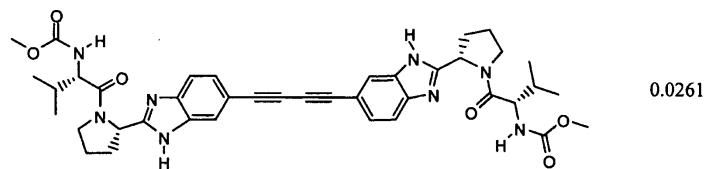
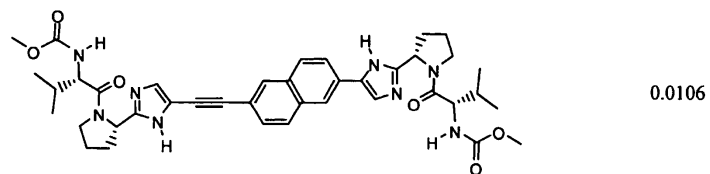
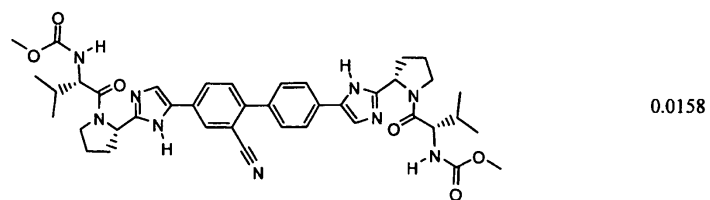
[5601]



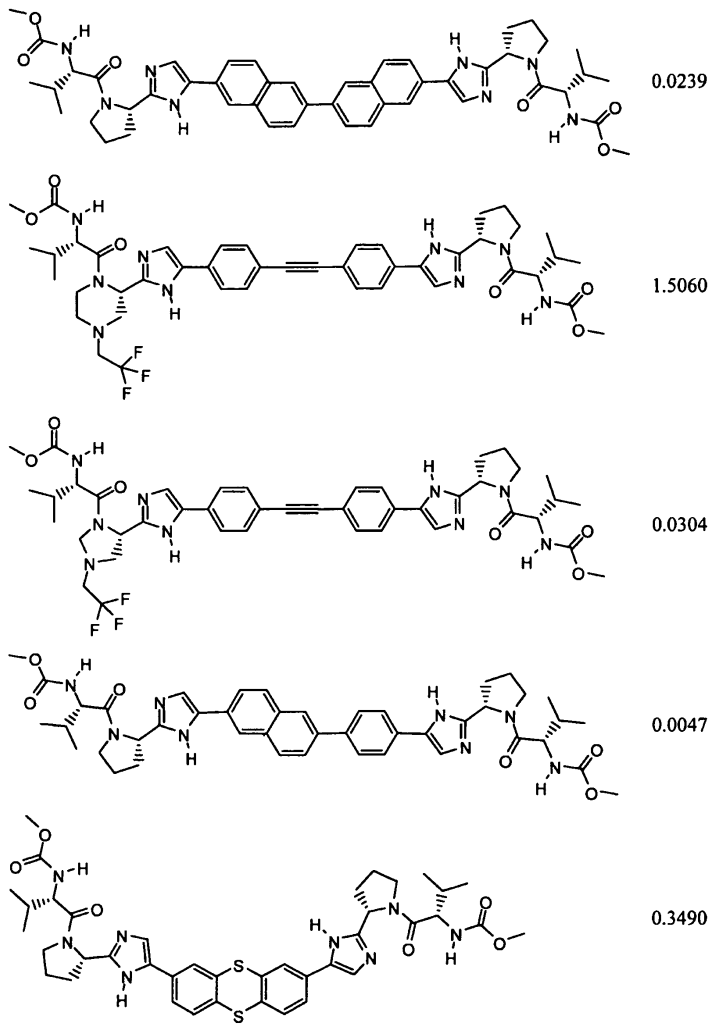
[5602]



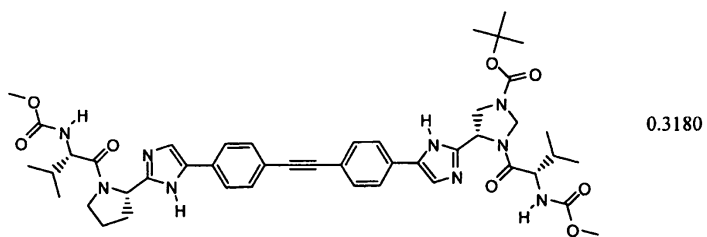
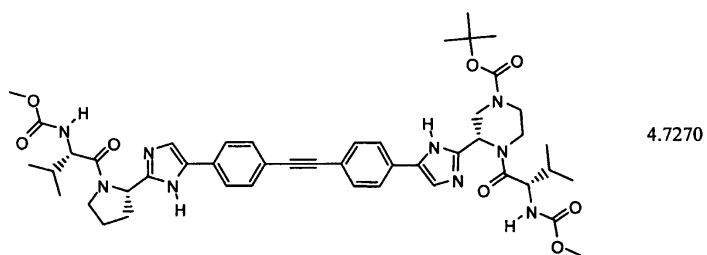
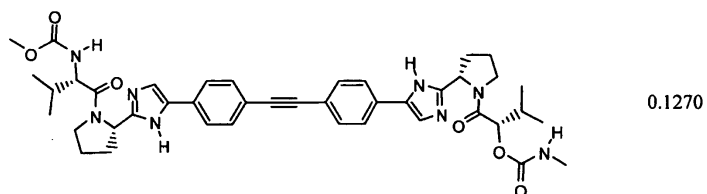
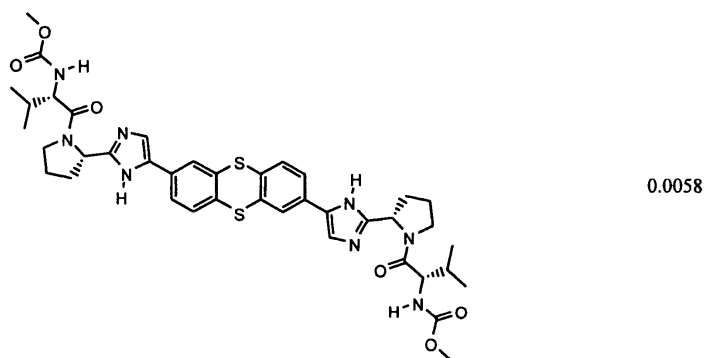
[5603]



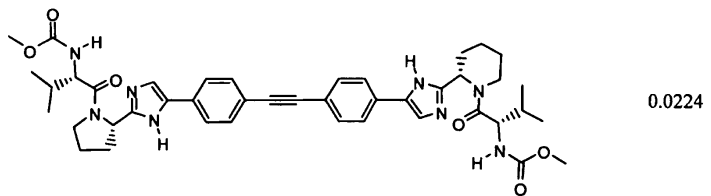
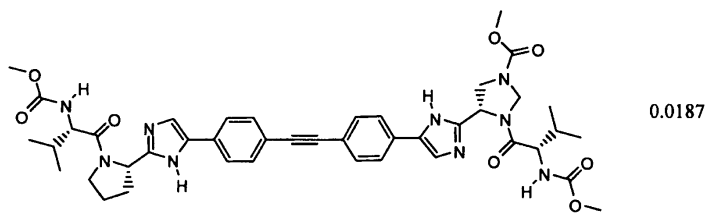
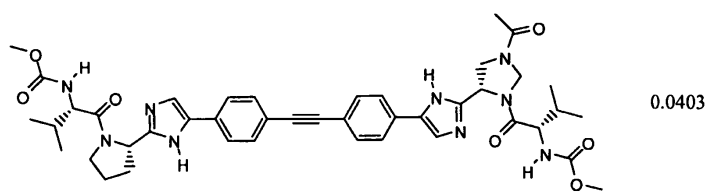
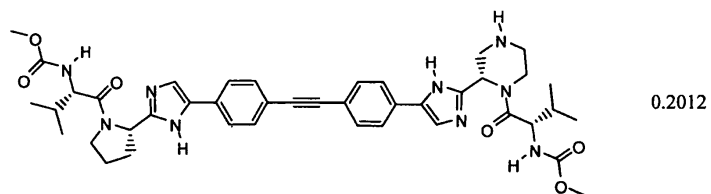
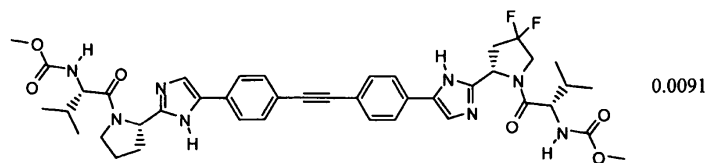
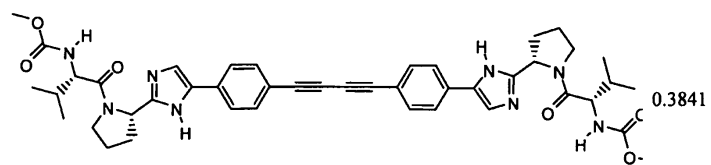
[5604]



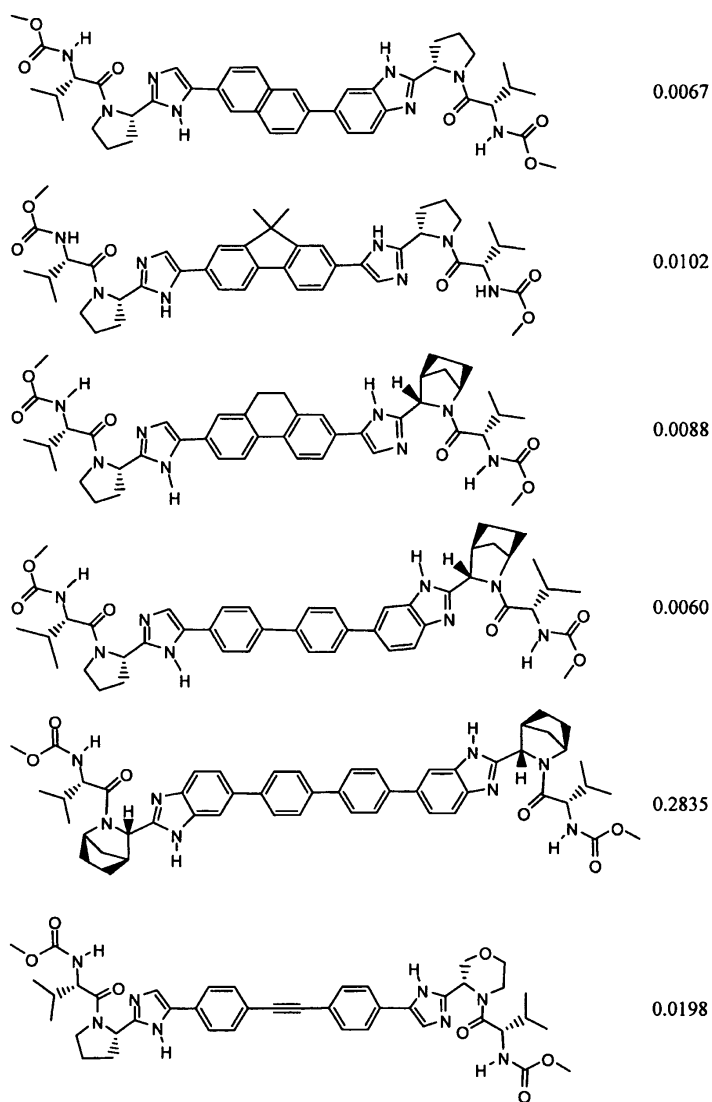
[5605]



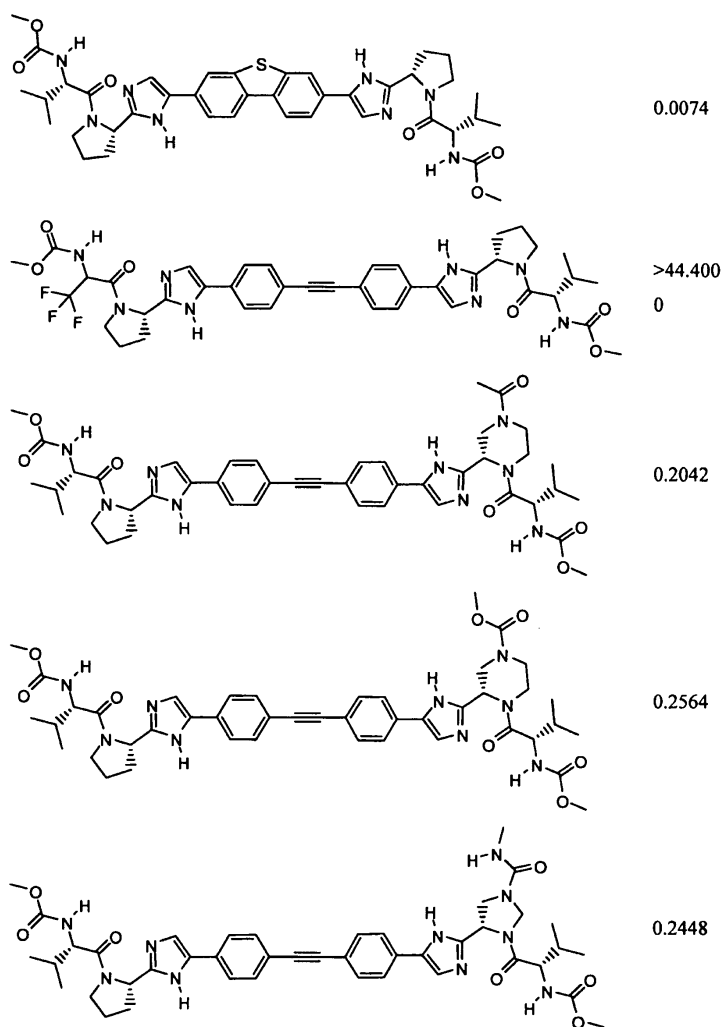
[5606]



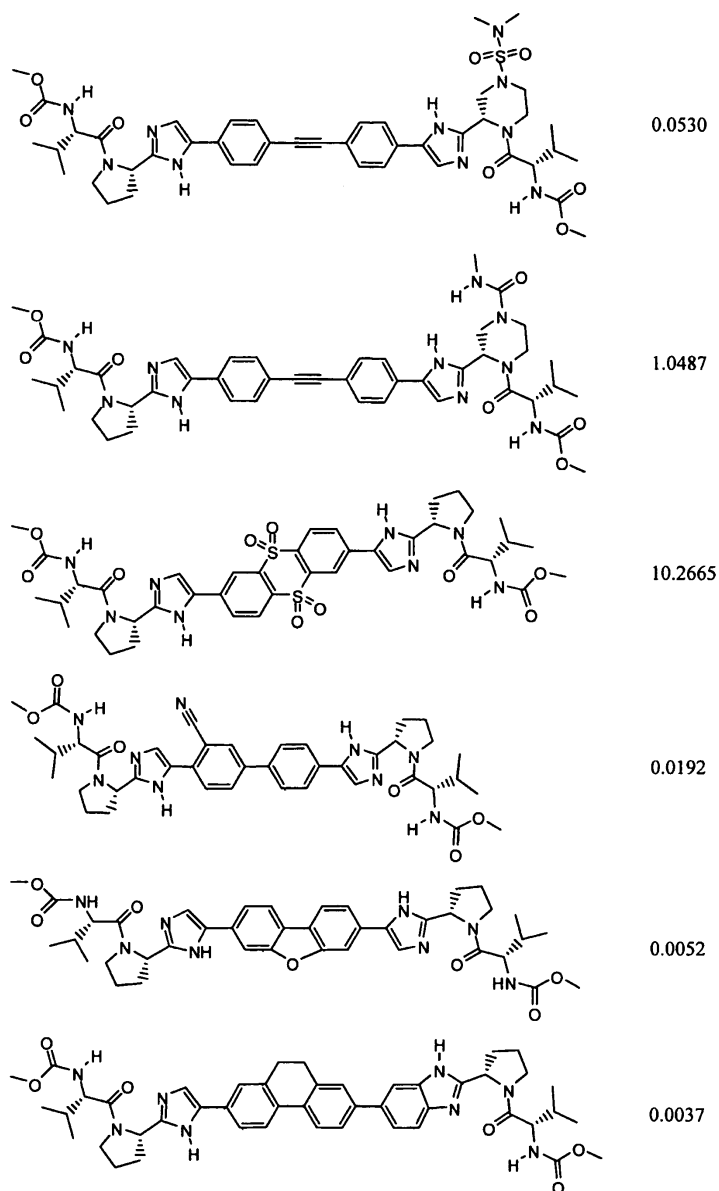
[5607]



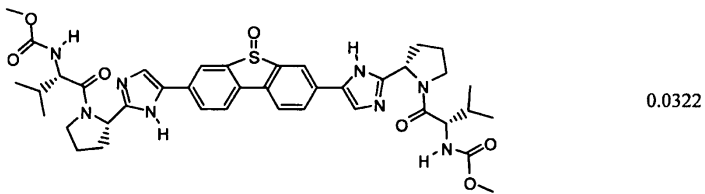
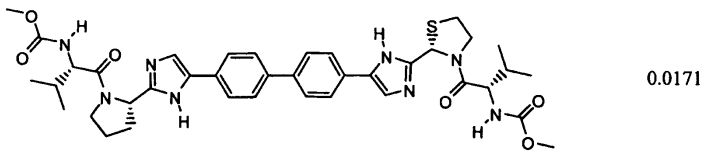
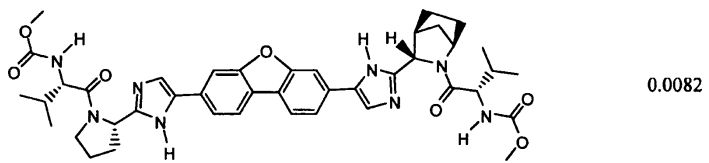
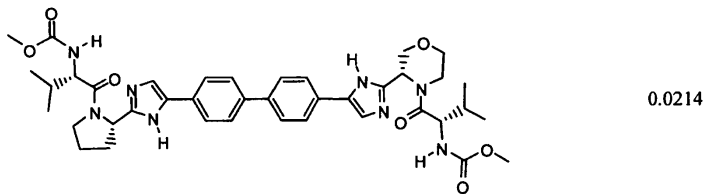
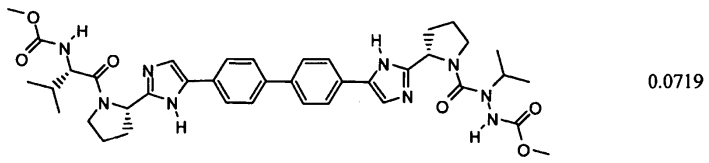
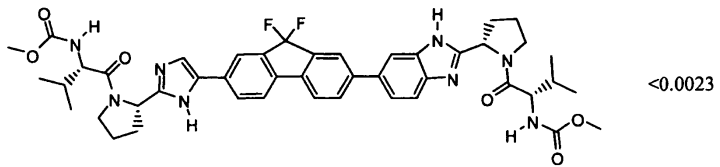
[5608]



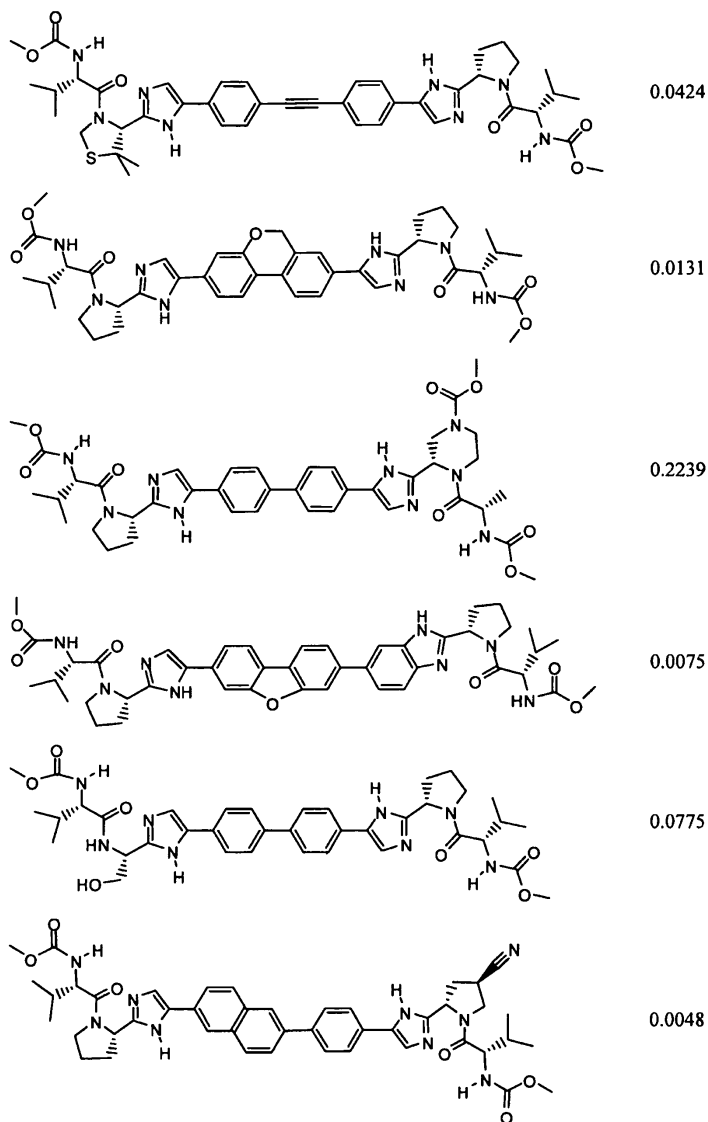
[5609]



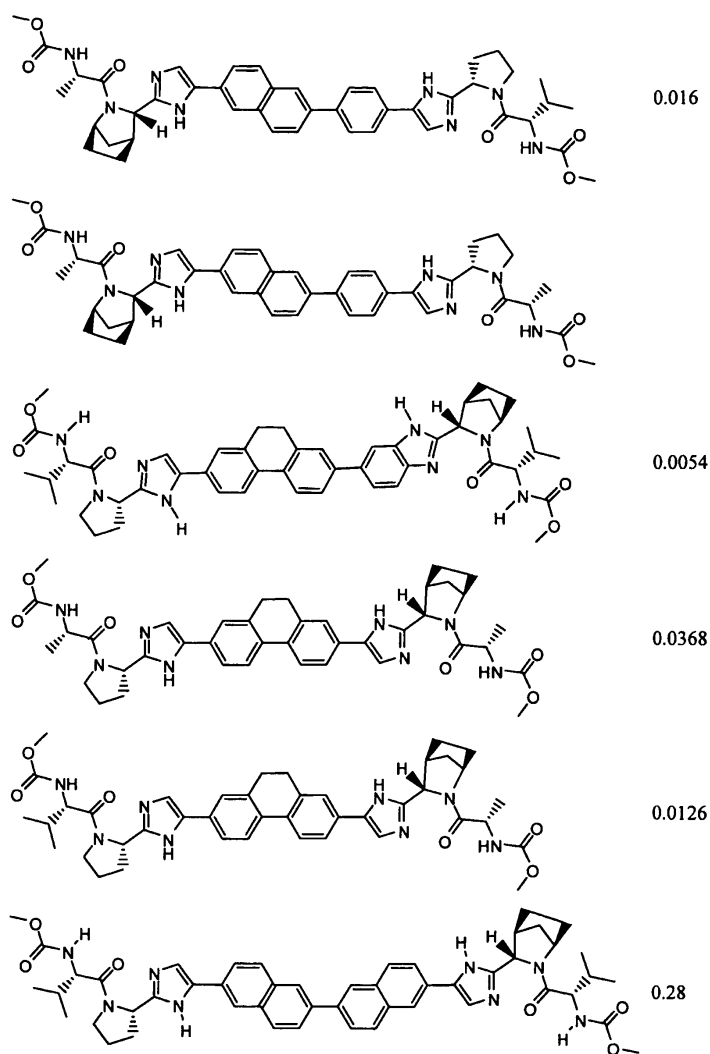
[5610]



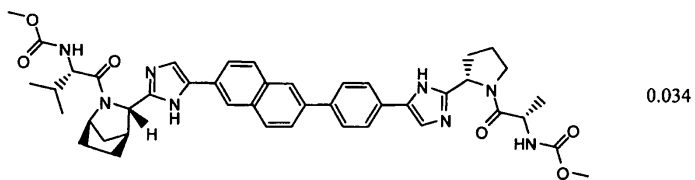
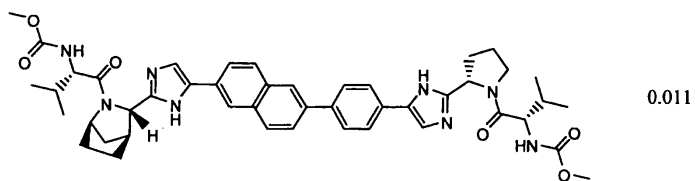
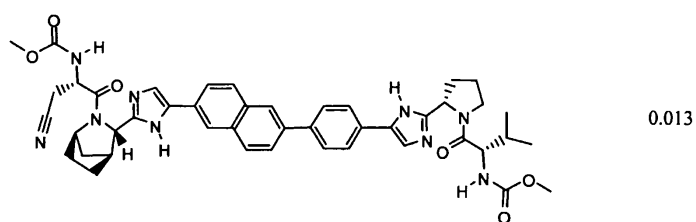
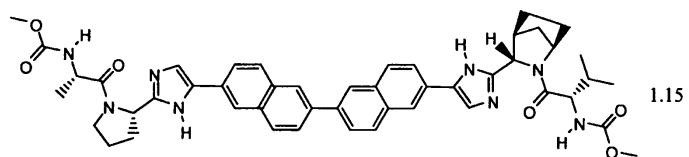
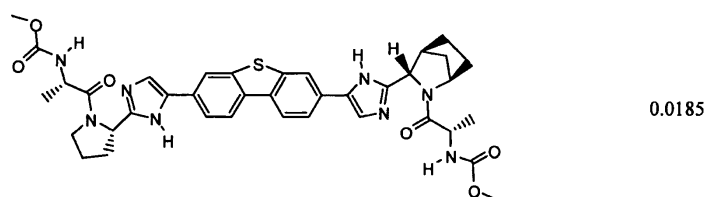
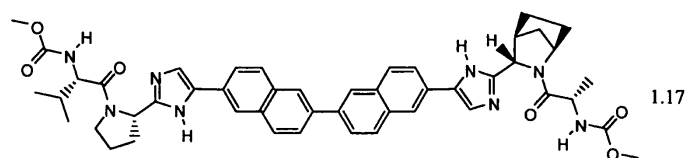
[5611]



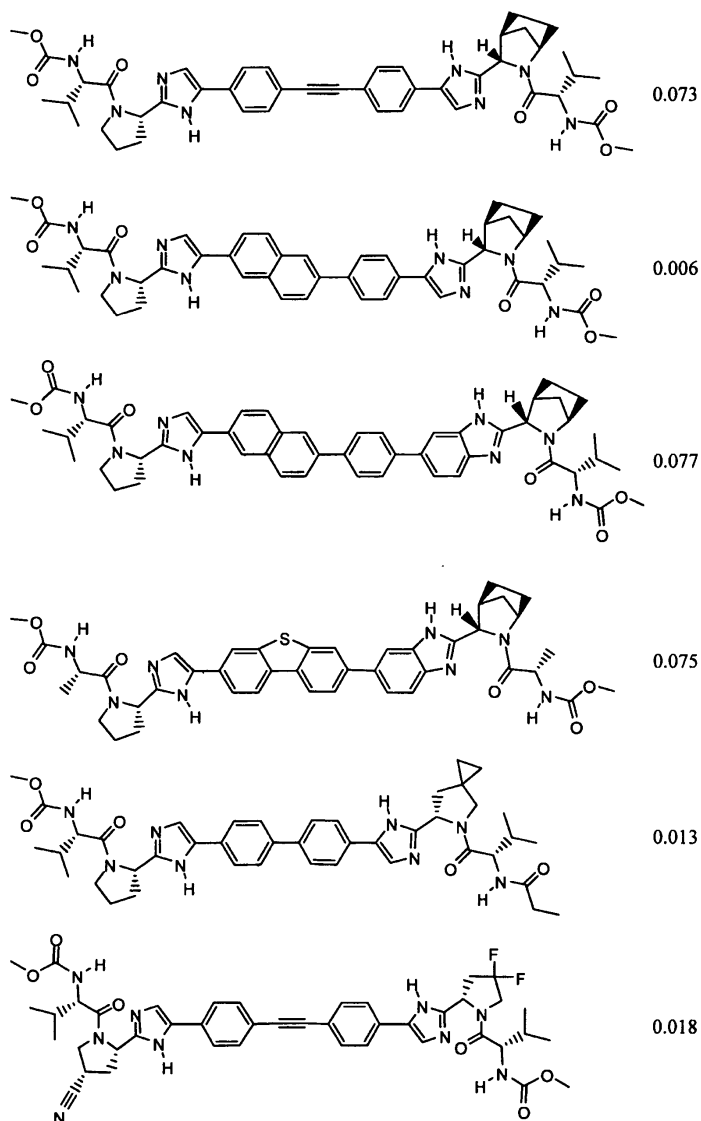
[5612]



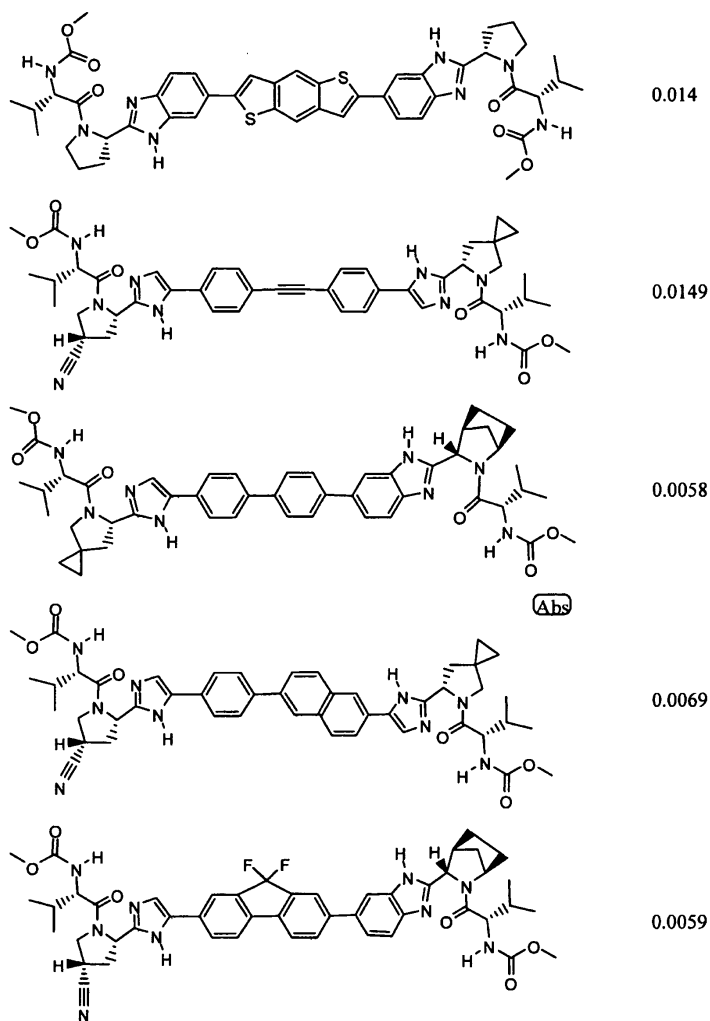
[5614]



[5615]

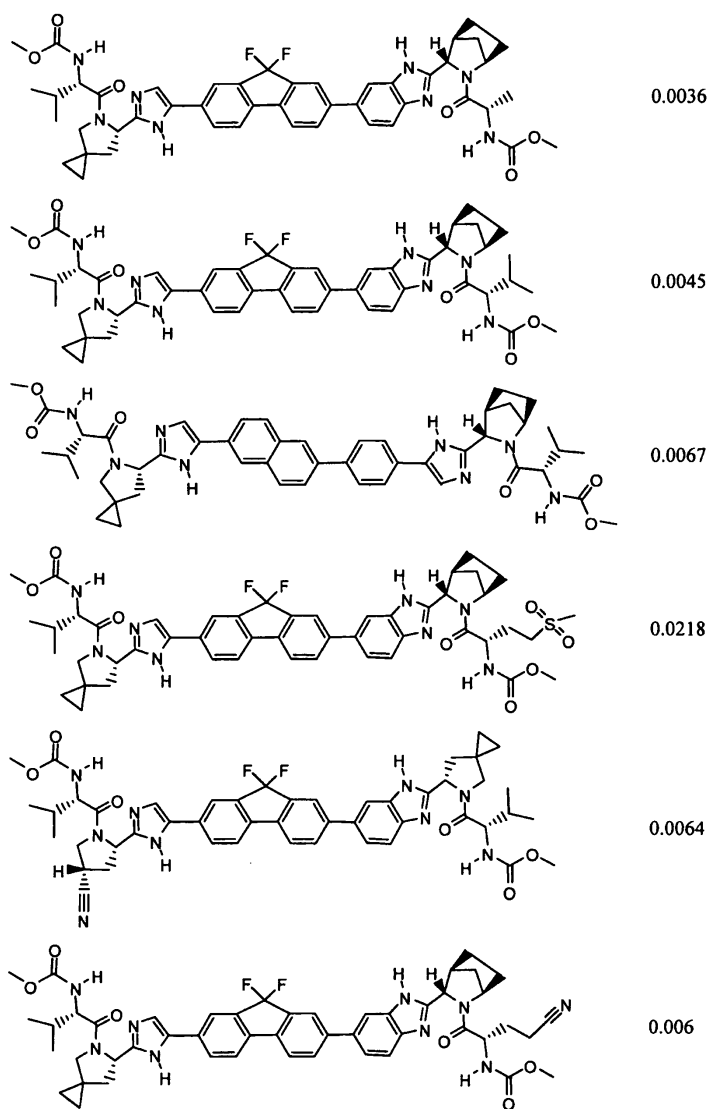


[5616]

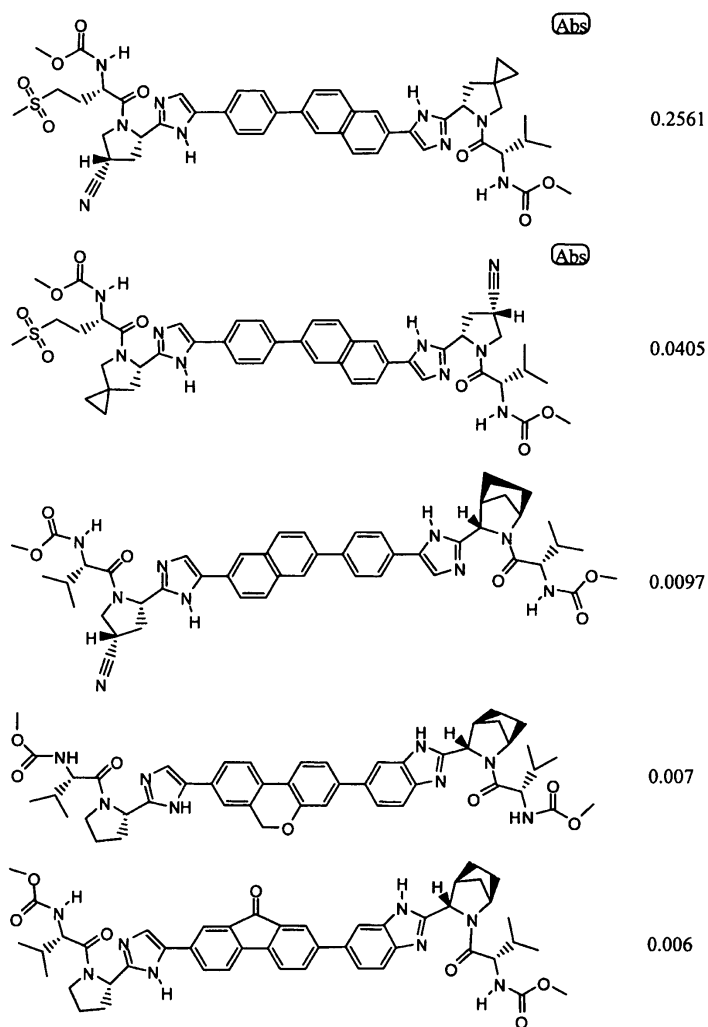


(Abs)

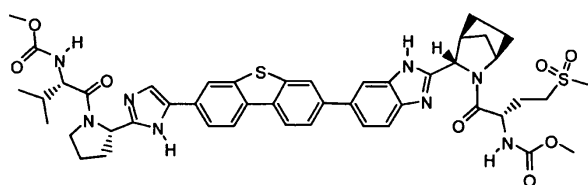
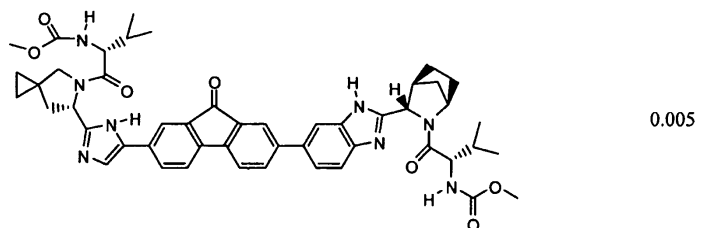
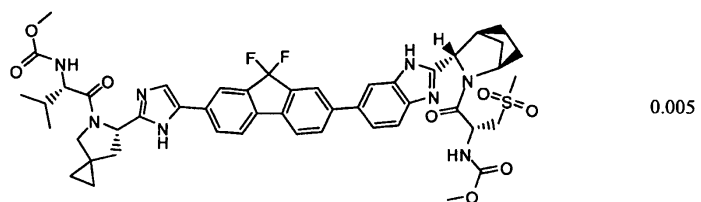
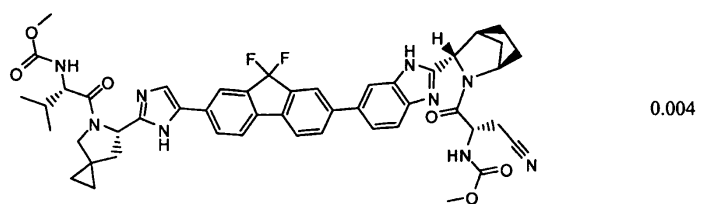
[5617]



[5618]



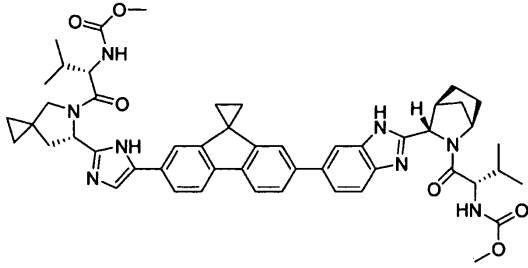
[5619]



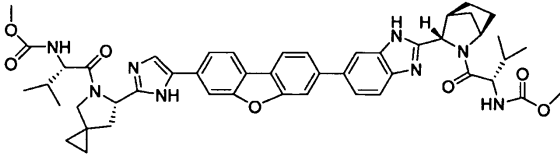
[5620]

본 발명의 추가의 대표적인 화합물

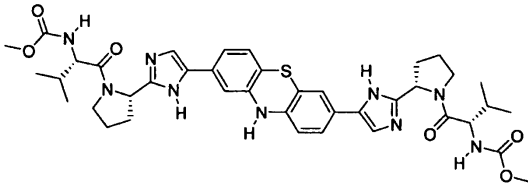
활성
(nM)
0.0073



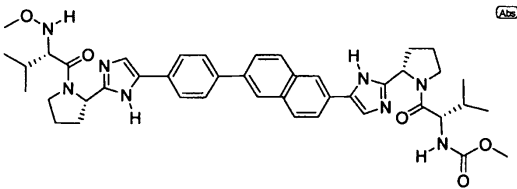
0.0041



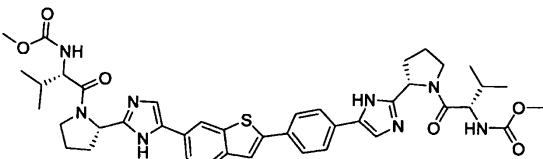
1.7224



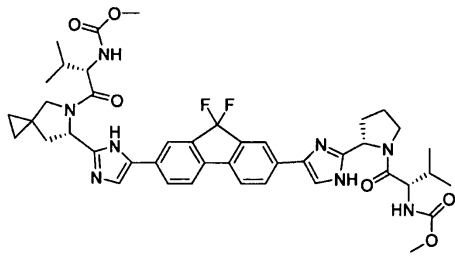
0.525



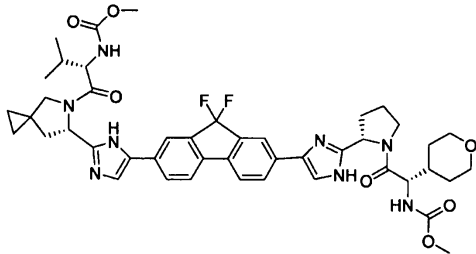
0.0093



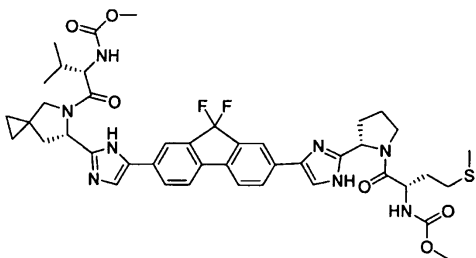
[5621]



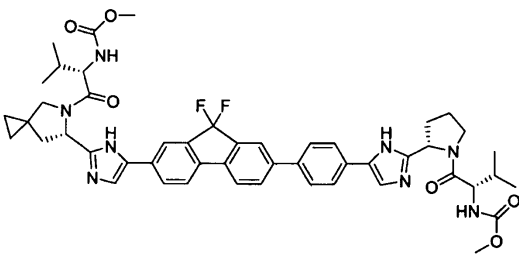
0.0125



0.0614

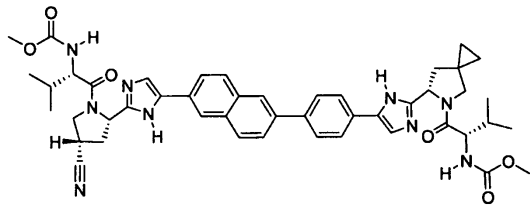


0.0204

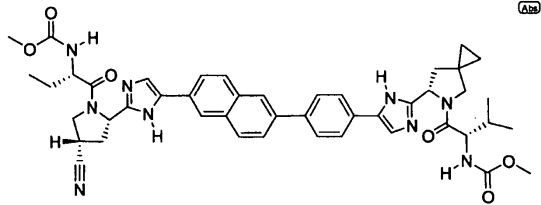


0.0208

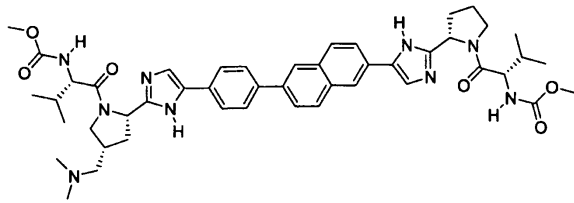
[5622]



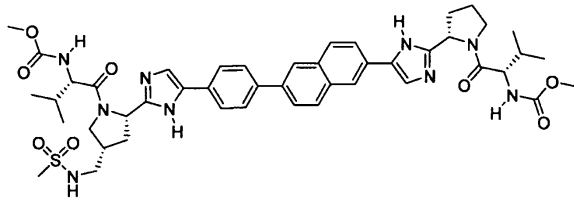
0.0169



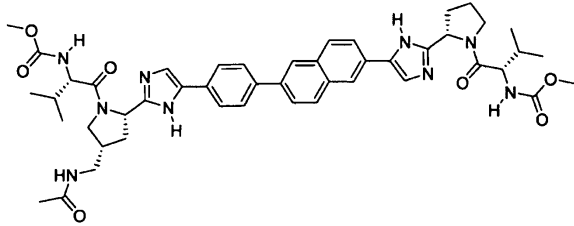
0.0155



0.1249

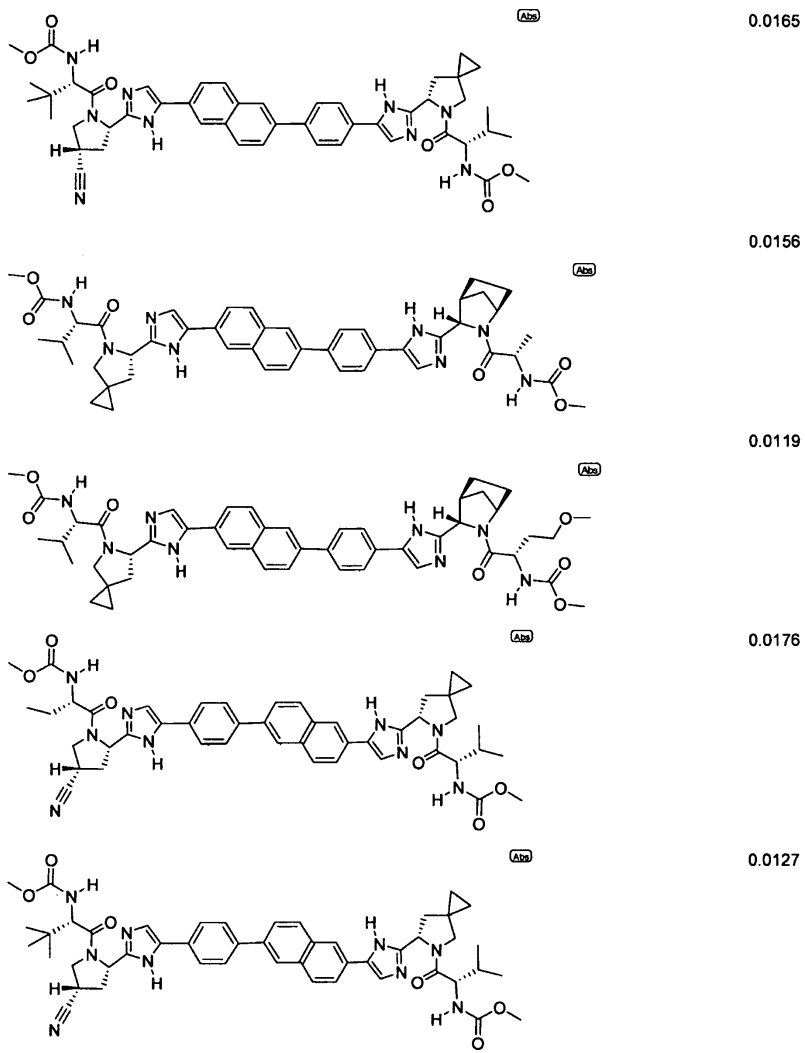


0.1196

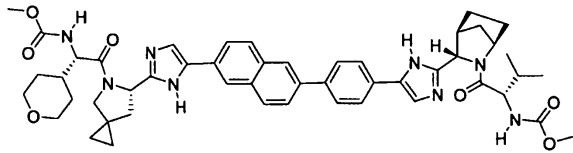


0.1383

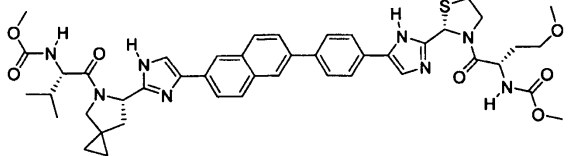
[5623]



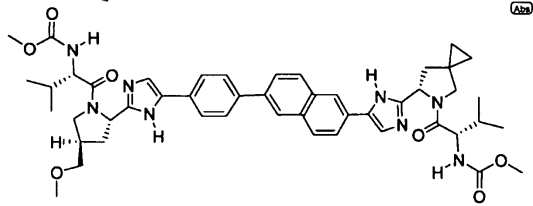
[5624]



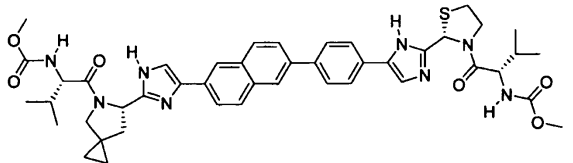
0.0136



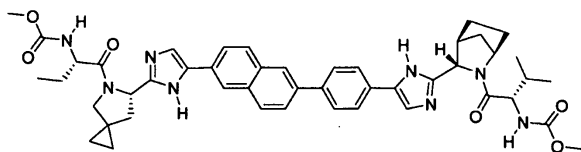
0.0402



0.0092

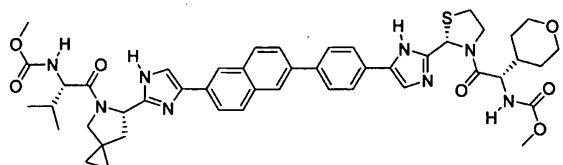


0.0192

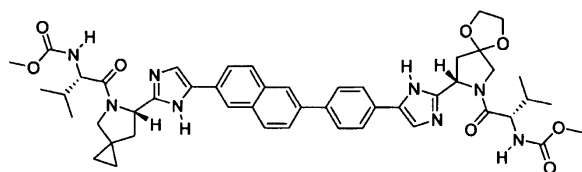


0.0181

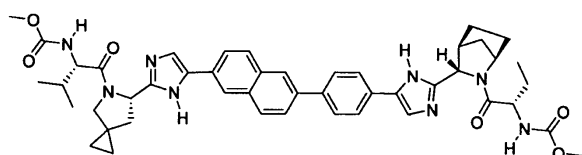
[5625]



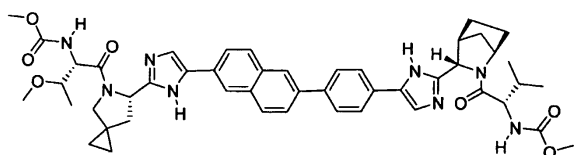
0.1324



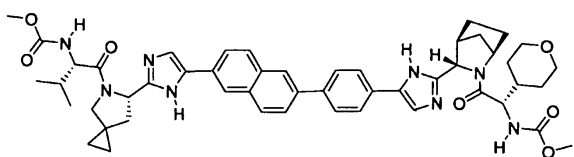
0.0063



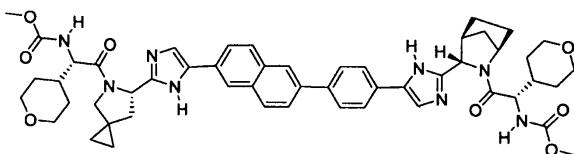
0.0086



0.0077

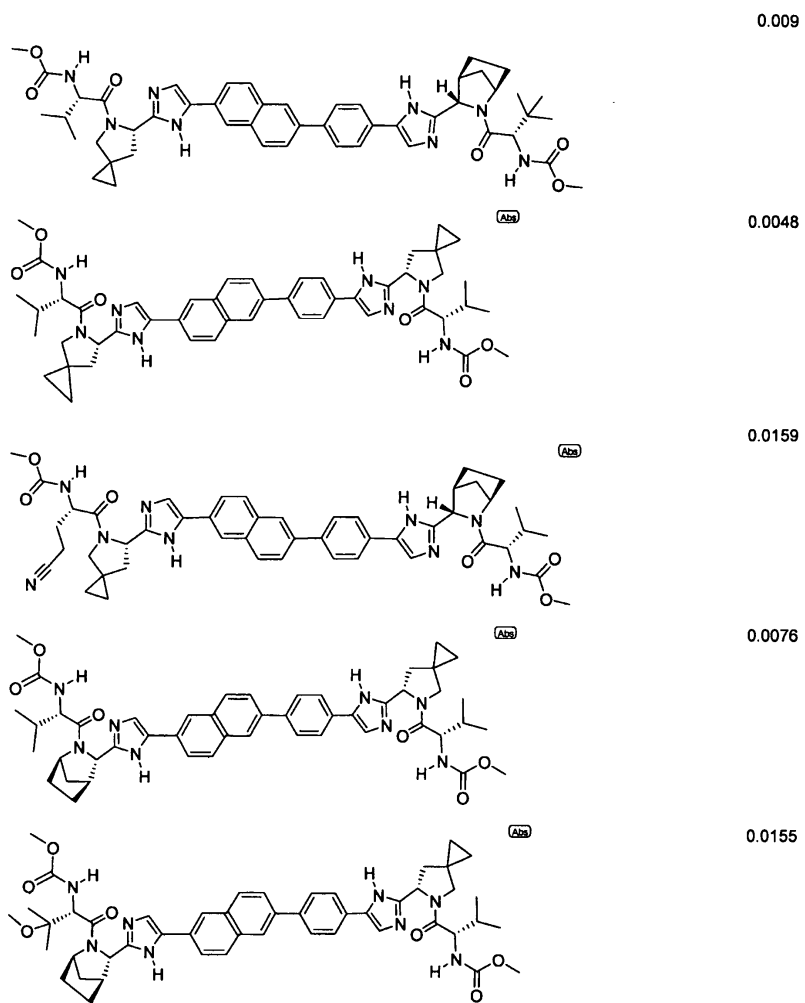


0.0115

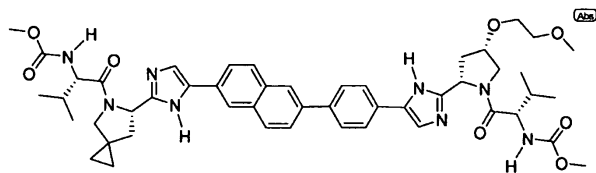


0.0255

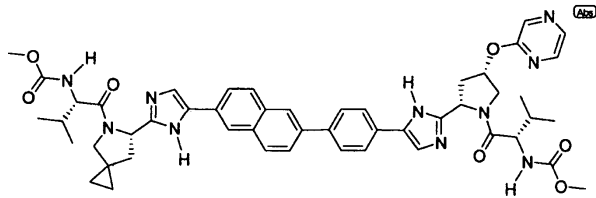
[5626]



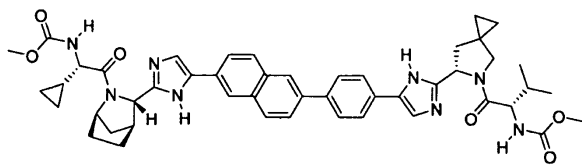
[5627]



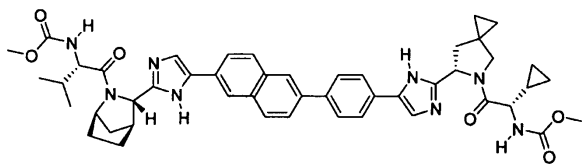
0.0146



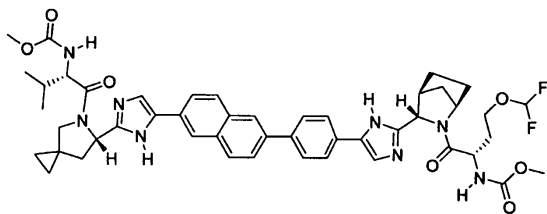
0.014



0.0534

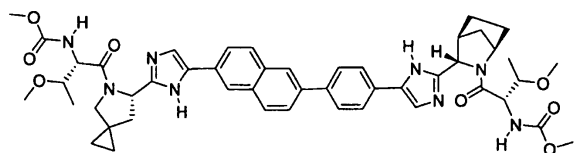


0.2865

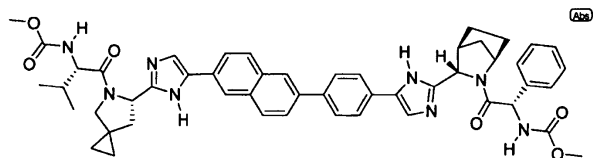


0.008

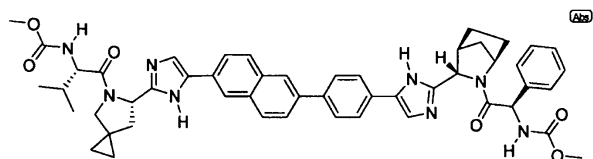
[5628]



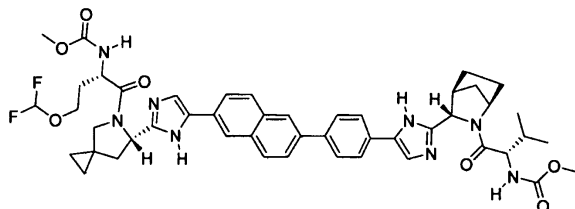
0.0201



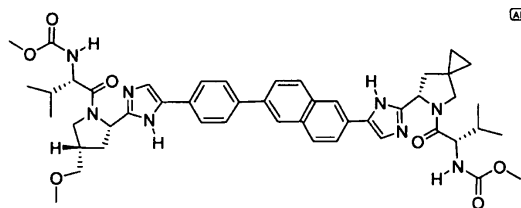
0.0071



0.0261

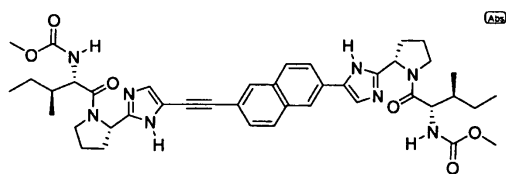


0.0114

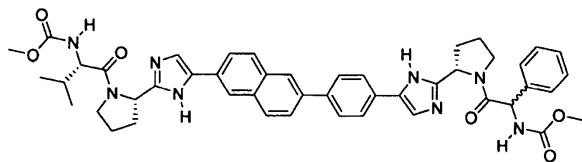


0.0073

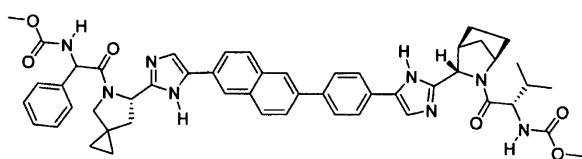
[5629]



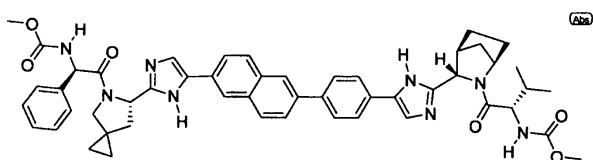
0.0147



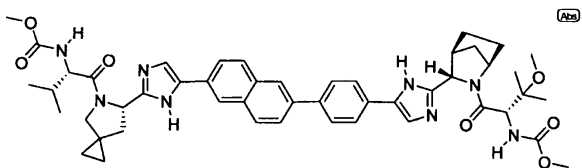
0.0097



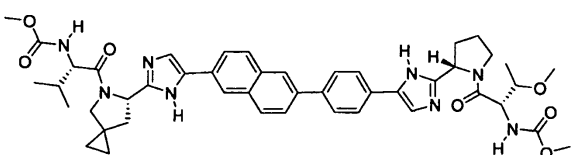
0.0145



0.0394

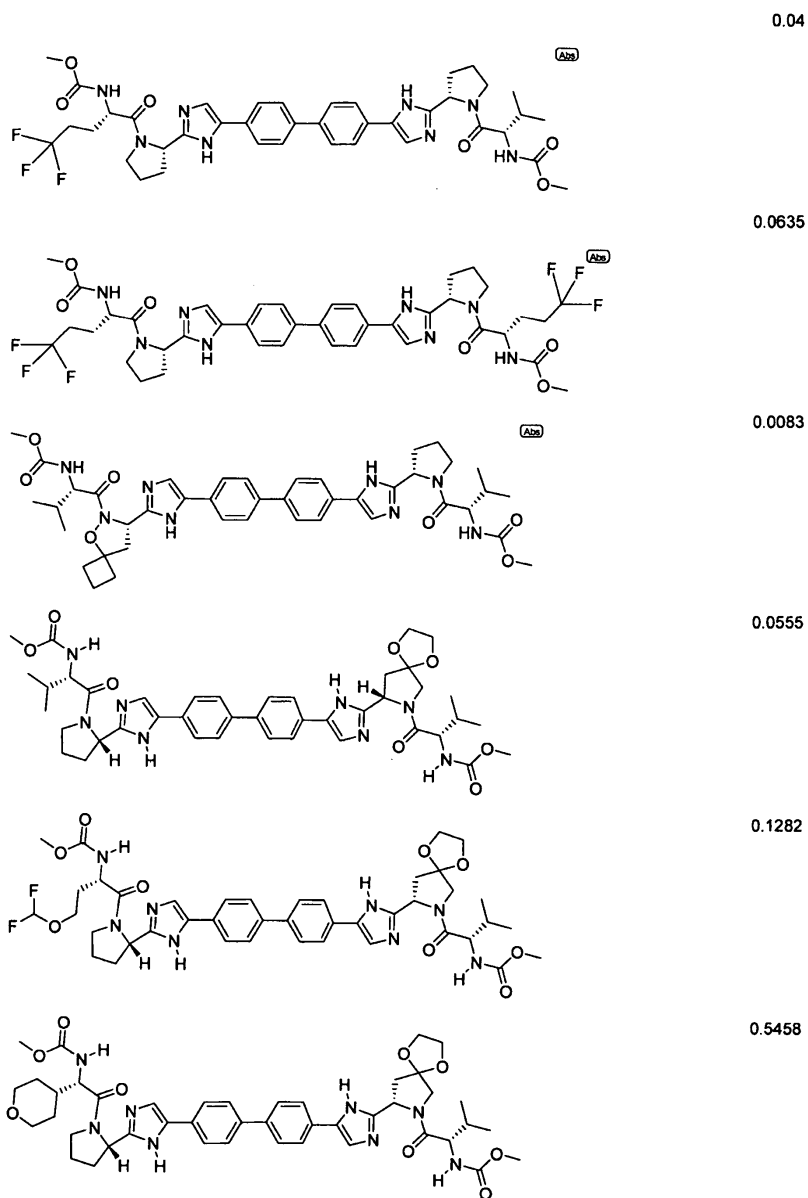


0.0145

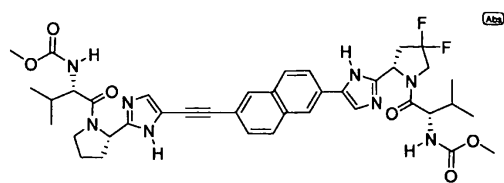


0.0074

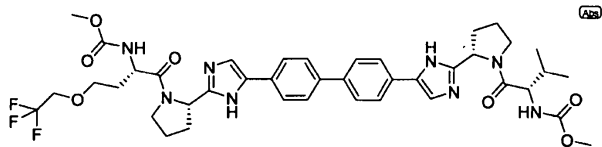
[5630]



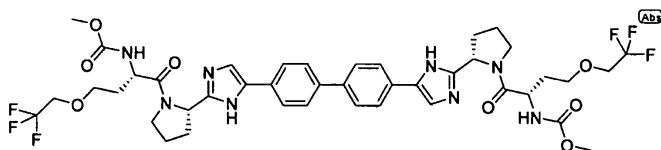
[5631]



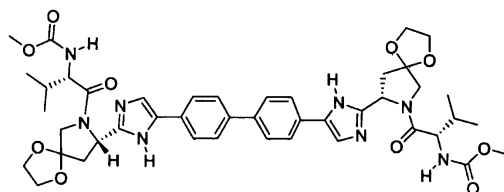
0.0147



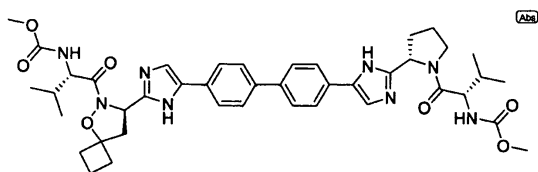
0.0273



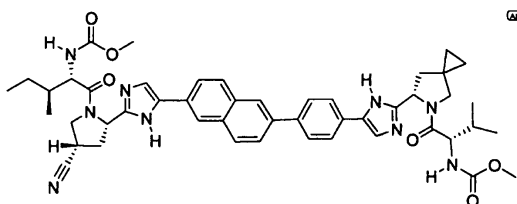
0.0244



0.1049

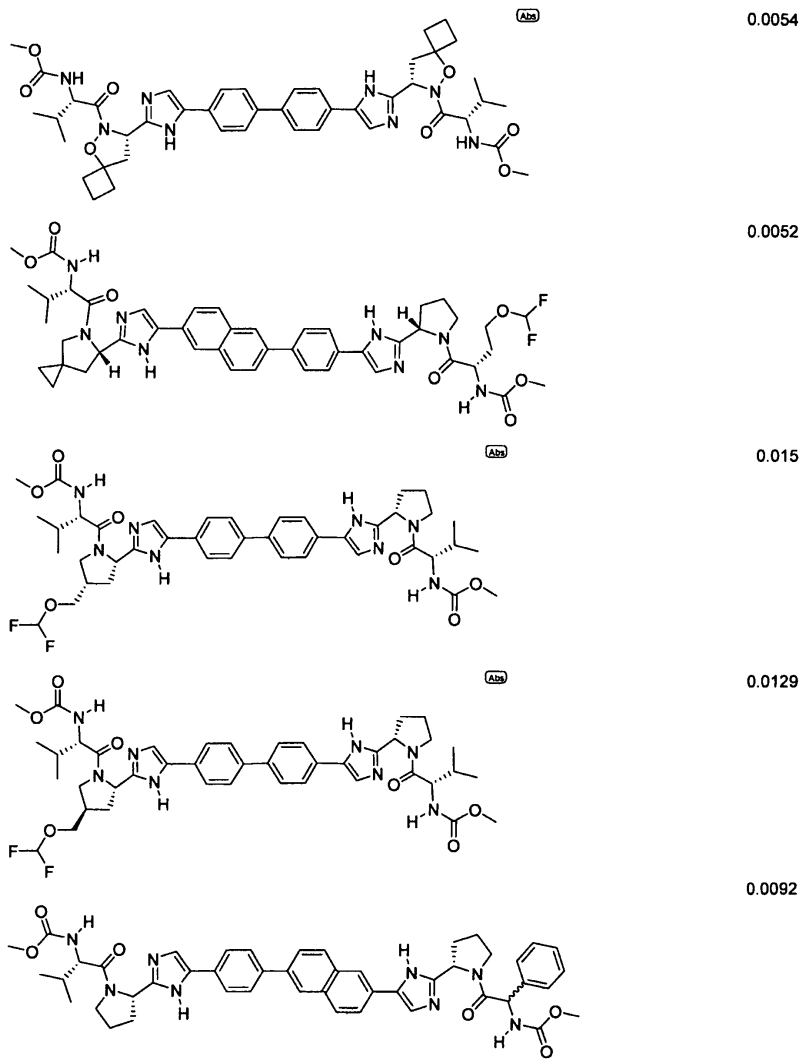


0.1103

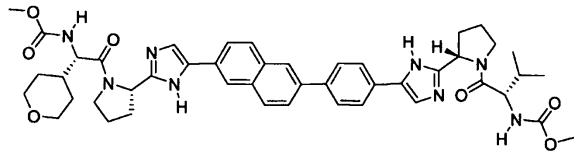


0.01

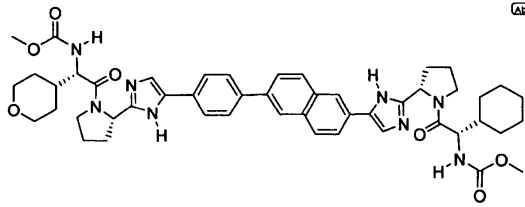
[5632]



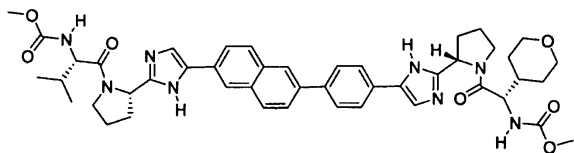
[5633]



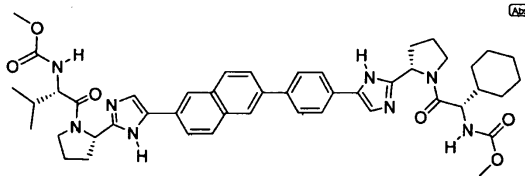
0.0193



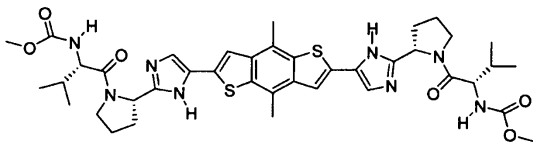
0.0116



0.0131

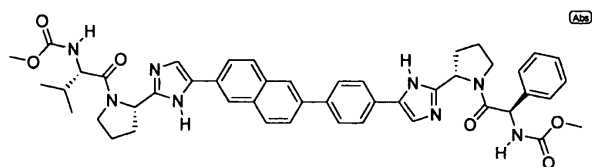


0.0092

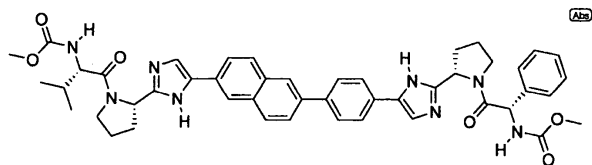


0.0166

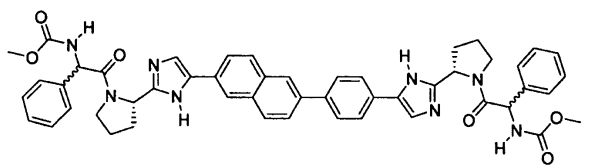
[5634]



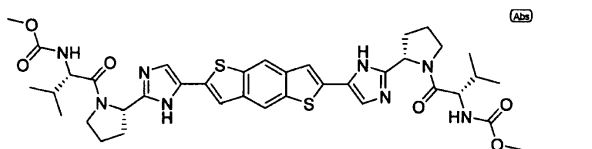
0.0081



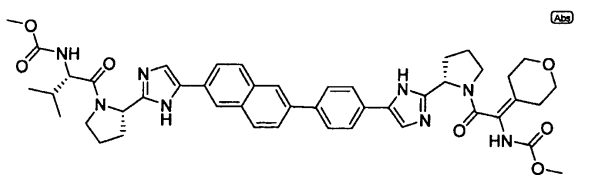
0.0272



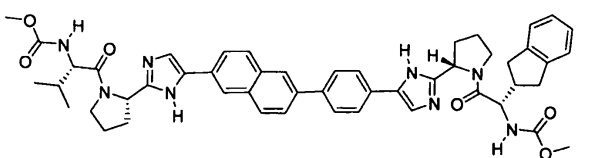
0.0228



0.0077

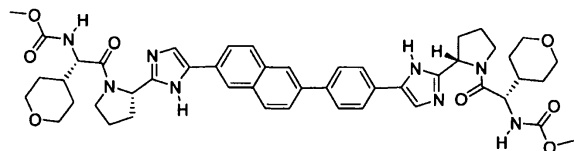


0.0483

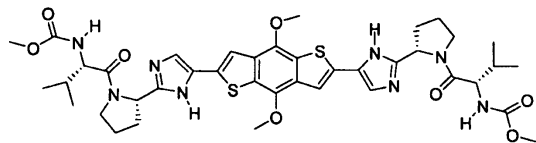


0.0104

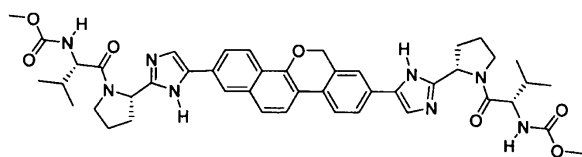
[5635]



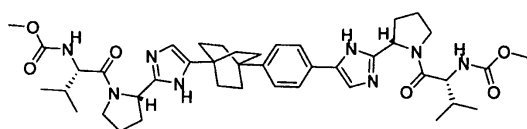
0.0686



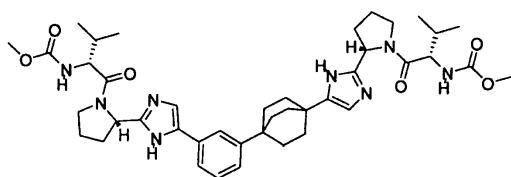
0.0161



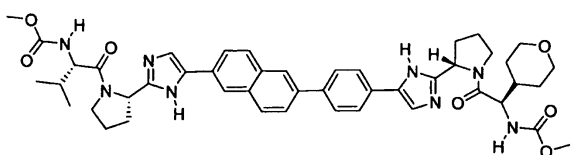
0.0044



39.7293

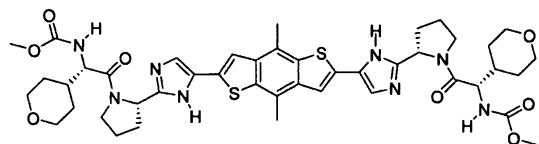


44.4

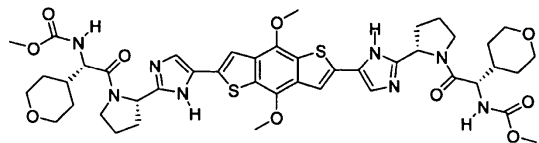


0.1709

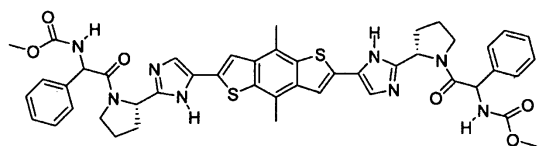
[5636]



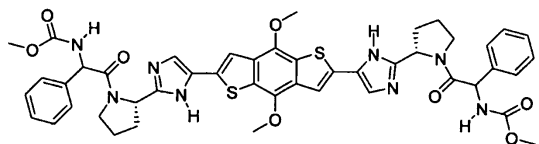
0.1062



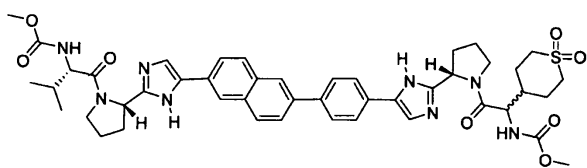
0.419



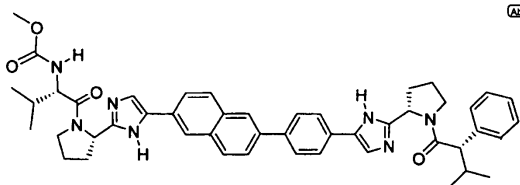
0.0214



0.0262

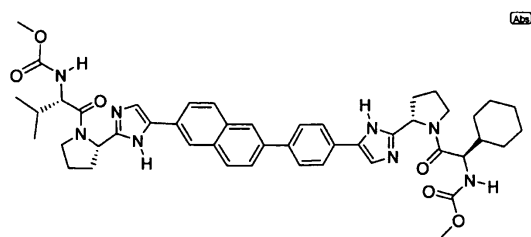


0.1354

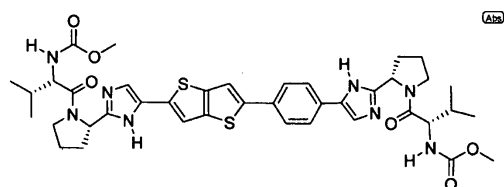


0.0112

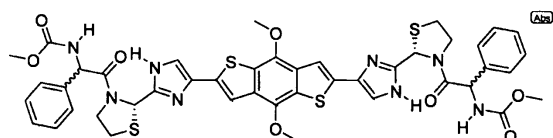
[5637]



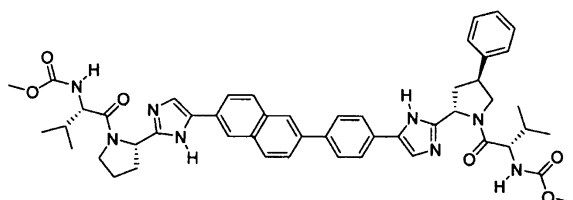
0.0972



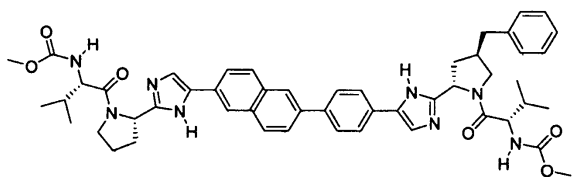
0.0129



4.3733

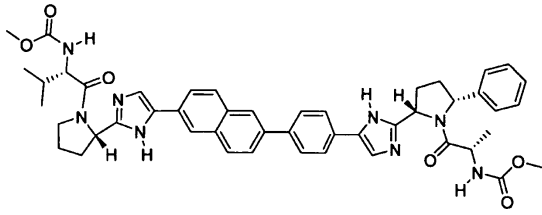


0.0724

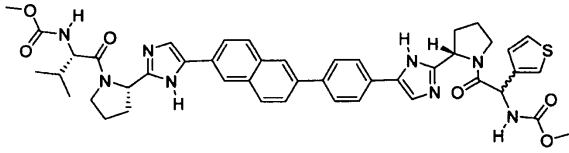


0.014

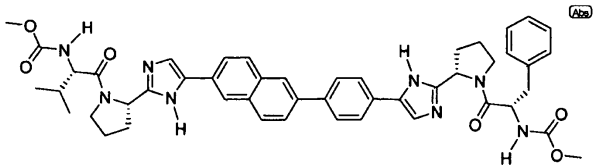
[5638]



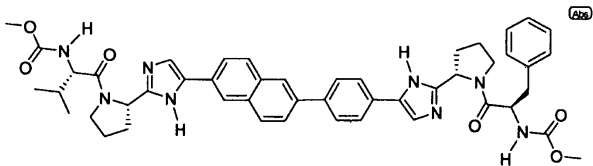
0.7879



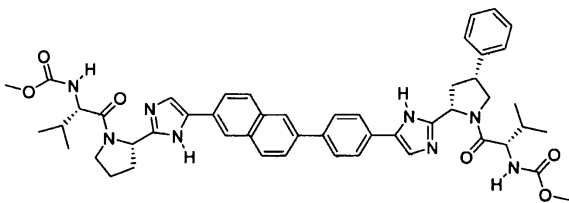
0.0197



0.0181

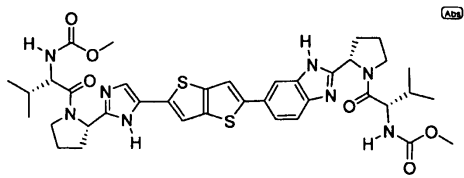


0.858

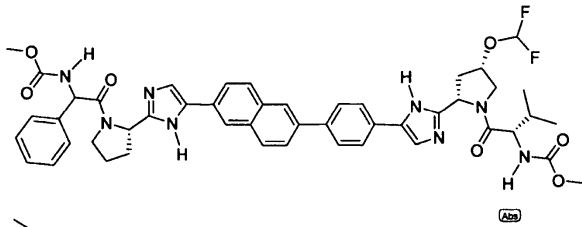


0.0189

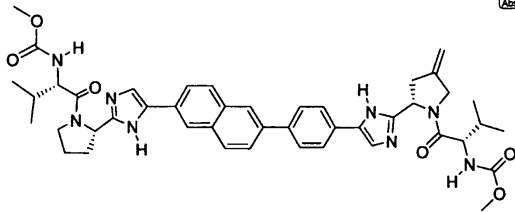
[5639]



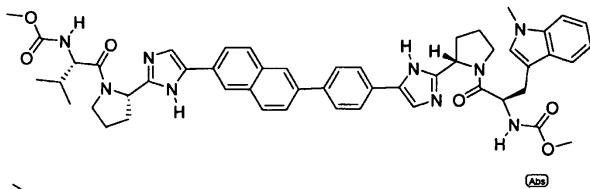
0.0229



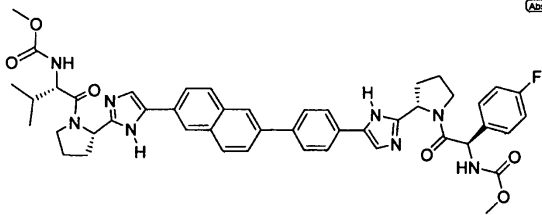
0.0171



0.0113

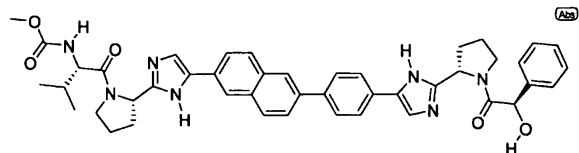


6.1793

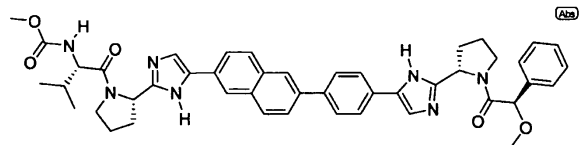


0.0142

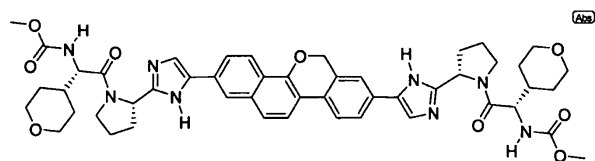
[5640]



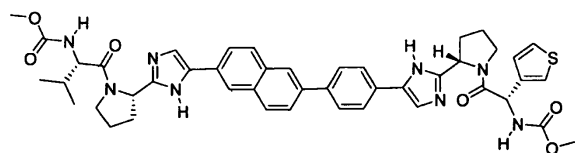
0.0097



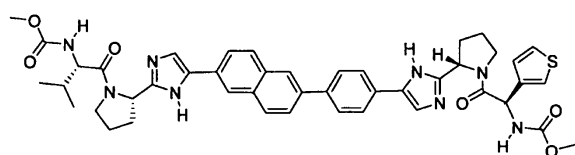
0.0163



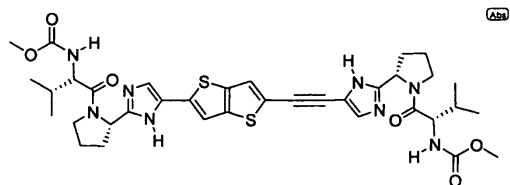
0.0417



0.0906

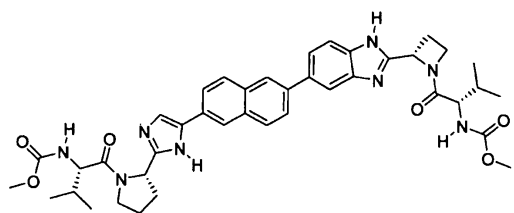


0.0157

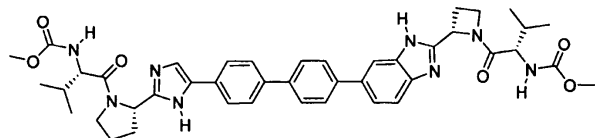


0.0503

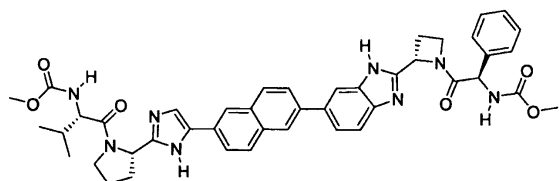
[5641]



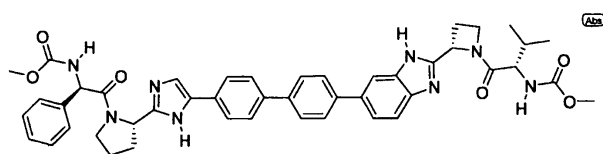
0.026



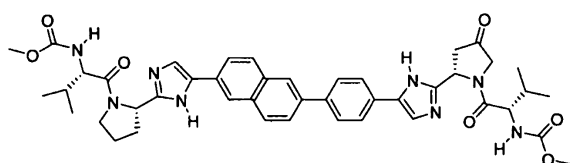
0.0282



0.07

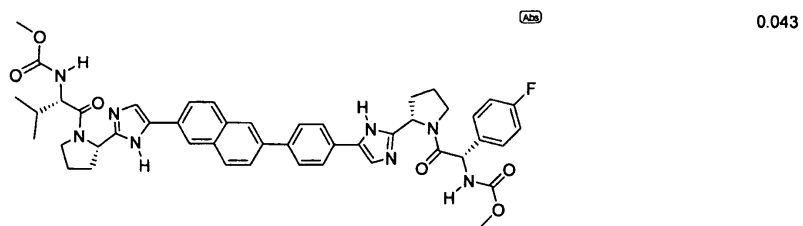


0.0195

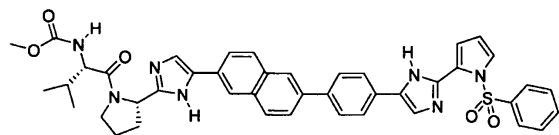


0.0103

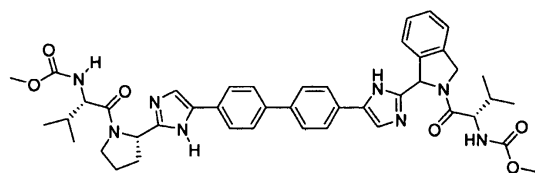
[5642]



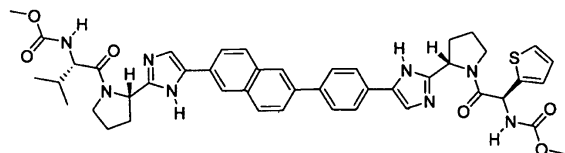
24.0657



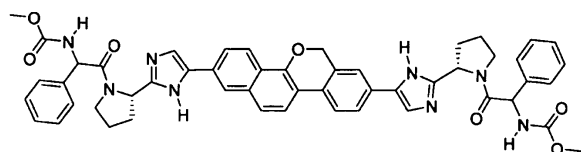
0.0414



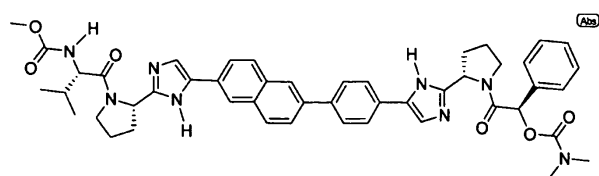
0.0262



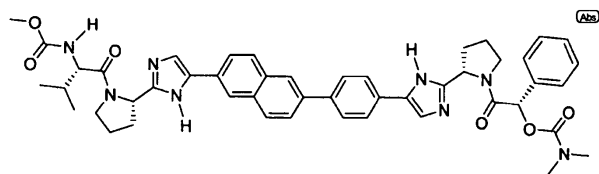
0.0275



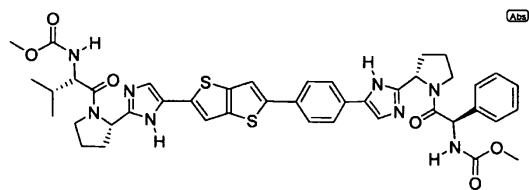
[5643]



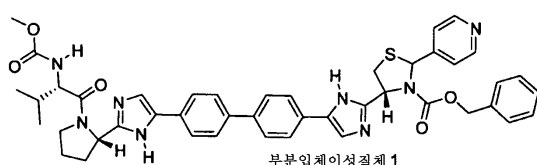
0.0083



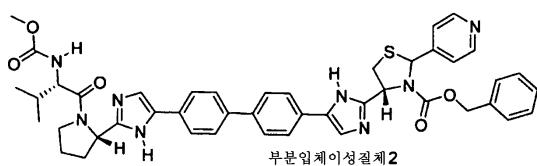
0.0794



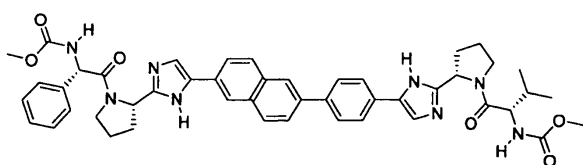
0.0059



0.0765

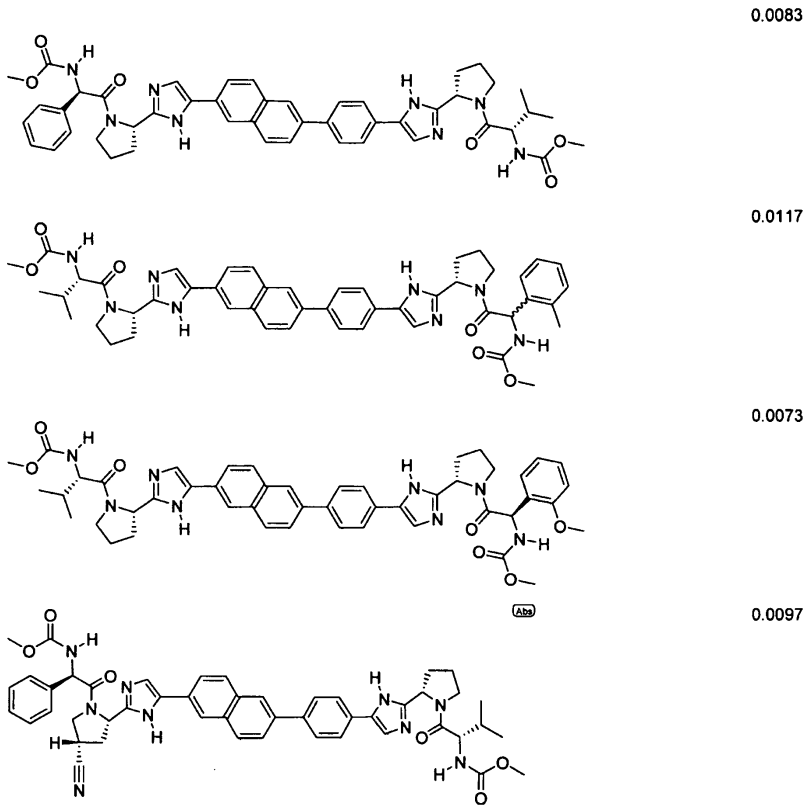


0.0209



0.0305

[5644]



[5645]

[5646]

모든 공보, 특허 및 특허 문헌은 개별적으로 참조로 포함되는 것과 같이 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 다양한 특정하고 바람직한 실시양태 및 기술과 관련하여 기재되었다. 그러나, 본 발명의 취지 및 범주 내에 유지되면서 많은 변경 및 변형이 이루어질 수 있음을 이해하여야 한다.