

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁸

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0014056

(43) 공개일자

2006년02월14일

(21) 출원번호 10-2005-7022122

(22) 출원일자 2005년11월18일

번역문 제출일자 2005년11월18일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/004750

(87) 국제공개번호

WO 2004/101553

국제출원일자 2004년05월05일

국제공개일자

2004년11월25일

(30) 우선권주장

03011305.4

2003년05월19일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하

독일 테-65929 프랑크푸르트 브뤼닝슈트라쎄 50

(72) 발명자

나자레 마르크

독일 65510 이드슈타인 펠릭스-란슈타인-슈트라쎄 4베

바그너 미하엘

독일 64665 알스바흐 알테 베르크슈트라쎄 42아

베너 폴크마르

독일 97657 잔트베르크 린덴슈트라쎄 1

마더 한스

독일 63505 란젠젤볼트 펠트베르크링 37

우르만 맛티아스

독일 65760 에슈보른 임 질바너 4베

리터 쿠르트

독일 60594 프랑크푸르트 암 마인 구츠코브슈트라쎄 2

(74) 대리인

신현문

이범래

정상구

심사청구 : 없음

(54) 인자 X a 억제제로서의 벤즈이미다졸 유도체

요약

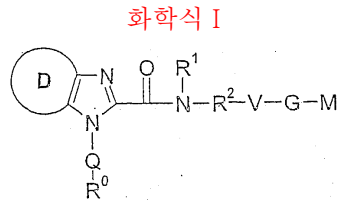
본 발명은 화학식I의 화합물(여기서, R⁰, R¹, R², Q, V, G 및 M은 청구의 범위에 정의되어 있는 바와 같다)에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 귀중한 약리학적 활성 화합물이다. 화학식 I의 화합물은 강력한 항혈전 효과를 나타내고, 예를 들면, 혈전색전성 질환 또는 재협착과 같은 심혈관 질환의 치료방법 및 예방법에 적합하다. 화학식 I의 화합물은 혈액 응고 효소 인자 Xa("FXa") 및/또는 인자 VIIa("FVIIa")의 가역적 억제제이고, 일반적으로 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 목적하지 않은 활성이 존재하는 상태 또는 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 억제가 시도되는 치료방법 또는 예방법에서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조방법, 특히 제약분야에서 활성 성분으로서의 이의 용도, 이를 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

색인어

혈액 응고 효소 인자, 가역적 억제제, 생리학적으로 허용되는 염, 입체이성질체

명세서

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.



위의 화학식 I에서,

R^0 , R^1 , R^2 , Q, V, G 및 M은 아래에 정의되어 있는 바와 같다.

화학식 I의 화합물은 귀중한 약리학적 활성 화합물이다. 화학식 I의 화합물은 강력한 항혈전 효과를 나타내고, 예를 들면, 혈전색전성 질환 또는 재협착과 같은 심혈관 질환의 치료방법 및 예방법에 적합하다. 화학식 I의 화합물은 혈액 응고 효소 인자 Xa("FXa") 및/또는 인자 VIIa("FVIIa")의 가역적 억제제이고, 일반적으로 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 목적하지 않은 활성이 존재하는 상태 또는 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 억제가 시도되는 치료방법 또는 예방법에서 사용할 수 있다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조방법, 특히 제약분야에서 활성 성분으로서의 이의 용도, 이를 포함하는 억제학적 제제에 관한 것이다.

정상적인 지혈은 응고 개시, 형성과 응고 분해 사이의 복잡함 균형의 결과이다. 부상을 입어 혈액 손실이 발생하지 않는 한, 혈액 세포, 특정한 혈장 단백질과 혈관 표면 사이의 이러한 복잡함 상호작용은 혈액의 유동성을 유지시킨다(유럽 공개특허공보 제987274A호). 많은 심각한 질환 상태는 비정상적인 지혈과 관련된다. 예를 들면, 죽상경화관의 파열로 인한 국소 혈전 형성이 급성 심근경색증 및 불안정 협심증의 주요한 원인이다. 혈전용해요법 또는 경피혈관조영술에 의한 폐색 관상동맥 혈전의 처리는 이에 영향을 받은 혈관의 급성 혈전용해 재봉합에 의해 수행할 수 있다.

혈전 형성을 제한하거나 예방하기 위한 안정하고 효과적인 치료학적 항응고제가 끊임없이 요구되고 있다. 직접적으로 트롬빈을 억제하지 않고 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa 활성과 같은 응고 작용기전에서 다른 단계를 억제함으로써 응고를 억제하는 약제를 개발하는 것이 가장 바람직하다. 본 발명에 이르러, 인자 Xa의 억제제는 트롬빈 억제제보다 출혈 위험을 낮추는 것으로 이해된다[참조: A. E. P. Adang & J. B. M. Rewinkel, *Drugs of Future* 2000, 25, 369-383].

효과적이지만, 원하지 않는 부작용을 유발하는 저분자량 인자 Xa 특정 혈액 응고 억제제는 문헌, 예를 들면, 국제 공개공보 제95/29189A호에 기재되어 있다.

그러나, 당해 억제제는 효과적인 인자 Xa 특정 혈액 응고 억제제라는 것 이외에, 또한 추가의 유리한 성질, 예를 들면, 혈장 및 간에서의 안정성 및 억제가 필요하지 않는 기타 세린 프로테아제, 예를 들면, 트롬빈에 대한 선택도를 갖는다는 점에서 바람직하다. 효과적이면서 또한 상기한 잇점을 갖는 추가의 저분자량 인자 Xa 특정 혈액 응고 억제제가 여전히 요구되고 있다.

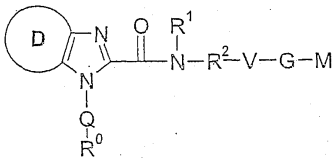
단일클론 항체(국제 공개공보 제92/06711A호)를 사용한 인자 VIIa/조직 인자 촉매 착물 또는 단백질, 예를 들면, 클로로 메틸 케톤 불활성 인자 VIIa(국제 공개공보 제96/12800A호, 국제 공개공보 제97/47651A호)의 특정한 억제는 급성 동맥 부상 또는 박테리아 패혈증과 관련된 혈전 합병증에 의해 발생한 혈전 형성을 조절하는 매우 효과적인 수단이다. 또한, 실험에 의해 인자 VIIa/조직 인자 활성의 억제는 풍선혈관성형술 이후의 재협착을 억제하는 것으로 증명되었다. 출혈에 대한 연구를 비비 원숭이(baboon)에서 수행하였고, 이로써 인자 VIIa/조직 인자 착물의 억제는 트롬빈, 혈소판 및 인자 Xa 억제를 포함하여 시험된 항응고제 접근의 치료학적 효과 및 출혈 위험에 대해 가장 안전하다는 것을 제시하였다. 인자 VIIa의

몇몇의 억제제가 이미 공개되어 있다. 유럽 공개특허공보 제987274A호에는, 예를 들면, 인자 VIIa를 저해하는 트리펩타이드 단위를 포함하는 화합물이 기재되어 있다. 그러나, 상기한 화합물의 성질 프로파일은 여전히 이상적이지 않고, 추가의 저분자량 인자 VIIa 저해 혈액 응고 억제제가 여전히 요구되고 있다.

본 발명은 보다 나은 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa 저해 활성을 나타내고, 생체이용률이 높은 바람직한 제제인 신규한 화학식 I의 화합물을 제공함으로써 상기한 요구사항을 만족시킨다.

따라서, 본 발명은 화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R⁰은

- 1) R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴,
- 2) 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜일, 시놀리닐, 크로마닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 페닐피리딜, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리딜, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐 또는 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴 또는
- 3) 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴이고, 당해 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 또한 당해 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴로 추가로 치환되고,

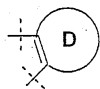
R8은

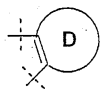
- 1) 할로젠,
- 2) -NO₂,
- 3) -CN,
- 4) -C(O)-NH₂,
- 5) -OH,
- 6) -NH₂,
- 7) -O-CF₃,

- 8) 할로젠 또는 $-O-(C_1-C_8)-$ 알킬로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴,
- 9) 치환되지 않거나 할로젠, NH_2 , $-OH$ 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_8)-$ 알킬,
- 10) 치환되지 않거나 할로젠, NH_2 , $-OH$ 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-O-(C_1-C_8)-$ 알킬,
- 11) $-SO_2-CH_3$ 또는
- 12) $-SO_2-CF_3$ 이되, 단,

R_8 은, R^0 이 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴이면, 하나 이상의 할로젠, $-C(O)-NH_2$ 또는 $-O-(C_1-C_8)-$ 알킬 잔기이고,

R_8 은, R^0 및 V가 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴이면, $-O-(C_1-C_8)-$ 알킬 잔기가 아니며,



화학식 I에서 부분 구조식 는 치환되지 않거나 R_3 으로 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 치환되거나 $=O$ 로 1회 또는 2회 치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 8원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 방향족인 사이클릭 그룹이고,

Q는 직접 결합, $-(C_0-C_2)-$ 알킬렌- $C(O)-NR^{10}-$, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$, $-NR^{10}-C(O)-$, $-SO_2-$, 메틸렌, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(C_2-C_3)-$ 알킬렌- $O-(C_0-C_3)-$ 알킬렌-, $-(C_2-C_3)-$ 알킬렌- $S(O)-$, $-(C_2-C_3)-$ 알킬렌- $S(O)_2-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$, $-(C_2-C_3)-$ 알킬렌- $S(O)_2-NH-(R^{10})-$, $-(C_2-C_3)-$ 알킬렌- $N(R^{10})-$ 또는 $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌- $C(O)-O-(CH_2)_m-$ 이고[여기서, R^{10} 은 하기에 정의하는 바와 같고, n 및 m은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 정수 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, $-(CH_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-$ 에 의해 형성된 알킬렌 잔기는 치환되지 않거나 할로젠, $-NH_2$ 또는 $-OH$ 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되거나; 치환되지 않거나 할로젠, $-NH_2$ 또는 $-OH$ 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_3-C_6)-$ 사이클로알킬렌이다],

R^1 은 수소 원자, 치환되지 않거나 R_{13} 으로 1회 내지 3회 치환된 $-(C_1-C_4)-$ 알킬; $-(C_1-C_3)-$ 알킬렌- $C(O)-NH-R^0$, $-(C_1-C_3)-$ 알킬렌- $C(O)-O-R^{10}$, R_8 (여기서, R_8 은 위에서 정의한 바와 같다)로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴; 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴; $-(C_1-C_3)-$ 퍼플루오로알킬렌, $-(C_1-C_3)-$ 알킬렌- $S(O)-(C_1-C_4)-$ 알킬, $-(C_1-C_3)-$ 알킬렌- $S(O)_2-(C_1-C_3)-$ 알킬, $-(C_1-C_3)-$ 알킬렌- $S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$, $-(C_1-C_3)-$ 알킬렌- $O-(C_1-C_4)-$ 알킬, $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌- $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬 또는 $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌-het이고[여기서, het는 치환되지 않거나 R_{14} 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기이고, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 수소 원자 또는 $-(C_1-C_4)-$ 알킬이다],

R²는 직접 결합이고,

R¹-N-R²-V는 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R14는 할로젠, -OH, =O, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₄)-알콕시, -NO₂, -C(O)-OH, -CN, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-(C₁-C₄)-알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-N(R¹⁸)-R²¹, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-N-[(C₁-C₈)-알킬]₂, -NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-NH₂, -S-R¹⁸ 또는 -NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-알킬]₂이고[여기서, R¹⁸ 및 R²¹은 서로 독립적으로 -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬 또는 -(C₁-C₆)-알킬이다],

V는

1) 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 6원 내지 14원 아릴,

2) 아크리디닐, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌 (1H-피롤로피리딘), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로테카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 1,4-디아제판, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티오파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티이닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리딜, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소시놀리닐, 테트라하이드로시놀리닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 1λ6-티오모르폴리닐, 티오펜닐, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴이고,

G는 직접 결합, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-, -(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n- 또는 -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-이고, 여기서

n 및 m은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 정수 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고,

M은

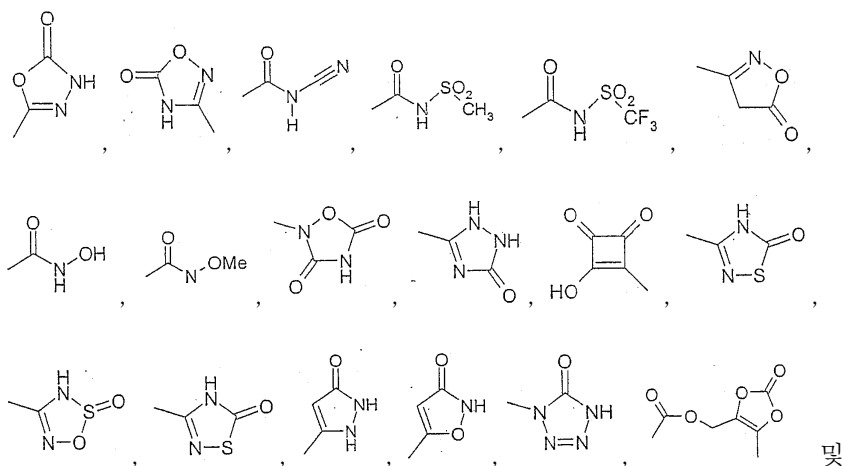
1) 수소 원자,

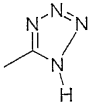
- 2) 치환되지 않거나 R14(여기서, R14는 위에서 정의한 바와 같다)로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_8)-$ 알킬,
- 3) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,
- 5) 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 6원 내지 14원 아릴,
- 6) 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릭,
- 7) 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬 또는
- 8) 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기이고,

R3은

- 1) 수소 원자,
- 2) 할로젠,
- 3) $-(C_1-C_4)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 4) $-(C_1-C_3)-$ 페플루오로알킬,
- 5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) $-(C_0-C_4)-$ 알킬렌-O-R19이고, 여기서 R19는
 - a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_4)-$ 알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) $-CF_3$ 또는 e) $-CHF_2$ 이고,
- 7) $-NO_2$,
- 8) $-CN$,
- 9) $-SO_s-R^{11}$ (여기서, s는 1 또는 2이다),
- 10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ (여기서, t는 1 또는 2이다),
- 11) $-(C_0-C_4)-$ 알킬렌- $C(O)-R^{11}$,
- 12) $-(C_0-C_4)-$ 알킬렌- $C(O)-O-R^{11}$,
- 13) $-(C_0-C_4)-$ 알킬렌- $C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,

- 14) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$,
- 15) $-\text{NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-R}^{10}$,
- 16) $-\text{S-R}^{10}$,
- 17) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-알킬렌-O-C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-알킬}$,
- 18) $-\text{C(O)-O-C(R}^{15},\text{R}^{16})\text{-O-C(O)-R}^{17}$,
- 19) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-알킬렌-O-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-알킬}$,
- 20) $-\text{C(O)-O-C(R}^{15},\text{R}^{16})\text{-O-C(O)-O-R}^{17}$,
- 21) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-아릴}$ (여기서, 아릴은 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 22) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-(C}_4\text{-C}_{15})\text{-헤테로사이클릴}$ (여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 23) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-(C}_3\text{-C}_8\text{)-사이클로알킬}$ (여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 24) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-het}$ (여기서, het는 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 25) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-O-CH}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-퍼플루오로알킬렌-CH}_2\text{-O-(C}_0\text{-C}_4\text{)-알킬}$,
- 26) $-\text{SO}_w\text{-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$ (여기서, w는 1 또는 2이다),
- 27) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-C(O)-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$,
- 28) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$ 또는
- 29) 화학식





의 잔기(여기서, Me는 메틸이다)로부터 선택된 잔기이거나,

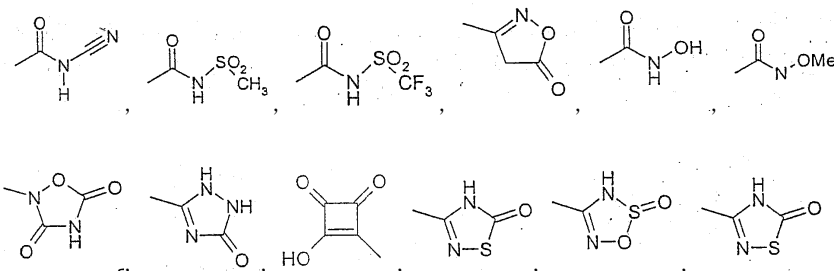
2개의 -OR₁₉ 잔기가 인접 원자들과 연결되어 있는 경우, 이들 잔기는 연결되어 있는 인접 원자들과 함께 치환되지 않거나 R₁₃으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환된 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고,

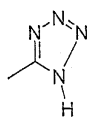
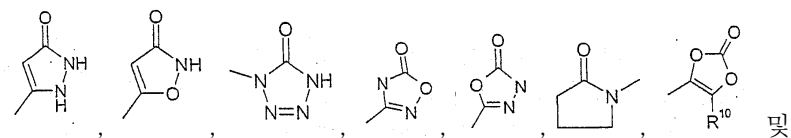
R¹¹ 및 R¹²는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

- 1) 수소 원자,
- 2) -(C₁-C₆)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R₁₃으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 3) -(C₀-C₆)-알킬-(C₃-C₈)-사이클로알킬,
- 4) -SO_t-R¹⁰(여기서, t는 1 또는 2이다),
- 5) -(C₀-C₆)-알킬-(C₆-C₁₄)-아릴(여기서, 알킬 및 아릴은 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R₁₃으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬,
- 7) -O-R¹⁷ 또는
- 8) -(C₀-C₆)-알킬-(C₄-C₁₅)-헤테로사이클릴(여기서, 알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R₁₃으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이거나,

R¹¹ 및 R¹²는, R¹¹ 및 R¹²가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 치환되지 않거나 R₁₃으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 연결되어 있는 질소 원자 이외에도 산소, 황 및 질소로부터 선택된 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 1개 또는 2개 포함할 수 있는, 4원 내지 8원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고,

R₁₃은 할로젠, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R¹⁰, -C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰, -N(R¹⁰)-R²⁰, -(C₃-C₈)-사이클로알킬, -(C₀-C₃)-알킬렌-O-R¹⁰, -Si-(CH₃)₃, -N(R¹⁰)-S(O)_u-R¹⁰(여기서, u는 1 또는 2이다), -S-R¹⁰, -SO_r-R¹⁰(여기서, r은 1 또는 2이다), -S(O)_v-N(R¹⁰)-R²⁰(여기서, v는 1 또는 2이다), -C(O)-R¹⁰, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₈)-알콕시, 페닐, 페닐옥시-, -O-CF₃, -(C₀-C₄)-알킬-C(O)-O-C(R₁₅,R₁₆)-O-C(O)-R₁₇, -(C₁-C₄)-알콕시-페닐, -(C₀-C₄)-알킬-C(O)-O-C(R₁₅,R₁₆)-O-C(O)-O-R₁₇, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬, -O-R₁₅, -NH-C(O)-NH-R¹⁰, -NH-C(O)-O-R¹⁰ 또는 화학식





의 잔기(여기서, Me는 메틸이다)로부터 선택된 잔기이고,

R^{10} 및 R^{20} 은 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_0-C_4)-$ 알킬-OH, $-(C_0-C_4)-$ 알킬-O- $(C_1-C_4)-$ 알킬 또는 $-(C_1-C_3)-$ 퍼플루오로알킬이고,

R^{15} 및 R^{16} 은 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)-$ 알킬이거나, R^{15} 및 R^{16} 이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께, 치환되지 않거나 R^{10} 으로 1회 내지 3회 치환된 3원 내지 6원 카보사이클릭 환을 형성할 수 있고,

R^{17} 은 $-(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-OH, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_8)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, -O- $(C_1-C_4)-$ 알킬 또는 R^{10} 으로 1회, 2회 또는 3회 치환된다.

2) 따라서, 본 발명은

R^0 이

1) R^8 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 페닐, 나프틸, 비페닐릴, 안트릴 또는 플루오레닐 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴,

2) 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜릴, 시놀리닐, 크로마닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 페닐피리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리디닐, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐 또는 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R^8 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는

3) 아크리디닐, 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜릴, 벤조티오펜릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티이닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜릴, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이

미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 티오페놀릴, 티오페닐, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐 그룹으로부터 선택된 헤테로사이클릴이고,

여기서 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 또한

아크리디닐, 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸릴, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 티오페놀릴, 티오페닐, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴로 추가로 치환되고,

R8이

- 1) 할로젠,
- 2) $-\text{NO}_2$,
- 3) $-\text{CN}$,
- 4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 5) $-\text{OH}$,
- 6) $-\text{NH}_2$,
- 7) $-\text{O}-\text{CF}_3$,
- 8) 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴(여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같고, 할로젠 또는 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 9) $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠, NH_2 , $-\text{OH}$ 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 10) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠, NH_2 , $-\text{OH}$ 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

11) $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 또는

12) $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 이되, 단,

R8은, R⁰이 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴(여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같다)인 경우, 하나 이상의 할로젠, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{알킬}$ 잔기이고,

R8은, R⁰ 및 V가 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴이면, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{알킬}$ 잔기가 아니며,

부분 구조식 D가 아제티딘, 아제틴, 아조칸, 아조칸-2-온, 사이클로부틸, 사이클로옥탄, 사이클로옥텐, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, [1,4]디아조칸, [1,2]디아조칸-3-온, [1,3]디아조칸-2-온, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, [1,4]옥사조칸, [1,3]옥사조칸-2-온, 옥세탄, 옥소칸, 옥소칸-2-온, 피페라진, 피페리딘, 페닐, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리딘논, 피롤린, 5,6,7,8-테트라하이드로-1H-아조신-2-온, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 디에탄, 티오칸, 티오칸-1,1-디옥사이드, 티오칸-1,1-옥사이드, 티오칸-2-온, 티오모르폴린, 티오펜, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R3으로 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 직접 결합, $-(\text{C}_0-\text{C}_2)-\text{알킬렌}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, 메틸렌, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{C}_2-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-$, $-(\text{C}_2-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{S}(\text{O})-$, $-(\text{C}_2-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{S}(\text{O})_2-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{C}_2-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-(\text{R}^{10})-$, $-(\text{C}_2-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{N}(\text{R}^{10})-$ 또는 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$ 이고[여기서, R¹⁰은 하기에 정의하는 바와 같고, n 및 m은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 정수 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, $-(\text{CH}_2)_m-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_n-$ 에 의해 형성된 알킬렌 잔기는 치환되지 않거나 할로젠, $-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{OH}$ 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되거나; 치환되지 않거나 할로젠, $-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{OH}$ 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)-\text{사이클로알킬렌}$ 이다],

R¹이 수소 원자, 치환되지 않거나 R13으로 1회 내지 3회 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{알킬}$; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{15}$, 페닐, 나프틸, 비페닐릴, 안트릴 또는 플루오레닐 그룹으로부터 선택된 R8(여기서, R8은 위에서 정의한 바와 같다)로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 아릴;

위에서 정의한 바와 같은 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릭;

$-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{퍼플루오로알킬렌}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{알킬}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{알킬}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{4'})-\text{R}^{5'}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{알킬}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-(\text{C}_3-\text{C}_8)-\text{사이클로알킬}$ 또는 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{알킬렌}-\text{het}$ 이고[여기서, het는 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아자판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘,

피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 디에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 잔기이고, R^{4'} 및 R^{5'}는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 수소 원자 또는 -(C₁-C₄)-알킬이고, R²는 직접 결합이다],

R¹-N-R²-V가 아제핀, 아제티딘, 디옥사졸, 디옥사진, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R14가 할로젠, -OH, =O, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₄)-알콕시, -NO₂, -C(O)-OH, -CN, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-(C₁-C₄)-알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-N(R¹⁸)-R²¹, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-N-[(C₁-C₈)-알킬]₂, -NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-NH₂, -S-R¹⁸ 또는 -NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-알킬]₂이고[여기서, R¹⁸ 및 R²¹은 서로 독립적으로 수소 원자, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬 또는 -(C₁-C₆)-알킬이다],

V가

1) R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 페닐, 나프틸, 비페닐릴, 안트릴 또는 플루오레닐 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴,

2) 아크리디닐, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌 (1H-피롤로피리딘), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로테카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 1,4-디아제판, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티에닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리딜, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소시놀리닐, 테트라하이드로시놀리닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 1X6-티오모르폴리닐, 티오펜, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐 그룹으로부터 선택되고 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴이고,

G가 직접 결합, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-

$(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 이고 [여기서, n 및 m 은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 정수 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다],

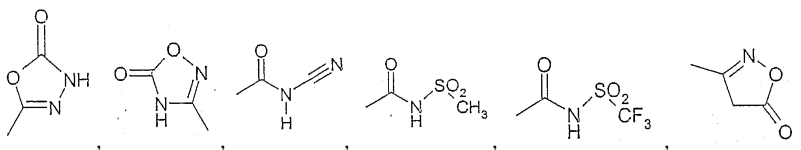
M이

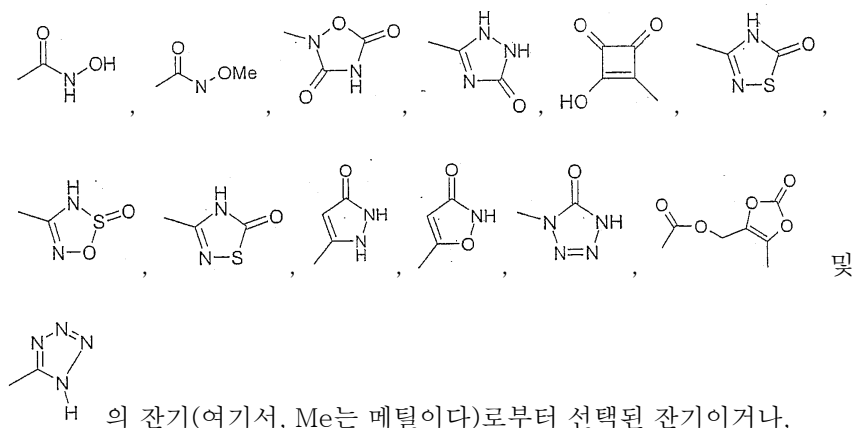
- 1) 수소 원자,
- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 3) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$,
- 4) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}$,
- 5) $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})-$ 아릴(여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같고, 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) $-(\text{C}_4-\text{C}_{15})-$ 헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같고, 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 7) $-(\text{C}_3-\text{C}_8)-$ 사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이고,

R3이

- 1) 수소 원자,
- 2) 할로젠,
- 3) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 4) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 퍼플루오로알킬,
- 5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$ 알킬렌-O-R19이고, 여기서, R19는
 - a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) $-\text{CF}_3$ 또는 e) $-\text{CHF}_2$ 이고,
- 7) $-\text{NO}_2$,
- 8) $-\text{CN}$,
- 9) $-\text{SO}_s-\text{R}^{11}$ (여기서, s 는 1 또는 2이다),
- 10) $-\text{SO}_t-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$ (여기서, t 는 1 또는 2이다),

- 11) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-R^{11}$,
- 12) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-O-R^{11}$,
- 13) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 14) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-N(R^{11})-R^{12}$,
- 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 16) $-S-R^{10}$,
- 17) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌}-C(O)-O-(C_2-C_4)-\text{알킬렌}-O-C(O)-(C_1-C_4)-\text{알킬}$,
- 18) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 19) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌}-C(O)-O-(C_2-C_4)-\text{알킬렌}-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-\text{알킬}$,
- 20) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,
- 21) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-(C_6-C_{14})-\text{아릴}$ (여기서, 아릴은 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 22) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-(C_4-C_{15})-\text{헤테로사이클릴}$ (여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)
- 23) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-(C_3-C_8)-\text{사이클로알킬}$ (여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 24) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-\text{het}$ (여기서, het는 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 25) $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-O-CH_2-(C_1-C_3)-\text{퍼플루오로알킬렌}-CH_2-O-(C_0-C_3)-\text{알킬}$,
- 26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$ (여기서, w는 1 또는 2이다),
- 27) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$,
- 28) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-N(R^{11})-R^{13}$ 또는
- 29) 화학식





2개의 -OR₁₉ 잔기가 인접 원자들과 연결되어 있는 경우, 이들 잔기는 연결되어 있는 인접 원자들과 함께 R₁₃으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환된 1,3-디옥솔 환 또는 2,3-디하이드로-[1,4]디옥신 환을 형성할 수 있고,

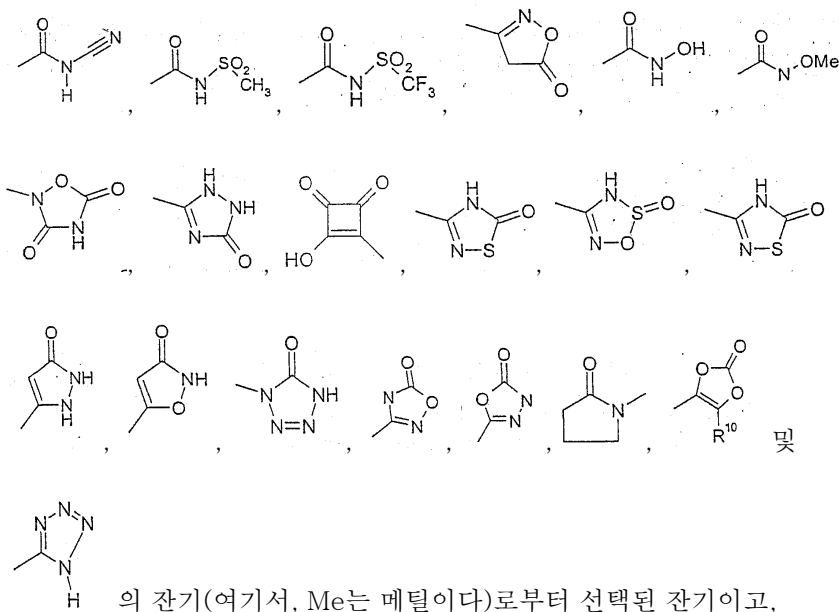
R¹¹ 및 R¹²가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

- 1) 수소 원자,
- 2) -(C₁-C₆)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R₁₃으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 3) -(C₀-C₆)-알킬-(C₃-C₈)-사이클로알킬,
- 4) -SO_t-R¹⁰(여기서, t는 1 또는 2이다),
- 5) -(C₀-C₆)-알킬-(C₆-C₁₄)-아릴(여기서, 알킬 및 아릴은 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R₁₃으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬,
- 7) -O-R¹⁷ 또는
- 8) -(C₀-C₆)-알킬-(C₄-C₁₅)-헤테로사이클릴(여기서, 알킬 및 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같고, 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R₁₃으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이거나,

R¹¹ 및 R¹²가, R¹¹ 및 R¹²가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제핀, 아제티딘, 디옥사졸, 디옥사진, 1,4-디아제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, [1,4]옥사제핀, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 티오펜, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R₁₃으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

R₁₃이 할로젠, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R¹⁰, -C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰, -N(R¹⁰)-R²⁰, -(C₃-C₈)-사이클로알킬, -(C₀-C₃)-알킬렌-O-R¹⁰, -Si-(CH₃)₃, -N(R¹⁰)-S(O)_u-R¹⁰(여기서, u는 1 또는 2이다), -S-R¹⁰, -SO_r-R¹⁰(여기서, r은 1 또는 2이다), -S(O)_v-N(R¹⁰)-R²⁰(여기서, v는 1 또는 2이다), -C(O)-R¹⁰, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₈)-알콕시, 페

닐, 페닐옥시-, $-O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$ -알킬- $C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-R_{17}$, $-(C_1-C_4)$ -알콕시-페닐, $-(C_0-C_4)$ -알킬- $-C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-O-R_{17}$, $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬, $-O-R_{15}$, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$ 또는 화학식



R^{10} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ -알킬, $-(C_0-C_4)$ -알킬-OH, $-(C_0-C_4)$ -알킬-O- $-(C_1-C_4)$ -알킬 또는 $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬이고,

R_{15} 및 R_{16} 이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ -알킬, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고, 여기서, 각각의 환은 치환되지 않거나 R^{10} 으로 1회 내지 3회 치환되고,

R_{17} 이 $-(C_1-C_6)$ -알킬, $-(C_1-C_6)$ -알킬-OH, $-(C_1-C_6)$ -알킬-O- $-(C_1-C_6)$ -알킬, $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ -알킬-O- $-(C_1-C_8)$ -알킬- $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ -알킬- $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, $-O-(C_1-C_4)$ -알킬 또는 R^{10} 으로 1회, 2회 또는 3회 치환되는,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

3) 또한, 본 발명은

R^0 이

1) R_8 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴 또는 플루오레닐 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴,

2) 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜릴, 시놀리닐, 크로마닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 페닐피리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리디닐, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐 또는 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐 그룹으로부터 선택되고 치환되지 않거나 R_8 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는

3) 아자벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜릴, 벤즈옥사졸릴, 크로마닐, 시놀리닐, 2-푸릴, 3-푸릴; 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸

릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도이미다졸릴, 피리도 피리디닐, 피리도피리미디닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미디닐, 피롤릴; 2-피롤릴, 3-피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴나 졸리닐, 퀴녹살리닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 2-티에닐 또는 3-티에닐 그룹으로부터 선택된 헤테로사이클릴 이고, 여기서 헤테로사이클릴은

아크리디닐, 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤 조티오프라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소 티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 4,5-디하이드로옥 사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로프로[2,3-b]- 테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지 닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐 (벤즈이 미다졸릴), 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리 닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4- 옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2- 옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페 노티아지닐, 펜옥사티이닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피 라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리 닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소시놀리닐, 테트라하이드로시놀리닐, 1,4,5,6-테트라하이드 로피리다지닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3- 티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노 옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 티오펜닐, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴로 추가로 치환되고,

R8이

1. 불소, 염소 또는 브롬,
2. -NO₂,
3. -CN,
4. -C(O)-NH₂,
5. -OH,
6. -NH₂,
7. -OCF₃,
8. 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴(여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같고, 할로젠 또는 -O-(C₁-C₈) -알킬로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
9. -(C₁-C₈)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠, NH₂, -OH 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치 환 또는 3치환된다) 또는
10. -O-(C₁-C₈)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠, NH₂, -OH 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2 치환 또는 3치환된다),

11. $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 또는

12. $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 이되, 단,

R8은, R⁰이 아릴 또는 헤테로사이클릴(여기서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같다)인 경우, 하나 이상의 할로젠, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ 알킬 잔기이고,

R8은, R⁰ 및 V가 페닐인 경우, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ 알킬 잔기가 아니며,

부분 구조식 D가 페닐, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드 피리딜, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R3로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 직접 결합, $-(\text{C}_0-\text{C}_2)-$ 알킬렌- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, 메틸렌 또는 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-$ 알킬렌- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_2)-$ 알킬렌이고,

R¹이 수소 원자, 치환되지 않거나 R13으로 1회 내지 3회 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 알킬; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 알킬렌- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 알킬렌- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{15}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 퍼플루오로알킬렌, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 알킬렌- $\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 알킬렌- $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 알킬렌- $\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{4'})-\text{R}^{5'}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 알킬렌- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 알킬, $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-$ 알킬렌- $-(\text{C}_3-\text{C}_8)-$ 사이클로알킬 또는 $(\text{C}_0-\text{C}_3)-$ 알킬렌-het이고[여기서, het는 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 디에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 잔기이고, R^{4'} 및 R^{5'}는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 수소 원자 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 알킬이다],

R²가 직접 결합이고,

R¹-N-R²-V가 아제핀, 아제티딘, 1,4-디아제판, 디옥사졸, 디옥사진, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,4-옥사제판, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성하고,

R14가 불소, 염소, 브롬, 요오드, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ 알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 알콕시, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 알킬, $-(\text{C}_0-\text{C}_8)-$ 알킬- $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 알킬, $-(\text{C}_0-\text{C}_8)-$ 알킬- $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 퍼플루오로알킬, $-(\text{C}_0-\text{C}_8)-$ 알킬- $\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{18})-\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ 알킬, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{알킬}]_2$, $-\text{NR}^{18}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ 알킬, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{S}-\text{R}^{18}$ 또는 $-\text{NR}^{18}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{알킬}]_2$ 이고, 여기서, R¹⁸ 및 R²¹은 서로 독립적으로 수소 원자, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 퍼플루오로알킬 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ 알킬이고,

V가

1) 위에서 정의한 바와 같은, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌 (1H-피롤로피리딘), 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 디에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 het 잔기 또는

2) 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐이고,

G가 직접 결합, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 또는 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ 이고, 여기서, n 및 m은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 정수 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고,

M이

1) 수소 원자,

2) $-(C_1-C_8)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

3) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,

4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,

5) 페닐 또는 나프틸(여기서, 페닐 또는 나프틸은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

6) 아제판, 아제핀, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이소티아졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 옥사졸, [1,4]-옥사제판, 피페라진, 피페라지논, 피페리딘, 피페리디논, 피라진, 피리다진, 피리다지논, 피리딘, 피리돈, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 테트라하이드로피란, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라진, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오모르폴린, 1λ6-티오모르폴리닐, 티오펴, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 유도될 수 있는 그룹으로부터 선택되고 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는

7) $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이고,

R3이

1) 수소 원자,

2) 할로젠,

3) $-(C_1-C_4)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

- 4) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬,
- 5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-O-R19이고, 여기서, R19는
 - a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_4)$ -알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) $-CF_3$ 또는 e) CHF_2 이고,
- 7) $-CN$,
- 8) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $-(C_4-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같고, 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R13으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 9) $-SO_s-R^{11}$ (여기서, s는 1 또는 2이다),
- 10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ (여기서, t는 1 또는 2이다),
- 11) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)- R^{11} ,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O- R^{11} ,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R^{11})- R^{12} ,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-N(R^{11})- R^{12} ,
- 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 16) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-het(여기서, het는 위에서 정의한 바와 같고, 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R13으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 17) $-(C_0-C_2)$ 알킬렌-C(O)-O- $-(C_2-C_4)$ -알킬렌-O-C(O)- $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- 18) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 19) $-(C_0-C_2)$ 알킬렌-C(O)-O- $-(C_2-C_4)$ -알킬렌-O-C(O)-O- $-(C_1-C_6)$ -알킬,
- 20) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,
- 21) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같고, R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 22) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 23) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-O- $CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -알킬,

24) $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-\text{알킬}$,

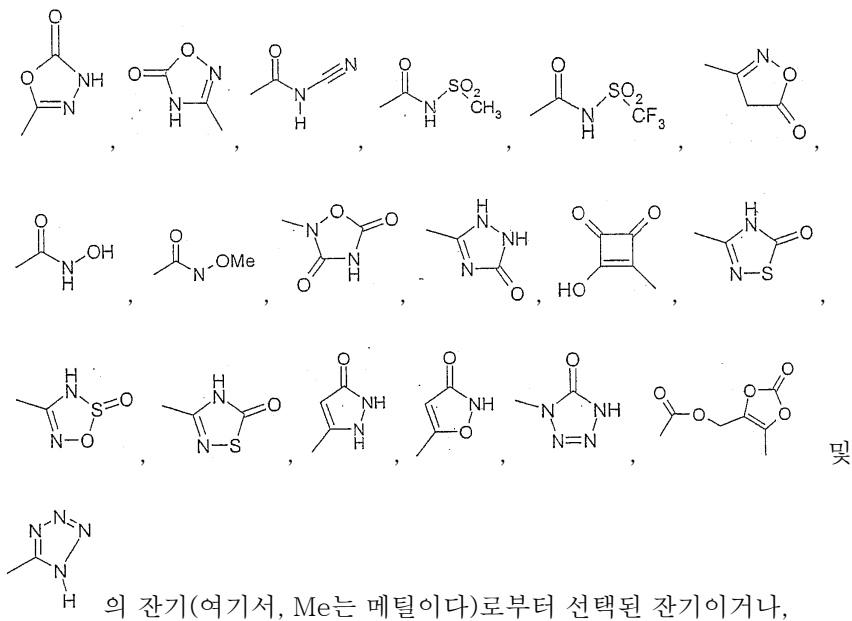
25) $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-O-CH_2-(C_1-C_3)-\text{퍼플루오로알킬렌}-CH_2-OH$,

26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$ (여기서, w는 1 또는 2이다),

27) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$,

28) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-N(R^{11})-R^{13}$ 또는

29) 화학식



2개의 $-OR^{19}$ 잔기가 인접 원자들과 연결되어 있는 경우, 이들 잔기는 연결되어 있는 인접 원자들과 함께 R¹³으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환된 1,3-디옥솔 환 또는 2,3-디하이드로-[1,4]디옥신 환을 형성할 수 있고,

R¹¹ 및 R¹²가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

1) 수소 원자,

2) $-(C_1-C_6)-\text{알킬}$ (여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

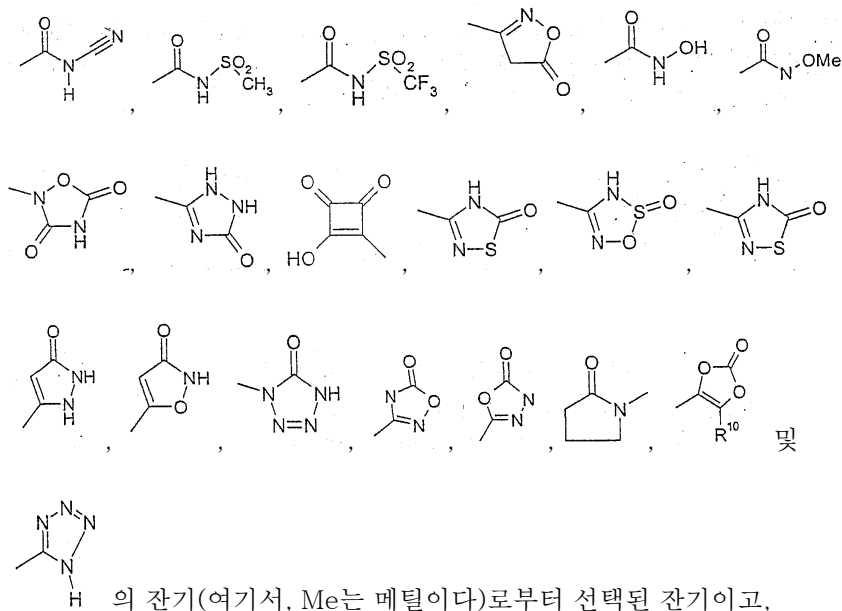
3) $-(C_0-C_6)-\text{알킬}-(C_6-C_{14})-\text{아릴}$ (여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같고, 알킬 및 아릴은 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R¹³으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

4) $-O-R^{17}$ 또는

5) $-(C_0-C_6)-\text{알킬}-(C_4-C_{15})-\text{헤테로사이클릴}$ (여기서, 알킬 및 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같고, 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R¹³으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이거나,

R¹¹ 및 R¹²가, R¹¹ 및 R¹²가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제핀, 아제티딘, 1,4-디아제핀, 디옥사졸, 디옥사진, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, [1,4]옥사제핀, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 환을 형성할 수 있고,

R¹³이 불소, 염소, 브롬, 요오드, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R¹⁰, -C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰, -N(R¹⁰)-R²⁰, -(C₀-C₃)-알킬렌-O-R¹⁰, -Si-(CH₃)₃, -N(R¹⁰)-S(O)₂-R¹⁰, -S-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰, -S(O)₂-N(R¹⁰)-R²⁰, -C(O)-R¹⁰, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₈)-알콕시, 페닐, 페닐옥시-, -O-CF₃, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬, -(C₀-C₄)-알킬-C(O)-O-C(R¹⁵,R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷, -(C₁-C₄)-알콕시-페닐, -(C₀-C₄)-알킬-C(O)-O-C(R¹⁵,R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷, -O-R¹⁵, -NH-C(O)-NH-R¹⁰, -NH-C(O)-O-R¹⁰ 또는 화학식



R¹⁰ 및 R²⁰이 서로 독립적으로 수소, -(C₁-C₆)-알킬, -(C₀-C₄)-알킬-OH, -(C₀-C₄)-알킬-O-(C₁-C₄)-알킬 또는 -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬이고,

R¹⁵ 및 R¹⁶이 서로 독립적으로 수소, -(C₁-C₆)-알킬이거나, R¹⁵와 R¹⁶이 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹으로부터 선택되고 각각의 환이 치환되지 않거나 R¹⁰으로 1회 내지 3회 치환된 환을 형성하고,

R¹⁷이 -(C₁-C₆)-알킬, -(C₁-C₆)-알킬-OH, -(C₁-C₆)-알킬-O-(C₁-C₆)-알킬, -(C₃-C₈)-사이클로알킬, -(C₁-C₆)-알킬-O-(C₁-C₈)-알킬-(C₃-C₈)-사이클로알킬, -(C₁-C₆)-알킬, -(C₃-C₈)-사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, O-(C₁-C₄)-알킬 또는 R¹⁰으로 1회, 2회 또는 3회 치환되는,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

4) 또한, 본 발명은

R⁰이

1) 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐,

2) 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜릴, 시놀리닐, 크로마닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 페닐피리딜, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리딜, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐 또는 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는

3) 피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴; 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은

피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴; 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 잔기로 추가로 치환되고,

R8이

1. F, Cl, Br 또는 I,

2. -C(O)-NH₂,

3. -(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠, -OH 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다) 또는

4. -O-(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 서로 독립적으로 할로젠 또는 메톡시 잔기로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이되, 단,

R8은, R⁰이 아릴 또는 헤테로사이클릴(여기서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같다)인 경우, 하나 이상의 할로젠, -C(O)-NH₂ 또는 -O-(C₁-C₈)-알킬 잔기이고,

R8은, R⁰ 및 V가 페닐인 경우, -O-(C₁-C₈)-알킬 잔기가 아니며,

부분 구조식 D가 페닐, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R3으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 직접 결합, -C(O)-; -SO₂-, 메틸렌, -(C₀-C₂)-알킬렌-C(O)-NR¹⁰- 또는 -(C₀-C₃)-알킬렌-C(O)-O-(C₀-C₂)-알킬렌이고,

R¹이 수소 원자, -(C₁-C₂)-알킬, -(C₁-C₃)-알킬렌-C(O)-NH-R⁰, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬렌, -(C₁-C₃)-알킬렌-C(O)-O-R¹⁵, -(C₁-C₃)-알킬렌-S(O)₂-(C₁-C₃)-알킬 또는 -(C₁-C₃)-알킬렌-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'}이고[여기서, R^{4'} 및 R^{5'}는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 수소 원자 또는 -(C₁-C₄)-알킬이고, R²가 직접 결합이다],

R^1-N-R^2-V 가 아제티딘, 아제티디논, 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라진, 테트라졸, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 아제핀, 케토피페라진, 1,4-옥사제판, 옥사졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸 또는 티오모르폴린 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 4원 내지 7원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R14가 불소, 염소, -OH, =O, $-(C_1-C_8)-$ 알킬, $-C(O)-OH$, -CN, $-NH_2$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)-$ 알킬, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)-$ 알킬, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)-알킬]_2$, $-C(O)-NH_2$ 또는 $-N(R^{18})-R^{21}$ 이고, 여기서, R^{18} 및 R^{21} 은 서로 독립적으로 수소 원자, $-(C_1-C_3)-$ 퍼플루오로알킬 또는 $-(C_1-C_4)-$ 알킬이고,

V가

1. 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌 (1H-피롤로피리딘), 아지리딘, 아지린, 아제티딘, 아제티디논, 1,4-디아제판, 피롤, 피롤리딘, 피리도닐, 이미다졸, 피라졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 테트라진, 테트라졸, 아제핀, 디아지린, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 피리다진, 피페리딘, 피페라진, 피롤리디논, 케토피페라진, 푸란, 피란, 디옥솔, 1,4-옥사제판, 옥사졸, 이속사졸, 2-이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 옥사지리딘, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사지리딘, 티오펜, 티오피란, 디에탄, 티아졸, 이소티아졸, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 1,2-옥사티올란, 티오디아졸, 티오피란, 1,2-티아진, 1,3-티아졸, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 티아디아진 또는 티오모르폴린으로부터 유도된 화합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 사이클릭 잔기 또는

2. 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐이고,

G가 직접 결합, $-(CH_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 이고, 여기서, m은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

M이

1. 수소 원자,

2. 아제판, 아제핀, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이소티아졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 옥사졸, [1,4]-옥사제판, 피페라진, 피페라지논, 피페리딘, 피페리디논, 피라진, 피리다진, 피리다지논, 피리딘, 피리돈, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 테트라하이드로피란, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라진, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오모르폴린, 1λ6-티오모르폴리닐, 티오펜, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 유도될 수 있는 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴,

3. 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_6)-$ 알킬,

4. $(C_3-C_6)-$ 사이클로알킬 또는

5. $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ 이고,

R3이

1) 수소 원자,

2) 할로젠,

- 3) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 4) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬,
- 5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-O-R19이고, 여기서, R19는
 - a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_4)$ -알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) $-CF_3$ 또는 e) CHF_2 이고,
- 7) $-CN$,
- 8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 9) $-SO_s-R^{11}$ (여기서, s는 1 또는 2이다),
- 10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ (여기서, t는 1 또는 2이다),
- 11) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)- R^{11} ,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O- R^{11} ,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R^{11})- R^{12} ,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-N(R^{11})- R^{12} ,
- 15) $-(C_0-C_2)$ 알킬렌-C(O)-O-(C_2-C_4)-알킬렌-O-C(O)-(C_1-C_4)-알킬,
- 16) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 17) $-(C_0-C_2)$ 알킬렌-C(O)-O-(C_2-C_4)-알킬렌-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-알킬,
- 18) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,
- 19) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-O- $CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -알킬,
- 20) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-O- $CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -알킬,
- 21) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-O- $CH_2-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬렌- CH_2-OH ,
- 22) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$ (여기서, w는 1 또는 2이다),
- 23) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R^{11})- R^{13} ,

R15 및 R16이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ -알킬이거나, R15와 R16이 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹으로부터 선택되고 각각의 환이 치환되지 않거나 R^{10} 으로 1회 내지 3회 치환된 환을 형성하고,

R17이 $-(C_1-C_6)$ -알킬, $-(C_1-C_6)$ -알킬-OH, $-(C_1-C_6)$ -알킬-O- $-(C_1-C_6)$ -알킬, $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ -알킬-O- $-(C_1-C_8)$ -알킬- $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ -알킬- $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, -O- $-(C_1-C_4)$ -알킬 또는 R^{10} 으로 1회, 2회 또는 3회 치환되는,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

5) 또한, 본 발명은

R^0 이

1. 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐,
2. 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 1,3-벤조디옥솔릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 시놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리딜, 푸리닐 및 프테리디닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는

3. 피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴; 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은

피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴; 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 잔기로 추가로 치환되고,

R8이

1. F, Cl, Br 또는 I,
2. $-C(O)-NH_2$,
3. $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠, -OH 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다) 또는
4. $-O-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 서로 독립적으로 할로젠 또는 메톡시 잔기로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이되, 단,

R8이, R^0 이 아릴 또는 헤테로사이클릴(여기서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같다)인 경우, 하나 이상의 할로젠, $-C(O)-NH_2$ 또는 $-O-(C_1-C_8)$ -알킬 잔기이고,

R8이, R^0 및 V가 페닐인 경우, $-O-(C_1-C_8)$ -알킬 잔기가 아니며,

부분 구조식 D가 페닐, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 그룹으로부터 선택된 잔기이고, 치환되지 않거나 R³으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환되고,

Q가 직접 결합, -C(O)-; -SO₂-, -C(O)-O-메틸렌, 메틸렌 또는 -(C₀-C₂)-알킬렌-C(O)-NR¹⁰-이고,

R¹이 수소 원자 또는 -(C₁-C₂)-알킬이고,

R²가 직접 결합이고,

R¹-N-R²-V가 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라진, 테트라졸, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 아제핀, 케토피페라진, 옥사졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸 또는 티오모르폴린 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 4원 내지 7원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R14가 불소, 염소, -(C₁-C₄)-알킬 또는 -NH₂이고,

V가

1. 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌릴 (1H-피롤로피리딜), 아제티딘, 아제핀, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지린, 1,3-디옥솔란, 디옥사졸, 푸란, 이미다졸, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 2-이속사졸린, 이속사졸리딘, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 1,2-옥사티올란, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피페라진, 피리딘, 피리돈, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 퀴나졸린, 퀴놀린, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 디에탄, 티오모르폴린, 티오펜, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 유도된 화합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 사이클릭 잔기,

2. 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐이고,

G가 직접 결합, -(CH₂)_m- 또는 -(CH₂)_m-NR¹⁰-이고, 여기서, m은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

M이

1. 수소 원자,

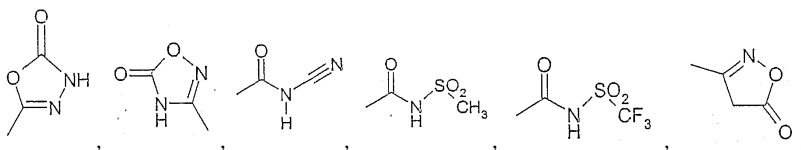
2. 1,4-디아제판, 케토모르폴린, 티오펜, 피리다존, 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 피리도닐, 이미다졸, 피리다진, 피라진, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라진, 테트라졸, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 아제핀, 케토피페라진, 옥사졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸, 테트라하이드로피란, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 티아디아졸, 1λ6-티오모르폴리닐 또는 티오모르폴린으로부터 유도될 수 있는 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릭,

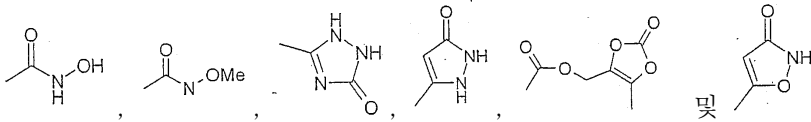
3. 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 -(C₁-C₆)-알킬 또는

4. (C₃-C₆)-사이클로알킬이고,

R3이

- 1) 수소 원자,
- 2) 할로젠,
- 3) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 4) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬,
- 5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-O-R19이고, 여기서, R19는
 - a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_4)$ -알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) $-CF_3$, e) $-CHF_2$ 이고,
- 7) $-CN$,
- 8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 9) $-SO_s-R^{11}$ (여기서, s는 1 또는 2이다),
- 10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ (여기서, t는 1 또는 2이다),
- 11) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)- R^{11} ,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O- R^{11} ,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R^{11})- R^{12} ,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-N(R^{11})- R^{12} ,
- 15) $-(C_0-C_2)$ 알킬렌-C(O)-O-(C_2-C_4)-알킬렌-O-C(O)-(C₁-C₄)-알킬,
- 16) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 17) $-(C_0-C_2)$ 알킬렌-C(O)-O-(C_2-C_4)-알킬렌-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-알킬,
- 18) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 또는
- 19) 화학식





의 잔기(여기서, Me는 메틸이다)로부터 선택된 잔기이고,

R^{11} 및 R^{12} 가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

1) 수소 원자,

2) $-(C_1-C_4)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

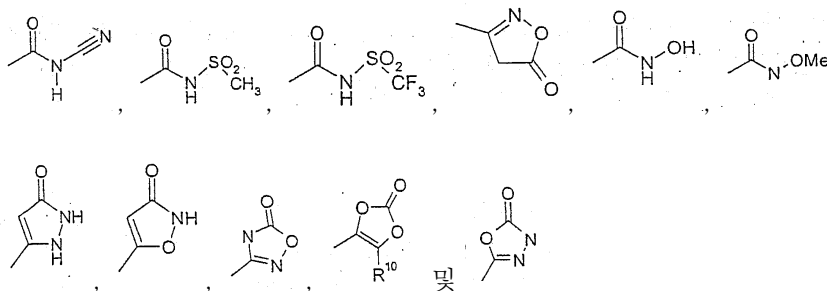
3) $-(C_0-C_6)-$ 알킬- $-(C_3-C_6)-$ 사이클로알킬,

4) $-O-R^{17}$ 또는

5) $-(C_0-C_6)-$ 알킬- $-(C_4-C_{15})-$ 헤테로사이클릴(여기서, 알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 헤테로사이클릴은 아제티딘, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 4,5-디하이드로-옥사졸, 이미다졸리딘, 모르폴린, (1,4)-옥사제판, 옥사졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 테트라하이드로티오펜, 티아졸리딘 또는 티오모르폴린 그룹으로부터 선택된다)이거나,

R^{11} 및 R^{12} 가, R^{11} 및 R^{12} 가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제티딘, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 4,5-디하이드로-옥사졸, 이미다졸리딘, 모르폴린, (1,4)-옥사제판, 옥사졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 테트라하이드로티오펜, 티아졸리딘 또는 티오모르폴린 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R^{13} 으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고,

R^{13} 이 불소, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_6)-$ 사이클로알킬, $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌- $-O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-(C_1-C_3)-$ 퍼플루오로알킬 또는 화학식



의 잔기(여기서, Me는 메틸이다)로부터 선택된 잔기이고,

R^{10} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_4)-$ 알킬 또는 $-(C_1-C_3)-$ 퍼플루오로알킬이고,

R^{15} 및 R^{16} 이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_4)-$ 알킬이거나, R^{15} 와 R^{16} 이 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹으로부터 선택되고 각각의 환이 치환되지 않거나 R^{10} 으로 1회 내지 3회 치환된 환을 형성하고,

R17이 $-(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-OH, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_8)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_6)-$ 알킬 또는 $-(C_0-C_6)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, -O- $(C_1-C_4)-$ 알킬 또는 R^{10} 으로 1회, 2회 또는 3회 치환되는,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

6) 또한, 본 발명은

R^0 이

1. 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 페닐,
2. 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 피리딜 또는 1H-인다졸릴 또는
3. 티에닐, 티아디아졸릴, 이속사졸릴 및 티아졸릴 그룹으로부터 선택된 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은 티에닐, 2-티에닐 및 3-티에닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 잔기로 치환되고,

R8이 F, Cl, Br, $-O-CH_3$ 또는 $-C(O)-NH_2$ 이되, 단,

R8은, R^0 및 V가 페닐인 경우, $-O-(C_1-C_8)-$ 알킬 잔기가 아니며,

부분 구조식 D가 페닐, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐 또는 피라지닐 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R3으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 직접 결합, $-C(O)-$; $-SO_2-$, $-C(O)-O-$ 메틸렌, $-CH_2-C(O)-NH-$ 또는 메틸렌이고,

R^1 이 수소 원자이고,

R^2 가 직접 결합이고,

R^1-N-R^2-V 가 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 그룹으로부터 선택된 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R14가 불소, 염소, 메틸, 에틸, =O, $-SO_2-CH_3$ 또는 $-NH_2$ 이고,

V가

1. 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌릴 (1H-피롤로피리딜), 아제티딘, 1,4-디아제판, 이속사졸, 이소퀴놀린, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 피롤리딘, 퀴나졸린, 퀴놀린 또는 테트라하이드로피란으로부터 유도된 화합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 잔기 또는
2. 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 페닐이고,

G가 직접 결합, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$ 또는 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 이고, 여기서, m은 정수 0, 1 또는 2이고,

M이 수소 원자이거나 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 (C₂-C₄)-알킬, 아제파닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 케토모르폴리닐, 모르폴리닐, [1,4]옥사제파닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤리디닐, 1λ6-티오모르폴리닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐 또는 테트라하이드로피라닐이고,

R3이

- 1) 수소 원자,
- 2) 불소 또는 염소,
- 3) -(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 4) -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬,
- 5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) -(C₀-C₂)-알킬렌-O-R19이고, 여기서, R19는
 - a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 -(C₁-C₄)-알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) -CF₃ 또는 e) -CHF₂이고,
- 7) -CN,
- 8) -NR¹⁰-SO₂-R¹⁰,
- 9) -SO_s-R¹¹(여기서, s는 1 또는 2이다),
- 10) -SO_t-N(R¹¹)-R¹²(여기서, t는 1 또는 2이다),
- 11) -(C₀-C₄)-알킬렌-C(O)-R¹¹,
- 12) -(C₀-C₄)-알킬렌-C(O)-O-R¹¹,
- 13) -(C₀-C₄)-알킬렌-C(O)-N(R¹¹)-R¹²,
- 14) -(C₀-C₄)-알킬렌-N(R¹¹)-R¹²,
- 15) -(C₀-C₂)-알킬렌-C(O)-O-(C₂-C₄)-알킬렌-O-C(O)-(C₁-C₄)-알킬,
- 16) -C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17,
- 17) -(C₀-C₂)-알킬렌-C(O)-O-(C₂-C₄)-알킬렌-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-알킬 또는
- 18) -C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-O-R17이거나,

R^{11} 및 R^{12} 가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

1) 수소 원자,

2) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

3) $-(C_0-C_6)$ -알킬- $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬,

4) $-O-R^{17}$ 또는

5) $-(C_0-C_6)$ -알킬-헤테로사이클릴(여기서, 알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 헤테로사이클릴은 아제티딘, 이미다졸리딘, 모르폴린, (1,4)-옥사제판 또는 피롤리딘 그룹으로부터 선택된다)이거나,

R^{11} 및 R^{12} 가, R^{11} 및 R^{12} 가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제티딘, 이미다졸리딘, 모르폴린, (1,4)-옥사제판 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘 또는 티오모르폴린 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R^{13} 으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 환을 형성할 수 있고,

R^{13} 이 불소, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_1-C_3)$ -알킬, $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, $-(C_0-C_3)$ -알킬렌- $-O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-SO_2-NH$ 또는 $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬이고,

R^{10} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_4)$ -알킬 또는 $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬이고,

R^{15} 및 R^{16} 이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_4)$ -알킬이거나, R^{15} 와 R^{16} 이 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹으로부터 선택되고 각각의 환이 치환되지 않거나 R^{10} 으로 1회 내지 3회 치환된 환을 형성하고,

R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ -알킬, $-(C_1-C_6)$ -알킬- $-OH$, $-(C_1-C_6)$ -알킬- $-O-(C_1-C_8)$ -알킬- $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ -알킬- $-O-(C_1-C_6)$ -알킬 또는 $-(C_0-C_4)$ -알킬- $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 $-OH$, $-O-(C_1-C_4)$ -알킬 또는 R^{10} 으로 1회, 2회 또는 3회 치환되는,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

7) 또한, 본 발명은

R^0 이

1. 치환되지 않거나 R^8 로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 페닐,

2. 치환되지 않거나 R^8 로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 피리딜 또는 1H-인다졸릴 또는

3. 티아디아졸릴, 이속사졸릴 및 티아졸릴 그룹으로부터 선택된 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은 티에닐, 2-티에닐 및 3-티에닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R^8 로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 잔기로 치환되고,

R^8 이 Cl 또는 $-O-CH_3$ 이되, 단,

R⁸은, R⁰ 및 V가 페닐인 경우, -O-(C₁-C₈)-알킬 잔기가 아니며,

부분 구조식 D가 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 피리미디닐 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R₃으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 -CH₂-C(O)-NH- 또는 메틸렌이고,

R¹이 수소 원자이고,

R²가 직접 결합이고,

R₁₄가 불소 또는 =O이고,

V가 피페리디닐 또는 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R₁₄로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된다)이고,

G가 직접 결합 또는 -C(O)-이고,

M이 수소 원자이거나 치환되지 않거나 R₁₄로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 (C₂-C₄)-알킬, 이소프로필, 사이클로프로필, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤리디닐 또는 1λ6-티오모르폴리닐이고,

R₃이

- 1) 수소 원자,
 - 2) 불소 또는 염소,
 - 3) -(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R₁₃으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
 - 4) -(C₀-C₂)-알킬렌-O-R₁₉이고, 여기서, R₁₉는
 - a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R₁₃으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 -(C₁-C₄)-알킬 또는 c) -CF₃이고,
 - 5) -SO₂-R¹¹,
 - 6) -(C₀-C₄)-알킬렌-C(O)-O-R¹¹,
 - 7) -(C₀-C₄)-알킬렌-C(O)-N(R¹¹)-R¹²,
 - 8) -(C₀-C₂)-알킬렌-C(O)-O-(C₂-C₄)-알킬렌-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-알킬 또는
 - 9) -C(O)-O-C(R₁₅,R₁₆)-O-C(O)-O-R₁₇이고,
- R¹¹ 및 R¹²가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- 1) 수소 원자,
 - 2) -(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R₁₃으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다) 또는

3) $-(C_0-C_6)$ -알킬- (C_3-C_6) -사이클로알킬이거나,

R^{11} 및 R^{12} 가, R^{11} 및 R^{12} 가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제티딘, 모르폴린, (1,4)-옥사제판 또는 피페리딘 중에서 선택된, 치환되지 않거나 R^{13} 으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 환을 형성할 수 있고,

R^{13} 이 불소, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-(C_1-C_3)$ -알킬, $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬 또는 $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-O- R^{10} 이고,

R^{10} 이 수소 원자 또는 $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

R^{15} 및 R^{16} 이 서로 독립적으로 수소 원자 또는 $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ -알킬, $-(C_1-C_6)$ -알킬-OH 또는 $-(C_0-C_4)$ -알킬- (C_3-C_8) -사이클로알킬인,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

8) 또한, 본 발명은

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(4-클로로페닐카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

3-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

1-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(2-하이드록시에탄설폰일)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-6-(2-하이드록시에탄설폰일)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (8-메틸-8-아자-비사이클로 [3.2.1]옥트-3-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)-페닐]-아미드,

- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)-페닐]-아미드,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1,1-일)-페닐]-아미드,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-피페리딘-1,1-일)-페닐]-아미드,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-아미드,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-아미드,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-2H-피라진-1,1-일)-페닐]-아미드,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-2H-피라진-1,1-일)-페닐]-아미드,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-피페라진-1,1-일)-페닐]-아미드,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-피페라진-1,1-일)-페닐]-아미드,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],
- 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-3H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],
- 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-3H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 카복시메틸 에스테르,

1-(3-메톡시벤질)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-(2-하이드록시에탄설포닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-(2-하이드록시에탄설포닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 사이클로프로필메틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 2-메톡시에틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-하이드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(모르폴린-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2,6-디메틸-피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 카복시메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-메톡시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산,

4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-4-(3-메톡시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-(5-클로로-벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

3-(5-클로로-벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(4-하이드록시-피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

7-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-푸린-8-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 사이클로프로필메틸 에스테르,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-2,6-디카복실산 6-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,

1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-에톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-하이드록시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-플루오로-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 또는

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-하이드록시아세트딘-1,1-카보닐)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드인,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

일반적으로, 화학식 I의 화합물에서 1회 이상 나타날 수 있는 그룹, 잔기, 헤테로원자, 수 등의 의미는 어떠한 곳에 위치하더라도 당해 그룹, 잔기, 헤테로원자, 수 등의 의미와 독립적이다. 화학식 I의 화합물에서 1회 이상 나타날 수 있는 모든 그룹, 잔기, 헤테로원자, 수 등은 동일하거나 상이하다.

본원에서 사용되는 "알킬"이라는 용어는 광의로는 선상, 예를 들면, 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 비사이클릭 또는 사이클릭 잔기일 수 있는 탄화수소 잔기를 의미하거나, 비사이클릭과 사이클릭 아단위의 조합을 포함하는 것으로 이해된다. 또한, 본원에서 사용되는 "알킬"이라는 용어는 명확히 포화된 그룹 뿐만 아니라 포화되지 않은 그룹을 포함하고, 포화되지 않은 그룹은 1개 이상, 예를 들면, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 포함하되, 단, 이중 결합은 방향족 시스템 결과와 같은 방식으로 사이클릭 알킬 그룹내에 위치하지 않는다. 또한, 상기한 정의 모두는, 알킬 그룹이 또 다른 잔기, 예를 들면, 알킬옥시 잔기, 알킬옥시카보닐 잔기 또는 아릴알킬 잔기에서 치환체로서 존재하는 경우에도 적용되는 것으로 이해된다. "(C₁-C₈)-알킬" 또는 "(C₁-C₈)-알킬렌"의 예로는 탄소수가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8인 알킬 잔기로 메틸, 메틸렌, 에틸, 에틸렌, 프로필, 프로필렌, 부틸, 부틸렌, 펜틸, 펜틸렌, 헥실, 헥틸 또는 옥틸, 이들 모든 잔기의 n-이성질체, 이소

프로필, 이소부틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 2,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 이소헥실, 2급-부틸, tBu, 3급-펜틸, 2급-부틸, 3급-부틸 또는 3급-펜틸이 있다. " (C_0-C_6) -알킬" 또는 " (C_0-C_8) -알킬렌"이라는 용어는 탄소수가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8인 탄화수소 잔기이다. " C_0 -알킬" 또는 " C_0 -알킬렌"이라는 용어는 공유결합이다.

포화되지 않은 알킬 잔기는, 예를 들면, 알케닐 잔기, 예를 들면, 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐(= 알릴), 2-부테닐, 3-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 5-헥세닐 또는 1,3-펜타디에닐 또는 알키닐 잔기, 예를 들면, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐(= 프로파길) 또는 2-부티닐이 있다. 또한, 알킬 잔기는 이들이 치환될 때, 포화되지 않을 수 있다.

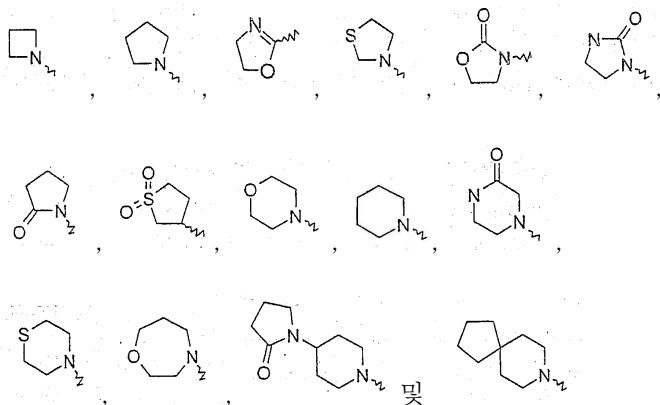
또한, $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬 사이클릭 알킬 잔기의 예로는 치환되고/되거나 포화되지 않을 수 있는 탄소수 3, 4, 5, 6, 7 또는 8인 사이클로알킬 잔기로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸이 있다. 포화되지 않은 사이클릭 알킬 그룹 및 포화되지 않은 사이클로알킬 그룹, 예를 들면, 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐은 탄소 원자를 통해 결합할 수 있다.

"모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴" 또는 " (C_6-C_{14}) -아릴"이라는 용어는 환 속에 탄소수 6 내지 14의 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로 이해된다. $-(C_6-C_{14})$ -아릴 라디칼의 예는 페닐, 나프틸, 예를 들면, 1-나프틸 및 2-나프틸, 비페닐릴, 예를 들면, 2-비페닐릴, 3-비페닐릴 및 4-비페닐릴, 안트릴 또는 플루오레닐이 있다. 비페닐릴 라디칼, 나프틸 라디칼, 특히, 페닐 라디칼이 바람직한 아릴 라디칼이다.

"모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴" 또는 " (C_4-C_{15}) -헤테로사이클릴"이라는 용어는 탄소수 4 내지 15의 환 중의 하나 이상이 헤테로원자, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황으로 대체된 헤테로사이클을 의미한다. 이의 예로는 아크리디닐, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌 (1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아지닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐 (벤즈이미다졸릴), 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티오파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티이닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 티오펜놀릴, 티오펜, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐이 있다.

헤테로사이클릴, 예를 들면, 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 크로마닐, 시놀리닐, 2-푸릴, 3-푸릴; 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미디닐, 피롤릴; 2-피롤릴, 3-피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 테트라졸릴, 티아졸릴, 2-티에닐 및 3-티에닐이 바람직하다.

또한, 화학식

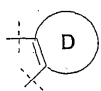


의 화합물이 바람직하다.

"het" 또는 "1개, 2개, 3개 또는 4개 이하의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기"라는 용어는 예를 들면, 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 디에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 헤테로사이클 구조를 의미한다.

"R¹-N-R²-V는 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있다" 또는 "R¹¹ 및 R¹²는, R¹¹ 및 R¹²가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 연결되어 있는 질소 원자 이외에도 산소, 황 및 질소로부터 선택된 동일하거나 상이한 한 헤테로원자를 1개 또는 2개 포함할 수 있는, 4원 내지 8원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있다"라는 용어는 예를 들면, 아제판, 아제핀, 아제티딘, 디옥사졸, 디옥사진, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 2,3-디하이드로인돌, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 인돌, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, [1,4]옥사제판, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 헤테로사이클의 구조를 의미한다.

"R¹⁵ 및 R¹⁶은, R¹⁵ 및 R¹⁶이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께, 3원 내지 6원 카보사이클릭 환을 형성할 수 있다"라는 용어는 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 구조를 의미한다.



"화학식 I 속의 부분 구조식 " 또는 "부분 구조식 D는 질소, 황 및 산소로부터 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 8원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 방향족인 사이클릭 그룹이다"라는 용어는 예를 들면, 아제판, 아제티딘, 아제틴, 아조칸, 아조칸-2-온, 사이클로부틸, 사이클로옥탄, 사이클로옥텐, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1,2-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, [1,4]디아조칸, [1,2]디아조칸-3-온, [1,3]디아조칸-2-온, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,4-옥사아제판, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, [1,4]옥사조칸, [1,3]옥사조칸-2-온, 옥세탄, 옥소칸, 옥소칸-2-온, 피페라진, 피페리딘, 페닐, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 5,6,7,8-테트라하이드로-1H-아조신-2-온, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 티아디아진, 티아

디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 디에탄, 티오칸, 티오칸-1,1-디옥사이드, 티오칸-1,1-옥사이드, 티오칸-2-온, 티오모르폴린, 티오펜, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 구조를 의미한다.

"부분 구조식 D는 질소, 황 및 산소로부터 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 방향족 사이클릭 그룹이다"라는 용어는 예를 들면, 사이클로헥센, 사이클로헥실, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사티올란, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 페닐, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피라진, 피라지논, 피리다진, 피리다존, 피리딘, 피리돈, 피리미딘, 피리미돈, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 티오펜, 티오피란, 테트라진, 테트라졸, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 구조를 의미한다.

"R¹과 R³은, 이들과 연결되어 있는 원자들과 함께, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하는 6원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있다"라는 용어는 예를 들면, 아조칸, 아조칸-2-온, 사이클로헥센, 사이클로헥실, 사이클로옥탄, 사이클로옥텐, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, [1,4]디아조칸, [1,2]디아조칸-3-온, [1,3]디아조칸-2-온, 디옥사진, [1,4]디옥소칸, 디옥솔, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, [1,4]옥사조칸, [1,3]옥사조칸-2-온, 옥소칸, 옥소칸-2-온, 페닐, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 5,6,7,8-테트라하이드로-1H-아조신-2-온 또는 티오모르폴린과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 구조를 의미한다.

"옥소-잔기" 또는 "=O"는 잔기, 예를 들면, 카보닐(-C(O)-) 또는 니트로소(-N=O)를 의미한다.

상기한 헤테로사이클의 명칭의 대부분이 포화되지 않거나 방향족 환 시스템의 화학 명칭이라는 사실은 4 내지 15원 모노 사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹이 각각의 포화되지 않은 환 시스템으로부터만 유도될 수 있다는 것을 의미하는 것은 아니다. 본원에서 명칭은 환 시스템을 단지 환 크기 및 헤테로원자의 수 및 이의 상대적인 위치와 관련하여 기술하기 위한 것이다. 상기에 기재되어 있는 바대로, 4 내지 15 원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹은 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있거나 방향족이고, 따라서 상기에 기재된 헤테로사이클 그 자체로부터, 이의 부분적으로 또는 완전히 수소화된 유사물 모두로부터, 가능하다면, 이의 보다 고도로 포화되지 않은 유사물로부터 유도될 수 있다. 상기에 기재된 헤테로사이클의 완전히 또는 부분적으로 수소화된 유사물의 예로는, 상기한 그룹은 피롤린, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘, 피페리딘, 1,3-디옥솔란, 2-이미다졸린, 이미다졸리딘, 4,5-디하이드로-1,3-옥사졸, 1,3-옥사졸리딘, 4,5-디하이드로-1,3-티아졸, 1,3-티아졸리딘, 퍼하이드로-1,4-디옥산, 피페라진, 퍼하이드로-1,4-옥사진(=모르폴린), 퍼하이드로-1,4-티아진(=티오모르폴린), 퍼하이드로아제핀, 인돌린, 이소인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 등으로부터 유도될 수 있다.

"(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬"라는 용어는 예를 들면, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ 또는 -CF₂-CF₂-CH₂F와 같은 잔기로부터 유도될 수 있는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화된 알킬 잔기를 의미한다.

"(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬렌"이라는 용어는 예를 들면, -CF₂-, -CHF-, -CHF-CHF₂-, -CHF-CHF-, -CH₂-CF₂-, -CH₂-CHF-, -CF₂-CF₂-, -CF₂-CHF-, -CH₂-CHF-CF₂-, -CH₂-CHF-CHF-, -CH₂-CH₂-CF₂-, -CH₂-CH₂-CHF-, -CH₂-CF₂-CF₂-, -CH₂-CF₂-CHF-, -CHF-CHF-CF₂-, -CHF-CHF-CHF-, -CHF-CH₂-CF₂-, -CHF-CH₂-CHF-, -

$\text{CHF-CF}_2\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CHF-CF}_2\text{-CHF-}$, $\text{-CF}_2\text{-CHF-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF}_2\text{-CHF-CHF-}$, $\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-CHF-}$, $\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-}$ 또는 $\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CHF}$ 와 같은 잔기로부터 유도될 수 있는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화된 알킬 잔기를 의미한다.

할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬이고, 특히 바람직하게는 염소 또는 브롬이다.

화학식 I의 화합물에 존재하는 광학적 활성 탄소 원자들은 서로 독립적으로 R 배열 또는 S 배열을 가질 수 있다. 화학식 I의 화합물은 순수한 거울상체 또는 순수한 부분입체이성질체의 형태로 또는 거울상체들 및/또는 부분입체이성질체들의 혼합물의 형태로, 예를 들면, 라세미체의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 거울상체 및 거울상체들의 혼합물 및 순수한 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체들의 혼합물에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 I의 2개 이상의 입체이성질체들의 혼합물을 포함하고, 혼합물 속에 이의 모든 비율의 입체이성질체를 포함한다. 화학식 I의 화합물이 E 이성질체 또는 Z 이성질체(또는 시스 이성질체 또는 트랜스 이성질체)로서 존재할 수 있는 경우, 본 발명은 순수한 E 이성질체 및 순수한 Z 이성질체 모두 및 모든 비율의 E/Z 혼합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성 형태를 포함한다.

E/Z 이성질체를 포함하여 부분입체이성질체는, 예를 들면, 크로마토그래피에 의해 각각의 이성질체로 분리할 수 있다. 라세미체는 종래의 방법, 예를 들면, 키랄 상의 크로마토그래피 또는 분해, 예를 들면, 광학적 활성 산 또는 염기로 수득한 부분입체이성질체 염의 결정화로 2개의 거울상체로 분리할 수 있다. 또한, 입체화학적으로 균일한 화학식 I의 화합물은 입체화학적으로 균일한 출발 물질을 사용하여 또는 입체선택적인 반응을 사용하여 수득할 수 있다.

화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염은 생리학적으로 허용되는 비독성 염, 특히 약제학적으로 사용할 수 있는 염이다. 산성 그룹, 예를 들면, 카복실 그룹 COOH 를 포함하는 화학식 I 화합물의 당해 염은, 예를 들면, 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 예를 들면, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염 및 칼슘염 및 생리학적으로 허용되는 4급 암모늄 이온, 예를 들면, 테트라메틸암모늄 또는 테트라에틸암모늄과의 염 및 암모니아 및 생리학적으로 허용되는 유기 아민, 예를 들면, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민과의 산 첨가염이 있다. 화학식 I의 화합물 속에 포함된 염기성 그룹, 예를 들면, 아미노 그룹 또는 구아니디노 그룹은, 예를 들면, 무기 산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 인산과 함께 또는 유기 카복실산 및 설폰산, 예를 들면, 포름산, 아세트산, 옥살산, 시트르산, 락트산, 말산, 숙신산, 말론산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 메탄설폰산 또는 p-톨루엔설폰산과 함께 산 첨가염을 형성한다. 또한, 염기성 그룹 및 산성 그룹, 예를 들면, 구아니디노 그룹 및 카복실 그룹을 동시에 포함하는 화학식 I의 화합물은 본 발명에 포함되어 있는 것과 유사하게 양쪽성 이온(베타인)으로서 존재할 수 있다.

화학식 I의 화합물의 염은 당해 분야의 숙련된 당업자에게 공지되어 있는 종래의 방법, 예를 들면, 화학식 I의 화합물을 용매 또는 분산액 속의 무기산 또는 유기 산 또는 염기와 배합 또는 기타 염으로부터 양이온 교환 또는 음이온 교환에 의해 수득할 수 있다. 또한, 본 발명은 생리학적으로 낮은 관용성으로 인해 화학식 I의 화합물의 모든 염을 포함하고, 약제학적 분야에서 직접적으로 사용하기에 적합하지 않지만, 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 추가의 화학적 변형물을 갖는 중간체로서 또는 생리학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한 출발 물질로서 적합하다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 용매화물, 예를 들면, 수화물 또는 알코올과의 부가물을 포함한다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 유도체 및 변형물, 예를 들면, 전구체, 보호 형태 및 기타 생리학적으로 허용되는 유도체 및 화학식 I의 화합물의 활성 대사물을 포함한다. 본 발명은 특히 생리학적 조건하에 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있는 화학식 I의 화합물의 전구체 및 보호 형태에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물에 적합한 전구체, 즉, 예를 들면, 용해도, 생체이용률 또는 거동 시간과 관련하여 목적하는 방식으로 성질이 개선된 화학식 I의 화합물의 화학적으로 개질된 유도체는 당해 분야의 숙련된 당업자에게 공지되어 있다. 전구체에 관한 보다 자세한 정보는 표준 문헌[참조: Design of Prodrugs, H. Bundgaard(ed.), Elsevier, 1985; Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19(1996), 115-130; H. Bundgaard, Drugs of Future 16(1991), 443]에 기재되어 있으며, 당해 문헌은 전문이 본원에 참증으로 기재되어 있다. 화학식 I의 화합물에 대한 적합한 전구체는 특히 아실화될 수 있는 질소 함유 그룹, 예를 들면, 아미노 그룹 및 구아니디노 그룹의 아실 전구체 및 카바메이트 전구체 및 화학식 I의 화합물 속에 존재할 수 있는 카복실산 그룹의 에스테르 전구체 및 아마이드 전구체이다. 아실 전구체 및 카바메이트 전구체에서, 당해 그룹 속의 질소 원자 상의 1개 이상, 예를 들면, 1개 또는 2개의 수소 원자는 아실 그룹 또는 카바메이트, 바람직하게는 $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-알킬옥시카보닐}$ 그룹으로 대체된다. 아실 전구체 및 카바메이트 전구체에 대한 적합한 아실 그룹 및 카바메이트 그룹은, 예를 들면, 그룹 $\text{R}^{\text{p1}}\text{-CO-}$ 및 그룹 $\text{R}^{\text{p2}}\text{O-CO-}$ (여

기서, R^{P1} 은 수소, (C_1-C_{18}) -알킬, (C_3-C_8) -사이클로알킬, (C_3-C_8) -사이클로알킬- (C_1-C_4) -알킬-, (C_6-C_{14}) -아릴, Het-, (C_6-C_{14}) -아릴- (C_1-C_4) -알킬- 또는 Het- (C_1-C_4) -알킬-이고, R^{P2} 는 수소를 제외하고는 R^{P1} 에 기재되어 있는 것과 같은 의미를 갖는다)이다.

특히 바람직한 화학식 I의 화합물은 2개 이상의 잔기가 바람직한 화학식 I의 화합물에 대해 이전에 기재되어 있는 바와 같이 정의되는 화합물이거나, 잔기는 이의 일반적인 정의 또는 이전의 바람직한 화합물의 정의로 주어진 잔기의 하나 또는 몇몇의 특정한 명시적 의미를 가질 수 있다. 바람직한 정의를 위해 주어진 정의와 잔기의 특정한 명시적 의미의 모든 가능한 조합은 명확히 본 발명의 주제를 이룬다.

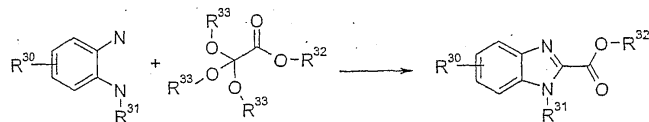
또한, 모든 바람직한 화학식 I의 화합물과 관련하여, 이의 모든 입체이성질체 형태 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및 이의 전구체는 명확히 본 발명의 주제를 이룬다. 또한, 유사하게 모든 바람직한 화학식 I의 화합물에서, 당해 분자 속에 1회 이상 존재하는 모든 잔기는 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 당해 분야의 숙련된 당업자에게 당연히 공지되어 있고 이해되는 절차 및 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 당해 분야의 숙련된 당업자는 화학식 I의 화합물을 제조하는 데에 사용할 수 있는 일반적인 합성 절차에서 사용되는 출발 물질 또는 빌딩 블록을 용이하게 구입할 수 있다. 여러 경우에, 이들은 상업적으로 구입 가능하거나 문헌에 기재되어 있다. 달리, 이들은 문헌에 기재되어 있는 절차와 유사하게 또는 절차에 의해 또는 본원에 기재되어 있는 절차와 유사하게 용이하게 이용할 수 있는 전구체 화합물로부터 제조할 수 있다.

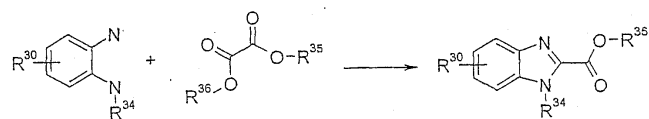
일반적으로, 화학식 I의 화합물은, 예를 들면, 수렴 합성의 과정중에, 화학식 I의 화합물로부터 역합성으로 유도할 수 있는 2개 이상의 단편을 연결하여 제조할 수 있다. 보다 특히, 적합하게 치환된 출발 물질인 벤조이미다졸 유도체는 화학식 I의 화합물의 제조시 빌딩 블록으로서 사용한다. 당해 벤조이미다졸 유도체가 상업적으로 구입 가능하지 않는 경우, 이는 벤조이미다졸 환 시스템의 형성을 위해 공지되어 있는 표준 절차에 따라 제조할 수 있다. 적합한 전구체 분자를 선택함으로써, 당해 벤조이미다졸 합성은 목적하는 치환체 패턴을 갖는 화학식 I의 화합물의 분자에 최종적으로 도달하도록 다양한 치환체를 화학적으로 개질될 수 있는 벤조이미다졸 시스템의 다양한 위치로 도입할 수 있도록 한다. 이의 제조방법에 대한 벤조이미다졸의 화학 및 합성 절차에 대한 다양한 기재물 및 참조 문헌 중에서 권위있는 잡지의 하나로서 문헌[J. Backes, B. Heinz, W. G. Ried in Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie"(Method of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 1994, Vol. E8c Hetarene]에 기재되어 있다.

출발 물질인 벤조이미다졸 유도체를 상업적으로 구입할 수 없고, 이를 합성해야 하는 경우, 이들은, 예를 들면, 공지되어 있는 상기한 벤조이미다졸 합성법에 따라 제조할 수 있다. 본 발명의 양태를 위해 특히 중요한 절차가 하기에 기재되어 있고, 간단히 설명되어 있지만, 이들은 문헌에 광범위하게 기재되어 있는 표준 절차이고, 당해 분야의 숙련된 당업자에게 공지되어 있다. 위치 이성질체가 항상 정확하게 나타나는 것은 아니지만, 몇몇의 경우에 있어서 당해 이성질체는 하기에 기재되어 있는 반응의 합성 동안 생성될 수 있다. 이러한 위치 이성질체들의 혼합물이라도, 현대 분리 기술, 예를 들면, 제조용 HPLC에 의해 분리할 수 있다.

1) J. H. Musser et al., Synth. Commun. 1984, 10, 947.



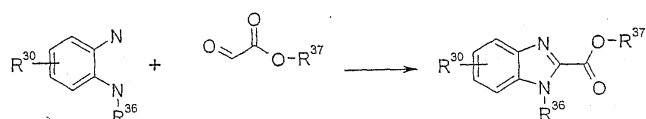
2) Reissert et al., Chem. Ber. 1905, 38, 93.



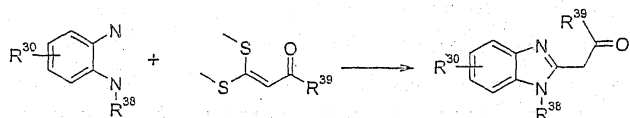
3) a) Usherwood et al., J. Chem. Soc. 1923, 123, 1082.

b) J. R. Young et al., Bioorg. Med. Chem Lett. 2002, 12, 827.

c) H. Yukawa et al., Bioorg. Med. Chem Lett. 1997, 10, 1267.



4) Z-T. Huang et al., Tetrahedron 1992, 48, 2325.



5) A. O. Abdelhamid et al., J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 403.

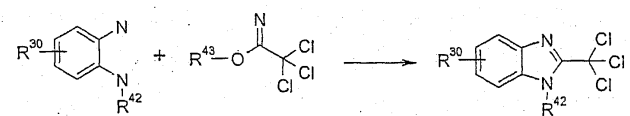
6) a) G. Holan et al., J. Chem. Soc. 1967, 20.

b) G. Crank et al., Aust. J. Chem. 1982, 35, 775.

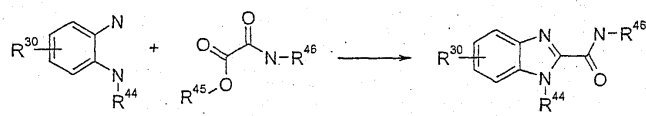
c) G. Dannhardt et al., Arch. Pharm. 2000, 333, 123.

d) P. Louvet et al., Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 71.

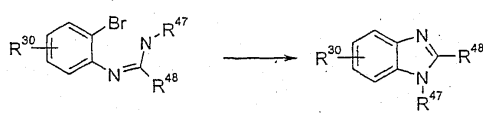
e) E. L. Samuel et al., J. Chem. Soc. C, 1967, 25.



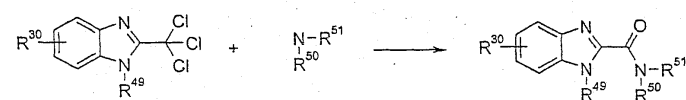
7) P. A. Petyunin et al., Khim. Geterosikl Soedin 19982, 5, 684.



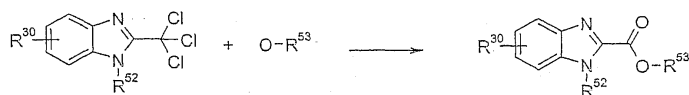
8) C. T. Brain et al., Tetrahedron Lett., 2002, 43, 1893.



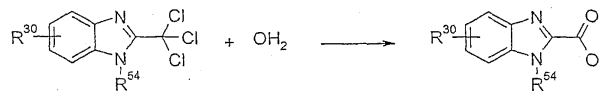
9) E. L. Samuel et al., J. Chem. Soc. C, 1967, 25.



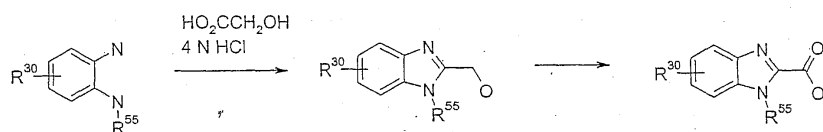
10) E. L. Samuel et al., J. Chem. Soc. C, 1967, 25.



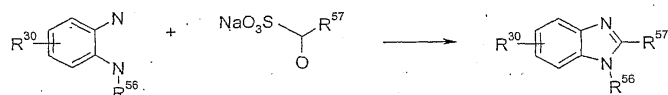
11) G. Dannhardt et al., Arch. Pharm. 2000, 333, 123.



12) A. Orjales et al., Eur. J. Med. Chem. 1999, 34, 415.

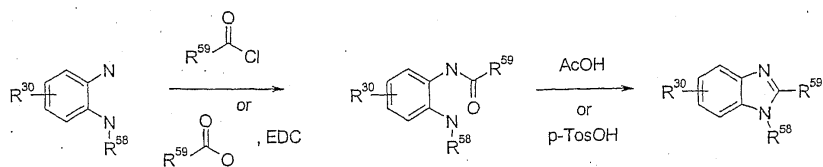


13) H. Goker et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2001, 334, 148.

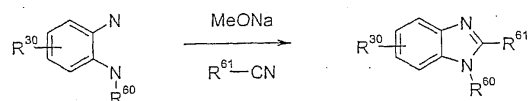


14) a) R. B. Baudy et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 1516.

b) Y. K. Yun et al., Synlett 2002, No. 5,739.



15) N. Nabulsi, R. Gandour, J. Org. Chem. 1991, 56, 2260.



출발 물질 속의 치환체에 따라, 몇몇의 벤조이미다졸 합성법에서 위치 이성질체들의 혼합물을 수득할 수 있지만, 현대 분리 기술, 예를 들면, 제조용 HPLC에 의해 분리할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물의 벤조이미다졸 환 시스템의 목적하는 치환체를 수득하기 위해, 벤조이미다졸 합성 동안 환 시스템으로 도입되는 관능기는 화학적으로 개질할 수 있다. 특히 벤조이미다졸 환 시스템에 존재하는 그룹은 다양한 반응에 의해 개질할 수 있고, 따라서 목적하는 잔기 R³⁰을 수득할 수 있다. 예를 들면, 2위치에서 수소 원자를 갖는 벤조이미다졸은 비누화 반응 및 각각의 위치에서 에스테르 그룹을 갖는 벤조이미다졸의 후속적인 탈탄산화반응에 의해 수득할 수도 있다. 2위치, 4위치, 5위치, 6위치 및 7위치의 카복실산 그룹 및 아세트산 그룹은 카복실산의 쇠 인장에 대한 일반적인 반응에 의해 이의 동족체로 전환시킬 수 있다. 할로겐 원자는, 예를 들면, 하기의 문헌에 기재되어 있는 절차에 따라 도입할 수 있다. 벤조이미다졸의 불화반응을 위해, N-플루오로-2,4,6-트리메틸피리디늄 트리플레이트를 시약으로서 선택할 수 있지만[참조: T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 8563], 당해 시약으로 제한하지 않는다. 벤조이미다졸의 염화 반응, 브롬화 반응 또는 요오드화 반응은 원소 할로겐의 반응에 의해 또는 NCS, NBS 또는 NIS의 사용에 의해 수행할 수 있고, 많은 기타 시약은 당해 분야의 숙련된 당업자에

게 공지되어 있다. 당해 절차는, 예를 들면, 문헌[참조: Y. Shi et al., *Synth. Commun.* 1993, 23, 2623; H. Rapoport et al., *Synthesis* 1988, 767; R. Jones et al., *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6575; J. Sessler et al., *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 721]에 기재되어 있다. 반응 조건, 시약, 화학양론 및 치환 패턴에 따라, 할로젠은 2위치 및/또는 4위치 및/또는 5위치 및/또는 6위치 및/또는 7위치로 도입한다. 선택적인 할로젠/금속 교환반응 또는 선택적인 수소/금속 교환반응에 의한 메틸화 반응 및 광범위한 친전자체와의 후속적인 반응에 의해, 다양한 치환체를 헤테로사이클릭 핵에 도입할 수 있다[참조: R. Breslow et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 5337; P. Knochel et al., *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4618; S. Ohta et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44, 1831].

벤조이미다졸 구조에 존재하는 트리플레이트 또는 노나플레이트에 의한 할로젠 또는 하이드록시 그룹 또는 이의 디아조늄 염에 의한 1급 아민 또는 상응하는 스타난으로의 전환 후 보론산은 전이 금속, 즉 팔라듐 또는 니켈 촉매 또는 구리염 및, 예를 들면, 문헌[참조: F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1999, 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *Stille Reaction*, Wiley, 1994; F. Qing et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1997, 3053; S. Buchwald et al. *J. Am. Chem Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang et al. *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald et al. *Organic Lett.* 2002, 4, 581; T. Fuchikami et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 91; Q. Chen et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7689]에 기재되어 있는 시약에 의해 매개된 다양한 기타 관능기, 예를 들면, -CN, -CF₃, -C₂F₅, 에테르, 산, 아미드, 아민, 알킬 그룹 또는 아릴 그룹으로 전환시킬 수 있다.

예를 들면, 니트로 그룹은 다양한 환원제, 예를 들면, 설파이드, 디티오나이트 또는 착물 수화물에 의해 촉매 수소화 반응으로 아미노 그룹으로 환원시킬 수 있다. 또한, 니트로 그룹의 환원은 화학식 I의 화합물의 합성 마지막 단계에서 수행할 수 있고, 니트로 그룹의 아미노 그룹으로의 환원은 다른 관능기 상에서 반응을 수행할 때, 예를 들면, 시아노 그룹과 같은 그룹을 수소 설파이드와 반응시킬 때 또는 그룹을 수소화 반응시킬 때 동시에 발생할 수 있다. 이어서, 잔기 R³⁰을 도입하기 위해, 아미노 그룹은 알킬화 반응에 대한 표준 절차에 따라, 예를 들면, (치환된) 알킬 할로젠화물과의 반응 또는 아실화 반응에 대한 표준 절차에 따르는 카보닐 화합물의 환원성 아미노화반응에 의해, 예를 들면, 활성화된 카복실산 유도체, 예를 들면, 산염화물, 무수물, 활성화된 에스테르 또는 기타 물질과의 반응에 의해 또는 활성화제의 존재하에 카복실산과의 반응에 의해 또는 설폰화반응에 대한 표준 절차에 따라, 예를 들면, 설폰일 클로라이드와 반응에 의해 개질할 수 있다.

벤조이미다졸 핵 속에 존재하는 에스테르 그룹은 상응하는 카복실산으로 가수분해할 수 있고, 활성화 후, 이어서 표준 조건하에 아민 또는 알코올과 반응시킬 수 있다. 또한, 당해 에스테르 또는 산 그룹은 많은 표준 절차에 의해 상응하는 알코올로 환원시킬 수 있다. 벤조이미다졸 핵, 예를 들면, 벤질옥시 그룹 또는 기타 용이하게 분해될 수 있는 에테르 그룹에 존재하는 에테르 그룹은 분해되어, 하이드록시 그룹을 제공할 수 있고, 당해 하이드록시 그룹은 이어서 다양한 제제, 예를 들면, 에테르화반응제 또는 활성화제와 반응하여 하이드록시 그룹이 기타 그룹으로 대체될 수 있도록 한다. 황 함유 그룹을 유사하게 반응시킬 수 있다.

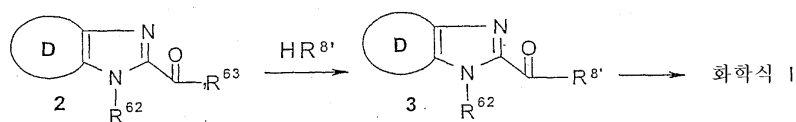
합성 과정 동안, 다양한 반응 이외에 평행 합성 방법론을 사용하여 벤조이미다졸 환 시스템에 연결되어 있는 R⁶² 또는 R^{8'}을 개질하기 위해, 팔라듐, 니켈 또는 구리 촉매반응은 매우 유용할 수 있다. 당해 반응은, 예를 들면, 문헌[참조: F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadight, J. Yin, S. Buchwald, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *Stille Reaction*, Wiley, 1994; S. Buchwald et al., *J. Am. Chem Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang et al., *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 581]에 기재되어 있다.

또한, 관능기의 전환을 위한 상기한 반응은 일반적으로 유기 화학 문헌[참조: M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001 and in treatises like Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Method of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, or "Organic Reaction", John Wiley &

Sons, New York, or R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transforms", Wiley-VCH, 2nd ed(1999), B. Trost, I. Fleming(eds.) Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon,1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science, 1996]에 광범위하게 기재되어 있고, 자세하게는 반응 및 1차 출처 문헌에 기재되어 있다. 당해 사례에서 관능기가 벤조이미다졸 환에 연결되어 있다는 사실로 인해, 몇몇의 경우에 반응 조건을 명확하게 사용하거나 특정한 시약을 원칙적으로 전환 반응에 사용할 수 있는 다양한 시약으로부터 선택하는 것이 필요하고, 그렇지 않으면 목적하는 전환을 성취하기 위한 특정한 수단을 취하는 것이, 예를 들면, 보호 그룹 기술을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 그러나, 적합한 반응의 변형 방법의 발견 및 당해 사례에서의 반응 조건은 당해 분야의 숙련된 당업자에게 어떠한 문제도 일으키지 않는다.

화학식 I의 화합물의 벤조이미다졸 환의 1위치의 잔기 및 벤조이미다졸 환의 2위치에 존재하는 COR^{8'} 그룹에 존재하는 구조적 원자는 하기에 기재되어 있는 방법론과 같은 평행 합성 방법론을 사용하여 당해 분야의 숙련된 당업자에게 당연히 공지되어 있는 절차를 사용하여 연속적인 반응 단계로 기재되어 있는 바대로 수득할 수 있는 출발 물질인 벤조이미다졸 유도체로 도입할 수 있다.

화학식 2의 화합물로 도입할 수 있는 잔기 R^{8'}는, 예를 들면, 화학식 2의 상응하는 카복실산을 화학식 HR^{8'}의 화합물, 즉 화학식 HN(R^{1'})R^{2'}-V-G-M의 아민과 축합하여, 화학식 3의 화합물을 제공한다. 따라서, 수득된 화학식 3의 화합물은 목적하는 최종 그룹을 이미 포함할 수 있고, 즉 R^{8'} 및 R⁶²는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바대로 그룹 -N(R¹)-R²-V-G-M 및 그룹 R⁰-Q- 또는 임의로 후속적으로 수득된 화학식 3의 화합물의 잔기일 수 있거나, 잔기 R^{8'} 및 잔기 R⁶²는 각각 잔기 -N(R¹)-R²-V-G-M 및 잔기 R⁰-Q-로 전환하여, 목적하는 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.



따라서, 본원에서 포함된 잔기 R^{8'} 및 잔기 R^{1'} 및 R^{2'}-V-G-M은 각각 상기에 기재된 R¹ 및 R²-V-G-M에 대한 의미일 수 있거나, 잔기 R^{1'} 및 잔기 R^{2'}-V-G-M의 관능기는 또한 후속적으로 최종 그룹 R¹ 및 그룹 R²-V-G-M으로 변환될 수 있는 그룹의 형태로 존재할 수 있다. 즉, 당해 관능기는 전구체 그룹 또는 유도체의 형태로, 예를 들면, 보호 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제조 과정에서, 일반적으로 각각의 합성 단계에서 목적하지 않은 반응 또는 부가반응을 감소시키거나 예방하는 관능기를 차후에 목적하는 관능기로 전환되는 전구체 그룹 또는 일시적으로 블록 관능기의 형태로 합성과 관련된 문제를 해결하도록 보호 그룹 전략에 의해 도입하는 것이 유리하거나 필요하다. 이러한 전략은 당해 분야의 숙련된 당업자에게 공지되어 있다[참조: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, or P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994]. 전구체 그룹의 예로는 시아노 그룹 및 니트로 그룹이 있다. 시아노 그룹은 차후 단계에서 카복실산 유도체로 또는 환원에 의해 아미노메틸 그룹으로 변환될 수 있거나, 니트로 그룹은 축매 수소화 반응과 같은 환원에 의해 아미노 그룹으로 변환될 수 있다. 또한, 보호 그룹은 고체 상과 같은 의미를 가질 수 있고, 고체 상으로부터의 분해는 보호 그룹의 제거를 나타낸다. 당해 기술의 용도는 당해 분야의 숙련된 당업자에게 공지되어 있다 [참조: Burgess K(Ed.) Solid Phases Organic Synthesis, New York, Wiley, 2000]. 예를 들면, 페놀계 하이드록시 그룹은 보호 그룹으로서 작용하는 트리틸-폴리스티렌 수지에 연결될 수 있고, 당해 분자는 합성의 마지막 단계에서 TFA에 의한 처리에 의해 당해 수지로부터 분해된다.

화학식 2의 화합물 및 화학식 3의 화합물 속의 잔기 R⁶²는 최종적으로 화학식 I의 목적하는 목표 분자 속에 존재하는 그룹 -Q-R⁰(위에서 정의한 바와 같다)이거나, 후속적으로 그룹 -Q-R⁰으로 변환될 수 있는 그룹, 예를 들면, 관능기가 보호 형태 속에 존재하는 그룹 -Q-R⁰의 전구체 그룹 또는 유도체일 수 있거나, R⁶²는 수소 원자 또는 벤조이미다졸 환의 질소 원자에 대한 보호 그룹일 수 있다. 유사하게, 잔기 R³⁰은 화학식 I의 화합물 속의 R³의 상응하는 정의를 갖지만, 화학식 I의 화합물의 합성을 위해 당해 잔기는 역시 원칙적으로 화학식 2의 화합물과 화학식 HR^{8'}의 화합물과의 축합 단계에서 존재하여, 화학식 3의 화합물을 전구체 그룹의 형태로 또는 보호 형태로 제공할 수 있다.

동일하거나 상이할 수 있는, 화학식 2의 화합물의 잔기 R⁶³은, 예를 들면, 하이드록시 또는 (C₁-C₄)-알콕시일 수 있고, 즉, 화학식 2의 화합물에 존재하는 그룹 COR⁶³은, 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 그룹 COR^{8'}일 수 있는 알킬 에스테르와 같

은 이의 유리 카복실산 또는 에스테르일 수 있다. 또한, 그룹 COR⁶³은 화학식 HR^{8'}의 화합물과 아미드, 에스테르 또는 티오에스테르를 형성할 수 있는 카복실산의 기타 활성화된 유도체일 수 있다. 그룹 COR⁶³은, 예를 들면, 산염화물, 활성화된 에스테르, 예를 들면, 치환된 페닐 에스테르, 아졸리드, 예를 들면, 이미다졸리드, 아지드 또는 혼합된 무수물, 예를 들면, 카복산 에스테르 또는 설포산과 혼합된 무수물일 수 있고, 이의 유도체는 모두 표준 절차에 의해 카복실산으로부터 제조할 수 있고, 표준 조건하에 화학식 HR^{8'}의 아민, 알코올 또는 머캡탄과 반응할 수 있다. 화학식 2의 화합물의 COR⁶³으로 표현되는 카복실산 그룹 COOH는, 예를 들면, 표준 수소화 반응 절차에 의해 벤조이미다졸 합성 동안 벤조이미다졸 시스템으로 도입되는 에스테르 그룹으로부터 수득할 수 있다.

또한, 그룹 COR⁸이 에스테르 그룹인 화학식 I의 화합물은 일반적인 에스테르화반응에 의해, 예를 들면, 산 촉매 반응하에 산과 알코올과의 반응에 의해 또는 카복실산염과 친전자체, 예를 들면, 알킬 할로겐화물과의 알킬화 반응에 의해 또는 또 다른 에스테르로부터 트랜스에스테르화반응에 의해 COR⁶³이 카복실산 그룹인 화학식 2의 화합물로부터 제조할 수 있다. 그룹 COR⁸이 아미드 그룹인, 화학식 I의 화합물은 아민으로부터 제조할 수 있고, COR⁶³이 카복실산 그룹 또는 이의 에스테르인, 화학식 2의 화합물은 일반적인 아미노화반응 반응에 의해 제조할 수 있다. 특히 COR⁶³이 카복실산 그룹인 화학식 2의 아미드 화합물을 제조하기 위해 표준 조건하에 펩타이드 합성에서 사용되는 일반적인 커플링 시약의 수단에 의해 아민인 화학식 HR^{8'}의 화합물과 축합시킬 수 있다. 당해 커플링 시약은, 예를 들면, 카보디이미드, 예를 들면, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 디이소프로필카보디이미드, 카보닐디아졸, 예를 들면, 카보닐디아미다졸(CDI) 및 유사한 시약, 프로필포스포산 무수물, O-((시아노-(에톡시카보닐)-메틸렌)아미노)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TOTU), 디에틸포스포릴 시아나이드(DEPC) 또는 비스-(2-옥소-3-옥사졸리디닐)-포스포릴 클로라이드(BOP-Cl) 및 많은 기타 물질일 수 있다.

화학식 I의 벤조이미다졸 속에 존재하는 잔기 -Q-R⁰ 또는 화학식 2의 벤조이미다졸 속에 존재하는 잔기 R⁶³ 또는 잔기 -Q-R⁰ 또는 잔기 R⁶³ 속의 관능기가 보호 형태로 또는 전구체 그룹의 형태로 존재하는 잔기가 이전 단계 동안 미리 도입되지 않았으면, 당해 잔기는, 예를 들면, 벤조이미다졸 핵의 합성 동안, 헤테로사이클의 환 질소 원자의 N-알킬화 반응, 환원성 아미노화반응, N-아릴화 반응, N-아실화반응 또는 N-설폰화반응에 대해 당해 분야의 숙련된 당업자에게 공지되어 있는 종래의 문헌 절차에 의해, 예를 들면, 벤조이미다졸 시스템의 1위치로 도입할 수 있다. 당해 반응에서 사용되어지는 출발 물질인 벤조이미다졸 유도체는 1위치에서 수소 원자를 운반한다. 환 질소 원자의 N-알킬화 반응은, 예를 들면, 바람직하게는 염기, 예를 들면, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH 또는 KO^tBu의 존재하에, 화학식 LG-Q-R⁰ 또는 화학식 R⁶²-LG(여기서, 그룹 LG에 결합된 그룹 Q 또는 그룹 R⁶² 속의 원자는 당해 사례에서 알킬 잔기의 지환족 탄소 원자이고, LG는 이탈 그룹, 예를 들면, 할로젠, 예를 들면, 염소, 브롬 또는 요오드 또는 설폰일옥시 그룹, 예를 들면, 토실옥시, 메실옥시 또는 트리플루오르메틸설폰일옥시이다)의 알킬화된 화합물을 사용하여 표준 조건하에 수행할 수 있다. LG는, 예를 들면, 또한 알킬화 반응 반응을 성취하기 위해 종래의 활성화제에 의해 활성화된 하이드록시 그룹일 수 있다. A가 직접 결합이고, 방향족 그룹이 직접적으로 벤조이미다졸 시스템의 1위치에 연결된 화합물의 제조를 위해, 종래의 아릴화 반응을 사용할 수 있다. 예를 들면, 아릴 플루오라이드, 예를 들면, 알킬 플루오로벤조에이트 또는 4-플루오로페닐 메틸 설폰은 아릴화제로서 사용할 수 있다. 당해 공정은, 예를 들면, 문헌[참조: M. Yamada et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 596; J. Ohmori et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 3971]에 기재되어 있다. 또한, 매우 다양한 치환된 아릴 아이오디드, 아릴 브로마이드 또는 아릴 트리플레이트는, 예를 들면, 문헌[참조: P. Cozzi et al. Farmaco 1987, 42, 205; P. Unangst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetrahedron 1995, 51, 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. 2000, 2, 1403; G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, L. J. Org. Chem. 1999, 64, 5575; S. Buchwald et al., J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727]에 따라 구리염 또는 팔라듐 매개된 반응 속의 헤테로사이클릭 질소의 1위치에서 아릴화제로서 사용될 수 있다. 또한, 당해 아릴화 반응은, 예를 들면, 문헌[참조: W. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, Tetrahedron 1999, 55, 12757; J. Collman et al., J. Org. Chem. 2001, 66, 7892]에 기재되어 있는 바대로 매우 다양한 치환된 아릴 보론산의 반응에 의해 수행할 수 있다. 상기한 변환 동안, 위치 이성질체들의 당해 혼합물을 현대 분리 기술, 예를 들면, 제조용 HPLC에 의해 분리할 수 있더라도, 위치 이성질체가 생성될 수 있다.

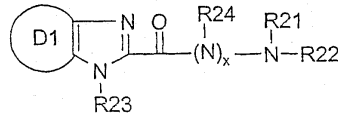
또한, 본 발명은 화학식 IV의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

벤조이미다졸-아닐리드-유도체에 대한 제조방법은 독일 공개특허공보 제3708292호에 기재되어 있다. 당해 화합물은 강산성 조건하에 약 50%의 수율로 제조할 수 있다. 또한, 유사한 공정이 독일 공개특허공보 제4304650호 또는 문헌[참조:

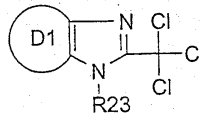
Journal of Medicinal Chemistry(1984, Vol. 27, No. 2, pages 121-125)]에 기재되어 있으며, 여기서 당해 화합물은 나트륨 비카보네이트의 존재하에 제조하였다. 당해 조건은 생성물을 오직 낮은 수율로서만 제공한다. 본 발명의 또 다른 목적은 고수율 및 고순도로 화학식 V의 화합물의 아미노화반응을 수행하는 방법을 밝혀내는 것이다.

따라서, 본 발명은 화학식 V의 화합물을 물, 하나 이상의 염기, 및 하나 이상의 수-혼화성 유기 용매의 존재하에 1급 아민 또는 2급 아민과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 IV의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 IV



화학식 V



위의 화학식 IV 또는 화학식 V에서,

x는 정수 0 또는 1이고,

R21 및 R24는 동일하거나 상이하고, 서로 독립적으로

- 수소 원자,
- $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 1회 내지 3회 치환된다),
- $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-C(O)-NH-R⁰,
- $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-C(O)-O-R¹⁰,
- $-(C_0-C_4)$ -알킬-아릴(여기서, 아릴은 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴이다),
- $-(C_0-C_4)$ -알킬-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릭이다),
- $-(C_1-C_4)$ -알킬-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴이고, 당해 헤테로사이클릴은, 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴로 추가로 치환된다),
- $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬렌,
- $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-S(O)-(C₁-C₄)-알킬,
- $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-S(O)₂-(C₁-C₃)-알킬,

k) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $S(O)_2$ - $N(R^{4'})$ - $R^{5'}$

l) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-O- (C_1-C_4) -알킬,

m) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌- (C_3-C_8) -사이클로알킬 또는

n) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-het(여기서, het는 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기이다)이고 [위에 기재된 R^0 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R8, R^{10} , R13 및 R14는 제1항에서 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다],

R22는

a) 수소 원자,

b) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 1회 내지 3회 치환된다),

c) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-C(O)-NH- R^0 ,

d) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-C(O)-O- R^{10} ,

e) $-(C_0-C_4)$ -알킬-아릴(여기서, 아릴은 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴이다),

f) $-(C_0-C_4)$ -알킬-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴이다),

g) $-(C_0-C_4)$ -알킬-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴이고, 당해 헤테로사이클릴은, 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴로 추가로 치환된다),

h) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬렌,

i) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-S(O)- (C_1-C_4) -알킬,

j) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-S(O)₂- (C_1-C_3) -알킬,

k) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-S(O)₂- $N(R^{4'})$ - $R^{5'}$

l) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-O- (C_1-C_4) -알킬,

m) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌- (C_3-C_8) -사이클로알킬,

n) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-het(여기서, het는 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기이다) 또는

o) $R^2-V-G-M$ 이고 [위에 기재된 $R^0, R^2, R^{4'}, R^{5'}, R_8, R^{10}, R_{13}, R_{14}, V, G$ 및 M 은 제1항에서 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다],

화학식 IV의 부분 구조식 $R_{21}-N-R^2-V$ 는 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R23은

a) 수소 원자,

b) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 1회 내지 3회 치환된다),

c) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $C(O)-NH-R^0$,

d) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $C(O)-O-R^{10}$,

e) 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴(여기서, 아릴은 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

f) 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릭,

g) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬렌,

h) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $S(O)-(C_1-C_4)$ -알킬,

j) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -알킬,

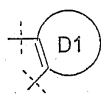
k) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$

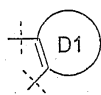
l) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $O-(C_1-C_4)$ -알킬,

m) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌- (C_3-C_8) -사이클로알킬,

n) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-het(여기서, het는 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기이다) 또는

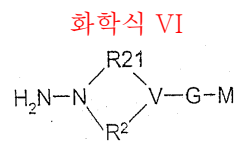
o) $-Q-R^0$ 이고 [위에 기재된 $R^0, R^2, R^{4'}, R^{5'}, R_8, R^{10}, R_{13}, R_{14}, R_{21}, Q, V, G$ 및 M 은 제1항에서 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다],



화학식 IV 속의 부분 구조식 는 치환되지 않거나 R3으로 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 8원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 방향족인 사이클릭 그룹이다,

본 발명의 또 다른 목적은 1급 아민이

- a) 화학식 $\text{NH}_2\text{-R}^{21}$ 의 화합물(여기서, R^{21} 은 화학식 IV에 대하여 정의한 바와 같다),
 - b) 화학식 $\text{NH}_2\text{-R}^2\text{-V-G-M}$ 의 화합물(여기서, R^2 , V, G 및 M은 화학식 IV에 대하여 정의한 바와 같다),
 - c) 화학식 $\text{NH}_2\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{22}$ 의 화합물(여기서, R^{21} 및 R^{22} 는 화학식 IV에 대하여 정의한 바와 같다) 및
 - d) 화학식 VI의 화합물로부터 선택되는,
- 화학식 IV의 화합물의 제조방법이다.



위의 화학식 VI에서,

R^2 , R^{21} , V, G 및 M은 화학식 IV에 대하여 정의한 바와 같다.

본 발명의 또 다른 목적은 2급 아민이

- a) 화학식 $\text{H-N(R}^{21})\text{-R}^{22}$ 의 화합물(여기서, R^{21} 및 R^{22} 는 화학식 IV에서 정의한 바와 같다),
 - b) 화학식 VII의 화합물 및
 - c) 화학식 VIII의 화합물로부터 선택되는,
- 화학식 IV의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.



위의 화학식 VII 또는 화학식 VIII에서,

R^2 , R^{21} , R^{24} , V, G 및 M은 화학식 IV에 대하여 정의한 바와 같다.

1급 아민 또는 2급 아민을 물과 수-혼화성 유기 용매와의 혼합물로 도입하여, 화학식 IV의 화합물의 제조를 개시시킨다. 이어서, 염기, 특히 나트륨 비카보네이트를 첨가하고, 수득된 용액 또는 현탁액을 실온에서 교반하거나 진탕시킨다. 최종적으로 화학식 V의 화합물을 고체 형태로 또는 용해된 형태로 적절한 유기 용매 속에 첨가한다. 이어서, 수득된 반응 혼합

물을 온도 조절하에 교반하거나 진탕시킨다. 적절한 반응 시간 후, 화학식 IV의 화합물을 침전에 의해, 예를 들면, 유기 용매를 증발시켜 제거하여 분리시킨다. 또한, 화학식 IV의 화합물을 유기 용매, 예를 들면, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 톨루엔, 3급-부틸 메틸 에테르 또는 디에틸 에테르를 사용하여 추출할 수 있다.

"수-혼화성 유기 용매"라는 용어는, 예를 들면, 유기 용매, 예를 들면, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 아세톤 또는 설포란을 의미한다.

"염기"라는 용어는 고체 형태의 또는 상이한 농도의 용액의 알칼리 금속 카보네이트, 예를 들면, 나트륨 비카보네이트 또는 칼륨 비카보네이트를 의미한다. 기본적으로 모든 무기염, 특히 나트륨 비카보네이트에 필적하는 염기도를 갖는 비카보네이트는 상기한 공정에서 사용할 수 있다. 또한, "염기"라는 용어는 3급 아민, 예를 들면, 트리에틸아민 또는 디이소프로필 에틸아민을 의미한다.

"1급 아민"이라는 용어는 질소 원자에서 하나의 잔기로 치환된 아민을 의미한다. "2급 아민"이라는 용어는 질소 원자에서 두개의 잔기로 치환된 아민을 의미한다.

화학식 IV의 화학식 $\begin{matrix} R_{24} \\ | \\ (N)_x \end{matrix}$ 의 화합물에서, "x는 0이다"라는 용어는 공유결합을 의미하고, "x는 1이다"라는 용어는 -N(R₂₄)-잔기를 의미한다.

바람직하게는 본 발명의 반응을 위해, 염기를 화학식 V의 화합물 1mol당 2 내지 12mol 사용한다.

바람직하게는 본 발명의 반응을 위해, 1급 아민 또는 2급 아민을 화학식 V의 화합물 1mol당 1 내지 1.5mol 사용한다.

사용되는 수-혼화성 유기 용매 양은 일반적으로 화학식 V의 화합물 1g당 5 내지 300g, 바람직하게는 10 내지 200g이다.

일반적으로 반응 시간은 선택된 혼합물의 조성 및 온도 범위에 따라 수 분 내지 24시간, 바람직하게는 1 내지 5시간이다.

반응 온도는 5 내지 120℃, 바람직하게는 10 내지 35℃이고, 특히 25℃이다. 1-치환된 이미다졸-유도체(여기서, R₂₃는 수소 원자 아닌 화합물이다)의 경우에, 반응 온도는 50 내지 120℃, 바람직하게는 70 내지 100℃이고, 특히 90℃이다.

화학식 V의 화합물의 출발 물질인 기재의 잔류량은 분리된 화학식 IV의 화합물에서 0.5% 이하로 감소된다.

본 발명의 공정에서 유리한 특징은 매우 짧은 시간, 추가의 정제 단계의 생략, 제조된 생성물의 고수율 및 고순도이다.

본 발명의 공정에서 추가의 유리한 특징은 하기와 같다.

- 다양하게 치환된 이미다졸-2-카복실산 아미드, 특히 벤조이미다졸-2-카복실산 아미드의 용이한 입수 가능성. 이러한 구조 종류의 화합물의 제조는 표준 절차, 예를 들면, 벤조이미다졸-2-카복실산과 아민과의 커플링을 사용할 때 어렵다. 치환된 벤조이미다졸-2-카복실산의 합성은 매우 자주 곤란하다. 또한, 벤조이미다졸-2-카복실산, 특히 1-치환된 벤조이미다졸-2-카복실산은 이의 합성 동안 또한 일반적인 아미드 커플링 조건하에 탈탄산화되는 경향이 있다.

- 아직 완전히 공지되지 않는 구조 종류의 화합물, 예를 들면, 티에노-[3,4]-이미다졸-2-카복실산 아미드의 용이한 입수 가능성.

반응성이 매우 낮은 아민, 예를 들면, 심지어 상응하는 벤조이미다졸-2-카복실산염화물, 예를 들면, (4-아미노-3-플루오로페닐)-피롤리딘-1,1-일-메탄(실시예 165의 화합물) 또는 2-아미노-3-니트로-벤조산 메틸 에스테르(실시예 167의 화합물)과도 반응하지 않는 아민은 매우 완화된 조건하에 원활한 방식으로 반응하여, 기타 종래의 방법으로 합성하기 어려운 특정한 이미다졸-2-카복실산 아닐리드를 형성시킨다. 예를 들면, 2-아미노-3-니트로-벤조산 메틸 에스테르와 심지어 입체적으로 장애되지 않은 산염화물, 예를 들면, 아세틸 클로라이드와의 아실화반응은 과량의 상응하는 산염화물 및 승온(100℃, 용매로서 톨루엔)을 필요로 한다.

바람직한 방법은 실시예에 기술된 것들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 화합물은 혈액 응고 효소 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 활성을 억제하는 세린 프로테아제 억제제이다. 특히, 이들은 인자 Xa의 매우 활성적인 억제제이다. 이들은 억제가 요구되지 않는 기타 프로테아제의 활성을 실질적으로 억제하지 않을 만큼의 특정 세린 프로테아제 억제제이다. 화학식 I의 화합물의 활성은, 예를 들면, 하기에 기재되어 있는 함량법 또는 당해 분야의 숙련된 당업자에게 공지되어 있는 함량법으로 측정할 수 있다. 인자 Xa 억제에 대하여, 본 발명의 바람직한 양태는 부수적인 인자 VIIa 억제 존재하에 또는 부재하에 하기에 기재되어 있는 함량법으로 측정할 때 인자 Xa 억제에 대하여 K_i 가 1mM 이하이고, 바람직하게는 (동일한 농도의 억제제를 사용하여) 억제가 필요하지 않는 응고 및 섬유소용해와 관련되는 기타 프로테아제의 활성을 실질적으로 억제하지 않는 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 프로트롬비나제 착물 내에서 또는 가용성 아단위로서 직접적으로 또는 인자 Xa의 프로트롬비나제 착물와의 결합을 억제함으로써 간접적으로 인자 Xa 촉매 활성을 억제한다.

인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 억제제로서, 화학식 I의 화합물, 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및 이들의 전구체는 일반적으로 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 활성이 작용하거나 바람직하지 않은 상태 또는 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa를 억제하거나 이들의 활성을 감소시킴으로써 유리하게 영향받을 수 있는 상태의 치료 및 예방 또는 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 억제 또는 이들의 활성 감소가 의사에 의해 요구되는 상태의 예방, 완화 또는 치료에 적합하다. 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 억제가 혈액 응고 및 섬유소용해에 영향을 미치므로, 화학식 I의 화합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및 이들의 전구체는 일반적으로 혈액 응고의 감소 또는 혈액 응고 시스템의 활성이 작용하거나 바람직하지 않은 상태 또는 혈액 응고를 감소시킴으로써 유리하게 영향받을 수 있는 상태의 치료 및 예방 또는 혈액 응고 시스템의 활성 감소가 의사에 의해 요구되는 상태의 예방, 완화 또는 치료에 적합하다. 따라서, 본 발명의 구체적인 주제는 특히 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 이들의 생리학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구체 및 이의 약제학적 제제를 유효량 투여함으로써 원치 않는 혈액 응고를 감소시키거나 억제하는 것이다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 전구체의 의약품(또는 약물)으로서의 용도, 화학식 I의 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 전구체의, 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa를 억제시키는 의약품, 혈액 응고, 염증성 반응 또는 섬유소용해에 영향을 미치는 의약품 또는 상기에 기재되어 있거나 하기에 기재되어 있는 질병의 치료 또는 예방을 위한 의약품을 제조하기 위한 용도, 예를 들면 심장혈관계 질환, 혈전색전증 또는 재발협착증의 치료 또는 예방을 위한 의약품을 제조하기 위한 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 전구체의, 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa를 억제시키고, 혈액 응고 또는 섬유소용해에 영향을 미치거나 상기에 기재되어 있거나 하기에 기재되어 있는 질병을 치료하거나 예방하기 위한, 예를 들면 심장혈관계 질환, 혈전색전증 또는 재발협착증을 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 용도 및 상기한 치료법 및 예방법을 포함하여 당해 목적을 추가하는 치료방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 종래의 약제학적으로 허용되는 담체, 즉 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 물질 또는 부형제 및/또는 보조 물질 또는 첨가제 이외에, 화학식 I의 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 전구체 하나 이상을 유효량으로 함유하는 약제학적 제제(또는 약제학적 조성물)에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 질병 상태, 예를 들면 비정상적인 혈전 형성, 급성 심근경색증, 불안정 협심증, 혈전색전증, 혈전용해요법 또는 경피적 경혈관 관상동맥확장술(PTCA)과 관련된 급성 혈관 폐쇄, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 간혈과행 또는 관상동맥 또는 말초동맥 우회술, 혈관협착, 관상동맥 또는 정맥혈관 성형술 후 재협착, 장기간 혈액투석 환자의 혈관 접근 개방 유지, 슬관절 및 고관절 수술 후 하복부 하지 정맥에서 발생하는 병리학적인 혈전 형성, 폐동맥 혈색전증의 위험, 또는 폐혈성 속 동안 또는 바이러스 감염 동안 또는 암 질환의 진행 동안 혈관계에서 발생하는 파종계 혈관내 응고증의 치료에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 화합물은 염증성 반응을 감소시키는데 사용할 수 있다. 화학식 I의 화합물이 사용될 수 있는 치료법 및 예방법에 특정한 질환의 예로는 관상동맥질환, 심근경색증, 협심증, 혈관 재협착, 예를 들면, PTCA와 같은 혈관성형술 후 재협착, 성인 호흡곤란 증후군, 다기관기능장애 및 파종혈관내 응고 질환이 있다. 수술에 연관된 관련 합병증의 예로는 수술 후 발생할 수 있는 심정맥 또는 근위 정맥 혈전증과 같은 혈전증이 있다.

화학식 I의 화합물, 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및 이의 전구체는 치료 또는 예방을 위한 약제로서 동물, 바람직하게는 포유류, 특히 사람에게 투여할 수 있다. 이들은 그 자체로 투여하거나, 서로 함께 혼합하여 또는 경장 투여 또는 비경장 투여가 가능한 약제학적 제제의 형태로 투여할 수 있다.

당해 의약품은 경구로, 예를 들면 환제, 정제, 라커 정제, 제피 정제, 과립, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 시럽, 유화액, 현탁액 또는 에어로졸 혼합물 형태로 투여할 수 있다. 그러나, 직장으로, 예를 들면, 좌약 형태로 또는 비경구적으로, 예를 들면, 정맥내 투여, 근육내 투여 또는 피하내 투여로, 주사액 또는 주입 용액, 미세캡슐, 임플란트 또는 봉(rod) 형태로 또는 경정맥으로 또는 국소적으로, 예를 들면, 연고, 용액 또는 팅크제 형태로 또는 에어로졸 또는 코 스프레이 형태의 다른 방식으로 수행할 수도 있다.

본 발명에 따른 약제학적 제제는 특히 공지된 방식으로 제조하고, 당해 분야의 숙련된 당업자에게 친숙하며, 화학식 I의 화합물(들) 및/또는 생리학적으로 허용되는 이(들)의 염 및/또는 이(들)의 전구체 이외에 약제학적으로 허용되는 불활성 무기 및/또는 유기 담체가 사용된다. 환제, 정제, 제피 정제 및 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위해, 예를 들면 락토스, 콘스타치 또는 이의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염 등을 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐 및 좌약의 담체로는, 예를 들면 지방, 왁스, 반고체 및 액상 폴리올, 천연 오일 또는 경화 오일 등이 있다. 용액, 예를 들면 주사 용액 또는 유화액 또는 시럽의 제조에 적합한 담체로는, 예를 들면 물, 살린, 알콜, 글리세롤, 폴리올, 수크로스, 전화당, 글루코스, 식물성 오일 등이 있다. 미세캡슐, 임플란트 또는 봉에 적합한 담체로는, 예를 들면 글리콜산과 락트산과의 공중합체가 있다. 약제학적 제제는 일반적으로 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 전구체를 약 0.5 내지 90중량%로 함유한다. 약제학적 제제 중의 화학식 I의 활성 성분 및/또는 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 전구체의 양은 일반적으로 0.5 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 500mg이다.

당해 약제학적 제제는 화학식 I의 활성 성분 및/또는 이의 생리적으로 허용되는 염 및/또는 전구체 및 담체 물질 이외에 첨가제, 예를 들면 충전제, 붕괴제, 결합제, 윤활제, 습윤제, 안정화제, 유화제, 방부제, 감미료, 착색제, 조미료, 방향제, 증점제, 희석제, 완충 물질, 용매, 가용화제, 데포(depot) 효과를 달성하기 위한 제제, 삼투압을 변경하기 위한 염, 피복제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 또한, 당해 제제는 화학식 I의 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 전구체를 2개 이상 함유할 수도 있다. 당해 약제학적 제제가 화학식 I의 화합물을 2개 이상 함유하는 경우, 개개의 화합물은 약제학적 제제의 구체적인 총체적인 약리학적 프로필을 목적으로 선택할 수 있다. 예를 들면, 짧은 기간 동안 작용하는 매우 효능있는 화합물은 효능이 낮은 장시간 작용하는 화합물과 배합할 수 있다. 화학식 I의 화합물 속의 치환체를 선택하는 데 유용적이면, 당해 화합물의 생물학적 및 물리화학적 특성의 대부분을 조절할 수 있으므로, 목적하는 화합물을 선택할 수 있게 된다. 더욱이, 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 전구체 이외에, 약제학적 제제는 또한 기타 치료학적 또는 예방학적 활성 성분을 하나 이상 포함할 수도 있다.

화학식 I의 화합물을 사용하는 경우, 투여량은 광범위하게 변화시킬 수 있으며, 의사들에게 통상적으로 공지되어 있듯이, 각각의 환자에서 환자의 상태에 적합하도록 한다. 투여량은, 예를 들면 사용되는 특정 화합물, 치료되는 질병의 성질 및 중증도, 투여 방법 및 계획, 급성 또는 만성 질환의 치료 여부 또는 예방의 수행 여부에 따라 좌우된다. 적합한 투여량은 의학 분야에 익히 공지되어 있는 임상적 접근법을 사용하여 구축할 수 있다. 일반적으로, 체중이 약 75kg인 성인에게서 목적하는 결과를 달성하기 위한 일일 투여량은, 0.01 내지 100mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 50mg/kg, 특히 0.1 내지 10mg/kg 이다(각각의 경우에, 체중 1kg당 mg). 1일 투여량은, 특히 상대적으로 대량 투여하는 경우, 수 회, 예를 들면, 2회, 3회 또는 4회로 분할하여 투여할 수 있다. 이는 일반적으로 개인의 성향에 따라, 기재된 1일 투여량보다 많거나 적을 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 환자 이외에 항응고제로서 사용할 수도 있다. 예를 들면, 본 발명의 유효량의 화합물은 혈액 샘플의 응고를 방지하기 위해 새로이 추출한 혈액 샘플과 접촉할 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물 및 이의 염은, 예를 들면, 시험관내 진단에서 진단 목적으로 사용하며, 생화학적 조사에서 보조제로서 사용할 수 있다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물은 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 존재를 확인하거나, 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa를 실질적으로 정제된 형태로 분리시키기 위해 검정에 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 방사성 동위원소로 라벨링될 수 있으며, 이 후 라벨링된 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa에 결합된 화합물은 특정 라벨을 검출하기에 유용한 일반적인 방법을 사용하여 검출한다. 따라서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염은, 생체내, 시험관내 또는 생체외에서 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa 활성의 위치 또는 양을 검출하기 위해 탐침으로서 사용할 수 있다.

더욱이, 화학식 I의 화합물은, 예를 들면 치환체의 도입 또는 관능기의 개질에 의해 화학식 I의 화합물로부터 수득할 수 있는, 기타 화합물, 특히 기타 약제학적 활성 성분을 제조하기 위한 합성 중간체로서 사용할 수 있다.

본 발명에 유용한 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 절차는 하기에 기재되어 있는 실시예에 기재되어 있다. 본 발명의 각종 양태 및 실행 방법 둘 다가 적절하게 기술되어 있다. 다음의 실시예들은 단지 본 발명을 설명하려는 것이지, 이의 범위를 내용으로 한정하려는 것이 아니다. 당해 분야의 숙련된 당업자는 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 실시예에 기술된 조건 및 방법의 공지된 변형물이 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

본 발명의 각종 양태의 활약에 실질적으로 영향을 미치지 않는 변화가, 본원에 기재되어 있는 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 따라서, 이하의 실시예는 본 발명을 설명하려는 것이지만 한정하려는 것이 아니다.

실시예

화합물 합성의 최종 단계에서, 트리플루오로아세트산 또는 아세트산과 같은 산을 사용하는 경우, 예를 들면 트리플루오로아세트산을 사용하여 tBu 그룹을 제거하는 경우 또는 화합물을 몇몇의 경우에 후처리 방법, 예를 들면, 동결건조 공정의 세부사항에 따라 당해 산에 포함된 용리액을 사용하여 크로마토그래피로 정제하는 경우, 당해 화합물은 사용된 산의 염 형태, 예를 들면 아세트산염 또는 트리플루오로아세트산염 또는 염산염의 형태로 부분적으로 또는 완전하게 수득하였다.

사용된 약어:

3급-부틸: tBu

2,2'-비스(디페닐포스피노-1,1'-비나프틸: Binap

비스-(옥소-3-옥사졸리디닐)-포스포릴 클로라이드: BOP-Cl

디벤질리덴아세톤: dba

디클로로메탄: DCM

디사이클로헥실카보미드: DCC

디에틸포스포릴 시아나이드: DEPC

디이소프로필에틸 아민: DIPEA

4-디메티아미노피리딘: DMAP

N,N-디메틸포름아미드: DMF

디메틸설폭사이드: DMSO

1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센: DPPF

O-(7-아자벤조트리아졸-1,1'-일)-N,N,N',N'-

테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트: HATU

N-브로모석신이미드: NBS

N-클로로석신이미드: NCS

N-요오도석신이미드: NIS

N-에틸모르폴린: NEM

메탄올: MeOH

실온 20℃ 내지 25℃: RT

포화된: sat.

테트라하이드로푸란: THF

트리플루오로아세트산: TFA

O-((에톡시카보닐)시아노메틸렌아미노)-

N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트: TOTU

실시예 1:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

(i) (1-이소프로필피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르

메탄올 15ml 속의 피페리딘-4-일카바산 3급-부틸 에스테르 5.0g의 용액에, 아세톤 7.34ml, Na(CN)BH₃ 3.14g 및 아세트산 0.3ml를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 당해 용매를 감압하에 제거하고, 당해 잔사를 물 30ml와 에틸아세테이트 30ml에 분배하였다. 유기 층을 포화된 Na₂CO₃ 용액 및 물로 세척하고, 이어서 Na₂SO₄로 건조시켰다. 당해 용매를 감압하에 제거하여, 생성물을 흰색의 고체로서 제공하였다. 수율: 4.8g, MS(ES⁺): m/e = 243.

(ii) 1-이소프로필피페리딘-4-일아민

메탄올 15ml 속의 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 4.8g에, 메탄올계 염산(8M) 20ml를 첨가하고, 당해 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 당해 용매를 감압하에 제거한 후, 톨루엔으로 2회 공증발시켜 잔류 휘발 물질을 제거하여, 생성물을 제공하였다. 수율: 5.42g, MS(ES⁺): m/e = 143.

(iii) 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

DMF 3ml 및 NEt 1ml 속의 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 300mg 용액에, 1-이소프로필피페리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 3,398mg 및 BOP-Cl 470mg을 첨가하고, 당해 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 최종적으로 포화된 NaHCO₃ 용액 3ml를 첨가하고, 당해 혼합물을 에틸 아세테이트로 용출시켜 캄 이루트(chem elut)[®] 카트리지를 통해 여과시켰다. 당해 용매를 감압하에 제거한 후, 조악한 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 반응 단계로 이동시켰다. 수율: 604mg.

(iv) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

DMF 2ml 속의 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 200mg의 용액에, Cs₂CO₃ 227mg 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸[문헌: Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl.(2001), 460pp. 국제 공개공보 제0107436A2호에 기재되어 있는 절차를 사용하여 제조] 194mg을 실온에서 첨가하고, 당해 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 물 5ml를 첨가한 후, 당해 혼합물을 에틸 아세테이트로 용출시켜 캄 이루트[®] 카트리지를 통해 여과시켰다. 당해 용매를 감압하에 제거한 후, 당해 잔사를 제조용 HPLC(C18 역상 칼럼, TFA 0.1% 농도 구배로 H₂O/MeCN으로 용출)로 정제하였다. 생성물을 포함하는 분율을 증발시키고 동결 건조시켜, 흰색의 고체를 생성시켰다. 생성물을 이의 트리플루오로아세테이트염으로서 수득하였다. 수율: 29mg, MS(ES⁺): m/e = 484, 클로로 패턴.

실시예 2:

1-[(4-클로로페닐카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

(i) 2-브로모-N-(4-클로로페닐)-아세트아미드

톨루엔 30ml 속의 4-클로로페닐아민 5g 및 피리딘 1.5ml의 용액에, 톨루엔 10ml 속에 용해된 브로모아세틸 브로마이드 8g을 빙냉하에 적가하였다. 2시간 후, 침전물을 여과하여 분리하고, 톨루엔으로부터 재결정하여, 흰색의 고체를 생성시켰다. 수율: 10g.

(ii) 1-[(4-클로로페닐카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

DMF 2ml 속의 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 200mg의 용액에, Cs_2CO_3 227mg 및 2-브로모-N-(4-클로로페닐)-아세트아미드 173mg을 실온에서 첨가하고, 당해 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 물 5ml를 첨가한 후, 당해 혼합물을 에틸 아세테이트로 용출시켜 켐 이루트® 카트리지를 통해 여과시켰다. 당해 용매를 감압하에 제거한 후, 당해 잔사를 제조용 HPLC(C18 역상 칼럼, TFA 0.1% 농도 구배로 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 으로 용출)로 정제하였다. 생성물을 포함하는 분율을 증발시키고, 동결 건조시켜, 흰색의 고체를 생성시켰다. 생성물을 이의 트리플루오로아세테이트염으로서 수득하였다. 수율: 63mg, MS(ES^+): m/e = 454, 클로로 패턴.

실시예 3:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

(i) 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드

톨루엔 30ml 속의 5-클로로피리딘-2-일아민 5g 및 피리딘 1.5ml의 용액에, 톨루엔 10ml 속에 용해된 브로모아세틸 브로마이드 8g을 빙냉하에 적가하였다. 2시간 후, 침전물을 여과하여 분리하고, 톨루엔으로부터 재결정하여, 흰색의 고체를 생성시켰다. 수율: 12g.

(ii) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

DMF 2ml 속의 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 200mg의 용액에, Cs_2CO_3 227mg 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 174mg을 실온에서 첨가하고, 당해 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 물 5ml를 첨가한 후, 당해 혼합물을 에틸 아세테이트로 용출시켜 켐 이루트® 카트리지를 통해 여과시켰다. 당해 용매를 감압하에 제거한 후, 당해 잔사를 제조용 HPLC(C18 역상 칼럼, TFA 0.1% 농도 구배로 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 으로 용출)로 정제하였다. 생성물을 포함하는 분율을 증발시키고, 동결 건조시켜, 흰색의 고체를 생성시켰다. 생성물을 이의 트리플루오로아세테이트염으로서 수득하였다. 수율: 34mg, MS(ES^+): m/e = 455, 클로로 패턴.

실시예 4:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-아미드

(i) (1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르

에탄올 10ml 속의 [1-(2-클로로피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일]-카바산 3급-부틸 에스테르 395mg 및 아세트산 0.3ml의 용액에, Pd/C(10%) 20mg을 첨가하고, 당해 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 정화시켰다. 이어서, 당해 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 10ml를 첨가한 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 당해 용매를 감압하에 증발시키고, 당해 잔사를 톨루엔으로 2회 공증류시켜, 생성물을 흰색의 고체로서 수득하였다. 수율: 468mg.

(ii) 1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일아민

DCM 2ml 속의 (1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-카복산 3급-부틸 에스테르 468mg의 용액에, TFA 2ml를 첨가하고, 당해 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 톨루엔 10ml를 첨가하고, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 당해 잔사를 톨루엔으로 2회 공증류시켜, 황색의 오일로서 생성시켰다. 생성물을 이의 트리플루오로아세테이트염으로서 수득하였다. 수율: 703mg.

(iii) 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-아미드

DMF 1ml 및 NEt_3 0.2ml 속의 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 80mg의 용액에, 1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일아민 트리플루오로아세테이트 200mg 및 BOP-Cl 125mg을 첨가하고, 당해 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 최종적으로 포화된 NaHCO_3 용액 3ml를 첨가하고, 당해 혼합물을 에틸 아세테이트로 용출시켜 캄 이루트® 카트리지를 통해 여과시켰다. 당해 용매를 감압하에 제거한 후, 조악한 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 반응 단계로 이동시켰다. 수율: 160mg.

(iv) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-아미드

DMF 2ml 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-아미드 160mg의 용액에, Cs_2CO_3 161mg 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 138mg을 실온에서 첨가하고, 당해 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 물 5ml를 첨가한 후, 당해 혼합물을 에틸 아세테이트로 용출시켜 캄 이루트® 카트리지를 통해 여과시켰다. 당해 용매를 감압하에 제거한 후, 당해 잔사를 제조용 HPLC(C18 역상 칼럼, TFA 0.1% 농도 구배로 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 으로 용출)로 정제하였다. 생성물을 포함하는 분율을 증발시키고, 동결 건조시켜, 흰색의 고체를 생성시켰다. 생성물을 이의 트리플루오로아세테이트염으로서 수득하였다. 수율: 114mg, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 520$, 클로로 패턴.

실시예 5:

a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

(i) 메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-1,5-카복실레이트

메틸-3,4-디아미노벤조에이트 2.00g(12.0mmol)을 농축 아세트산 50ml 속에 용해시켰다. 이어서, 메틸-2,2,2-트리클로로아세트이미데이트 2.09ml(1.4당량)를 천천히 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 톨루엔 100ml로 희석하고, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 당해 잔사를 디클로로메탄 속에 채우고, 포화된 NaHCO_3 용액으로 1회, 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 당해 용매를 감압하에 제거하여, 순수한 메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-1,5-카복실레이트를 연갈색의 무정형 고체로서 제공하였다. 수율: 3.64g, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 293$, 클로로 패턴.

(ii) 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-1,5-카복실레이트 500mg(1.7mmol)을 THF 15ml 및 H_2O 7.5ml 속의 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 548mg(1.8당량)과 NaHCO_3 1.43g(10당량)과의 혼합물에 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화된 NaHCO_3 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 제조용 HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 농도 구배 + 0.05% 포름산)에 의해, 순수한 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르를 흰색의 고체로서 제공하였다. 수율: 300mg, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 345$.

(iii) a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 115mg(0.33mmol)을 DMF 10ml 속에 용해시켰다. K_2CO_3 69.2mg(1.5당량) 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 111.6mg(1.2당량)을 후속적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 2회, 염수로 1회 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압하에 건조시켰다. 제조용 RP-HPLC (CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)에 의해, 표제에 기재되어 있는 두 개의 이성질체를 6:4 혼합물로서 제공하였다. 당해 이성질체는 키랄 고정 상 및 헵탄, 에탄올, 메탄올과 디에틸 아민과의 혼합물을 용매로서 사용하여 NP-HPLC로 분리할 수 있었다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 52mg; MS(ES^+): m/e = 542, 클로로 패턴.

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 34mg; MS(ES^+): m/e = 542, 클로로 패턴.

실시예 6:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

MeOH 4ml 속의 43.6mg(0.080mmol) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 현탁액에 1M LiOH 0.4ml 수용액을 첨가하고, 수득된 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 1M HCl 용액(pH = 2 내지 3)을 첨가하여 산성화시키고, 감압하에 건조시켰다. 제조용 RP-HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 최종 정제하여, 순수한 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산을 제공하였다. 상응하는 디하이드로클로라이드는, 생성물을 0.1M HCl 용액으로 처리하고 동결 건조하여 수득하였다. 수율: 43mg, MS(ES^+): m/e = 528, 클로로 패턴.

실시예 7:

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 20mg(0.037mmol)으로부터 실시예 6에 기재되어 있는 방법에 의해 제조하였다. 수율: 18mg, MS(ES^+): m/e = 528, 클로로 패턴.

실시예 8:

a) 1-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

b) 3-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

DMF 5ml 속의 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 80.0mg (0.23mmol)의 용액에, 수소화나트륨(미네랄 오일 속의 60% 현탁액) 9.3mg을 첨가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 5-브로모메틸-2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸[문헌: Ewing, William R. et al.; PCT Int. Appl.(2001), 460pp. 국제 공개공보 제0107436A2호에 기재되어 있는 방법에 의해 제조] 68.4mg(0.23mmol)을 후속적으로 첨가하였다. 1시간 후, 5-브로모메틸-2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸 17.1mg(0.25당량)을 추가로 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. MeOH 및 물을 조심스럽게 첨가하여 당해 반응을 유지시켰다. 당해 용매를 감압하에 제거하고, 당해 잔사를 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하였다. 이어서, 2개의 이성질체를 헵탄, 에탄올, 메탄올과 디에틸 아민과의 혼합물을 용매로서 키랄 고정 상의 NP-HPLC를 사용하여 분리하였다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

1-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 40mg; MS(ES⁺): m/e = 558, 클로로 패턴.

3-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 26mg; MS(ES⁺): m/e = 558, 클로로 패턴.

실시예 9:

1-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

1-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 1-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 40mg(0.072mmol)으로부터 시작하여 실시예 6에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 23mg, MS(ES⁺): m/e = 544, 클로로 패턴.

실시예 10:

3-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산

3-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 3-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다

졸-5-카복실산 메틸 에스테르 26mg(0.047mmol)으로부터 시작하여 실시예 6에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 19mg, MS(ES⁺): m/e = 544, 클로로 패턴.

실시예 11:

a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

(i) 메틸-2,3-디아미노벤조에이트

메틸-2-아미노-3-니트로벤조에이트 3.0g(15.3mmol)을 순수한 MeOH 200ml 속에 용해시켰다. 당해 용액을 비워 내고, 아르곤으로 수 회 린징하였다. 차콜(10%) 상의 팔라듐 300mg을 첨가하고, 다시 당해 혼합물을 비워 내고, 아르곤으로 수

회 린징하였다. 최종적으로 아르곤을 수소(수소로 충전된 발룬)로 교환하고, 당해 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시키고, 필터 잔사를 메탄올 150ml로 세척하였다. 여과액을 감압하에 건조시켜, 순수한 메틸-2,3-디아미노벤조에이트를 갈색의 오일로서 제공하였다. 수율: 2.53g, MS(ES^+): $m/e = 167$.

(ii) 메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실레이트

메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실레이트는, 메틸-2,3-디아미노벤조에이트 2.53g(15.1mmol)로부터 시작하여 실시예 5(i)에 기재되어 있는, 메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-1,5-카복실레이트와 유사하게 제조하였다. 수율: 4.15g, MS(ES^+): $m/e = 293$, 클로로 패턴.

(iii) 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르는, 실시예 5(ii)에 기재되어 있는 메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실레이트 1.82g(6.2mmol)으로부터 제조하였다. 수율: 1.10g, MS(ES^+): $m/e = 345$.

(iv) a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

2개의 이성질체는, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 150.0mg (0.44mmol) 및 145.6mg(1.2당량) 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸로부터 시작하여, 예를 들면, 실시예 5(iii)에 기재되어 있는 것과 유사한 절차로 수득하였다. 이러한 경우, 2개의 이성질체의 비율은 3:1이었다. 실시예에 기재되어 있는 5(iii) 이성질체는, 키랄 고정 상 및 헵탄, 에탄올, 메탄올과 디에틸 아민과의 혼합물을 용매로서 사용하여 NP-HPLC로 분리하였다. 다시, 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 105mg; MS(ES^+): $m/e = 542$, 클로로 패턴.

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 45mg; MS(ES^+): $m/e = 542$, 클로로 패턴.

실시예 12:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산은, 실시예 6에 기재되어 있는 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 60mg(0.111mmol)로부터 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 34mg, MS(ES^+): $m/e = 528$, 클로로 패턴.

실시예 13:

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산은, 실시예 6에 기재되어 있는 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 20mg(0.037mmol)으로부터 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 16mg, MS(ES⁺): m/e = 528, 클로로 패턴.

실시예 14:

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

(i) 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

메틸디클로로메톡시아세테이트 1.76g(9.16mmol)을 메탄올 40ml 속의 2,3-디아미노-피리딘 1.00g(9.16mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 트리에틸 아민 1.85g(18.32mmol)을 적가하였다. 첨가 반응을 완결시킨 후, 당해 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되지 않으면, 메틸디클로로메톡시아세테이트 1.76g 및 트리에틸 아민 1.85g을 추가로 첨가한다. 다시 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 감압하에 건조시키고, 당해 잔사를 디에틸 에테르 및 포화된 NaHCO₃ 용액으로 순차적으로 녹이고, 이어서 물로 세척하고, 순수한 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 생성시켰다. 수율: 210mg, MS(ES⁺): m/e = 178.

(ii) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 100mg(0.56mmol)을 DMF 3ml 속에 용해시켰다. 수소화나트륨(미네랄 오일 속의 60%) 22.6mg(0.56mmol)을 첨가하고, 당해 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 157.2mg(0.56mmol)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 몇 방울을 첨가한 후, 감압하에 건조시켰다. HPLC-MS-분석에 의해 또 다른 이성질체(이성질체의 비율: 7:1)가 존재하는 것으로 나타났다. 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 최종 정제하여, 순수한 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 무정형 고체로서 제공하였다. 수율: 203mg, MS(ES⁺): m/e = 375, 클로로 패턴.

(iii) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카복실산

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 175.0mg(0.46mmol)을 THF 6ml 및 H₂O 2ml 속의 LiOH 19.6mg(0.82mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 반응후 HCl 용액을 첨가하여 산성화시켰다(pH = 2). 침전물을 여과 제거하고, 물로 세척하여, 순수한 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-2-카복실산을 갈색의 결정 고체로서 제공하였다. 수율: 150mg, MS(ES⁺): m/e = 361, 클로로 패턴.

(iv) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-2-카복실산 150.0mg(0.41mmol)을 DMF 4ml 속에 용해시켰다. DIPEA 142ml 및 HATU 151.8mg(0.41mmol)을 순차적으로 첨가하고, 당해 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 1-이소프로필피페리딘-4-일아민-하이드로클로라이드 74.3mg(0.41mmol) 및 추가로 DIPEA 711μl를 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 농도 감압하에 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 최종 정제하여, 순수한 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드를 연갈색의 무정형 고체로서 제공하였다. 표제 화합물은 이의 하이드로포미에이트로서 수득하였다. 수율: 17mg, MS(ES⁺): m/e = 485, 클로로 패턴.

실시예 15:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

2-(이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 100.8mg(0.29mmol)을 DMF 6ml 속에 용해시켰다. K_2CO_3 60.6mg(0.44mmol) 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 87.5mg (0.35mmol)을 후속적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 60ml로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 제조용 HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르를 흰색의 무정형 고체로서 제공하였다. 생성물을 이의 하이드로포미에이트로서 수득하였다. 수율: 106mg, MS(ES^+): m/e = 513, 클로로 패턴.

실시에 16:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 30mg(0.058mmol)을 디클로로메탄 3ml 속에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 속의 1M BBr_3 용액(4당량) 234ml를 조심스럽게 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각하에 물 3ml를 적가하고, 1M NaOH 용액 0.7ml를 첨가하였다. 당해 혼합물을 감압하에 건조시켰다. 제조용 HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 순수한 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산을 제공하였다. 상응하는 디하이드로클로라이드는, 생성물을 0.1M HCl 용액로 처리하고 동결 건조하여 수득하였다. 수율: 26mg, MS(ES^+): m/e = 499, 클로로 패턴.

실시에 17:

a) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

b) 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

2-(이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 102.3mg(0.297mmol)을 DMF 6ml 속에 용해시켰다. K_2CO_3 61.6mg(0.446mmol) 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 88.9mg (0.356mmol)을 후속적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 60ml로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 제조용 HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제에 기재되어 있는 2개의 이성질체를 1.3:1 비율로 제공하였다. 2개의 이성질체는 키랄 고정 상 및 헵탄, 에탄올과 메탄올과의 혼합물을 용매로서 사용하여 NP-HPLC로 분리할 수 있었다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다. 2개의 이성질체는 0.1M HCl 용액로 처리하고 동결 건조하여, 이의 디하이드로클로라이드로 변환시켰다.

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 50mg, MS(ES^+): m/e = 513, 클로로 패턴.

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 51mg, MS(ES^+): m/e = 513, 클로로 패턴.

실시에 18:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 27.8mg(0.047mmol)으로부터 시작하여 실시예 16에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 15mg, MS(ES^+): m/e = 499, 클로로 패턴.

실시예 19:

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 28mg(0.048mmol)으로부터 시작하여 실시예 16에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 22mg, MS(ES^+): m/e = 499, 클로로 패턴.

실시예 20:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 50mg(0.08mmol)을 DMF 3ml 속에 용해시켰다. KI 27.6mg(0.16mmol), K_2CO_3 46mg(0.33mmol) 및 1-클로로에틸-에틸카보네이트 45ml(0.32mmol)을 후속적으로 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 수득된 잔사를 제조용 HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 순수한 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르를 흰색의 무정형 고체로서 제공하였다. 상응하는 디하이드로클로라이드는 0.1M HCl 용액으로 처리하고 동결 건조하여 수득하였다. 수율: 46mg, MS(ES^+): m/e = 644, 클로로 패턴.

실시예 21:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 50mg(0.08mmol) 및 사이클로헥실-1,1-클로로에틸 카보네이트 61ml(0.32mmol)으로부터 시작하여, 예를 들면, 실시예 20에 기재되어 있는 절차를 사용하여 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 47mg, MS(ES^+): m/e = 698, 클로로 패턴.

실시예 22:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 30mg(0.057mmol)을 DMF 3ml 속에 용해시켰다. DIPEA 29ml(0.171mmol) 및 HATU 21.6mg(0.057mmol)을 후속적으로 첨가하였다. 30분 후, 2-아미노-에탄올 3.5ml(0.057mmol) 및 DIPEA 10ml를 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 당해 잔사를 제조용 HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하였다. 표제 화합물은 흰색의 이의 하이드로포미에이트로서 무정형 고체의 형태로 수득하였다.

수율: 29mg, MS(ES^+): m/e = 571, 클로로 패턴.

실시예 23:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-하이드록시아세티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-하이드록시아세티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 50mg(0.08mmol) 및 3-하이드록시아세티딘 6.7mg(0.09mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 하이드로포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 51mg, MS(ES⁺): m/e = 583, 클로로 패턴.

실시예 24:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 40mg(0.067mmol) 및 N-메틸-2-아미노에탄올 5.6mg(0.075mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 하이드로포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 35mg, MS(ES⁺): m/e = 585, 클로로 패턴.

실시예 25:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.08mmol) 및 N-메틸-2-아미노에탄올 6.8mg(0.09mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 하이드로포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 43mg, MS(ES⁺): m/e = 585, 클로로 패턴.

실시예 26:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(3-하이드록시아세티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(3-하이드록시아세티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.08mmol) 및 3-하이드록시아세티딘 6.7mg(0.09mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 하이드로포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 37mg, MS(ES⁺): m/e = 583, 클로로 패턴.

실시예 27:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필

피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.08mmol) 및 1-클로로에틸-에틸카보네이트 45ml (0.32mmol)로부터 시작하여, 예를 들면, 실시예 20에 기재되어 있는 절차를 사용하여 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 57mg, MS(ES⁺): m/e = 644, 클로로 패턴.

실시예 28:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.08mmol) 및 사이클로헥실-1,1-클로로에틸 카보네이트 61ml(0.32mmol)로부터 시작하여, 예를 들면, 실시예 20에 기재되어 있는 절차를 사용하여 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 59mg, MS(ES⁺): m/e = 698, 클로로 패턴.

실시예 29:

a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(2-하이드록시에탄설포닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

b) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-6-(2-하이드록시에탄설포닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

(i) 2-(2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-1,5-설포닐)-에탄올

3,4-디아미노벤젠-설포닐에탄-2-올 500mg(2.31mmol)을 농축 아세트산 10ml 속에 용해시켰다. 메틸-2,2,2-트리클로로아세트이미데이트 10.4ml(1.4당량)을 천천히 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 톨루엔 100ml로 희석하고, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 톨루엔으로 린징하고, 여과시키고, 진공하에 건조시켜, 모든 추가의 반응을 위해 충분히 순수한 갈색의 결정 고체를 제공하였다. 수율: 680mg, MS(ES⁺): m/e = 345, 클로로 패턴.

(ii) 5-(2-하이드록시에탄설포닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

2-(2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-1,5-설포닐)-에탄올 360mg(1.05mmol)을 THF 6ml 및 H₂O 3ml 속의 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 225.4mg(1.05당량)과 NaHCO₃ 880mg(10당량)과의 혼합물에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화된 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 생성물은 추가의 반응을 위해 충분히 순수하다. 수율: 207mg, MS(ES⁺): m/e = 395.

(iii) a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(2-하이드록시에탄설포닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

b) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-6-(2-하이드록시에탄설포닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

5-(2-하이드록시에탄설포닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 126.2mg (0.32mmol)을 DMF 10ml 속에 용해시켰다. K₂CO₃ 48.6mg(1.1당량) 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 89.0mg(1.0당량)을 후속적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 55°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고, 포화된 NaHCO₃ 용액으로 2회, 염수로 1회 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 건조시켰다.

제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)에 의해, 표제에 기재되어 있는 2개의 이성질체의 6:4 혼합물을 제공하였다. 당해 이성질체는 키랄 고정 상 및 헵탄, 에탄올, 메탄올과 디에틸 아민과의 혼합물을 용매로서 사용하여 NP-HPLC로 분리할 수 있었다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조-이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드의 수율: 79mg, MS(ES⁺): m/e = 591, 클로로 패턴.

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-6-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조-이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드의 수율: 59mg, MS(ES⁺): m/e = 591, 클로로 패턴.

실시예 30:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 40mg(0.08mmol) 및 2-아미노에탄올 5.4mg(0.088mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 하이드로포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 34mg, MS(ES⁺): m/e = 542, 클로로 패턴.

실시예 31:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 N-메틸-2-아미노-에탄올 8.3mg(0.11mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 하이드로포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 30mg, MS(ES⁺): m/e = 556, 클로로 패턴.

실시예 32:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(3-하이드록시아세티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(3-하이드록시아세티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 3-하이드록시아세티딘 8.1mg(0.11mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 하이드로포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 28mg, MS(ES⁺): m/e = 554, 클로로 패턴.

실시예 33:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카

바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 1-클로로에틸-에틸카보네이트 61.2mg(0.401mmol)으로부터 시작하여 실시예 20에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 하이드로포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 38mg, MS(ES⁺): m/e = 615, 클로로 패턴.

실시예 34:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 사이클로헥실-1,1-클로로에틸 카보네이트 82.8mg(0.401mmol)으로부터 시작하여 실시예 20에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 하이드로포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 46mg, MS(ES⁺): m/e = 669, 클로로 패턴.

실시예 35:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드

(i) 4-(4-니트로페닐)-모르폴린

DMSO 30ml 속의 모르폴린 24.5g과 1-플루오로-4-니트로벤젠 13.3g과의 혼합물을 100℃로 4시간 동안 가열하였다. 당해 용액을 물 300ml 속에 부어 넣고, 수득된 침전물을 여과하여 수집하여, 밝은 황색의 결정 생성물을 형성시키고, 이를 감압하에 건조시켰다. 수율: 19.7g.

(ii) 4-(4-니트로페닐)-모르폴린-3-온

DCM 200ml 속의 4-(4-니트로페닐)-모르폴린 10g의 용액에, 벤질-트리에틸-암모늄 클로라이드 32g 및 과망간산칼륨 (325메쉬) 22.7g을 실온에서 조심스럽게 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 환류로 10시간 동안 가열하였다. 이어서, 물 450ml 속의 Na₂SO₃ 95g의 용액을 빙냉 및 격렬한 교반하에 첨가하였다. 당해 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여과액을 감압하에 건조시켰다. 황색의 고체를 물 250ml로 교반하고, 침전된 생성물을 여과하여 수집하였다. 당해 조악한 생성물을 DCM/MeOH 100% → 50%의 농도 구배로 용출시켜 실리카겔 상위 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 포함하는 분율을 합하고, 당해 용매를 감압하에 증발시켰다. 수율: 2.6g.

(iii) 4-(4-아미노페닐)-모르폴린-3-온

에틸 아세테이트 350ml 및 에탄올 17ml 속의 4-(4-니트로페닐)-모르폴린-3-온 2.6g의 용액에, SnCl₂ 이수화물 13.2g을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류로 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각한 후 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과하여 수집하고, 이는 다음 반응 단계를 위해 충분히 순수하다. 수율: 2.07g.

(iv) 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드

DCM 2ml 속의 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 100mg 및 4-(4-아미노페닐)-모르폴린-3-온 118mg의 용액에, BOP-Cl 157mg 및 NEt₃ 0.3ml을 첨가하고, 당해 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 20ml로 희석한 후, 침전된 생성물을 여과하여 수집하였다. 조악한 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 반응 단계로 이동시켰다. 수율: 122mg.

(v) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드

DMF 2ml 속의 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드 50mg의 용액에, Cs₂CO₃ 49mg 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 37mg을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교

반하였다. 이어서, Cs_2CO_3 20mg 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 30mg을 실온에서 추가로 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 20ml로 희석하고, 침전된 생성물을 여과하여 수집하였다. 생성물을 희석된 HCl 3ml 속에 채우고, 동결 건조시켜, 흰색의 고체를 생성시켰다. 생성물을 이의 하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 128mg, MS(ES^+): m/e = 505, 클로로 패턴.

실시예 36:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

(i) 2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

THF 2ml 속의 메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실레이트 69.4mg(0.236mmol)의 용액을 4-(4-아미노페닐)-모르폴린-3-온 50mg(0.26mmol), NaHCO_3 220mg(2.62mmol), THF 8ml 및 H_2O 3ml를 포함하는 혼합물에 천천히 첨가하였다. 당해 혼합물을 격렬히 실온에서 3시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2 50ml로 희석하고, 포화된 NaHCO_3 용액 30ml로 세척하였다. 수성 용액을 CH_2Cl_2 50ml로 추출하고, 합한 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에 건조시켜, 갈색의 고체를 제공하고, 이는 하기의 반응을 위해 충분히 순수하다. 수율: 72mg, MS(ES^+): m/e = 395.

(ii) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 72.0mg(0.183mmol)을 DMF 7ml 속에 용해시켰다. K_2CO_3 37.8mg(0.274mmol) 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 54.6mg(0.219mmol)을 순차적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 톨루엔 200ml로 희석하고, 포화된 NaHCO_3 용액 50ml로 세척하였다. 생성물은 톨루엔 속에 완전히 용해되지 않으므로, 에틸 아세테이트를 첨가해야 하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에 건조시켰다. 잔사를 제조용 HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르를 연갈색의 무정형 고체로서 수득하였다. 수율: 46mg, MS(ES^+): m/e = 563, 클로로 패턴.

실시예 37:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드

(i) 1-(4-니트로페닐)-1H-피리딘-4-온

DMF 30ml 속의 피리딘-4-올 10.1g, 1-플루오로-4-니트로벤젠 10g과 Cs_2CO_3 46.1g과의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 용액을 물 300ml 속에 부어 넣고, 수득된 침전물을 여과하여 수집하여, 밝은 황색의 결정 생성물을 형성시키고, 이를 감압하에 건조시켰다. 수율: 11.2g.

(ii) 1-(4-아미노페닐)-1H-피리딘-4-온

에틸 아세테이트 510ml 및 에탄올 26ml 속의 1-(4-니트로페닐)-1H-피리딘-4-온 10g의 용액에, SnCl_2 이수화물 52.1g을 첨가하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 환류로 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각한 후, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 NaHCO_3 수용액 100ml 속에 채우고, 에틸 아세테이트 200ml를 첨가하였다. 무기 침전물을 여과 제거하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 층을 분리한 후, 여과액의 수성 층을 에틸 아세테이트($2 \times 100\text{ml}$) 및 DCM($3 \times 150\text{ml}$)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류하는 생성물은 다음 반응 단계를 위해 충분히 순수하다. 수율: 6g.

(iii) 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸

벤젠-1,2-디아민 10g 아세트산 250ml의 용액에, 2,2,2-트리클로로아세트이미드산 메틸 에스테르 22.8g을 실온에서 적가하였다. 2시간 후, 톨루엔 500ml를 첨가하고, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 톨루엔으로 추가로 2회 공증류시켰다. 감압하에 건조시킨 후, 생성물은 다음 반응 단계를 위해 충분히 순수하다. 수율: 25g.

(iv) 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드

THF 10ml 속의 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 769mg의 용액을 1-(4-아미노페닐)-1H-피리딘-4-온 304mg, NaHCO_3 1.3g, THF 40ml 및 H_2O 15ml를 포함하는 혼합물에 천천히 첨가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 3시간 동안 격렬히 교반하고, CH_2Cl_2 200ml로 희석하고, 포화된 NaHCO_3 용액 40ml로 세척하였다. 수성 용액을 CH_2Cl_2 ($3 \times 200\text{ml}$)로 추출하고, 합한 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에 건조시켜, 갈색의 고체를 제공하고, 이는 하기의 반응을 위해 충분히 순수하다. 수율: 598mg.

(v) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드

DMF 10ml 속의 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드 192mg의 용액에, K_2CO_3 120mg 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 194mg을 실온에서 첨가하고, 당해 혼합물을 70°C 에서 2시간 동안 가열하였다. 물 30ml를 첨가한 후, 당해 혼합물을 에틸 아세테이트($3 \times 100\text{ml}$)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 당해 용매를 감압하에 제거하고, 당해 잔사를 제조용 HPLC(C18 역상 칼럼, TFA 0.1% 농도 구배로 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 으로 용출)로 정제하였다. 생성물을 포함하는 분율을 증발시키고, 동결 건조시켜, 흰색의 고체를 생성시켰다. 생성물을 이의 트리플루오로아세테이트염으로서 수득하였다. 수율: 70mg, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 528$, 클로로 패턴.

실시에 38:

1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 알킬화 단계에서 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 대신에 1-브로모메틸-3-메톡시벤젠을 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37과 유사하게 제조하였다. $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 451$.

실시에 39:

1-[(5-클로로피리딘-2-일)카바모일]-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 알킬화 단계에서 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 대신에 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37과 유사하게 제조하였다. $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 499$, 클로로 패턴.

실시에 40:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (8-메틸-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-아미드

표제 화합물은, 단계(iv)에서 1-(4-아미노페닐)-1H-피리딘-4-온 대신에 8-메틸-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일아민 하이드로클로라이드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37과 유사하게 제조하였다. $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 482$, 클로로 패턴.

실시예 41:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1,1-일)-페닐]-아미드

(i) 1-(4-니트로페닐)-1H-피리미딘-2,4-디온

DMF 60ml 속의 1H-피리미딘-2,4-디온 3.5g, 1-플루오로-4-니트로벤젠 3g과 Cs_2CO_3 13.8g과의 혼합물을 80°C로 12 시간 동안 가열하였다. 당해 용액을 물 200ml 속에 부어 넣고, 수득된 침전물을 여과하여 수집하여, 밝은 황색의 결정 생성물을 형성시키고, 이를 감압하에 건조시켰다. 수율: 2.6g.

(ii) 1-(4-아미노페닐)-1H-피리미딘-2,4-디온

MeOH 120ml 속의 1-(4-니트로페닐)-1H-피리미딘-2,4-디온 1.4g의 용액에, 레이니 니켈(MeOH로 3회 세척됨) 15g을 질소 분위기하에 도입하였다. 이어서, MeOH 속의 7M NH_3 15ml 용액을 첨가하였다. 질소 분위기를 수소 분위기로 대체하고, 당해 혼합물을 정상적인 압력하에 실온에서 수소처리하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 당해 용매를 감압하에 제거하고, 당해 잔사를 추가로 정제하지 않고 다음 반응 단계로 이동시켰다. 수율: 502mg.

(iii) 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1,1-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 1-(4-아미노페닐)-1H-피리딘-4-온 대신에 1-(4-아미노페닐)-1H-피리미딘-2,4-디온을 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37 단계(iv)와 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 348.

(iv) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1,1-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드 대신에 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1,1-일)-페닐]-아미드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37 단계(iv)와 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 545, 클로로 패턴.

실시예 42:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 단계(i)에서 1H-피리미딘-2,4-디온 대신에 옥사졸리딘-2-온을 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 41과 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 520, 클로로 패턴.

실시예 43:

1-[5-(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 단계(iv)에서 1H-피리미딘-2,4-디온(단계(i)) 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 대신에 옥사졸리딘-2-온 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 41과 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 490, 클로로 패턴.

실시예 44:

1-[5-(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1,1-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 알킬화 단계에서 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 대신에 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 41과 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 516, 클로로 패턴.

실시예 45:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소피페리딘-1,1-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 단계(i)에서 1H-피리미딘-2,4-디온 대신에 피페리딘-4-온 하이드로클로라이드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 41과 유사하게 제조하였다.

MS(ES^+): m/e = 532, 클로로 패턴.

실시예 46:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-아미드

(i) [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-카밤산 3급-부틸 에스테르

EtOH 4ml 속의 (4-아미노페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르 408mg 및 에텐설포닐-에텐 254mg의 용액을 마이크로파 복사(100W, CEM 디스카버® 장치)하에 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각한 후, 당해 용매를 감압하에 제거하고, 당해 잔사를 진공하에 건조시켰다. 조악한 생성물을 다음 반응 단계로 이동시켰다. 수율: 0.64g.

(ii) 4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐아민

DCM 30ml 및 TFA 30ml 속의 [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-카밤산 3급-부틸 에스테르 640mg의 용액을 실온에서 16시간 동안 정치시켰다. 이어서, 톨루엔 100ml를 첨가한 후, 당해 용매를 감압하에 제거하고, 당해 잔사를 진공하에 건조시켰다. 생성물을 이의 트리플루오로 아세테이트로서 수득하였다. 수율: 0.44g.

(iii) 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 1-(4-아미노페닐)-1H-피리딘-4-온 대신에 14-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐아민을 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37 단계(iv)와 유사하게 제조하였다.

(iv) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드 대신에 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-아미드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37 단계(v)와 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 568, 클로로 패턴.

실시예 47:

1-[5-(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 단계(iv)에서 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 대신에 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 46과 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 500, 클로로 패턴.

실시예 48:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-2H-피라진-1,1-일)-페닐]-아미드

(i) 1-(4-니트로페닐)-1H-피라진-2-온

DMF 13ml 속의 나트륨 피라진-2-올레이트 632mg, 1-플루오로-4-니트로벤젠 720mg과 Cs_2CO_3 3.3g과의 혼합물을 6시간 동안 35°C로 가열하였다. 당해 용액을 물 300ml 속에 부어 넣고, 수득된 침전물을 여과하여 수집하여, 밝은 황색의 결정 생성물을 형성시키고, 감압하에 건조시켰다. 수율: 545mg.

(ii) 1-(4-아미노페닐)-1H-피라진-2-온

에틸 아세테이트 26ml 및 에탄올 1.3ml 속의 1-(4-니트로페닐)-1H-피라진-2-온 520mg의 용액에, SnCl_2 이수화물 2.7g을 첨가하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 환류로 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각한 후, 당해 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과하여 수집하고, 이는 다음 반응 단계를 위해 충분히 순수하다. 수율: 450mg.

(iii) 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-2H-피라진-1,1-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 1-(4-아미노페닐)-1H-피리딘-4-온 대신에 1-(4-아미노페닐)-1H-피라진-2-온을 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37 단계(iv)와 유사하게 제조하였다. 수율: 513mg.

(iv) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-2H-피라진-1,1-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드 대신에 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-2H-피라진-1,1-일)-페닐]-아미드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37 단계(v)와 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 529, 클로로 패턴.

실시예 49:

1-[5-(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-2H-피라진-1,1-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 대신에 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 48과 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 500, 클로로 패턴.

실시예 50:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소피페라진-1,1-일)-페닐]-아미드

(i) 1-(4-아미노페닐)-피페라진-2-온

MeOH 100ml 속의 1-(4-니트로페닐)-1H-피라진-2-온 670mg의 용액에, 레이니 니켈(MeOH로 3회 세척함) 8g을 질소 분위기하에 도입하였다. 이어서, MeOH 속의 7M NH_3 10ml 용액을 첨가하였다. 질소 분위기를 수소 분위기로 대체하고, 당해 혼합물을 정상적인 압력 실온에서 수소처리하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 당해 용매를 감압하에 제거하고, 당해 잔사를 추가로 정제하지 않고 다음 반응 단계로 이동시켰다. 수율: 464mg.

(ii) 4-(4-아미노페닐)-3-옥소피페라진-1,1-카복실산 3급-부틸 에스테르

아세트니트릴 15ml 속의 1-(4-아미노페닐)-피페라진-2-온 464mg 및 DMAP 30mg의 용액에, 디-3급-부틸디카보네이트 794mg을 실온에서 첨가하였다. 2시간 후, 당해 용매를 감압하에 제거하고, 당해 잔사를 에틸 아세테이트 200ml 속에 채운다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 수율: 547mg.

(iii) 4-{4-[(1H-벤조이미다졸-2-카보닐)-아미노]-페닐}-3-옥소피페라진-1,1-카복실산 3급-부틸 에스테르

표제 화합물은, 1-(4-아미노페닐)-1H-피리딘-4-온 대신에 4-(4-아미노페닐)-3-옥소피페라진-1,1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37 단계(iv)와 유사하게 제조하였다. 수율: 160mg.

(iv) 4-[4-({1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카보닐}-아미노)-페닐]-3-옥소피페라진-1,1-카복실산 3급-부틸 에스테르

표제 화합물은, 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드 대신에 4-{4-[(1H-벤조이미다졸-2-카보닐)-아미노]-페닐}-3-옥소피페라진-1,1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37 단계(v)와 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 633, 클로로 패턴.

(v) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소피페라진-1,1-일)-페닐]-아미드

DCM 30ml 및 TFA 10ml 속의 4-[4-({1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카보닐}-아미노)-페닐]-3-옥소피페라진-1,1-카복실산 3급-부틸 에스테르 150mg의 용액을 실온에서 16시간 동안 정치시켰다. 이어서, 톨루엔 100ml를 첨가한 후, 당해 용매를 감압하에 제거하고, 당해 잔사를 제조용 HPLC(C18 역상 칼럼, TFA 0.1% 농도 구배로 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 으로 용출)로 정제하였다. 생성물을 포함하는 분율을 증발시키고, 동결 건조시켜, 흰 색의 고체를 생성시켰다. 생성물을 이의 트리플루오로아세트이트염으로서 수득하였다. 수율: 84mg, MS(ES^+): m/e = 533, 클로로 패턴.

실시예 51:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소피페라진-1,1-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 대신에 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 50과 유사하게 제조하였다. MS(ES^+): m/e = 504, 클로로 패턴.

실시예 52:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드

(i) 2-(2-메톡시에톡시)-6-니트로페닐아민

DMF 50ml 속의 2-아미노-3-니트로페놀 5g, 1-브로모-2-메톡시에탄 4.5g, K_2CO_3 4.4g의 용액을 60℃로 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 물 50ml를 첨가하고, 당해 혼합물을 에틸 아세테이트($3 \times 100\text{ml}$)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류하는 생성물은 다음 반응 단계를 위해 충분히 순수하다. 수율: 5.8g.

(ii) 3-(2-메톡시에톡시)-벤젠-1,2-디아민

에틸 아세테이트 10ml 및 에탄올 3ml 속의 2-(2-메톡시에톡시)-6-니트로페닐아민 1g의 용액에, SnCl_2 이수화물 4.4g을 첨가하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 환류로 가열하였다. 이어서, 냉각시킨 후, 2M NaOH 50ml를 첨가하고, 무기 침전

물을 여과시키고, 에틸 아세테이트로 광범위하게 세척하였다. 여과액을 에틸 아세테이트($3 \times 100\text{ml}$)로 추출하고, 합한 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 당해 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류하는 생성물은 다음 반응 단계를 위해 충분히 순수하다. 수율: 640mg.

(iii) 4-(2-메톡시에톡시)-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸

표제 화합물은, 벤젠-1,2-디아민 대신에 3-(2-메톡시에톡시)-벤젠-1,2-디아민을 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37 단계(iii)와 유사하게 제조하였다.

(iv) 4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 대신에 4-(2-메톡시에톡시)-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸을 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 37 단계(iv)와 유사하게 제조하였다. $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 411$.

(v) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드

표제 화합물은, 1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드 대신에 4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드를 사용하였다는 차이점을 제외하고는 실시예 35 단계(v)와 유사하게 제조하였다. $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 579$, 클로로 패턴.

실시예 53:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 127mg(0.20mmol)을 15ml CH_2Cl_2 속에 용해시켰다. 0°C 에서 1M BBr_3 용액 1.8ml(1.8mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 불완전한 전환때문에 추가로 1M BBr_3 용액 0.9ml(0.9mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 제조용 HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하였다. 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산을 연갈색의 무정형 고체로서 수득하였다. 수율: 73mg, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 549$, 클로로 패턴.

실시예 54:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-(3-하이드록시아세티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-(3-하이드록시아세티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 3-하이드록시아세티딘 8.1mg(0.11mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 10mg, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 552$, 클로로 패턴.

실시예 55:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-(3-하이드록시아세티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-(3-하이드록시아세티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 3-하이드록시아세티딘 8.1mg(0.11mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 27mg, MS(ES⁺): m/e = 552, 클로로 패턴.

실시예 56:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 2-아미노-에탄올 6.8mg(0.11mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 4mg, MS(ES⁺): m/e = 542, 클로로 패턴.

실시예 57:

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-3H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-3H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]는, 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 2-아미노-에탄올 6.7mg(0.11mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 18mg, MS(ES⁺): m/e = 542, 클로로 패턴.

실시예 58:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 N-메틸-2-아미노에탄올 8.3mg(0.11mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 23mg, MS(ES⁺): m/e = 556, 클로로 패턴.

실시예 59:

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-3H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-3H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]는, 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 N-메틸-2-아미노에탄올 8.3mg(0.11mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 32mg, MS(ES⁺): m/e = 556, 클로로 패턴.

실시예 60:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 사이클로헥실-1,1-클로로에틸 카보네이트 82.8mg(0.40mmol)으로부터 시작하여 실시예 20에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 27mg, MS(ES⁺): m/e = 669, 클로로 패턴.

실시예 61:

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르는, 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 사이클로헥실-1,1-클로로에틸 카보네이트 82.8mg(0.40mmol)으로부터 시작하여 실시예 20에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 49mg, MS(ES⁺): m/e = 669, 클로로 패턴.

실시예 62:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 1-클로로에틸 에틸카보네이트 61.2mg(0.40mmol)으로부터 시작하여 실시예 20에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 21mg, MS(ES⁺): m/e = 615, 클로로 패턴.

실시예 63:

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르는, 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.10mmol) 및 1-클로로에틸 에틸카보네이트 61.2mg(0.40mmol)으로부터 시작하여 실시예 20에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 42mg, MS(ES⁺): m/e = 615, 클로로 패턴.

실시예 64:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 50mg(0.08mmol)을 DMF 4ml 속에 용해시켰다. DMAP 20mg, DCC 34.3mg(0.16mmol) 및 에틸렌 글리콜 46ml(0.83mmol)를 후속적으로 첨가하였다. 수득된 혼합물을 60°C에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 제거 압력하에 농축시켰다. 잔류하는 잔사를 제조용 HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 순수한 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르를 수득하였다.

오픈-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르를 흰색의 무정형 고체로서 제공하였다. 상응하는 디하이드로클로라이드는 0.1M HCl 용액로 처리하고 동결 건조하여 수득하였다. 수율: 22mg, MS(ES^+): $m/e = 572$, 클로로 패턴.

실시예 65:

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 50mg(0.08mmol)을 CH_2Cl_2 10ml 속에 용해시켰다. DMAP 3mg, DCC 23mg(0.11mmol) 및 에틸렌 글리콜 46ml(0.83mmol)을 후속적으로 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 제거 압력하에 농축시켰다. 잔류하는 잔사를 제조용 HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 순수한 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르를 흰색의 무정형 고체로서 제공하였다. 상응하는 디하이드로클로라이드는 0.1M HCl 용액로 처리하고 동결 건조하여 수득하였다. 수율: 44mg, MS(ES^+): $m/e = 572$, 클로로 패턴.

실시예 66:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 카복시메틸 에스테르

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 50mg(0.08mmol)을 DMF 6ml 속에 용해시켰다. KI 27.6mg, K_2CO_3 126.5mg(0.88mmol) 및 클로로아세트산 62.8mg(0.64mmol)을 후속적으로 첨가하였다. 수득된 혼합물을 60°C에서 8시간 동안 교반하였다. 추가로 K_2CO_3 92mg 및 클로로아세트산 62.8mg(0.64mmol)을 첨가하였다. 60°C에서 추가로 8시간 후, 반응 혼합물을 제거 압력하에 농축시켰다. 잔류하는 잔사를 제조용 HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 순수한 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 카복시메틸 에스테르를 흰색의 무정형 고체로서 제공하였다. 상응하는 디하이드로클로라이드는 0.1M HCl 용액로 처리하고 동결 건조하여 수득하였다. 수율: 21mg, MS(ES^+): $m/e = 586$, 클로로 패턴.

실시예 67:

1-(3-메톡시벤질)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

(i) 1-(3-메톡시벤질)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 366.5.0mg(0.929mmol)을 DMF 15ml 속에 용해시켰다. K_2CO_3 192.6mg(1.394mmol) 및 1-브로모메틸-3-메톡시벤젠 156.1ml(1.394mmol)를 순차적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하고, 당해 혼합물을 톨루엔 300ml로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액 50ml로 세척하였다. 생성물은 톨루엔 속에 완전히 용해되지 않으므로, 에틸 아세테이트를 첨가해야 하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압하에 건조시켰다. 잔사를 제조용 HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 이성질체를 분리 정제하여, 1-(3-메톡시벤질)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르를 연갈색의 무정형 고체로서 제공하였다. 수율: 150mg, MS(ES^+): $m/e = 515$.

(ii) 1-(3-메톡시벤질)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

1-(3-메톡시벤질)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 20mg(0.04mmol)을 MeOH 5ml 속에 현탁시켰다. 1M LiOH 수용액 194ml(0.19mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 60°C에서

8시간 동안 교반하였다. 1M HCl 용액으로 산성화시킨 후, 당해 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔사를 제조용 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 순수한 1-(3-메톡시벤질)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐 카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산을 무색의 무정형 고체로서 제공하였다. 수율: 44mg, MS(ES^+): m/e = 501.

실시예 68:

a) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

b) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 및 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 조약한 5-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 1g(2.5mmol) 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 758.9mg(3.04mmol)으로부터 시작하여 실시예 29에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 제조용 RP-HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 농도 구배 + 0.05% 포름산)에 의해, 표제에 기재되어 있는 2개의 이성질체의 1:1 혼합물을 제공하였다. 당해 이성질체는 키랄 고정 상 및 헵탄, 에탄올, 메탄올과 디에틸 아민과의 혼합물을 용매로서 사용하여 NP-HPLC로 분리할 수 있었다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드의 수율: 79mg, MS(ES^+): m/e = 563, 클로로 패턴.

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드의 수율은 44mg이다. MS(ES^+): m/e = 563, 클로로 패턴.

실시예 69:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 사이클로프로필메틸 에스테르

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 325.1mg(0.57mmol)을 CH_2Cl_2 , 20ml 속에 용해시켰다. 사이클로프로필메탄올 470ml(5.7mmol), DCC 152.2mg (0.74mmol) 및 DMAP 6.9mg을 후속적으로 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 다음 날 사이클로프로필메탄올 100ml(2.28mmol), DCC 58.6mg(0.29mmol) 및 DMAP 20mg을 추가로 첨가하고, 반응 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 당해 용매를 진공하에 제거하였다. 제조용 RP-HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 최종 정제하여, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 사이클로프로필메틸 에스테르를 흰색의 무정형 고체로서 제공하였다. 상응하는 아세테이트는 하기의 절차에 의해 수득하였다: 상기한 물질들을 CH_2Cl_2 속에 용해시키고, 포화된 NaHCO_3 용액로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔사를 4당량을 포함하는 물 20ml로 희석하고, 동결 건조시켰다. 수율: 231mg, MS(ES^+): m/e = 553, 클로로 패턴.

실시예 70:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 2-메톡시에틸 에스테르

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 2-메톡시에틸 에스테르는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-

1H-벤조이미다졸-4-카복실산 112mg(0.22mmol) 및 2-메톡시에탄올 177ml(2.2mmol)로부터 시작하여 실시예 69에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 66mg, MS(ES^+): m/e = 557, 클로로 패턴.

실시예 71:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-하이드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 85.0mg(0.166mmol)을 순수한 THF 3ml 속에 용해시켰다. 아르곤하에 THF 속의 2M $LiBH_4$ -용액 0.25ml(0.497mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 물 0.5ml를 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 제조용 RP-HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-하이드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드를 흰색의 무정형 고체로서 제공하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 수득하였다. 수율: 20mg, MS(ES^+): m/e = 485, 클로로 패턴.

실시예 72:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-하이드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 81.6mg(0.065mmol)을 순수한 DMF 5ml 속에 용해시켰다. 0℃에서 칼륨 3급 부틸레이트 21.9mg(0.195mmol)을 첨가하였다. 5분 후, 1-브로모-2-메톡시에탄 12ml(0.13mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하였다. 3시간 후, 1-브로모-2-메톡시에탄 12ml(0.13mmol)를 추가로 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 당해 용매를 증류 제거하고, 수득된 잔사를 제조용 RP-HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드를 연갈색의 무정형 고체로서 제공하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 수득하였다. 수율: 12mg, MS(ES^+): m/e = 543, 클로로 패턴.

실시예 73:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(모르폴린-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(모르폴린-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 450mg(0.90mmol) 및 모르폴린 87ml(2.70mmol)로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 수득하였다. 후속적으로 상응하는 아세테이트로 변환시켜, 흰색의 무정형 고체를 제공하였다. 수율: 456mg, MS(ES^+): m/e = 568, 클로로 패턴.

실시예 74:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 423mg(0.85mmol) 및 호모모르폴린하이드로클로라이드 128.3mg(0.94mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 수득하였다. 후속적으로 상응하는 아세테이트로 변환시켜, 흰색의 무정형 고체를 제공하였다. 수율: 370mg, MS(ES^+): m/e = 582, 클로로 패턴.

실시에 75:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2,6-디메틸피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2,6-디메틸피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 100mg(0.20mmol) 및 2,6-디메틸피페리딘 50.0ml(0.40mmol)로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 72mg, MS(ES⁺): m/e = 594, 클로로 패턴.

실시에 76:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 870mg(1.70mmol) 및 4,4-디플루오로피페리딘-하이드로클로라이드 302.3mg(1.87mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 수득하였다. 후속적으로 상응하는 아세테이트로 변환시켜, 흰색의 무정형 고체를 제공하였다. 수율: 700mg, MS(ES⁺): m/e = 602, 클로로 패턴.

실시에 77:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 147.8mg(0.296mmol) 및 호모모르폴린하이드로클로라이드 44.8mg(0.326mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 수득하였다. 후속적으로 상응하는 아세테이트로 변환시켜, 흰색의 무정형 고체를 제공하였다. 수율: 113mg, MS(ES⁺): m/e = 582, 클로로 패턴.

실시에 78:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 100mg(0.17mmol) 및 에틸렌 글리콜 93ml(1.7mmol)로부터 시작하여 실시예 65에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 86mg, MS(ES⁺): m/e = 572, 클로로 패턴.

실시에 79:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 카복시메틸 에스테르

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 카복시메틸 에스테르는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 100mg(0.17mmol) 및 클로로아세트산 62.9mg(0.68mmol)으로부터 시작하여 실시예 66에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 디하이드로클로라이드로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 44mg, MS(ES⁺): m/e = 586, 클로로 패턴.

실시예 80:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-메톡시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-메톡시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 205mg(0.34mmol) 및 3-메톡시아제티딘-하이드로클로라이드 46.6mg(0.37mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 수득하였다. 후속적으로 상응하는 아세테이트로 변환시켜, 흰색의 무정형 고체를 제공하였다. 수율: 190mg, MS(ES⁺): m/e = 597, 클로로 패턴.

실시예 81:

a) 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

b) 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 1.45g(4.21mmol)을 DMF 45ml 속에 용해시켰다. K₂CO₃ 698.2mg(5.05mmol) 및 1-브로모메틸-3-메톡시벤젠 888.8mg(4.42mmol)을 후속적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 용매를 증류 제거하였다. 당해 잔사를 에틸 아세테이트 300ml 속에 채우고, 포화된 NaHCO₃ 용액 및 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 건조시키고, 에틸 아세테이트 - 메탄올 혼합물을 용출제로서 사용하여 실리카겔 상의 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르와 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르와의 4:1 혼합물 1.19g을 제공하였다. 이성질체들의 당해 혼합물을 MeOH 100ml 속에 용해시켰다. 1M LiOH 수용액 12.8ml (12.8mmol)를 첨가하고, 수득된 현탁액을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 1M HCl 용액을 첨가하여 산성화시키고, 감압하에 건조시켰다. 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 최종 정제하여, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 (a) 및 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산 (b)의 2개의 이성질체를 흰색의 무정형 고체로서 제공하였다. 2개의 이성질체를 상응하는 디하이드로클로라이드로 변환시켰다.

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산의 수율: 890mg, MS (ES⁺): m/e = 451.

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산의 수율: 250mg, MS (ES⁺): m/e = 451.

실시예 82:

a) 1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

b) 3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 1.45g(4.21mmol)을 DMF 45ml 속에 용해시켰다. K_2CO_3 989.1mg(7.16mmol) 및 1-클로로-4-(2-클로로에틸)-벤젠 1.11g(6.32mmol)을 후속적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 당해 용매를 증류 제거하였다. 당해 잔사를 에틸 아세테이트 300ml 속에 채우고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트-메탄올 혼합물을 용출제로서 사용하여 심광 크로마토그래피로 정제하여, 1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르와 3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르와의 3:1 혼합물 1.30g을 제공하였다. 이성질체들의 당해 혼합물을 MeOH 100ml 속에 용해시켰다. 1M LiOH 수용액 16.2ml (16.2mmol)를 첨가하고, 수득된 현탁액을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 1M HCl 용액을 첨가하여 산성화시키고, 감압하에 건조시켰다. 제조용 RP-HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 최종 정제하여, 1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 (a) 및 3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산 (b)의 2개의 이성질체를 흰색의 무정형 고체로서 제공하였다. 2개의 이성질체를 이의 포미에이트로서 분리하였다.

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산: 800mg, MS (ES^+)의 수율: $m/e = 468$, 클로로 패턴.

3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산의 수율: 250mg, MS(ES^+): $m/e = 468$, 클로로 패턴.

실시예 83:

4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 150mg(0.287mmol) 및 3-하이드록시아제티딘 23.0mg(0.315mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 흰색의 무정형 고체 형태로 이의 포미에이트로서 수득하였다. 수율: 62mg, MS(ES^+): $m/e = 506$.

실시예 84:

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 150mg(0.29mmol) 및 3-하이드록시아제티딘 23.4mg(0.32mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 흰색의 무정형 고체 형태로 이의 포미에이트로서 수득하였다. 수율: 62mg, MS (ES^+): $m/e = 524$, 클로로 패턴.

실시예 85:

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-4-(3-메톡시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-4-(3-메톡시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-

카복실산 50mg(0.097mmol) 및 3-메톡시아제티딘 13.5mg(0.015mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 흰색의 무정형 고체 형태로 이의 포미에이트로서 수득하였다. 수율: 35mg, MS(ES⁺): m/e = 538, 클로로 패턴.

실시예 86:

a) 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

b) 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 및 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르는, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 300mg(0.87mmol) 및 1-브로모메틸-3-메톡시벤젠 210.2mg(1.04mmol)dm로부터 시작하여 실시예 5(iii)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)에 의해, 표제에 기재되어 있는 2개의 이성질체의 1:1 혼합물을 제공하였다. 당해 이성질체는 키랄 고정 상 및 헵탄, 에탄올, 메탄올과 디에틸 아민과의 혼합물을 용매로서 사용하여 NP-HPLC로 분리할 수 있었다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 65mg, MS(ES⁺): m/e = 465.

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 70mg, MS(ES⁺): m/e = 465.

실시예 87:

a) 1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

b) 3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 및 3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르는, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 300mg(0.87mmol) 및 1-클로로-4-(2-클로로에틸)-벤젠 365.9mg(2.09mmol)으로부터 시작하여 실시예 5(iii)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 1-클로로-4-(2-클로로에틸)-벤젠은 덜 반응하므로, 반응 시간을 10시간으로 연장시켜야 하였다. 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)에 의해, 표제에 기재되어 있는 2개의 이성질체의 4:3 혼합물을 제공하였다. 당해 이성질체는 키랄 고정 상 및 헵탄, 에탄올과 메탄올과의 혼합물을 용매로서 사용하여 NP-HPLC로 분리할 수 있었다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 102mg, MS(ES⁺): m/e = 483, 클로로 패턴.

3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르의 수율: 74mg, MS(ES⁺): m/e = 483, 클로로 패턴.

실시예 88:

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 100mg (0.21mmol) 및 1M LiOH 용액 1.04ml(1.04mmol)로부터 시작하여 실시예 6에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 흰색의 무정형 고체 형태로 이의 디하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 54mg, MS(ES⁺): m/e = 469, 클로로 패턴.

실시예 89:

a) 1-(5-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

b) 3-(5-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산

1-(5-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 및 3-(5-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산은, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 200mg(0.58mmol) 및 2-브로모메틸-5-클로로벤조[b]티오펜 151.9mg(0.58mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에스테르를 가수분해하고, 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다.

1-(5-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산의 수율: 134mg, MS(ES⁺): m/e = 511, 클로로 패턴.

3-(5-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산의 수율: 49mg, MS(ES⁺): m/e = 511, 클로로 패턴.

실시예 90:

1-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

1-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산은, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 200mg(0.58mmol) 및 5-클로로-3-클로로메틸-1H-인다졸 116.8mg(0.58mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에스테르를 가수분해하고, 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 수율: 20mg, MS(ES⁺): m/e = 495, 클로로 패턴.

실시예 91:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(4-하이드록시-피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(4-하이드록시-피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 670mg(1.10mmol) 및 피페리딘-4-올 124.0mg (1.21mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 수득하였다. 후속적으로 상응하는 아세테이트로 변환시켜, 흰색의 무정형 고체를 제공하였다. 수율: 538mg, MS(ES⁺): m/e = 611, 클로로 패턴.

실시예 92:

7-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-푸린-8-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

(i) 1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-푸린-8-카복실산

8-하이드록시메틸-1,3-디메틸-3,7-디하이드로-푸린-2,6-디온 5.00g(24.0mmol)을 물 15ml 속에 현탁시켰다. 2N NaOH 용액 16.8ml(33.6mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 5℃로 냉각시켰다. 당해 온도에서 물 86ml 속의 KMnO_4 5.05g(32.2mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시켰다. 활성탄을 첨가한 후, 여과액을 다시 셀라이트로 여과시켰다. 여과액을 200ml 용적으로 농축시키고, 농축 HCl 용액 5ml를 첨가하였다. 4℃에서 16시간 동안 정치시킨 후, 결정 생성물을 여과 제거하고, 냉수 및 아세톤으로 2회 세척하고, 감압하에 40℃에서 건조시켰다. 수율: 5.18g, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 225$.

(ii) 1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-푸린-8-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-푸린-8-카복실산 100mg (0.45mmol)을 DMF 5ml 속에 용해시켰다. DIPEA 227ml(1.35mmol) 및 HATU 186.5mg(0.495mmol)을 후속적으로 첨가하였다. 1시간 후, 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 105.6mg(0.495mmol) 및 DIPEA 227ml(1.35mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 제조용 RP-HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-푸린-8-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드를 이의 포미에이트로서 제공하였다.

(iii) 7-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-푸린-8-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-푸린-8-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 155mg(0.45mmol)을 DMF 5ml 속에 용해시켰다. K_2CO_3 184.4mg(1.35mmol) 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 111.5mg(0.405mmol)을 후속적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 농축시키고, 제조용 RP-HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 7-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-푸린-8-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드를 제공하였다. 상응하는 디하이드로클로라이드는, 생성물을 0.1M HCl 용액으로 처리하고 냉동 건조하여 수득하였다. 수율: 55mg, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 546$, 클로로 패턴.

실시에 93:

a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

(i) (1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르

500ml 순수한 MeOH 250g 속의 피페리딘-4-일카밤산 3급-부틸 에스테르 14.0g(0.0699mol)의 용액에 건조된 분자체 3Å를 첨가하였다. 아르곤하에 아세트산 39.9ml(0.699mol) 및 (1-에톡시-사이클로프로폭시)-트리메틸실란 52.5ml (0.262mol)를 첨가하였다. THF 속의 1M NaCNBH_3 용액 314.5ml(0.3145mol)를 최종적으로 적가하였다. 실온에서 20분 후, 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 셀라이트로 여과시키고, 여과액을 감압하에 건조시켰다. 수득된 잔사를 에틸 아세테이트 700ml 속에 채우고, 1M NaOH 용액 250ml로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 300ml로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 조악한 (1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 무색의 고체로서 제공하였다. 수율: 23.0g, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 241$.

(ii) 1-사이클로프로필피페리딘-4-일아민 디하이드로클로라이드

상기한 조악한 (1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 23.0g을 TFA 350ml 속에 용해시키고, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 건조시키고, 수득된 잔사를 물 속에 용해시켰다. 농축 HCl 용액 23.1ml를 첨가한 후, 당해 혼합물을 동결 건조시켜, 흰색의 무정형 고체를 형성시켰다. 당해 고체를 에틸 아세테이트 300ml 속에 현탁시키고, 초음파 조건하에 45분 동안 처리하였다. 당해 절차를 2회 반복하였다. 최종적으로, 여과된 결정 고체를 45℃에서 감압하에 건조시켰다. 수율: 15.9g, MS(ES^+): m/e = 141.

(iii) 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

아세트산 260ml 속의 3,4-디아미노벤조산 메틸 에스테르 10.0g(0.060mol)의 용액에 2,2,2-트리클로로아세트이미드산 메틸 에스테르 10.47ml(0.084mol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 아세트산을 증발시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2 속에 용해시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압하에 건조시켜, 조악한 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르를 갈색의 탄성 물질로서 제공하였다. 수율: 20.5g, MS(ES^+): m/e = 293, 클로로 패턴.

(iv) 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

THF 1,300ml 및 물 370ml 속의 1-사이클로프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 7.53g(35.3mmol)과 32.39g(0.386mol) $NaHCO_3$ 과의 혼합물에 THF 360ml 속의 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 11.79g (32.1mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 격렬히 교반하였다. THF를 증발시켰다. 침전물을 여과 제거하고, 초음파 조건하에 포화된 $NaHCO_3$ 용액 대략 300ml로 2회 처리하였다. 여과시킨 후, 수득된 고체를 물 150ml로 2회 세척하고, 진공하에 45℃에서 건조시켜, 순수한 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르를 연갈색의 결정 물질 형태로 제공하였다. 수율: 9.9g, MS(ES^+): m/e = 343.

(v) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 17.3g(50.52mmol)을 DMF 800ml 속에 용해시켰다. K_2CO_3 10.47g(75.8mmol) 및 메탄설폰산 5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸 에스테르 14.84g(50.52mmol)을 후속적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 감압하에 건조시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 800ml 속에 현탁시켰다. 다음 날 수득된 침전물을 여과 제거하고, 에틸 아세테이트 100ml로 세척하여, 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르를 제공하였다. 여과액을 대략 100ml의 용적으로 농축시켰다. 재형성된 침전물을 여과 제거하였다. 당해 절차를 다시 한번 반복하였다. 잔류하는 여과액을 감압하에 건조시키고, 최종적으로 에틸 아세테이트를 용출제로서 사용하여 실리카겔 상의 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 분율을 포함하는 생성물을 진공하에 농축시켜, 순수한 (> 98%) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르를 연갈색의 결정 고체로서 제공하였다. 수율: 7.9g, MS(ES^+): m/e = 540, 클로로 패턴.

(vi) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

조악한 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 1.0g을 에틸 아세테이트로부터 재결정하였다. 수율: 500mg, MS(ES^+): m/e = 540, 클로로 패턴.

실시에 94:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 7.84g(14.52mmol)을 MeOH 400ml 속에 용해시켰다. 1M LiOH 수용액 72.59ml (72.59mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 60℃에서 7시간 동안 교반하였다. 당해 용액을 대략 200ml의 용적으로 농축시키고, 4M HCl 수용액을 pH가 1에 도달할 때까지 첨가하여 산성화시켰다. 30분 후, 수득된 침전물을 여과 제거하고, 차가운 MeOH로 수 회 세척하였다. MeOH로부터 재결정화하여, 순수한 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산을 무색의 결정 고체 형태로 제공하였다. 표제 화합물은 이의 모노하이드로클로라이드로서 수득하였다. 수율: 7.3g, MS(ES⁺): m/e = 526, 클로로 패턴.

상기한 생성물 4.0g(7.11mmol)을 물 10ml 속에 현탁하고, 0.2M NaOH 수용액 100.15ml를 첨가하고, n-부탄올(2x) 100ml로 추출하여 이의 나트륨염으로 변환시켰다. 합한 부탄올 층을 물(3x) 20ml로 재추출하고, 물(3x)200ml로 공증류시켰다. 수득된 용액을 동결 건조시켜, 표제 화합물은 흰색의 무정형 물질 형태로 이의 나트륨염으로서 제공하였다. 수율: 3.49g

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 또한 선택적인 합성에 의해 제조하였다:

(i) C-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일]-메틸아민

3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 1.00g(3.59mmol) 및 우로트로핀 503.3mg(3.59mmol)을 EtOH 40ml 속에 용해시켰다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 다음 날 농축 HCl 용액 3ml를 첨가하고, 수득된 혼합물을 45분 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 침전물을 여과 제거하고, 물로 세척하였다. 흰색의 결정 물질을 40℃에서 감압하에 건조시켰다. 수율: 806mg

(ii) 4-{[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-아미노}-3-니트로벤조산 메틸 에스테르

DMF 12ml 속의 4-플루오로-3-니트로벤조산 메틸 에스테르 634.4mg(3.19mmol)의 용액에 C-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일]-메틸아민 800.0mg(3.19mmol) 및 트리에틸아민 0.88ml(6.37mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 12ml를 첨가하였다. 침전물을 여과 제거하고, 물로 세척하였다. 황색의 결정 물질을 40℃에서 감압하에 건조시켰다. 수율: 1.03g, MS(ES⁺): m/e = 394, 클로로 패턴.

(iii) 3-아미노-4-{[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-아미노}-벤조산 메틸 에스테르

NiCl₂·H₂O 97.1mg(0.41mmol)을 MeOH 10ml 속에 용해시키고, 초음파 조건하에 처리하였다. NaBH₄ 46.4mg (1.24mmol)을 첨가하였다. 15분 후, CH₂Cl₂ 20ml 속의 4-{[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-아미노}-3-니트로벤조산 메틸 에스테르 214.0mg(0.54mmol)의 용액을 첨가하였다. 추가로 15분 후, NaBH₄ 55.6mg (1.48mmol)을 3군데 지점에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 초음파 조건하에 2시간 동안 처리하였다. NaBH₄(매 시간 55.6mg)의 첨가 및 초음파하에 처리를 3회 반복하여, 완전한 전환을 성취하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시키고, 여과액을 감압하에 건조시켰다. 잔사를 MeOH 30ml 속에 현탁시켰다. 여과시킨 후, 여과액을 진공하에 농축시키고, 당해 잔사를 CH₂Cl₂ 100ml 속에 채운다. 유기 층을 물로 4회 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 건조시켜, 조악한 3-아미노-4-{[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-아미노}-벤조산 메틸 에스테르를 갈색의 오일로서 제공하였다. 수율: 83mg, MS(ES⁺): m/e = 364, 클로로 패턴.

(iv) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

3-아미노-4-{[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-아미노}-벤조산 메틸 에스테르 36.0mg(0.098mmol)을 아세트산 3ml 속에 용해시켰다. 2,2,2-트리클로로아세트이미드산 메틸 에스테르 17.4ml(0.14mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 건조시키고, 당해 잔사를 톨루엔 15ml로 2회 공증류시켜, 조악한 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르를 갈색의 고체로서 제공하였다. 수율: 49mg, MS(ES⁺): m/e = 491, 클로로 패턴.

(v) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

(1-사이클로프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 21.0mg(0.098mmol)을 CH₃CN 3ml 및 물 3ml 속에 용해시켰다. NaHCO₃ 82.3mg(0.98mmol, 10당량)을 첨가하였다. 최종적으로, CH₃CN 2ml 속의 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 48.1mg(0.098mmol)의 용액을 첨가하고, 수득된 혼합물을 환류하에 3시간 동안 격렬히 교반하였다. 당해 혼합물을 감압하에 건조시켰다. 잔사를 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 순수한 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산을 무색의 무정형 고체로 제공하였다. 수율: 26mg(50%) MS(ES⁺): m/e = 526, 클로로 패턴.

(하기의 조건하에 메틸 에스테르를 동시에 가수분해하였다)

실시에 95:

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 250.0mg(0.46mmol)으로부터 시작하여 실시예 94에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물을 이의 모노하이드로클로라이드로서 무색의 결정 물질 형태로 분리하였다. 수율: 135mg, MS(ES⁺): m/e = 526, 클로로 패턴.

실시에 96:

a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산

(i) 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르는, 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 1.62g(5.52mmol) 및 1-사이클로프로필피페리딘-4-일아민 디하이드로클로라이드 1.29g(6.07mmol)으로부터 시작하여 실시예 93(iv)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 1.62g, MS(ES⁺): m/e = 343.

(ii) a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 및 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산은, 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 248.0mg(0.72mmol) 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 221.9mg(0.79mmol)으로부터

시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에스테르를 가수분해하고, 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 상응하는 하이드로클로라이드는 이 둘의 생성물을 0.1M HCl 용액으로 처리하고 동결 건조하여 수득하였다.

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산의 수율: 119mg, MS(ES⁺): m/e = 526, 클로로 패턴.

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산의 수율: 39mg, MS(ES⁺): m/e = 526, 클로로 패턴.

실시예 97:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르는, 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 1.40g(4.09mmol) 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 1.02g(4.09mmol)으로부터 시작하여 실시예 15에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 1.90g, MS(ES⁺): m/e = 511, 클로로 패턴.

실시예 98:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 1.89g(3.70mmol)으로부터 시작하여 실시예 16에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 1.90g, MS(ES⁺): m/e = 497, 클로로 패턴.

실시예 99:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 사이클로프로필메틸 에스테르

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 사이클로프로필메틸 에스테르는, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 589.0mg(1.19mmol) 및 사이클로프로필메탄올 1.92ml(23.8mmol)로부터 시작하여 실시예 69에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 362mg, MS(ES⁺): m/e = 551, 클로로 패턴.

실시예 100:

a) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산

(i) 2-트리클로로메틸-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르

아세트산 50ml 속의 3,4-디아미노-티오펜-2-카복실산 메틸 에스테르 2.00g(11.6mmol)의 용액에, 2,2,2-트리클로로아세트이미드산 메틸 에스테르 2.06ml(16.24mmol)를 첨가하였다. 95℃에서 2시간 동안 교반한 후, 당해 혼합물을 농축시키고, 톨루엔 100ml로 2회 공증류시켰다. 잔사를 진공하에 건조시켜, 갈색의 탄성 물질을 제공하였다. 수율: 4.2g, MS(ES^+): $m/e = 300$, 클로로 패턴.

(ii) 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르는, 2-트리클로로메틸-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르 3.48g(11.6mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 2.50g(11.6mmol)으로부터 시작하여 실시예 93(iv)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 3.7g, MS(ES^+): $m/e = 351$.

(iii) a) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 및 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산은, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르 500mg(1.40mmol) 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 397.4mg(1.40mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에스테르를 가수분해하고, 제조용 RP-HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산의 수율: 113mg, MS(ES^+): $m/e = 534$, 클로로 패턴.

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산의 수율: 146mg, MS(ES^+): $m/e = 534$, 클로로 패턴.

실시예 101:

a) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산

(i) 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르

2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르는, 2-트리클로로메틸-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르 203.7mg(0.68mmol) 및 1-사이클로프로필피페리딘-4-일아민 -디하이드로클로라이드 158.7mg(0.75mmol)으로부터 시작하여 실시예 93(iv)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 309mg, MS(ES^+): $m/e = 349$.

(ii) a) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 및 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산은, 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르 236.0mg(0.68mmol) 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 188.7mg(0.68mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에스테르를 가수분해하고, 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산의 수율: 46mg, MS(ES⁺): m/e = 531, 클로로 패턴.

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산의 수율: 78mg; MS(ES⁺): m/e = 531, 클로로 패턴.

실시예 102:

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-2,6-디카복실산 6-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-2,6-디카복실산 6-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]는, 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 96mg(0.18mmol) 및 2-아미노-에탄올 11.0ml(0.18mmol)로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 55mg, MS(ES⁺): m/e = 577, 클로로 패턴.

실시예 103:

a) 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산

b) 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 및 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산은, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르 500mg(1.40mmol) 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 356.0mg(1.40mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에스테르를 가수분해하고, 실시예 16에 따라 BBr₃로 처리하고, 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산의 수율: 142mg, MS(ES⁺): m/e = 505, 클로로 패턴.

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산의 수율: 58mg, MS(ES⁺): m/e = 505, 클로로 패턴.

실시예 104:

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 80mg(0.158mmol) 및 호모모르폴린하이드로클로라이드 21.8mg(0.158mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 70mg, MS(ES⁺): m/e = 588, 클로로 패턴.

실시예 105:

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

(i) 2-트리클로로메틸-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

2-트리클로로메틸-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르는, 3,4-디아미노-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-티오펜-2-카복실산 메틸 에스테르 500mg(1.85mmol) 및 2,2,2-트리클로로아세트아미드산 메틸 에스테르 328.0ml(2.59mmol)로부터 시작하여 실시예 100(i)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 735mg, MS(ES⁺): m/e = 397, 클로로 패턴.

(ii) 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르는, 2-트리클로로메틸-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 735.0mg(1.85mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 397.8mg(1.85mmol)으로부터 시작하여 실시예 93(iv)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 71mg, MS(ES⁺): m/e = 449.

(iii) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르는, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 68.0mg(0.15mmol) 및 3-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 42.2mg(0.15mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다. 수율: 19mg, MS(ES⁺): m/e = 646, 클로로 패턴.

실시예 106:

a) 1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

b) 3-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산

1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 및 3-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 240mg(0.70mmol) 및 5-브로모메틸-3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸 201.3mg(0.70mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에스테르를 가수분해하고, 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산의 수율: 93mg, MS(ES⁺): m/e = 526, 클로로 패턴.

3-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산의 수율: 60mg; MS(ES⁺): m/e = 526, 클로로 패턴.

실시예 107:

a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 및 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 200mg(0.58mmol) 및 2-브로모메틸-5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸 181.8mg(0.58mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에스테르를 가수분해하고, 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산의 수율: 18mg; MS(ES⁺): m/e = 543, 클로로 패턴.

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산의 수율: 6mg; MS(ES⁺): m/e = 543, 클로로 패턴.

실시예 108:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

(i) 1-(2-메톡시에톡시)-2,3-디니트로벤젠

2,3-디니트로페놀 1.50g(8.15mmol)을 아세톤 75ml 속에 용해시켰다. K₂CO₃ 1.69g(12.22mmol), KI(0.81mmol) 135.3mg 및 1-브로모-2-메톡시에탄 0.93ml(9.77mmol)를 후속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 환류시켰다. 당해 시간 후, K₂CO₃ 1.69g(12.22mmol), KI 400mg 및 1-브로모-2-메톡시에탄 0.93ml(9.77mmol)를 추가로 첨가하였다. 수득된 혼합물을 16시간 동안 환류시키고, 이어서 감압하에 건조시켰다. 잔사를 따뜻한 에틸 아세테이트 속에 용해시키고, 에틸 아세테이트/헵탄 혼합물 용출제로서 사용하여 실리카겔 상의 섬광크로마토그래피로 정제하여, 1-(2-메톡시에톡시)-2,3-디니트로벤젠을 오렌지색의 결정 물질로서 제공하였다. 수율: 1.35g, MS(ES⁺): m/e = 243.

(ii) 3-(2-메톡시에톡시)-벤젠-1,2-디아민

1-(2-메톡시에톡시)-2,3-디니트로벤젠 1.80g(7.43mmol)을 MeOH 250ml 속에 용해시켰다. 당해 용액을 비워 내고, 아르곤으로 수 회 린징하였다. 차콜(10%) 상위 팔라듐 250mg을 첨가하고, 다시 혼합물을 비워 내고, 아르곤으로 수 회 린징하였다. 최종적으로 아르곤을 수소로 교환하고(수소로 충전된 발룬), 당해 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시키고, 필터 잔사를 MeOH 100ml로 세척하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜, 순수한 3-(2-메톡시에톡시)-벤젠-1,2-디아민을 갈색의 오일로서 제공하였다. 수율: 1.33g, MS(ES^+): m/e = 183.

(iii) 4-(2-메톡시에톡시)-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸

3-(2-메톡시에톡시)-벤젠-1,2-디아민 1.33g(7.30mmol)을 아세트산 35ml 속에 용해시켰다. 2,2,2-트리클로로아세트 이미드산 메틸 에스테르 1.25ml(10.22mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 감압하에 건조시키고, 당해 잔사를 톨루엔 20ml로 2회 공증류시켜, 조악한 4-(2-메톡시에톡시)-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸을 갈색의 고체로서 제공하였다. 수율: 2.25g, MS(ES^+): m/e = 309, 클로로 패턴.

(iv) 4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 4-(2-메톡시에톡시)-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 1.91g(6.18mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 1.46g(6.79mmol)으로부터 시작하여 실시예 5(ii)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 에틸 아세테이트/MeOH - 혼합물을 용출제로서 사용하여 실리카겔 상의 섬광크로마토그래피로 최종 정제를 성취하였다. 수율: 660mg, MS(ES^+): m/e = 361.

(v) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 650.0 mg(1.80mmol) 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 449.9mg(1.80mmol)으로부터 시작하여 실시예 5(iii)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 에틸 아세테이트/헵탄 혼합물을 용출제로서 사용하여 실리카겔 상의 섬광크로마토그래피로 정제하여, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드와 및 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-7-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드의 9:1 혼합물을 제공하였다. 당해 이성질체를 키랄 고정상 및 헵탄, 에탄올, 메탄올과 디에틸 아민과의 혼합물을 용매로서 사용하여 NP-HPLC로 분리하였다. 표제 화합물은 이의 아세테이트로 변환시켜, 무색의 무정형 물질을 제공하였다.

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드의 수율: 500mg; MS(ES^+): m/e = 529, 클로로 패턴.

실시예 109:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

(i) 1-(2-메톡시에톡시)-2,3-디니트로벤젠

1-(2-메톡시에톡시)-2,3-디니트로벤젠은, 2,3-디니트로페놀 500mg(2.72mmol) 및 1-클로로-2-메톡시에탄 0.72ml (6.52mmol)로부터 시작하여 실시예 108(i)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 450mg, MS(ES^+): m/e = 257.

(ii) 3-(2-메톡시에톡시)-벤젠-1,2-디아민

3-(2-에톡시에톡시)-벤젠-1,2-디아민은, 1-(2-에톡시에톡시)-2,3-디니트로벤젠 450mg(1.76mmol)으로부터 시작하여 실시예 108(ii)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 345mg, MS(ES⁺): m/e = 197.

(iii) 4-(2-에톡시에톡시)-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸

4-(2-에톡시에톡시)-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸은, 3-(2-에톡시에톡시)-벤젠-1,2-디아민 345mg(1.76mmol) 및 2,2,2-트리클로로아세트이미드산 메틸 에스테르 0.30ml(2.46mmol)로부터 시작하여 실시예 108(iii)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 568mg, MS(ES⁺): m/e = 323, 클로로 패턴.

(iv) 4-(2-에톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

4-(2-에톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 4-(2-에톡시에톡시)-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 569.6mg(1.76mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 454.4mg(2.11mmol)으로부터 시작하여 실시예 108(iv)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 540mg, MS(ES⁺): m/e = 375.

(v) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-에톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-에톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 4-(2-에톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 540.0mg(1.44mmol) 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 359.8mg(1.44mmol)으로부터 시작하여 실시예 108(v)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 아세테이트로 변환시켜, 무색의 무정형 물질을 제공하였다.

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-에톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드의 수율: 201mg, MS(ES⁺): m/e = 543, 클로로 패턴.

실시예 110:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-하이드록시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

(i) 3급-부틸-[2-(2,3-디니트로-펜옥시)-에톡시]-디메틸실란

3급-부틸-[2-(2,3-디니트로-펜옥시)-에톡시]-디메틸실란은, 2,3-디니트로페놀 500mg(2.72mmol) 및 (2-브로모-에톡시)-3급-부틸디메틸실란 1.00g(4.18mmol)으로부터 시작하여 실시예 108(i)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 610mg, MS(ES⁺): m/e = 343.

(ii) 3-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-벤젠-1,2-디아민

3-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-벤젠-1,2-디아민은, 3급-부틸-[2-(2,3-디니트로-펜옥시)-에톡시]-디메틸실란 610mg(1.78mmol)으로부터 시작하여 실시예 108(ii)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 503mg, MS(ES⁺): m/e = 283.

(iii) 4-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸

4-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸은, 3-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-벤젠-1,2-디아민 503mg(1.78mmol) 및 2,2,2-트리클로로아세트이미드산 메틸 에스테르 0.31ml(2.49mmol)로부터 시작하여 실시예 108(iii)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 680mg, MS(ES⁺): m/e = 409, 클로로 패턴.

(iv) 4-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

4-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 4-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 680.0mg(1.66mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 428.4mg(1.99mmol)으로부터 시작하여 실시예 108(iv)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 670mg, MS(ES^+): m/e = 461.

(v) 4-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-1,1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

4-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-1,1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 4-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 670.0mg(1.45mmol) 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 362.8mg(1.45mmol)으로부터 시작하여 실시예 108(v)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 에틸 아세테이트를 용출제로서 사용하여 실리카겔 상의 섬광크로마토그래피로 최종 정제하여, 표제 화합물을 갈색의 오일로서 제공하였다. 수율: 350mg, MS(ES^+): m/e = 629, 클로로 패턴.

(vi) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-하이드록시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

4-[2-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-에톡시]-1,1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드 250mg(0.40mmol)을 THF 15ml 속에 용해시켰다. THF 속의 1M TBAF-용액 435ml 및 아세트산 26ml를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 건조시켰다. 당해 잔사를 CH_2Cl_2 50ml 속에 채우고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 1회, 물로 5회 세척하였다. 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 제조용 RP-HPLC(CH_3CN/H_2O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 최종 정제하여, 순수한 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-하이드록시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드를 무색의 무정형 물질 형태로 이의 포미에이트로서 제공하였다. 표제 화합물은 이의 아세테이트로 변환시켰다. 수율: 132mg, MS(ES^+): m/e = 515, 클로로 패턴.

실시예 111:

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

(i) (3-플루오로-4-니트로페닐)-피롤리딘-1,1-일-메타논

3-플루오로-4-니트로벤조산 1.00g(5.40mmol)을 벤젠 55ml 속에 현탁시켰다. 티오닐 클로라이드 1ml 및 DMF 7방울을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 건조시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2 40ml 속에 용해시켰다. 트리에틸아민 0.75ml(5.40mmol) 및 피롤리딘 0.45ml(5.40mmol)를 후속적으로 첨가하고, 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 후속적으로 0.1N HCl 용액, 포화된 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 조악한 (3-플루오로-4-니트로페닐)-피롤리딘-1,1-일-메타논을 옅은색의 고체로서 제공하였다. 수율: 1.35g, MS(ES^+): m/e = 239.

(ii) (4-아미노-3-플루오로페닐)-피롤리딘-1,1-일-메타논

(3-플루오로-4-니트로페닐)-피롤리딘-1,1-일-메타논 515.0mg(2.16mmol)을 MeOH 20ml 속에 용해시켰다. 당해 용액을 비워 내고, 아르곤으로 수 회 린징하였다. 차콜(10%) 상의 팔라듐 150mg을 첨가하고, 다시 혼합물을 비워 내고, 아르곤으로 수 회 린징하였다. 최종적으로 아르곤을 수소로 교환하고(수소로 충전된 발룬), 당해 혼합물을 실온에서 2시간

동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시키고, 필터 잔사를 MeOH 30ml로 세척하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜, 순수한 (4-아미노-3-플루오로페닐)-피롤리딘-1,1-일-메타논을 무색의 오일로서 제공하였다. 수율: 448mg, MS(ES⁺): m/e = 209.

(iii) 2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

(4-아미노-3-플루오로페닐)-피롤리딘-1,1-일-메타논 59.0mg(0.28mmol)을 THF 6ml 및 물 3ml 속에 용해시켰다. NaHCO₃ 238.0mg(2.83mmol)을 첨가하였다. 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 75.6mg(0.26mmol)을 최종적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 격렬히 교반하였다. 당해 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 포화된 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 건조시켰다. 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 최종 정제하여, 순수한 2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르를 무색의 무정형 고체 형태로 제공하였다. 수율: 69mg, MS(ES⁺): m/e = 411.

(iv) 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르는, 2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 40.0mg(0.10mmol) 및 2-브로모-N-(5-클로로피리딘-2-일)-아세트아미드 29.2mg(0.12mmol)으로부터 시작하여 실시예 36(ii)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 최종 정제하여, 순수한 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르를 무색의 무정형 고체로서 제공하였다. 수율: 13mg, MS(ES⁺): m/e = 579, 클로로 패턴.

실시예 112:

a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카복실산

(i) 4-아미노-3-메틸-5-니트로벤조산

4-아미노-3-메틸-5-니트로벤조산은, 미국 특허공보 제3691166호(Bolhofer)에 기재되어 있는 방법에 따라 제조하였다.

(ii) 4-아미노-3-메틸-5-니트로벤조산 메틸 에스테르

4-아미노-3-메틸-5-니트로벤조산 500mg(2.50mmol)을 CH₂Cl₂ 8ml와 MeOH 2ml와의 혼합물 속에 용해시켰다. 0℃에서 헥산 속의 2M 트리메틸실릴디아조메탄 용액 1.3ml를 첨가하였다. 0℃에서 1시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 다음 날 헥산 속의 2M 트리메틸실릴디아조메탄 용액 1.3ml를 추가로 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, CH₂Cl₂ 1.8ml 속의 아세트산 0.22ml의 용액을 적가하여, 과량의 트리메틸실릴디아조메탄을 파괴시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 건조시켰다. 잔사를 헤파탄으로 녹이고, 결정 물질을 여과 제거하여, 순수한 4-아미노-3-메틸-5-니트로벤조산 메틸 에스테르를 제공하였다. 수율: 496mg, MS(ES⁺): m/e = 211.

(iii) 3,4-디아미노-5-메틸-벤조산 메틸 에스테르

3,4-디아미노-5-메틸-벤조산 메틸 에스테르는, 4-아미노-3-메틸-5-니트로벤조산 메틸 에스테르 495.0mg(2.36mmol)으로부터 시작하여 실시예 11(i)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 404mg, MS(ES⁺): m/e = 181.

(iv) 7-메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

7-메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르는, 3,4-디아미노-5-메틸-벤조산 메틸 에스테르 404.0mg(2.20mmol) 및 2,2,2-트리클로로아세트이미드산 메틸 에스테르 0.39ml(3.08mmol)로부터 시작하여 실시예 5(i)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 869mg, MS(ES⁺): m/e = 307, 클로로 패턴.

(v) 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르는, 7-메틸-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 685.0mg(2.20mmol) 및 1-사이클로프로필피페리딘-4-일아민 -디하이드로클로라이드 474.4mg(2.20mmol)으로부터 시작하여 실시예 93(iv)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 730mg, MS(ES⁺): m/e = 357.

(vi) a) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

b) 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카복실산

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 및 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카복실산은, 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 200mg(0.56mmol) 및 메탄설폰산 5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸 에스테르 164.8mg(0.56mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에스테르를 가수분해하고, LiOH로 처리하고, 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 2개의 이성질체의 구조적 배열은 NOE 분광학으로 성취하였다.

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산의 수율: 7mg; MS(ES⁺): m/e = 540, 클로로 패턴.

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카복실산의 수율: 111mg; MS(ES⁺): m/e = 540, 클로로 패턴.

실시예 113:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-플루오로-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

(i) 2,3-디아미노-6-플루오로벤조산 에틸 에스테르

2,3-디아미노-6-플루오로벤조산 에틸 에스테르는, 2-아미노-6-플루오로-3-니트로벤조산 에틸 에스테르 200.0mg (0.88mmol)으로부터 시작하여 실시예 11(i)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 157mg, MS(ES⁺): m/e = 229.

(ii) 5-플루오로-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르

5-플루오로-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르는, 2,3-디아미노-6-플루오로벤조산 에틸 에스테르 150.0mg(0.76mmol) 및 2,2,2-트리클로로아세트이미드산 메틸 에스테르 133ml(1.06mmol)로부터 시작하여 실시예 5(i)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 280mg, MS(ES⁺): m/e = 325, 클로로 패턴.

(iii) 5-플루오로-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르

5-플루오로-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르는, 5-플루오로-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르 240.0mg(0.74mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 158.6mg(0.74mmol)으로부터 시작하여 실시예 93(iv)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 232mg, MS(ES⁺): m/e = 377.

(iv) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-플루오로-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-플루오로-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산은, 5-플루오로-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르 230mg(0.60mmol) 및 메탄설폰산 5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸 에스테르 179.5mg (0.60mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에틸 에스테르를 가수분해하고, LiOH로 처리하고, 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이 트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 수율: 87mg, MS(ES⁺): m/e = 546, 클로로 패턴.

실시예 114:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

(i) 2-아미노-3-니트로-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-벤조산 에틸 에스테르

NaH(오일 속의 60% 현탁액) 420mg을 THF 5ml 속의 2,2,2-트리플루오로에탄올 2.16ml(29.8mmol)의 용액에 첨가하였다. 진행을 멈춘 후, 2-아미노-6-플루오로-3-니트로벤조산 에틸 에스테르 1.0g(4.38mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 추가로 30분 교반하였다. 당해 혼합물에 6M HCl 수용액 2ml를 첨가하고, 대부분의 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물 20ml와 혼합하고, 수득된 고체를 수집하고, 물로, 이어서 헥산으로 세척하였다. 수득된 황색의 결정 물질을 35℃에서 감압하에 건조시켰다. 수율: 1.22g.

(ii) 2,3-디아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-벤조산 에틸 에스테르

2,3-디아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-벤조산 에틸 에스테르는, 2-아미노-3-니트로-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-벤조산 에틸 에스테르 1.22g(3.96mmol)로부터 시작하여 실시예 11(i)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 1.07g, MS(ES⁺): m/e = 279.

(iii) 2-트리클로로메틸-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르

2-트리클로로메틸-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르는, 2,3-디아미노-6-플루오로벤조산 에틸 에스테르 200.0mg(0.72mmol) 및 2,2,2-트리클로로아세트이미드산 메틸 에스테르 128ml (1.01mmol)로부터 시작하여 실시예 5(i)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 340mg, MS(ES⁺): m/e = 405, 클로로 패턴.

(iv) 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르는, 2-트리클로로메틸-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르 290.0mg (0.72mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디하이드로클로라이드 153.8mg(0.72mmol)으로부터 시작하여 실시예 93(iv)에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수율: 299mg, MS(ES⁺): m/e = 457.

(v) 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산은, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르 299.0mg(0.66mmol) 및 메탄설폰산 5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸 에스테르 192.4mg(0.66mmol)으로부터 시작하여 실시예 81에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 수득된 에틸 에스테르를 가수분해하고, MeOH 속에서 LiOH로 처리하고, 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 농도 구배 + 0.05% 포름산)로 정제하여, 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 제공하였다. 수율: 90mg, MS(ES⁺): m/e = 626, 클로로 패턴.

실시예 115:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드는, 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 50.0mg(0.08mmol) 및 아제티딘-3-올 8.7mg(0.12mmol)으로부터 시작하여 실시예 22에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물은 이의 포미에이트로서 흰색의 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 수율: 18mg, MS(ES⁺): m/e = 681, 클로로 패턴.

실시예 116:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-플루오로-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 117:

7-클로로-1,1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 118:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-7-사이클로프로필-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 119:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-에틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 120:

1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 121:

1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-플루오로-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 122:

7-클로로-1,1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 123:

1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-7-사이클로프로필-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 124:

1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-에틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 125:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 126:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-플루오로-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 127:

7-클로로-1,1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 128:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-에틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 129:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-7-사이클로프로필-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 130:

1-(6-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 131:

7-클로로-1,1-(6-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 132:

1-(6-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-플루오로-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 133:

1-(6-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-7-사이클로프로필-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 134:

1-(6-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-에틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 135:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 136:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-플루오로-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 137:

7-클로로-1,1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 138:

1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 139:

1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-플루오로-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 140:

7-클로로-1,1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 141:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 142:

7-클로로-1,1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 143:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-플루오로-1H-벤조이미다졸-4-카복실산

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 144:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-아미드

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 145:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 146:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-아미드 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 147:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 148:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-디메틸아미드 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 149:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드] 4-(메틸-프로필-아미드)

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 150:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-플루오로-7-메틸-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시에 151:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 152:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-5-플루오로-7-메틸-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드]

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 153:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-5-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 154:

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-4-(2-하이드록시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 155:

1-(6-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)-4-(2-하이드록시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 156:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드

표제 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

실시예 157:

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 벤질아미드

테트라하이드로퓨란(THF) 2ml 속의 5-클로로-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 120.0mg(0.45mmol)의 용액을 THF 8ml 및 물 4ml 속의 벤질아민 53.5ml(0.49mmol)와 NaHCO₃ 373.8mg(4.45mmol, 10당량)와의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서(20℃ 내지 25℃에서 실온으로) 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과시키고, 여과액을 감압하에 건조시켰다. 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 구배 및 0.05% 포름산)로 정제한 후, 순수한 5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 벤질아미드를 흰색의 무정형 고체로서 수득하였다. 수율: 84mg, MS(ES⁺): m/e: 286, 클로로 패턴.

실시예 158:

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

THF 40ml 속의 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 3.99g(13.6mmol)의 용액을 THF 200ml 및 물 120ml 속의 1-이소프로필피페리딘-4-일아민다하이드로클로라이드 2.9g(13.6mmol)과 NaHCO_3 13.7g (0.163mol, 12당량)와의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. THF를 증류 제거하였다. 수득된 수성 현탁액을 CH_2Cl_2 200ml로 희석하고, 물 150ml로 2회 추출하였다. 유기 층을 감압하에 건조시키고, 수득된 잔사를 에틸 아세테이트/메탄올(4:1) 혼합물을 용출제로서 사용하여 실리카겔 상의 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 표제 화합물을 연갈색의 결정 물질로서 수득하였다. 수율: 3.20g, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: m/e: 345.

실시에 159:

2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르

THF 1,300ml 및 물 370ml 속의 1-사이클로프로필피페리딘-4-일아민 다하이드로클로라이드 7.53g(35.3mmol)과 NaHCO_3 32.39g(0.386mol)과의 혼합물에 THF 360ml 속의 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 11.79g(32.1mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 격렬히 교반하였다. THF를 증발시켰다. 침전물을 여과 제거하고, 초음파 조건하에 포화된 NaHCO_3 용액 약 300ml로 2회 처리하였다. 여과시킨 후, 수득된 고체를 물 150ml로 2회 세척하고, 45°C에서 감압하에 건조시켜, 순수한 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-1,5-카복실 메틸 에스테르를 연갈색의 결정 물질 형태로 제공하였다. 수율: 9.9g(90%) $\text{MS}(\text{ES}^+)$: m/e = 343.

실시에 160:

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 디이소프로필아미드

THF 20ml 속의 5-클로로-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 500.0mg(1.85mmol)의 용액을 THF 70ml 및 물 20ml 속의 디이소프로필-아민 286ml(2.04mmol)와 NaHCO_3 1.55g(18.5mmol, 10당량)과의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 증발시켰다. 형성된 결정 물질을 여과 제거하고, 초음파 조건하에 포화된 NaHCO_3 용액 약 50ml로 1회 처리하였다. 결정 잔사를 다시 여과 제거하고, 물 20ml로 2회 세척하였다. 감압하에 35°C에서 건조시켜, 순수한 5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 디이소프로필아미드를 연갈색의 결정 고체 형태로 제공하였다. 수율: 321mg, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: m/e: 280, 클로로 패턴.

실시에 161:

(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-모르폴린-4-일-메타논

(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-모르폴린-4-일-메타논은, 5-클로로-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 120.0mg(0.45mmol) 및 모르폴린 42.6ml(0.49mmol)로부터 시작하여 실시예 157에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물을 무색의 무정형 고체로서 분리하였다. 수율: 95mg(80%) $\text{MS}(\text{ES}^+)$: m/e: 266, 클로로 패턴.

실시에 162:

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (4-메틸피페라진-1,1-일)-아미드

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (4-메틸피페라진-1,1-일)-아미드는, 5-클로로-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 120.0mg(0.45mmol) 및 4-메틸피페라진-1,1-일아민 58.9ml(0.49mmol)로부터 시작하여 실시예 157에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물을 무색의 무정형 고체로 분리하였다. 수율: 89mg, $\text{MS}(\text{ES}^+)$: m/e: 294, 클로로 패턴.

실시예 163:

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (4-시아노페닐)-아미드

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (4-시아노페닐)-아미드는, 5-클로로-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 500.0mg(1.85mmol) 및 4-아미노벤조니트릴 229.8mg(1.95mmol)으로부터 시작하여 실시예 160에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물을 연갈색의 결정 고체로서 분리하였다. 수율: 475mg(86%) MS(ES^+): m/e: 297, 클로로 패턴.

실시예 164:

2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르는, 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 1.32g(4.49mmol) 및 4-(4-아미노페닐)-모르폴린-3-온 950.0mg(4.94mmol)으로부터 시작하여 실시예 160에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물을 연갈색의 결정 고체로서 분리하였다. 수율: 1.44g(81%) MS(ES^+): m/e: 395.

실시예 165:

2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

(4-아미노-3-플루오로페닐)-피롤리딘-1,1-일-메탄은 59.0mg(0.28mmol)을 THF 6ml 및 물 3ml 속에 용해시켰다. $NaHCO_3$ 238.0mg(2.83mmol)을 첨가하였다. 2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르 75.6mg(0.26mmol)을 최종적으로 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 격렬히 교반하였다. 당해 혼합물을 CH_2Cl_2 25ml로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압하에 건조시켰다. 제조용 RP-HPLC(CH_3CN/H_2O 구배 및 0.05% 포름산)로 정제한 후, 순수한 2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르를 무색의 무정형 고체 형태로 수득하였다. 수율: 69mg(65%) MS(ES^+): m/e = 411.

실시예 166:

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 이소퀴놀린-4-일아미드

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 이소퀴놀린-4-일아미드는, 5-클로로-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 100.0mg(0.37mmol) 및 이소퀴놀린-4-일아민 56.1mg(0.39mmol)으로부터 시작하여 실시예 160에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물을 연갈색의 결정 고체로서 분리하였다. 수율: 113mg(94%) MS(ES^+): m/e: 323, 클로로 패턴.

실시예 167:

2-[(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카보닐)-아미노]-3-니트로벤조산 메틸 에스테르

2-[(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카보닐)-아미노]-3-니트로벤조산 메틸 에스테르는, 5-클로로-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸 200.0mg(0.74mmol) 및 2-아미노-3-니트로벤조산 메틸 에스테르 152.6mg(0.78mmol)으로부터 시작하여 실시예 160에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물을 황색의 결정 고체로서 분리하였다. 수율: 218mg(79%)

실시예 168:

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르는, 2-트리클로로메틸-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르 1.74g(5.80mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-일아민디아이드로클로라이드 1.25g(5.80mmol)으로부터 시작하여 실시예 158에 따르는 절차에 의해 제조하였다. 표제 화합물을 얻 갈색의 결정 고체로서 분리하였다. 수율: 1.75g(86%) MS(ES⁺): m/e: 351.

실시예 169:

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

(1-사이클로프로필피페리딘-4-일아민디아이드로클로라이드 21.0mg(0.098mmol)을 CH₃CN 3ml 및 물 3ml 속에 용해시켰다. NaHCO₃ 82.3mg(0.98mmol, 10당량)을 첨가하였다. 이어서, CH₃CN 2ml 속의 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-트리클로로메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 48.1mg(0.098mmol)의 용액을 첨가하고, 수득된 혼합물을 환류하에 3시간 동안 격렬히 교반하였다. 당해 혼합물을 감압하에 건조시켰다. 잔사를 제조용 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 구배 및 0.05% 포름산)로 정제하여, 순수한 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산을 무색의 무정형 고체 형태로 제공하였다. (당해 조건하에 메틸 에스테르를 동시에 가수분해하였다) 수율: 26mg(50%) MS(ES⁺): m/e = 526, 클로로 패턴.

약리학적 시험

인자 Xa 또는 인자 VIIa 또는 트롬빈, 플라스민 또는 트립신과 같은 기타 효소를 억제하는 화학식 I의 화합물의 능력은 억제 상수 K_i와 관련된 50%의 효소 활성화도, 즉 IC₅₀ 값을 억제하는 화학식 I의 화합물의 농도를 측정함으로써 평가할 수 있다. 정제된 효소를 발색 분석에 사용하였다. 기질 가수분해 반응 속도의 50% 감소를 야기하는 억제제의 농도는 화학식 I의 화합물의 농도의 로그 값에 대해 (억제되지 않은 대조군과 비교하여) 가수분해 반응의 상대 속도를 플로팅한 후, 선형 회귀에 의해 측정하였다. 억제 상수 K_i를 계산하기 위해, IC₅₀ 값은 다음의 수학적 식을 사용하여 기질과의 경쟁에 대해 보정하였다.

$$K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{기질 농도} / K_m)\}$$

위의 수학적 식 1에서,

K_m은 본원에서 참조로 인용되는 문헌[참조: Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973), 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125]에서의 Michaelis-Menten 상수이다.

a) 인자 Xa 분석법

인자 Xa 활성의 억제를 측정하기 위한 분석법에서, TBS-PEG 완충제(50mM 트리스-HCl, pH 7.8, 200mM NaCl, 0.05% (w/v) PEG-8000, 0.02%(w/v) NaN₃)를 사용하였다. IC₅₀은 코스타 헬프-에어리어 마이크로타이터 플레이트의 적당한 웰(well)에서 TBS-PEG 속의 사람 인자 Xa[미국 인디애나주 사우스 벤드에 소재하는 엔자임 리서치 레버러토리즈 인코포레이티드(Enzyme Research Laboratories, Inc.)로부터 구입 가능] 25μl, TBS-PEG 속의 10%(v/v) DMSO(억제되지 않은 대조군) 또는 TBS-PEG 속의 10%(v/v) DMSO에 시험 희석될 각종 농도의 화합물 40μl 및 TBS-PEG 속의 기질 S-2765(N(a)-벤질옥사카보닐-D-Arg-Gly-L-Arg-p-니트로아닐리드[미국 오하이오주 크래클린에 소재하는 카비 파마시아 인코포레이티드(Kabi Pharmacia, Inc.)로부터 구입 가능]를 배합하여 측정하였다. 화학식 I의 화합물과 효소를 10분 동안 예비 배양하여 분석을 수행하였다. 이 후, 최종 용적 100μl를 수득하기 위해 기질을 첨가하여 분석을 개시하였다. 발색 기질 가수분해의 초기 속도는 시간 진행의 선형 부분 동안 (일반적으로, 기질을 첨가 후 1.5분 후) 25℃에서 바이오-텍 인스트루먼트(Bio-tek Instrument) 키네틱 플레이트 리더(Ceres UV900HDI)를 사용하여 405nm에서의 흡광도 변화로 측정하였다. 효소 농도는 0.5M이고, 기질 농도는 140μM이었다.

b) 인자 VIIa 분석법

인자 VIIa/조직 인자 활성화에 대한 억제 활성은 본원에서 참조로 인용된 [참조: J. A. Ostrem et al., Biochemistry 37 (1998), 1053-1059]에서 이미 기술된 바와 같이 본질적으로 발색 분석법을 사용하여 측정하였다. 운동 분석법은 키네틱 플레이트 리더(Molecular Devices Spectramax 250)를 사용하여 절반 영역 마이크로타이터 판[미국 매사추세츠주 캠브리지에 소재하는 코스타 코퍼레이션(Costar Corp.)으로부터 구입 가능]에서 25℃에서 수행하였다. 통상적으로 10% DMSO/TBS-PEG 완충제(50mM 트리스, 15mM NaCl, 5mM CaCl₂, 0.05% PEG 8000, pH 8.15) 속의 억제제 희석액 40 μ l와 배합된 사람 인자 VIIa 25 μ l 및 TF(5nM 및 10nM, 각각의 최종 농도)로 분석하였다. 예비 배양 기간 15분 후, 발색 기질 S-2288[D-Ile-Pro-Arg-p-니트로아닐리드, 파마시아 헤파 인코포레이티드(Pharmacia Hepar Inc.)로부터 구입 가능, 최종 농도: 500 μ l] 35 μ l를 첨가하여 분석을 개시하였다. 결과(인자 Xa를 억제하기 위한 억제 상수 Ki(FXa))를 표 1에 나타내었다.

[표 1]

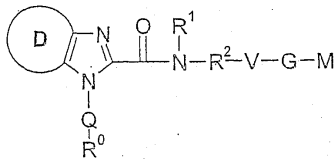
실시예	Ki (FXa) [μ M]	실시예	Ki (FXa) [μ M]	실시예	Ki (FXa) [μ M]
1	0.0007	29b	0.0115	68 a)	0.070
2	0.0031	30	0.0090	68 b)	0.226
3	0.0014	31	0.0155	69	0.015
4	0.0592	32	0.0105	70	0.015
5a	0.0025	33	0.0125	71	0.007
5b	0.1750	34	0.0195	72	0.0125
6	0.0030	35	0.041	73	0.019
7	0.0165	36	0.0315	74	0.0105
9	0.0940	37	0.012	75	0.0026
10	1.357	39	0.047	76	0.0085
11a	0.004	40	0.020	77	0.0525
11b	0.001	41	0.006	78	0.0035
12	0.0030	42	0.462	79	0.001
13	0.2990	43	0.840	80	0.007
14	2.3900	44	0.028	81 a)	0.558
15	0.0115	45	0.210	82 a)	0.064
16	0.0110	48	0.002	91	0.021
17a	0.0195	49	0.015	92	0.0225
17b	0.3710	50	0.141	94	0.0245
18	0.0225	51	0.510	96 a)	0.0305
19	0.0235	52	0.014	100 a)	0.005
20	0.0085	53	0.040	102	0.0025
21	0.0310	54	0.031	103 a)	0.022
22	0.0007	55	1.30 μ M	103 b)	0.0885
23	0.0080	57	0.585	104	0.020
24	0.0260	60	0.035	105	0.054.5
25	0.0650	61	0.867	106 a)	0.022
26	0.0185	62	0.019	106 b)	0.188
27	0.0125	63	0.687	108	0.0065
28	0.0480	64	0.002	109	0.0035
29a	0.0255	65	0.121	110	0.004
		66	0.003	112 a)	0.0008

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

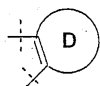
R^0 은

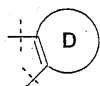
- 1) R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴,
- 2) 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜, 시놀리닐, 크로마닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 페닐피리딜, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리딜, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐 또는 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는
- 3) 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴이고, 당해 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 또한 당해 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴로 추가로 치환되고,

R8은

- 1) 할로젠,
- 2) $-\text{NO}_2$,
- 3) $-\text{CN}$,
- 4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 5) $-\text{OH}$,
- 6) $-\text{NH}_2$,
- 7) $-\text{O}-\text{CF}_3$,
- 8) 할로젠 또는 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴,
- 9) 치환되지 않거나 할로젠, NH_2 , $-\text{OH}$ 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬,
- 10) $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 또는
- 11) $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 이되, 단,

R⁸은, R⁰이 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴이면, 하나 이상의 할로젠 또는 -C(O)-NH₂ 잔기이고,



화학식 I에서 부분 구조식 는 치환되지 않거나 R³으로 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 8원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 방향족인 사이클릭 그룹이고,

Q는 -(C₀-C₂)-알킬렌-C(O)-NR¹⁰-, -NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-, -NR¹⁰-C(O)-, -SO₂-, 메틸렌, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(C₂-C₃)-알킬렌-O-(C₀-C₃)-알킬렌-, -(C₂-C₃)-알킬렌-S(O)-, -(C₂-C₃)-알킬렌-S(O)₂-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-, -(C₂-C₃)-알킬렌-S(O)₂-NH-(R¹⁰)-, -(C₂-C₃)-알킬렌-N(R¹⁰)- 또는 -(C₀-C₃)-알킬렌-C(O)-O-(CH₂)_m-이고[여기서, R¹⁰은 하기에 정의하는 바와 같고, n 및 m은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 정수 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, -(CH₂)_m- 또는 -(CH₂)_n-에 의해 형성된 알킬렌 잔기는 치환되지 않거나 할로젠, -NH₂ 또는 -OH로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되거나; 치환되지 않거나 할로젠, -NH₂ 또는 -OH로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 -(C₃-C₆)-사이클로알킬렌이다],

R¹은 수소 원자, 치환되지 않거나 R¹³으로 1회 내지 3회 치환된 -(C₁-C₄)-알킬; -(C₁-C₃)-알킬렌-C(O)-NH-R⁰, -(C₁-C₃)-알킬렌-C(O)-O-R¹⁰, R⁸(여기서, R⁸은 위에서 정의한 바와 같다)로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴; 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릭; -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬렌, -(C₁-C₃)-알킬렌-S(O)-(C₁-C₄)-알킬, -(C₁-C₃)-알킬렌-S(O)₂-(C₁-C₃)-알킬, -(C₁-C₃)-알킬렌-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'}, -(C₁-C₃)-알킬렌-O-(C₁-C₄)-알킬, -(C₀-C₃)-알킬렌-(C₃-C₈)-사이클로알킬 또는 -(C₀-C₃)-알킬렌-het이고[여기서, het는 치환되지 않거나 R¹⁴로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기이고, R^{4'} 및 R^{5'}는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 수소 원자 또는 -(C₁-C₄)-알킬이다],

R²는 직접 결합이고,

R¹-N-R²-V는 치환되지 않거나 R¹⁴로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R¹⁴는 할로젠, -OH, =O, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₄)-알콕시, -NO₂, -C(O)-OH, -CN, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-(C₁-C₄)-알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-N(R¹⁸)-R²¹, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-N-[(C₁-C₈)-알킬]₂, -NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-NH₂, -S-R¹⁸ 또는 -NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-알킬]₂이고[여기서, R¹⁸ 및 R²¹은 서로 독립적으로 수소 원자, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬 또는 -(C₁-C₆)-알킬이다],

V는

1) 치환되지 않거나 R¹⁴로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 6원 내지 14원 아릴,

2) 아크리디닐, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌 (1H-피롤로피리딘), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로테카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 1,4-디아제판, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티이닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리딜, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소시놀리닐, 테트라하이드로시놀리닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 1λ6-티오모르폴리닐, 티오펜닐, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴이고,

G는 직접 결합, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 또는 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ 이고,

n 및 m은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 정수 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고,

M은

1) 수소 원자,

2) 치환되지 않거나 R14(여기서, R14는 위에서 정의한 바와 같다)로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_8)-$ 알킬,

3) $-C(O)-N(R11)-R12$,

4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,

5) 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 6원 내지 14원 아릴,

6) 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴,

7) 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬 또는

8) 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기이고,

R3은

- 1) 수소 원자,
- 2) 할로젠,
- 3) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 4) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬,
- 5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-O-R19이고, 여기서 R19는
 - a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_4)$ -알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) $-CF_3$ 또는 e) $-CHF_2$ 이고,
- 7) $-NO_2$,
- 8) $-CN$,
- 9) $-SO_s-R^{11}$ (여기서, s는 1 또는 2이다),
- 10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ (여기서, t는 1 또는 2이다),
- 11) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)- R^{11} ,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O- R^{11} ,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R^{11})- R^{12} ,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-N(R^{11})- R^{12} ,
- 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 16) $-S-R^{10}$,
- 17) $-(C_0-C_2)$ 알킬렌-C(O)-O- (C_2-C_4) -알킬렌-O-C(O)- (C_1-C_4) -알킬,
- 18) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 19) $-(C_0-C_2)$ 알킬렌-C(O)-O- (C_2-C_4) -알킬렌-O-C(O)-O- (C_1-C_6) -알킬,
- 20) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,
- 21) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- (C_6-C_{14}) -아릴(여기서, 아릴은 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

5) $-(C_0-C_6)$ -알킬- (C_6-C_{14}) -아릴(여기서, 알킬 및 아릴은 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R13으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

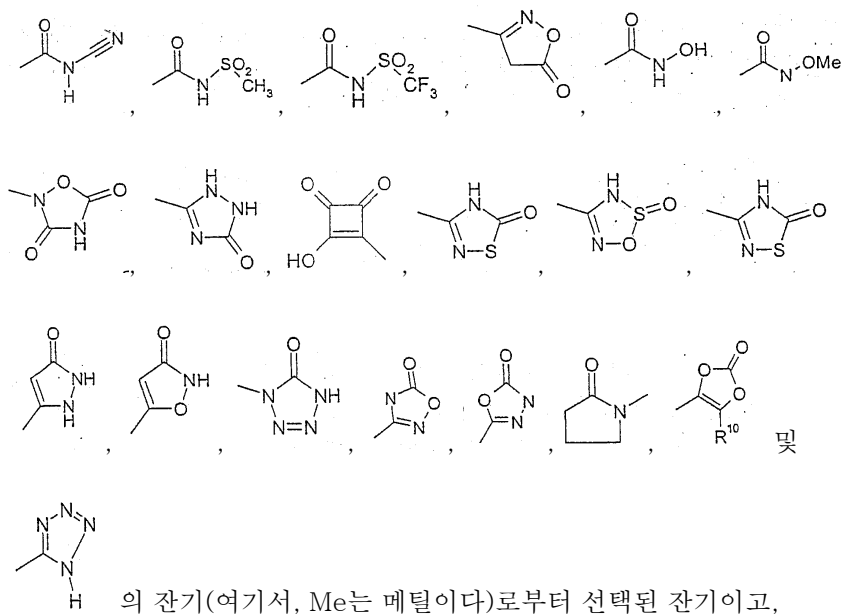
6) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬,

7) $-O-R^{17}$ 또는

8) $-(C_0-C_6)$ -알킬- (C_4-C_{15}) -헤테로사이클릴(여기서, 알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이거나,

R^{11} 및 R^{12} 는, R^{11} 및 R^{12} 가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 연결되어 있는 질소 원자 이외에도 산소, 황 및 질소로부터 선택된 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 1개 또는 2개 포함할 수 있는, 4원 내지 8원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고,

R13은 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬, $-(C_0-C_3)$ -알킬렌- $O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$ (여기서, u는 1 또는 2이다), $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$ (여기서, r은 1 또는 2이다), $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$ (여기서, v는 1 또는 2이다), $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ -알킬, $-(C_1-C_8)$ -알콕시, 페닐, 페닐옥시, $-O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$ -알킬- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$, $-(C_1-C_4)$ -알콕시-페닐, $-(C_0-C_4)$ -알킬- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$, $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬, $-O-R^{15}$, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$ 또는 화학식



R^{10} 및 R^{20} 은 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ -알킬, $-(C_0-C_4)$ -알킬-OH, $-(C_0-C_4)$ -알킬-O- (C_1-C_4) -알킬 또는 $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬이고,

R15 및 R16은 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ -알킬이거나, R15 및 R16이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께, 치환되지 않거나 R^{10} 으로 1회 내지 3회 치환된 3원 내지 6원 카보사이클릭 환을 형성할 수 있고,

R17은 $-(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-OH, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_8)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, -O- $(C_1-C_4)-$ 알킬 또는 R¹⁰으로 1회, 2회 또는 3회 치환된다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

R⁰이

- 1) R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 페닐, 나프틸, 비페닐릴, 안트릴 또는 플루오레닐 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴,
- 2) 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜릴, 시놀리닐, 크로마닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 페닐피리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리디닐, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐 또는 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는
- 3) 아크리디닐, 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로프로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티이닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜릴, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 티오펜놀릴, 티오펜릴, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐 그룹으로부터 선택된 헤테로사이클릴이고,

여기서 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 또한

아크리디닐, 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로프로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴,

1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 티오펜, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴로 추가로 치환되고,

R8이

- 1) 할로젠,
- 2) $-\text{NO}_2$,
- 3) $-\text{CN}$,
- 4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 5) $-\text{OH}$,
- 6) $-\text{NH}_2$,
- 7) $-\text{O}-\text{CF}_3$,
- 8) 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴(여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같고, 할로젠 또는 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 9) $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠, NH_2 , $-\text{OH}$ 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 10) $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 또는
- 11) $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 이 되, 단,

R8은, R⁰이 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴(여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같다)인 경우, 하나 이상의 할로젠 또는 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 잔기이고,

부분 구조식 D가 아제티딘, 아제틴, 아조칸, 아조칸-2-온, 사이클로부틸, 사이클로옥탄, 사이클로옥텐, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, [1,4]디아조칸, [1,2]디아조칸-3-온, [1,3]디아조칸-2-온, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, [1,4]옥사조칸, [1,3]옥사조칸-2-온, 옥세탄, 옥소칸, 옥소칸-2-온, 피페라진, 피페리딘, 페닐, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 5,6,7,8-테트라하이드로-1H-아조신-2-온, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 디에탄, 티오칸, 티오칸-1,1-디옥사이드, 티오칸-

1,1-옥사이드, 티오칸-2-온, 티오모르폴린, 티오펜, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R3으로 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 $-(C_0-C_2)-\text{알킬렌}-C(O)-NR^{10}-$, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$, $-NR^{10}-C(O)-$, $-SO_2-$, 메틸렌, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(C_2-C_3)-\text{알킬렌}-O-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-$, $-(C_2-C_3)-\text{알킬렌}-S(O)-$, $-(C_2-C_3)-\text{알킬렌}-S(O)_2-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$, $-(C_2-C_3)-\text{알킬렌}-S(O)_2-NH-(R^{10})-$, $-(C_2-C_3)-\text{알킬렌}-N(R^{10})-$ 또는 $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-C(O)-O-(CH_2)_m-$ 이고[여기서, R^{10} 은 하기에 정의하는 바와 같고, n 및 m은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 정수 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, $-(CH_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-$ 에 의해 형성된 알킬렌 잔기는 치환되지 않거나 할로젠, $-NH_2$ 또는 $-OH$ 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되거나; 치환되지 않거나 할로젠, $-NH_2$ 또는 $-OH$ 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_3-C_6)-\text{사이클로알킬렌}$ 이다],

R^1 이 수소 원자, 치환되지 않거나 R13으로 1회 내지 3회 치환된 $-(C_1-C_4)-\text{알킬}$; $-(C_1-C_3)-\text{알킬렌}-C(O)-NH-R^0$, $-(C_1-C_3)-\text{알킬렌}-C(O)-O-R^{15}$, 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴 또는 플루오레닐 그룹으로부터 선택된 R8(여기서, R8은 위에서 정의한 바와 같다)로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 아릴;

위에서 정의한 바와 같은 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릭;

$-(C_1-C_3)-\text{퍼플루오로알킬렌}$, $-(C_1-C_3)-\text{알킬렌}-S(O)-(C_1-C_4)-\text{알킬}$, $-(C_1-C_3)-\text{알킬렌}-S(O)_2-(C_1-C_3)-\text{알킬}$, $-(C_1-C_3)-\text{알킬렌}-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$, $-(C_1-C_3)-\text{알킬렌}-O-(C_1-C_4)-\text{알킬}$, $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-(C_3-C_8)-\text{사이클로알킬}$ 또는 $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-\text{het}$ 이고[여기서, het는 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아자핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,4-옥사제핀, 1,2-옥사-티에핀, 1,2-옥사티올란, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 디에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 잔기이고, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 수소 원자 또는 $-(C_1-C_4)-\text{알킬}$ 이고, R^2 는 직접 결합이다],

R^1-N-R^2-V 가 아제핀, 아제티딘, 디옥사졸, 디옥사진, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R14가 할로젠, $-OH$, $=O$, $-(C_1-C_8)-\text{알킬}$, $-(C_1-C_4)-\text{알콕시}$, $-NO_2$, $-C(O)-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)-\text{알킬}$, $-(C_0-C_8)-\text{알킬}-SO_2-(C_1-C_4)-\text{알킬}$, $-(C_0-C_8)-\text{알킬}-SO_2-(C_1-C_3)-\text{퍼플루오로알킬}$, $-(C_0-C_8)-\text{알킬}-SO_2-N(R^{18})-$

R^{21} , $-C(O)-NH-(C_1-C_8)-알킬$, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)-알킬]_2$, $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)-알킬$, $-C(O)-NH_2$, $-S-R^{18}$ 또는 $-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-알킬]_2$ 이고[여기서, R^{18} 및 R^{21} 은 서로 독립적으로 수소 원자, $-(C_1-C_3)-페플루오로 알킬$ 또는 $-(C_1-C_6)-알킬$ 이다],

V가

1) R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 페닐, 나프틸, 비페닐릴, 안트릴 또는 플루오레닐 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴,

2) 아크리디닐, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌 (1H-피롤로피리딘), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데 카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 1,4-디아제판, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티오파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티이닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리딜, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소시놀리닐, 테트라하이드로시놀리닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 1,6-티오모르폴리닐, 티오펜, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐 그룹으로부터 선택되고 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴이고,

G가 직접 결합, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 또는 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ 이고[여기서, n 및 m은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 정수 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다],

M이

1) 수소 원자,

2) $-(C_1-C_8)-알킬$ (여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

3) $-C(O)-N(R11)-R12$,

4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,

5) $-(C_6-C_{14})-아릴$ (여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같고, 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

6) $-(C_4-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같고, 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

7) $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이고,

R3이

1) 수소 원자,

2) 할로젠,

3) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

4) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬,

5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

6) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-O-R19이고, 여기서, R19는

a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_4)$ -알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) $-CF_3$ 또는 e) $-CHF_2$ 이고,

7) $-NO_2$,

8) $-CN$,

9) $-SO_s-R^{11}$ (여기서, s는 1 또는 2이다),

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ (여기서, t는 1 또는 2이다),

11) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)- R^{11} ,

12) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O- R^{11} ,

13) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)- $N(R^{11})-R^{12}$,

14) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $N(R^{11})-R^{12}$,

15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

16) $-S-R^{10}$,

17) $-(C_0-C_2)$ 알킬렌-C(O)-O- (C_2-C_4) -알킬렌-O-C(O)- (C_1-C_4) -알킬,

18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,

19) $-(C_0-C_2)\text{-알킬렌-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-알킬렌-O-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-알킬}$,

20) $-\text{C(O)-O-C(R}_{15}\text{,R}_{16}\text{)-O-C(O)-O-R}_{17}$,

21) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-아릴}$ (여기서, 아릴은 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

22) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-(C}_4\text{-C}_{15}\text{)-헤테로사이클릴}$ (여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

23) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-(C}_3\text{-C}_8\text{)-사이클로알킬}$ (여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

24) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-het}$ (여기서, het는 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

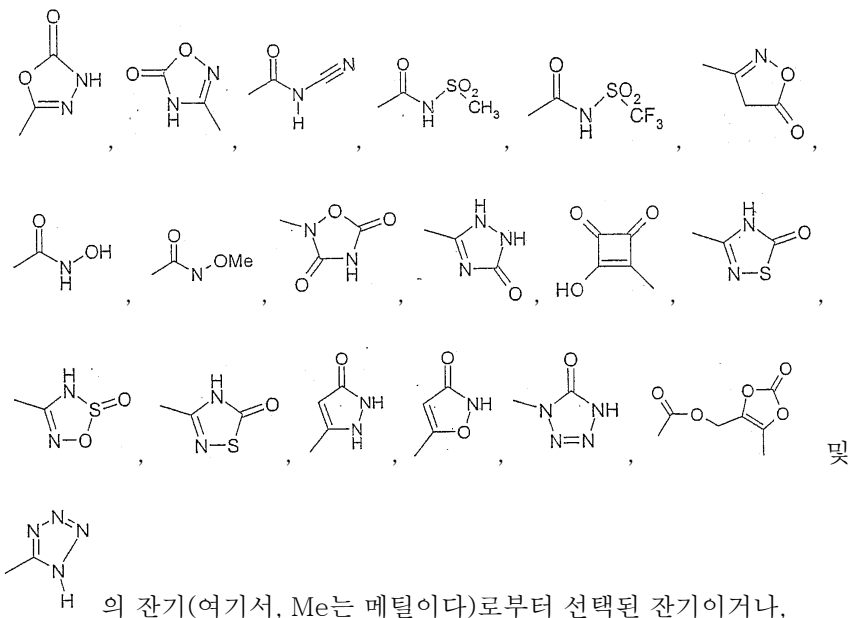
25) $-(C_0-C_3)\text{-알킬렌-O-CH}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-퍼플루오로알킬렌-CH}_2\text{-O-(C}_0\text{-C}_3\text{)-알킬}$,

26) $-\text{SO}_w\text{-N(R}^{11}\text{)-R}^{13}$ (여기서, w는 1 또는 2이다),

27) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-C(O)-N(R}^{11}\text{)-R}^{13}$,

28) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-N(R}^{11}\text{)-R}^{13}$ 또는

29) 화학식



2개의 -OR¹⁹ 잔기가 인접 원자들과 연결되어 있는 경우, 이들 잔기는 연결되어 있는 인접 원자들과 함께 R¹³으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환된 1,3-디옥솔 환 또는 2,3-디하이드로-[1,4]디옥신 환을 형성할 수 있고,

R¹¹ 및 R¹²가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

1) 수소 원자,

2) $-(C_1-C_6)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

3) $-(C_0-C_6)$ -알킬- $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬,

4) $-SO_t-R^{10}$ (여기서, t는 1 또는 2이다),

5) $-(C_0-C_6)$ -알킬- $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 알킬 및 아릴은 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R13으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

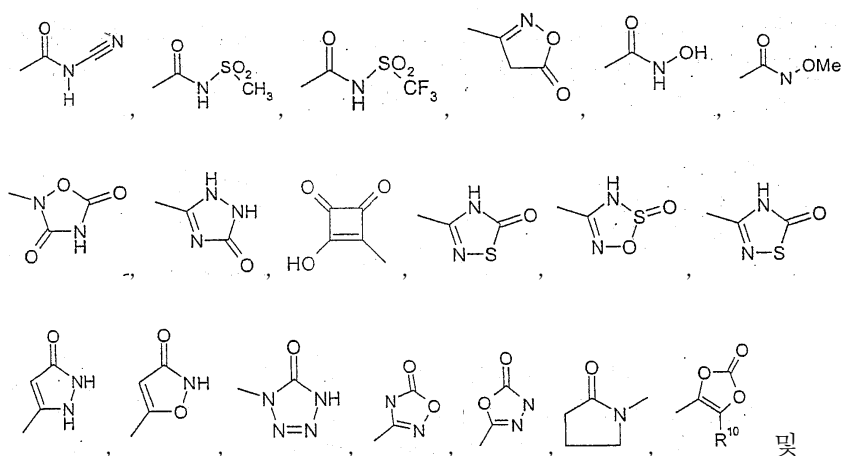
6) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬,

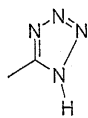
7) $-O-R^{17}$ 또는

8) $-(C_0-C_6)$ -알킬- $-(C_4-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 알킬 및 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같고, 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R13으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이거나,

R^{11} 및 R^{12} 가, R^{11} 및 R^{12} 가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제핀, 아제티딘, 디옥사졸, 디옥사진, 1,4-디아제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, [1,4]옥사제핀, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 티오펜, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

R13이 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬, $-(C_0-C_3)$ -알킬렌- $-O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$ (여기서, u는 1 또는 2이다), $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$ (여기서, r은 1 또는 2이다), $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$ (여기서, v는 1 또는 2이다), $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ -알킬, $-(C_1-C_8)$ -알콕시, 페닐, 페닐옥시-, $-O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$ -알킬- $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$, $-(C_1-C_4)$ -알콕시-페닐, $-(C_0-C_4)$ -알킬- $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$, $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬, $-O-R^{15}$, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$ 또는 화학식





의 잔기(여기서, Me는 메틸이다)로부터 선택된 잔기이고,

R^{10} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_0-C_4)-$ 알킬-OH, $-(C_0-C_4)-$ 알킬-O- $(C_1-C_4)-$ 알킬 또는 $-(C_1-C_3)-$ 페플루오로알킬이고,

R^{15} 및 R^{16} 이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)-$ 알킬, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고, 여기서, 각각의 환은 치환되지 않거나 R^{10} 으로 1회 내지 3회 치환되고,

R^{17} 이 $-(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-OH, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_8)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, -O- $(C_1-C_4)-$ 알킬 또는 R^{10} 으로 1회, 2회 또는 3회 치환되는,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^0 이

1) R^8 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴 또는 플루오레닐 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴,

2) 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜릴, 시놀리닐, 크로마닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 페닐피리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리디닐, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐 또는 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐 그룹으로부터 선택되고 치환되지 않거나 R^8 로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는

3) 아자벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜릴, 벤즈옥사졸릴, 크로마닐, 시놀리닐, 2-푸릴, 3-푸릴; 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴; 2-피롤릴, 3-피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 2-티에닐 또는 3-티에닐 그룹으로부터 선택된 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은

아크리디닐, 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜라닐, 벤조티오펜릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로시놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐 (벤즈이미다졸릴), 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페

노티아지닐, 펜옥사티이닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소시놀리닐, 테트라하이드로시놀리닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에탄일, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에탄일, 티오모르폴리닐, 티오펜, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴로 추가로 치환되고,

R8이

1. 불소, 염소 또는 브롬,
2. $-\text{NO}_2$,
3. $-\text{CN}$,
4. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
5. $-\text{OH}$,
6. $-\text{NH}_2$,
7. $-\text{OCF}_3$,
8. 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴(여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같고, 할로젠 또는 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
9. $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠, NH_2 , $-\text{OH}$ 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다) 또는
10. $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 또는
11. $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 이 되, 단,

R8은, R^0 이 아릴 또는 헤테로사이클릴(여기서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같다)인 경우, 하나 이상의 할로젠 또는 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 이고,

부분 구조식 D가 페닐, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드 피리딜, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 또는 티오펜 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R3로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환되거나 $=\text{O}$ 로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -알킬렌- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, 메틸렌 또는 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -알킬렌- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -알킬렌이고,

R^1 이 수소 원자, 치환되지 않거나 R13으로 1회 내지 3회 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -알킬; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -알킬렌- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -알킬렌- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{15}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -퍼플루오로알킬렌, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -알킬렌- $\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -알킬

렌-S(O)₂-(C₁-C₃)-알킬, -(C₁-C₃)-알킬렌-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'}, -(C₁-C₃)-알킬렌-O-(C₁-C₄)-알킬, -(C₀-C₃)-알킬렌-(C₃-C₈)-사이클로알킬 또는 (C₀-C₃)-알킬렌-het이고[여기서, het는 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 디에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R₁₄로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 잔기이고, R^{4'} 및 R^{5'}는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 수소 원자 또는 -(C₁-C₄)-알킬이다],

R²가 직접 결합이고,

R¹-N-R²-V가 아제핀, 아제티딘, 1,4-디아제판, 디옥사졸, 디옥사진, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,4-옥사제판, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R₁₄로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성하고,

R₁₄가 불소, 염소, 브롬, 요오드, -OH, =O, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₄)-알콕시, -NO₂, -C(O)-OH, -CN, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-(C₁-C₄)-알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬, -(C₀-C₈)-알킬-SO₂-N(R¹⁸)-R²¹, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-N-[(C₁-C₈)-알킬]₂, -NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-NH₂, -S-R¹⁸ 또는 -NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-알킬]₂이고, 여기서 R¹⁸ 및 R²¹은 서로 독립적으로 수소 원자, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬 또는 -(C₁-C₆)-알킬이고,

V가

1) 위에서 정의한 바와 같은, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌 (1H-피롤로피리딘), 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 디에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R₁₄로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 het 잔기 또는

2) 치환되지 않거나 R₁₄로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐이고,

G가 직접 결합, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-, -(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n- 또는 -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-이고, 여기서 n 및 m은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 정수 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고,

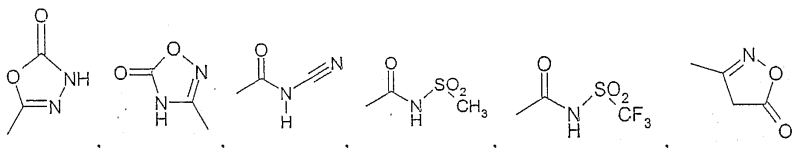
M이

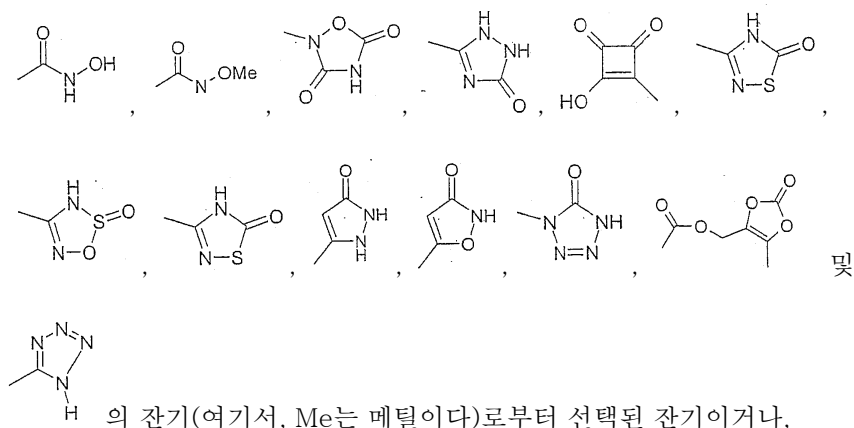
- 1) 수소 원자,
- 2) $-(C_1-C_8)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 3) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,
- 4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,
- 5) 페닐 또는 나프틸(여기서, 페닐 또는 나프틸은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) 아제판, 아제핀, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이소티아졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 옥사졸, [1,4]-옥사제판, 피페라진, 피페라지논, 피페리딘, 피페리디논, 피라진, 피리다진, 피리다지논, 피리딘, 피리돈, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 테트라하이드로피리다지닐, 테트라진, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 티오모르폴린, 1λ6-티오모르폴리닐, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 유도될 수 있는 그룹으로부터 선택되고 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는
- 7) $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이고,

R3이

- 1) 수소 원자,
- 2) 할로젠,
- 3) $-(C_1-C_4)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 4) $-(C_1-C_3)-$ 페플루오로알킬,
- 5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 6) $-(C_0-C_4)-$ 알킬렌-O-R19이고, 여기서, R19는
 - a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_4)-$ 알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) $-CF_3$ 또는 e) CHF_2 이고,
- 7) $-CN$,
- 8) $-(C_0-C_4)-$ 알킬렌- $-(C_4-C_{15})-$ 헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같고, 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R13으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 9) $-SO_s-R^{11}$ (여기서, s는 1 또는 2이다),
- 10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ (여기서, t는 1 또는 2이다),

- 11) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-R^{11}$,
- 12) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-O-R^{11}$,
- 13) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 14) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-N(R^{11})-R^{12}$,
- 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 16) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-\text{het}$ (여기서, het는 위에서 정의한 바와 같고, 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R13으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 17) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌}-C(O)-O-(C_2-C_4)-\text{알킬렌}-O-C(O)-(C_1-C_4)-\text{알킬}$,
- 18) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 19) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌}-C(O)-O-(C_2-C_4)-\text{알킬렌}-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-\text{알킬}$,
- 20) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,
- 21) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-(C_6-C_{14})-\text{아릴}$ (여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같고, R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 22) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-(C_3-C_8)-\text{사이클로알킬}$ (여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 23) $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-\text{알킬}$,
- 24) $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-\text{알킬}$,
- 25) $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-O-CH_2-(C_1-C_3)-\text{퍼플루오로알킬렌}-CH_2-OH$,
- 26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$ (여기서, w는 1 또는 2이다),
- 27) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$,
- 28) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-N(R^{11})-R^{13}$ 또는
- 29) 화학식





2개의 -OR¹⁹ 잔기가 인접 원자들과 연결되어 있는 경우, 이들 잔기는 연결되어 있는 인접 원자들과 함께 R¹³으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환된 1,3-디옥솔 환 또는 2,3-디하이드로-[1,4]디옥신 환을 형성할 수 있고,

R¹¹ 및 R¹²가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

1) 수소 원자,

2) -(C₁-C₆)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

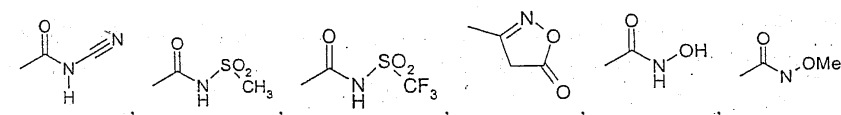
3) -(C₀-C₆)-알킬-(C₆-C₁₄)-아릴(여기서, 아릴은 위에서 정의한 바와 같고, 알킬 및 아릴은 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R¹³으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

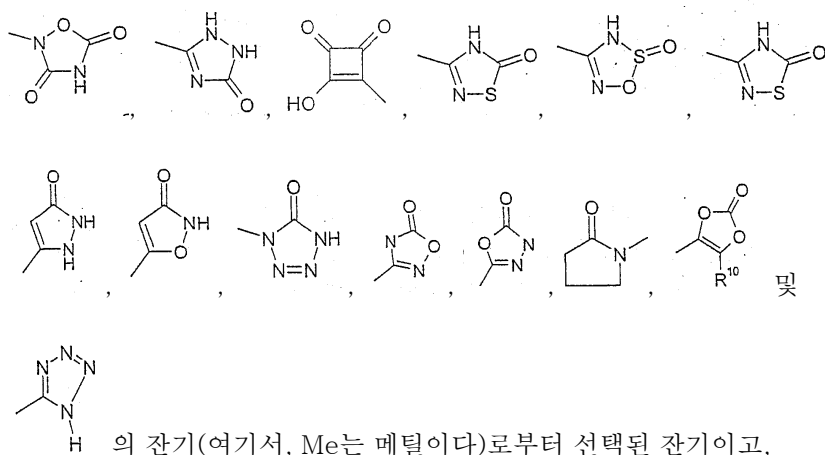
4) -O-R¹⁷ 또는

5) -(C₀-C₆)-알킬-(C₄-C₁₅)-헤테로사이클릴(여기서, 알킬 및 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같고, 서로 독립적으로 치환되지 않거나 R¹³으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이거나,

R¹¹ 및 R¹²가, R¹¹ 및 R¹²가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제핀, 아제티딘, 1,4-디아제핀, 디옥사졸, 디옥사진, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, [1,4]옥사제판, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 환을 형성할 수 있고,

R¹³이 불소, 염소, 브롬, 요오드, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R¹⁰, -C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰, -N(R¹⁰)-R²⁰, -(C₀-C₃)-알킬렌-O-R¹⁰, -Si-(CH₃)₃, -N(R¹⁰)-S(O)₂-R¹⁰, -S-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰, -S(O)₂-N(R¹⁰)-R²⁰, -C(O)-R¹⁰, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₈)-알콕시, 페닐, 페닐옥시-, -O-CF₃, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬, -(C₀-C₄)-알킬-C(O)-O-C(R¹⁵,R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷, -(C₁-C₄)-알콕시-페닐, -(C₀-C₄)-알킬-C(O)-O-C(R¹⁵,R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷, -O-R¹⁵, -NH-C(O)-NH-R¹⁰, -NH-C(O)-O-R¹⁰ 또는 화학식





R¹⁰ 및 R²⁰이 서로 독립적으로 수소, -(C₁-C₆)-알킬, -(C₀-C₄)-알킬-OH, -(C₀-C₄)-알킬-O-(C₁-C₄)-알킬 또는 -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬이고,

R15 및 R16이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)-$ 알킬이거나, R15와 R16이 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹으로부터 선택되고 각각의 환이 치환되지 않거나 R¹⁰으로 1회 내지 3회 치환된 환을 형성하고,

R17이 $-(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-OH, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_8)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, O- $(C_1-C_4)-$ 알킬 또는 R¹⁰으로 1회, 2회 또는 3회 치환되는,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,

 $R^0 \circ]$

- 1) 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐,
2) 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜릴, 시놀리닐, 크로마닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 페닐피리딜, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리딜, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐 또는 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는
3) 피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴; 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은

피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴; 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 잔기로 추가로 치환되고,

R8이

1. F, Cl, Br 또는 I,
2. -C(O)-NH₂,
3. -(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠, -OH 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이되, 단,

R8은, R⁰이 아릴 또는 헤테로사이클릴(여기서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같다)인 경우, 하나 이상의 할로젠 또는 -C(O)-NH₂이고,

부분 구조식 D가 페닐, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 또는 티오페닐 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R3으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 -C(O)-; -SO₂-, 메틸렌, -(C₀-C₂)-알킬렌-C(O)-NR¹⁰- 또는 -(C₀-C₃)-알킬렌-C(O)-O-(C₀-C₂)-알킬렌이고,

R¹이 수소 원자, -(C₁-C₂)-알킬, -(C₁-C₃)-알킬렌-C(O)-NH-R⁰, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬렌, -(C₁-C₃)-알킬렌-C(O)-O-R¹⁵, -(C₁-C₃)-알킬렌-S(O)₂-(C₁-C₃)-알킬 또는 -(C₁-C₃)-알킬렌-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'}이고[여기서, R^{4'} 및 R^{5'}는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고, 수소 원자 또는 -(C₁-C₄)-알킬이고, R²가 직접 결합이다],

R¹-N-R²-V가 아제티딘, 아제티디논, 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라진, 테트라졸, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 아제핀, 케토피페라진, 1,4-옥사제판, 옥사졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸 또는 티오모르폴린 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 4원 내지 7원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R14가 불소, 염소, -OH, =O, -(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-OH, -CN, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-N-[(C₁-C₈)-알킬]₂, -C(O)-NH₂ 또는 -N(R¹⁸)-R²¹이고, 여기서, R¹⁸ 및 R²¹은 서로 독립적으로 수소 원자, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬 또는 -(C₁-C₄)-알킬이고,

V가

1. 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌 (1H-피롤로피리딘), 아지리딘, 아지린, 아제티딘, 아제티디논, 1,4-디아제판, 피롤, 피롤리딘, 피리도닐, 이미다졸, 피라졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 테트라진, 테트라졸, 아제핀, 디아지린, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 피리다진, 피페리딘, 피페라진, 피롤리디논, 케토피페라진, 푸란, 피란, 디옥솔, 1,4-옥사제판, 옥사졸, 이속사졸, 2-이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 옥사지리딘, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사지리딘, 티오펜, 티오피란, 디에탄, 티아졸, 이소티아졸, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 1,2-옥사티올란, 티오디아졸, 티오피란, 1,2-티아진, 1,3-티아졸, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 티아디아진 또는 티오모르폴린으로부터 유도된 화합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 사이클릭 잔기 또는

2. 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐이고,

G가 직접 결합, $-(CH_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 이고, 여기서, m은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

M이

1. 수소 원자,

2. 아제판, 아제핀, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이소티아졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 옥사졸, [1,4]-옥사제판, 피페라진, 피페라지논, 피페리딘, 피페리디논, 피라진, 피리다진, 피리다지논, 피리딘, 피리돈, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 테트라하이드로피란, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 테트라진, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오모르폴린, 1λ6-티오모르폴리닐, 티오펜, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 유도될 수 있는 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴,

3. 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_6)-$ 알킬,

4. $(C_3-C_6)-$ 사이클로알킬 또는

5. $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ 이고,

R3이

1) 수소 원자,

2) 할로젠,

3) $-(C_1-C_4)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

4) $-(C_1-C_3)-$ 퍼플루오로알킬,

5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

6) $-(C_0-C_4)-$ 알킬렌-O-R19이고, 여기서, R19는

a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_4)-$ 알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) $-CF_3$ 또는 e) CHF_2 이고,

7) $-CN$,

8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

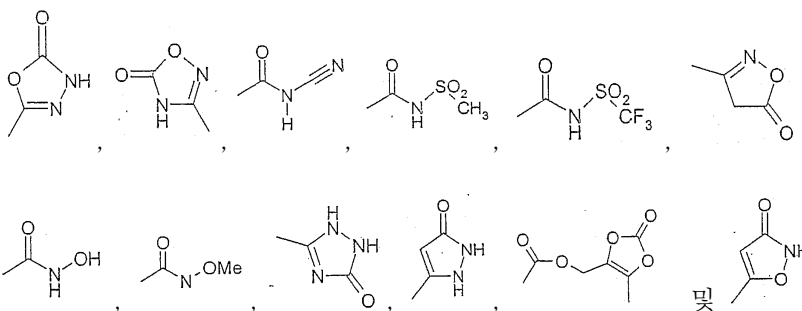
9) $-SO_s-R^{11}$ (여기서, s는 1 또는 2이다),

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ (여기서, t는 1 또는 2이다),

11) $-(C_0-C_4)-$ 알킬렌-C(O)-R¹¹,

- 12) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-O-R^{11}$,
- 13) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 14) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-N(R^{11})-R^{12}$,
- 15) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌}-C(O)-O-(C_2-C_4)-\text{알킬렌}-O-C(O)-(C_1-C_4)-\text{알킬}$,
- 16) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 17) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌}-C(O)-O-(C_2-C_4)-\text{알킬렌}-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-\text{알킬}$,
- 18) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,
- 19) $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-\text{알킬}$,
- 20) $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-\text{알킬}$,
- 21) $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-O-CH_2-(C_1-C_3)-\text{퍼플루오로알킬렌}-CH_2-OH$,
- 22) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$ (여기서, w는 1 또는 2이다),
- 23) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$,
- 24) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-N(R^{11})-R^{13}$ 또는

25) 화학식



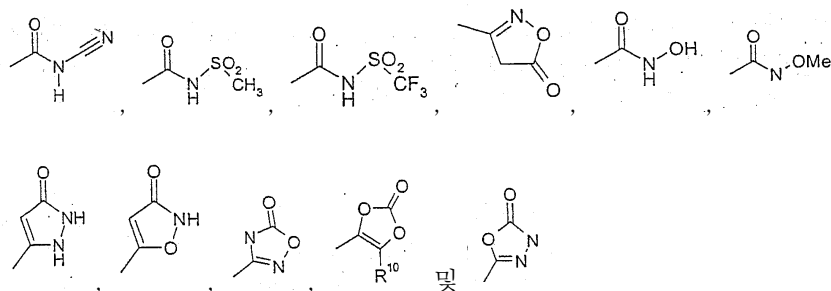
의 잔기(여기서, Me는 메틸이다)로부터 선택된 잔기이거나,

2개의 $-OR^{19}$ 잔기가 인접 원자들과 연결되어 있는 경우, 이들 잔기는 연결되어 있는 인접 원자들과 함께 R¹³으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환된 1,3-디옥솔 환 또는 2,3-디하이드로-[1,4]디옥신 환을 형성할 수 있고,

R¹¹ 및 R¹²가, R¹¹ 및 R¹²가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제핀, 아제티딘, 1,4-디아제판, 디옥사졸, 디옥사진, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토피페라진, 모르폴린, [1,4]-옥사제판, 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라

하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티오모르폴린, 티오펜, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 환을 형성할 수 있고,

R13이 불소, 염소, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R¹⁰, -C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰, -N(R¹⁰)-R²⁰, -(C₀-C₃)-알킬렌-O-R¹⁰, -Si-(CH₃)₃, -N(R¹⁰)-S(O)₂-R¹⁰, -S-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰, -S(O)₂-N(R¹⁰)-R²⁰, -C(O)-R¹⁰, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₈)-알콕시, 페닐, 페닐옥시-, -O-CF₃, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬, -NH-C(O)-NH-R¹⁰, -(C₀-C₄)-알킬-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -(C₁-C₄)-알콕시-페닐, -(C₀-C₄)-알킬-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-O-R17, -O-R15, -NH-C(O)-O-R¹⁰ 또는 화학식



의 잔기(여기서, Me는 메틸이다)로부터 선택된 잔기이고,

R¹⁰ 및 R²⁰이 서로 독립적으로 수소, -(C₁-C₆)-알킬, -(C₀-C₄)-알킬-OH, -(C₀-C₄)-알킬-O-(C₁-C₄)-알킬 또는 -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬이고,

R15 및 R16이 서로 독립적으로 수소, -(C₁-C₆)-알킬이거나, R15와 R16이 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹으로부터 선택되고 각각의 환이 치환되지 않거나 R¹⁰으로 1회 내지 3회 치환된 환을 형성하고,

R17이 -(C₁-C₆)-알킬, -(C₁-C₆)-알킬-OH, -(C₁-C₆)-알킬-O-(C₁-C₆)-알킬, -(C₃-C₈)-사이클로알킬, -(C₁-C₆)-알킬-O-(C₁-C₈)-알킬-(C₃-C₈)-사이클로알킬, -(C₁-C₆)-알킬-(C₃-C₈)-사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬 또는 R¹⁰으로 1회, 2회 또는 3회 치환되는,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서,

R⁰이

1. 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐,
2. 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 1,3-벤조디옥솔릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 시놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리딜, 푸리닐 및 프테리디닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴 또는

3. 피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴; 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은

피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴; 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 잔기로 추가로 치환되고,

R8이

1. F, Cl, Br 또는 I,

2. $-C(O)-NH_2$,

3. $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠, -OH 또는 메톡시 잔기로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다)이되, 단,

R8은, R⁰이 아릴 또는 헤테로사이클릴(여기서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 위에서 정의한 바와 같다)인 경우, 하나 이상의 할로젠 또는 $-C(O)-NH_2$ 이고,

부분 구조식 D가 페닐, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 또는 티오페닐 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R³으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 $-C(O)-$; $-SO_2-$, 메틸렌 또는 $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $C(O)-NR^{10}-$ 이고,

R¹이 수소 원자 또는 $-(C_1-C_2)$ -알킬이고,

R²가 직접 결합 또는 $-(C_1-C_2)$ -알킬렌이거나,

R¹-N-R²-V가 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라진, 테트라졸, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 아제핀, 케토피페라진, 옥사졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸 또는 티오모르폴린 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 4원 내지 7원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R14가 불소, 염소, $-(C_1-C_4)$ -알킬 또는 $-NH_2$ 이고,

V가

1. 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌릴 (1H-피롤로피리딜), 아제티딘, 아제핀, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지린, 1,3-디옥솔란, 디옥사졸, 푸란, 이미다졸, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 2-이속사졸린, 이속사졸리딘, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 1,2-옥사티올란, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피페라진, 피리딘, 피리돈, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 퀴나졸린, 퀴놀린, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 1,2-티아진, 1,3-티아진,

1,4-티아진, 1,3-티아졸, 디에탄, 티오모르폴린, 티오펜, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 유도된 화합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 사이클릭 잔기,

2. 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐이고,

G가 직접 결합, $-(CH_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 이고, 여기서, m은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

M이

1. 수소 원자,

2. 1,4-디아제판, 케토모르폴린, 티오펜, 피리다존, 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리딘, 피리도닐, 이미다졸, 피리다진, 피라진, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라진, 테트라졸, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 아제핀, 케토피페라진, 옥사졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸, 테트라하이드로피란, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 1λ6-티오모르폴리닐, 티아디아졸 또는 티오모르폴린으로부터 유도될 수 있는 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릭,

3. 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_6)-$ 알킬 또는

4. $(C_3-C_6)-$ 사이클로알킬이고,

R3이

1) 수소 원자,

2) 할로젠,

3) $-(C_1-C_4)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

4) $-(C_1-C_3)-$ 퍼플루오로알킬,

5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

6) $-(C_0-C_4)-$ 알킬렌-O-R19이고, 여기서, R19는

a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_4)-$ 알킬, c) 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) $-CF_3$, e) $-CHF_2$ 이고,

7) $-CN$,

8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

9) $-SO_s-R^{11}$ (여기서, s는 1 또는 2이다),

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ (여기서, t는 1 또는 2이다),

11) $-(C_0-C_4)-$ 알킬렌-C(O)-R¹¹,

12) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-C(O)-O-R}^{11}$,

13) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-C(O)-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$,

14) $-(C_0-C_4)\text{-알킬렌-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$,

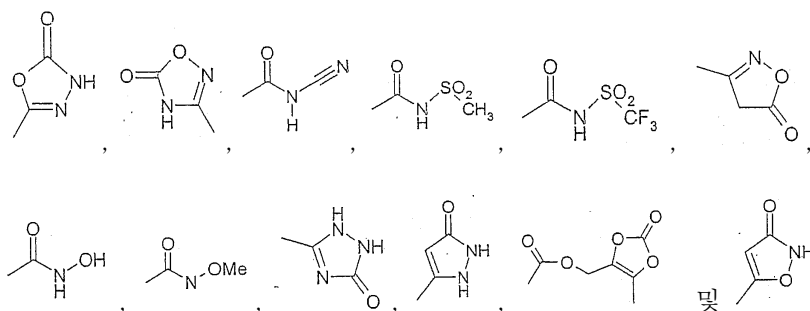
15) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-알킬렌-O-C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-알킬}$,

16) $\text{-C(O)-O-C(R}_{15},\text{R}_{16})\text{-O-C(O)-R}_{17}$,

17) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-알킬렌-O-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-알킬}$,

18) $\text{-C(O)-O-C(R}_{15},\text{R}_{16})\text{-O-C(O)-O-R}_{17}$ 또는

19) 화학식



의 잔기(여기서, Me는 메틸이다)로부터 선택된 잔기이고,

R^{11} 및 R^{12} 가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

1) 수소 원자,

2) $-(C_1-C_4)\text{-알킬}$ (여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

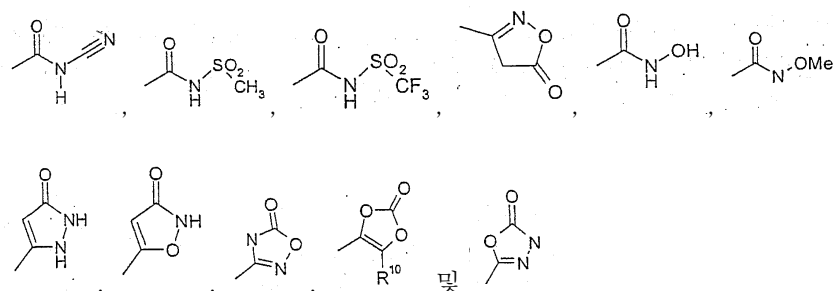
3) $-(C_0-C_6)\text{-알킬-(C}_3\text{-C}_6\text{)-사이클로알킬}$,

4) -O-R^{17} 또는

5) $-(C_0-C_6)\text{-알킬-(C}_4\text{-C}_{15})\text{-헤테로사이클릴}$ (여기서, 알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 헤테로사이클릴은 아제티딘, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 4,5-디하이드로-옥사졸, 이미다졸리딘, 모르폴린, (1,4)-옥사제판, 옥사졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 테트라하이드로티오펜, 티아졸리딘 또는 티오모르폴린 그룹으로부터 선택된다)이거나,

R^{11} 및 R^{12} 가, R^{11} 및 R^{12} 가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제티딘, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 4,5-디하이드로-옥사졸, 이미다졸리딘, 모르폴린, (1,4)-옥사제판, 옥사졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 테트라하이드로티오펜, 티아졸리딘 또는 티오모르폴린 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R^{13} 으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고,

R¹³이 불소, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R¹⁰, -C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰, -N(R¹⁰)-R²⁰, -(C₃-C₆)-사이클로알킬, -(C₀-C₃)-알킬렌-O-R¹⁰, -Si-(CH₃)₃, -S-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰, -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬 또는 화학식



의 잔기(여기서, Me는 메틸이다)로부터 선택된 잔기이고,

R¹⁰ 및 R²⁰이 서로 독립적으로 수소, -(C₁-C₄)-알킬 또는 -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬이고,

R¹⁵ 및 R¹⁶이 서로 독립적으로 수소, -(C₁-C₄)-알킬이거나, R¹⁵와 R¹⁶이 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹으로부터 선택되고 각각의 환이 치환되지 않거나 R¹⁰으로 1회 내지 3회 치환된 환을 형성하고,

R¹⁷이 -(C₁-C₆)-알킬, -(C₁-C₆)-알킬-OH, -(C₁-C₆)-알킬-O-(C₁-C₈)-알킬-(C₃-C₈)-사이클로알킬, -(C₁-C₆)-알킬-O-(C₁-C₆)-알킬 또는 -(C₀-C₆)-알킬-(C₃-C₈)-사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬 또는 R¹⁰으로 1회, 2회 또는 3회 치환되는,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,

R⁰이

1. 치환되지 않거나 R₈로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 페닐,
2. 치환되지 않거나 R₈로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 피리딜 또는
3. 티에닐, 티아디아졸릴, 이속사졸릴 및 티아졸릴 그룹으로부터 선택된 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은 티에닐, 2-티에닐 및 3-티에닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R₈로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 잔기로 치환되고,

R₈이 F, Cl, Br 또는 -C(O)-NH₂이고,

부분 구조식 D가 페닐, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 티오펜, 피리미디닐, 피리다지닐 또는 피라지닐 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R₃으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 -C(O)-; -SO₂-; -C(O)-O-메틸렌, -CH₂-C(O)-NH- 또는 메틸렌이고,

R¹이 수소 원자이고,

R²가 직접 결합이고,

R¹-N-R²-V가 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 그룹으로부터 선택된 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R¹⁴가 불소, 염소, 메틸, 에틸, =O, -SO₂-CH₃ 또는 -NH₂이고,

V가

1. 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌릴 (1H-피롤로피리딜), 아제티딘, 1,4-디아제판, 이속사졸, 이소퀴놀린, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 피롤리딘, 퀴나졸린, 퀴놀린 또는 테트라하이드로피란으로부터 유도된 화합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R¹⁴로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 잔기 또는

2. 치환되지 않거나 R¹⁴로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 페닐이고,

G가 직접 결합, -(CH₂)_m-, -C(O)- 또는 -(CH₂)_m-NR¹⁰-이고, 여기서, m은 정수 0, 1 또는 2이고,

M이 수소 원자이거나 치환되지 않거나 R¹⁴로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 (C₂-C₄)-알킬, 아제파닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 케토모르폴리닐, 모르폴리닐, [1,4]옥사제파닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤리디닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 1λ6-티오모르폴리닐 또는 테트라하이드로피라닐이고,

R³이

1) 수소 원자,

2) 불소 또는 염소,

3) -(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

4) -(C₁-C₃)-퍼플루오로알킬,

5) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

6) -(C₀-C₂)-알킬렌-O-R¹⁹이고, 여기서 R¹⁹는

a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 -(C₁-C₄)-알킬, c) 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 페닐, d) -CF₃ 또는 e) -CHF₂이고,

7) -CN,

8) -NR¹⁰-SO₂-R¹⁰,

9) -SO_s-R¹¹(여기서, s는 1 또는 2이다),

10) -SO_t-N(R¹¹)-R¹²(여기서, t는 1 또는 2이다),

- 11) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-R^{11}$,
- 12) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-O-R^{11}$,
- 13) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 14) $-(C_0-C_4)-\text{알킬렌}-N(R^{11})-R^{12}$,
- 15) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌}-C(O)-O-(C_2-C_4)-\text{알킬렌}-O-C(O)-(C_1-C_4)-\text{알킬}$,
- 16) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 17) $-(C_0-C_2)\text{알킬렌}-C(O)-O-(C_2-C_4)-\text{알킬렌}-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-\text{알킬}$ 또는
- 18) $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 이거나,

R^{11} 및 R^{12} 가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

- 1) 수소 원자,
- 2) $-(C_1-C_4)-\text{알킬}$ (여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),
- 3) $-(C_0-C_6)-\text{알킬}-(C_3-C_6)-\text{사이클로알킬}$,
- 4) $-O-R^{17}$ 또는
- 5) $-(C_0-C_6)-\text{알킬}-\text{헤테로사이클릴}$ (여기서, 알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R^{13} 으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환되고, 헤테로사이클릴은 아제티딘, 이미다졸리딘, 모르폴린, (1,4)-옥사제판 또는 피롤리딘 그룹으로부터 선택된다)이거나,

R^{11} 및 R^{12} 가, R^{11} 및 R^{12} 가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제티딘, 이미다졸리딘, 모르폴린, (1,4)-옥사제판 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘 또는 티오모르폴린 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R^{13} 으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 환을 형성할 수 있고,

R^{13} 이 불소, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_1-C_3)-\text{알킬}$, $-(C_3-C_6)-\text{사이클로알킬}$, $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-O-R^{10}$, $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}-R^{10}$, $-\text{SO}_2-R^{10}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}$ 또는 $-(C_1-C_3)-\text{퍼플루오로알킬}$ 이고,

R^{10} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_4)-\text{알킬}$ 또는 $-(C_1-C_3)-\text{퍼플루오로알킬}$ 이고,

R^{15} 및 R^{16} 이 서로 독립적으로 수소, $-(C_1-C_4)-\text{알킬}$ 이거나, R^{15} 와 R^{16} 이 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹으로부터 선택되고 각각의 환이 치환되지 않거나 R^{10} 으로 1회 내지 3회 치환된 환을 형성하고,

R17이 $-(C_1-C_6)-$ 알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-OH, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_8)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)-$ 알킬-O- $(C_1-C_6)-$ 알킬 또는 $-(C_0-C_4)-$ 알킬- $(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬이고, 여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 -OH, -O- $(C_1-C_4)-$ 알킬 또는 R¹⁰으로 1회, 2회 또는 3회 치환되는,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서,

R⁰이

1. 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 페닐,
2. 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 피리딜 또는
3. 티아디아졸릴, 이속사졸릴 및 티아졸릴 그룹으로부터 선택된 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은 티에닐, 2-티에닐 및 3-티에닐 그룹으로부터 선택된 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 잔기로 치환되고,

R8이 Cl이고,

부분 구조식 D가 페닐, 피리딜, 티오펜일, 티에닐 또는 피리미디닐 그룹으로부터 선택된, 치환되지 않거나 R3으로 1회, 2회, 3회 또는 4회 치환되거나 =O로 1회 또는 2회 치환된 잔기이고,

Q가 $-CH_2-C(O)-NH-$ 또는 메틸렌이고,

R¹이 수소 원자이고,

R²가 직접 결합이고,

R14가 불소 또는 =O이고,

V가 피페리디닐 또는 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된다)이고,

G가 직접 결합 또는 $-C(O)-$ 이고,

M이 수소 원자이거나 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환되거나 2치환된 $(C_2-C_4)-$ 알킬, 이소프로필, 사이클로프로필, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤리디닐 또는 1λ6-티오모르폴리닐이고,

R3이

- 1) 수소 원자,
- 2) 불소 또는 염소,
- 3) $-(C_1-C_4)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

4) $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-O-R¹⁹이고, 여기서 R¹⁹는

a) 수소 원자, b) 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 $-(C_1-C_4)$ -알킬 또는 c) $-CF_3$ 이고,

5) $-SO_2-R^{11}$,

6) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R¹¹,

7) $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R¹¹)-R¹²,

8) $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-C(O)-O-(C₂-C₄)-알킬렌-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-알킬 또는

9) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 이고,

R¹¹ 및 R¹²가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

1) 수소 원자,

2) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R¹³으로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다) 또는

3) $-(C_0-C_6)$ -알킬- $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬이거나,

R¹¹ 및 R¹²가, R¹¹ 및 R¹²가 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 아제티딘, 모르폴린, (1,4)-옥사제판 또는 피페리딘 중에서 선택된, 치환되지 않거나 R¹³으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 환을 형성할 수 있고,

R¹³이 불소, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-(C_1-C_3)$ -알킬, $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬 또는 $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-O-R¹⁰이고,

R¹⁰이 수소 원자 또는 $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

R¹⁵ 및 R¹⁶이 서로 독립적으로 수소 원자 또는 $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

R¹⁷이 $-(C_1-C_6)$ -알킬, $-(C_1-C_6)$ -알킬-OH 또는 $-(C_0-C_4)$ -알킬- $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬인,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

실시에 2의 화합물인, 1-[(4-클로로페닐카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,
- 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,
- 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,
- 1-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,
- 3-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,
- 1-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,
- 3-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,
- 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,
- 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산,
- 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-(2-하이드록시에탄설폰일)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-6-(2-하이드록시에탄설폰일)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,4-디카복실산 4-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산
1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르,

실시에 35의 화합물인, 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-4H-피리딘-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (8-메틸-8-아자-비사이클로 [3.2.1]옥트-3-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(4-옥소-피페리딘-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-페닐]-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-2H-피라진-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-2H-피라진-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-피페라진-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(2-옥소-피페라진-1,1-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-3H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-3H-벤조이미다졸-2,5-디카복실산 5-[(2-하이드록시에틸)-메틸아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 카복시메틸 에스테르,

1-(3-메톡시벤질)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-(2-하이드록시에탄설폰닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 사이클로프로필메틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 2-메톡시에틸 에스테르,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-하이드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(모르폴린-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2,6-디메틸-피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(4,4-디플루오로피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 2-하이드록시에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 카복시메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-메톡시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산,

4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-4-(3-메톡시아제티딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

- 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1,1-(3-메톡시벤질)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,
- 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3-(3-메톡시벤질)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,
- 1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,
- 3-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,
- 1-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,
- 1-(5-클로로-벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,
- 3-(5-클로로-벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산,
- 1-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(4-하이드록시-피페리딘-1,1-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,
- 7-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-푸린-8-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,
- 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,
- 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,
- 1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,
- 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-4-카복실산,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,
- 1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 사이클로프로필메틸 에스테르,
- 3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-2,6-디카복실산 6-[(2-하이드록시에틸)-아미드] 2-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드],

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-6-카복실산,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산,

3-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-6-([1,4]옥사제판-4-카보닐)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,

1-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[3-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-5-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-메톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-에톡시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-4-(2-하이드록시에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드,

1-[(5-클로로피리딘-2-일카바모일)-메틸]-2-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1,1-카보닐)-페닐카바모일]-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복실산,

3-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사줄-3-일메틸]-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일카바모일)-7-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카복실산,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-5-플루오로-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산,

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필피페리딘-4-일카바모일)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-4-카복실산 또는

1-[5-(5-클로로티오펜-2-일)-이속사졸-3-일메틸]-4-(3-하이드록시아제티딘-1,1-카보닐)-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (1-이소프로필피페리딘-4-일)-아미드인,

화학식 I의 모든 입체이성질체 형태의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 따르는 모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 하나 이상 포함하는, 약제학적 제형.

청구항 10.

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 따르는 모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용되는 염의, 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa를 억제하거나 혈액 응고 또는 섬유소용해에 영향을 미치는 의약품을 제조하기 위한 용도.

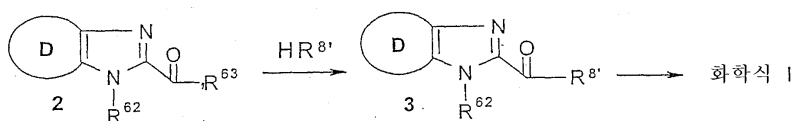
청구항 11.

제10항에 있어서, 비정상적인 혈전 형성, 급성 심근경색증, 심혈관 질환, 불안정 협심증, 혈전색전증, 혈전용해요법 또는 경피적 경혈관 관상동맥확장술(PTCA)과 관련된 급성 혈관 폐쇄, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 간혈과행, 관상동맥 또는 말초동맥 우회술, 혈관협착, 관상동맥 또는 정맥혈관 성형술 후 재협착, 장기간 혈액투석 환자의 혈관 접근 개방 유지, 슬관절 및 고관절 수술 후 하복부 하지 정맥에서 발생하는 병리학적인 혈전 형성, 폐동맥 혈색전증의 위험, 또는 폐혈성 속 동안 또는 바이러스 감염 동안 또는 암 질환의 진행 동안 혈관계에서 발생하는 파종계 혈관내 응고증, 염증성 반응의 감소, 섬유소용해 또는 관상동맥질환 치료, 심근경색증, 협심증, 혈관 재협착, 예를 들면, PTCA와 같은 혈관성형술 후 재협착, 성인 호흡곤란 증후군, 다기관기능장애 및 파종혈관내 응고 질환, 수술 후 발생할 수 있는 심정맥 또는 근위 정맥 혈전증을 위한 용도.

청구항 12.

화학식 2의 화합물을 화학식 HR^{8'}의 화합물과 축합하여, 화학식 3의 화합물을 수득하는 단계 및 화학식 3의 화합물을 임의로 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 제조방법.

반응식 I



위의 반응식 I에서,

잔기 $R^{8'}$ 는 제1항 내지 제8항에서 정의된 화학식 $-N(R^1)R^2-V-G-M$ 의 라디칼을 제공하는 잔기이고,

$R^{8'}$ 에서 관능기들은 후속적으로 화학식 $-N(R^1)R^2-V-G-M$ 으로 존재하는 최종 관능기로 변환되는 그룹의 형태로도 존재할 수 있고,

잔기 R^{62} 는 $-Q-R^0$ 이거나, 후속적으로 그룹 $-Q-R^0$ 으로 변환되는 그룹일 수 있고,

그룹 $-C(O)-R^{63}$ 은 제1항 내지 제8항에 정의된 바와 같은 카복실산 그룹 또는 이의 유도체일 수 있고,

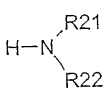
당해 관능기는 보호된 형태 또는 전구체 그룹의 형태로 존재할 수 있다.

청구항 13.

화학식 V의 화합물을 물, 하나 이상의 염기, 및 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸설폭사이드, 디옥산, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 아세톤 및 설펴란으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 수-혼화성 유기 용매의 존재하에

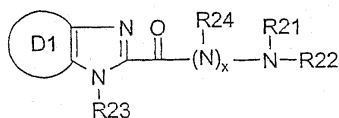
a) 화학식 NH_2-R^{21} 의 화합물(여기서, R^{21} 은 화학식 IV에 대하여 정의한 바와 같다) 및

b) 화학식 $NH_2-R^2-V-G-M$ 의 화합물(여기서, R^2 , V, G 및 M은 화학식 IV에 대하여 정의한 바와 같다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1급 아민 또는

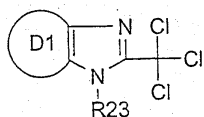
a) 화학식 의 화합물(여기서, R^{21} 및 R^{22} 는 화학식 IV에 대하여 정의한 바와 같다) 및

b) 화학식 VII의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2급 아민과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 IV의 화합물의 제조방법.

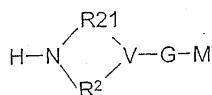
화학식 IV



화학식 V



화학식 VII



위의 화학식 IV, 화학식 V 및 화학식 VII에서,

R21은

- a) 수소 원자,
- b) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 1회 내지 3회 치환된다),
- c) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-C(O)-NH-R⁰,
- d) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-C(O)-O-R¹⁰,
- e) $-(C_0-C_4)$ -알킬-아릴(여기서, 아릴은 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴이다),
- f) $-(C_0-C_4)$ -알킬-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릭이다),
- g) $-(C_1-C_4)$ -알킬-헤테로사이클릭(여기서, 헤테로사이클릭은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릭이고, 당해 헤테로사이클릭은, 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릭로 추가로 치환된다),
- h) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬렌,
- i) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-S(O)-(C₁-C₄)-알킬,
- j) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-S(O)₂-(C₁-C₃)-알킬,
- k) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'},
- l) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-O-(C₁-C₄)-알킬,
- m) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-(C₃-C₈)-사이클로알킬 또는
- n) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-het(여기서, het는 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기이다)이고[위에 기재된 R⁰, R^{4'}, R^{5'}, R8, R¹⁰, R13 및 R14는 제1항에서 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다], 단

R21은 화학식 VII에서는 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥탄이 아니거나,

R21-N-R²-V가 피페리딘 또는 [1,4]디아제판 잔기를 형성하지 않으며,

R22는

- a) 수소 원자,

- b) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 1회 내지 3회 치환된다),
- c) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-C(O)-NH-R⁰,
- d) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-C(O)-O-R¹⁰,
- e) $-(C_0-C_4)$ -알킬-아릴(여기서, 아릴은 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴이다),
- f) $-(C_0-C_4)$ -알킬-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴이다),
- g) $-(C_0-C_4)$ -알킬-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴이고, 당해 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴로 추가로 치환된다),
- h) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬렌,
- i) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-S(O)-(C₁-C₄)-알킬,
- j) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-S(O)₂-(C₁-C₃)-알킬,
- k) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'},
- l) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-O-(C₁-C₄)-알킬,
- m) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-(C₃-C₈)-사이클로알킬,
- n) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-het(여기서, het는 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기이다) 또는
- o) R²-V-G-M이고[위에 기재된 R⁰, R², R^{4'}, R^{5'}, R8, R¹⁰, R13, R14, V, G 및 M은 제1항에서 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다],

화학식 IV의 부분 구조식 R²¹-N-R²-V는 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 8원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

R23은

- a) 수소 원자,
- b) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13으로 1회 내지 3회 치환된다),
- c) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌-C(O)-NH-R⁰,

d) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $C(O)-O-R^{10}$,

e) 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴(여기서, 아릴은 R8로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된다),

f) 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릴,

g) $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬렌,

h) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $S(O)-(C_1-C_4)$ -알킬,

j) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -알킬,

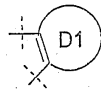
k) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$

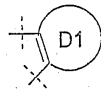
l) $-(C_1-C_3)$ -알킬렌- $O-(C_1-C_4)$ -알킬,

m) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌- (C_3-C_8) -사이클로알킬,

n) $-(C_0-C_3)$ -알킬렌-het(여기서, het는 치환되지 않거나 R14로 서로 독립적으로 1치환, 2치환 또는 3치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기이다) 또는

o) $-Q-R^0$ 이고[위에 기재된 $R^0, R^2, R^{4'}, R^{5'}, R^8, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{21}, Q, V, G$ 및 M은 제1항에서 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다],



화학식 IV의 부분 구조식 는 치환되지 않거나 R3으로 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 치환된, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 8원의 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 방향족인 사이클릭 그룹이다.

청구항 14.

제13항에 있어서, 염기가 알칼리 금속 카보네이트, 나트륨 비카보네이트, 칼륨 비카보네이트, 3급 아민, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민인, 화학식 IV의 화합물의 제조방법.

청구항 15.

제13항에 있어서, 사용되는 수-혼화성 유기 용매의 양이 화학식 V의 화합물 1g당 5 내지 300g, 바람직하게는 10 내지 200g인, 화학식 IV의 화합물의 제조방법.

청구항 16.

제13항에 있어서, 반응 온도가 5 내지 120℃, 바람직하게는 10 내지 35℃, 특히 25℃인, 화학식 IV의 화합물의 제조방법.

청구항 17.

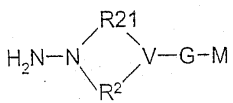
화학식 X의 화합물을 물, 하나 이상의 염기, 및 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸설폭사이드, 디옥산, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 아세톤 또는 설포란 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 수-혼화성 유기 용매의 존재하에

a) 화학식 $\text{NH}_2\text{-N(R21)-R22}$ 의 화합물(여기서, R21 및 R22는 화학식 IV에 대해 정의한 바와 같다) 및

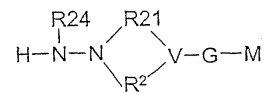
b) 화학식 VI의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1급 아민 또는

화학식 VIII의 화합물인 2급 아민과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 IX의 화합물의 제조방법.

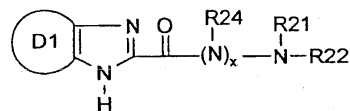
화학식 VI



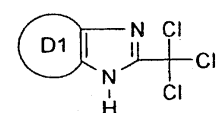
화학식 VIII



화학식 IX



화학식 X



위의 화학식 VI, VIII, IX 및 X에서,

x는 정수 1이고,

R24는 R21과 동일하고,

R^2 , R21, R22, V, G 및 M 및 화학식 X의 부분 구조식 는 제13항에서 화학식 IV에 대해 정의한 바와 같다.

청구항 18.

제17항에 있어서, 염기가 알칼리 금속 카보네이트, 나트륨 비카보네이트, 칼륨 비카보네이트, 3급 아민, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민인, 화학식 IX의 화합물의 제조방법.

청구항 19.

제17항에 있어서, 사용되는 수-혼화성 유기 용매의 양이 화학식 V의 화합물 1g당 5 내지 300g, 바람직하게는 10 내지 200g인, 화학식 IX의 화합물의 제조방법.

청구항 20.

제17항에 있어서, 반응 온도가 5 내지 120℃, 바람직하게는 10 내지 35℃, 특히 25℃인, 화학식 IX의 화합물의 제조방법.