



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월14일
(11) 등록번호 10-2806565
(24) 등록일자 2025년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 31/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7035505
(22) 출원일자(국제) 2019년05월10일
심사청구일자 2022년05월09일
(85) 번역문제출일자 2020년12월09일
(65) 공개번호 10-2021-0018282
(43) 공개일자 2021년02월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/031728
(87) 국제공개번호 WO 2019/217821
국제공개일자 2019년11월14일
(30) 우선권주장
62/670,249 2018년05월11일 미국(US)
62/688,164 2018년06월21일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02017222976 A1
W02018026971 A1

(73) 특허권자
인사이트 코퍼레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801
(72) 발명자
우 량성
미국 델라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801
샤오 카이중
미국 델라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801
야오 원칭
미국 델라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801
(74) 대리인
장훈

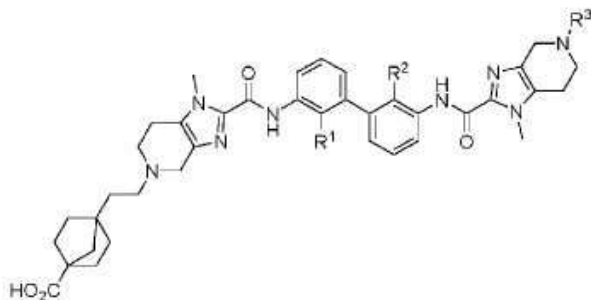
전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 PD-L1 면역조절제로서의 테트라하이드로-이미다조[4,5-c]피리딘 유도체

(57) 요약

하기 화학식 (I)의 화합물, 해당 화합물을 면역조절제로서 이용하는 방법, 및 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다. 상기 화합물은 암 또는 감염과 같은 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 개선하는데 유용하다.



(I)

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 31/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

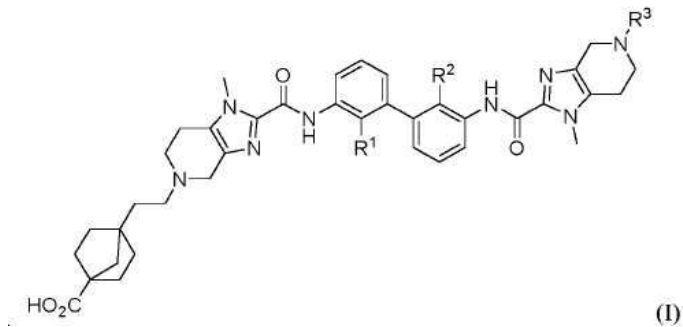
A61P 37/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체:



식 중,

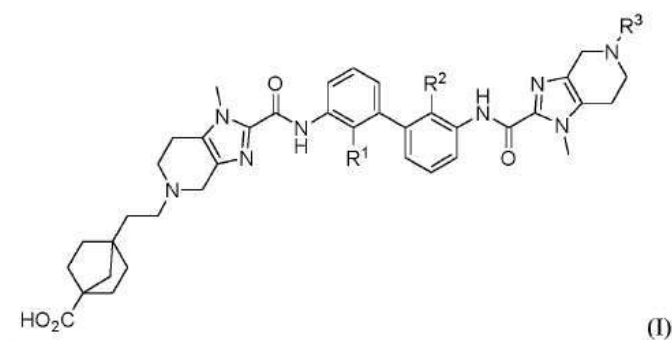
R^1 은 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고;

R^2 는 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고; 그리고

R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-이되, 상기 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 상기 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$, OH , $CON(CH_3)_2$, CH_3 , F, Cl, Br, CN, 에틸 및 프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

청구항 2

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체:



식 중,

R^1 은 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고;

R^2 는 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고; 그리고

R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-이되, 상기 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 상기 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$ 및 OH 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

청구항 3

제1항에 있어서, (a) R^1 은 메틸, F, Cl 또는 Br이거나; 또는 (b) R^1 은 Cl인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2 는 Cl인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 5

제1항에 있어서,

- (a) R^1 은 Cl이고 R^2 는 Cl이거나;
- (b) R^1 은 Cl이고 R^2 는 메틸이거나;
- (c) R^1 은 메틸이고 R^2 는 Cl이거나;
- (d) R^1 은 Cl이고 R^2 는 CN이거나;
- (e) R^1 은 메틸이고 R^2 는 메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 6

제1항에 있어서,

- (a) R^3 은 H이거나;
- (b) R^3 은 $COOH$, OH 및 $CON(CH_3)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나;
- (c) R^3 은, $COOH$ 및 OH 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_{1-4} 알킬이거나;
- (d) R^3 은 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필, 2-카복시-2-메틸프로필 또는 4-카복시부틸이거나;
- (e) R^3 은 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필 또는 2-카복시-2-메틸프로필이거나;

- (f) R^3 은, COOH, OH 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_{3-8} 사이클로알킬이거나;
- (g) R^3 은, COOH 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_{3-8} 사이클로알킬이거나;
- (h) R^3 은, COOH 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-이거나;
- (i) R^3 은, COOH 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬이거나;
- (j) R^3 은 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 4-카복시페네틸, (4-카복시사이클로헥실)에틸 또는 4-카복시-4-메틸사이클로헥실이거나;
- (k) R^3 은 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸 또는 4-카복시페네틸이거나;
- (l) R^3 은, $CONH_2$, SO_2NH_2 및 COOH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬이거나;
- (m) R^3 은, $CONH_2$, SO_2NH_2 및 COOH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이거나;
- (n) R^3 은 (1H-피라졸-3-일)메틸, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-카바모일피페리딘-4-일, 1-설파모일피페리딘-4-일 또는 (3-카복시-1H-피라졸-5-일)메틸이거나;
- (o) R^3 은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필, 2-카복시-2-메틸프로필, 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 4-카복시페네틸, (1H-피라졸-3-일)메틸, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-카바모일피페리딘-4-일, 1-설파모일피페리딘-4-일, (3-카복시-1H-피라졸-5-일)메틸, 4-카복시부틸, (4-카복시사이클로헥실)에틸 또는 4-카복시-4-메틸사이클로헥실이거나;
- (p) R^3 은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필, 2-카복시-2-메틸프로필, 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 4-카복시페네틸, (1H-피라졸-3-일)메틸, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-카바모일피페리딘-4-일, 1-설파모일피페리딘-4-일, 또는 (3-카복시-1H-피라졸-5-일)메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^1 은 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고;

R^2 는 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고; 그리고

R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 상기 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 상기 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$, OH , $CON(CH_3)_2$ 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 8

제1항에 있어서,

R^1 은 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고;

R^2 는 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고; 그리고

R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 상기 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 상기 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$ 및 OH 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 9

제1항에 있어서,

R^1 은 메틸 또는 Cl이고;

R^2 는 메틸, CN 또는 Cl이고; 그리고

R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 상기 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 상기 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$, OH , $CON(CH_3)_2$ 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 10

제1항에 있어서,

R^1 은 메틸 또는 Cl이고;

R^2 는 메틸, CN 또는 Cl이고; 그리고

R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 상기 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 상기 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$ 및 OH 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 11

제1항에 있어서,

R^1 은 메틸 또는 Cl이고;

R^2 는 메틸, CN 또는 Cl이고; 그리고

R^3 은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필, 2-카복시-2-메틸프로필, 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 4-카복시페네틸, (1H-피라졸-3-일)메틸, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-카바모일피페리딘-4-일, 1-설파모일피페리딘-4-일, (3-카복시-1H-피라졸-5-일)메틸, 4-카복시부틸, (4-카복시사이클로헥실)에틸 또는 4-카복시-4-메틸사이클로헥실인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 12

제1항에 있어서,

R^1 은 메틸 또는 Cl이고;

R^2 는 메틸, CN 또는 Cl이고; 그리고

R^3 은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필, 2-카복시-2-메틸프로필, 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 4-카복시페네틸, (1H-피라졸-3-일)메틸, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-카바모일피페리딘-4-일, 1-설파모일피페리딘-4-일, 또는 (3-카복시-1H-피라졸-5-일)메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-에틸-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-아이소프로필-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-사이클로부틸-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(1-카바모일피페리딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-5-(1-설파모일피페리딘-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-((1H-피라졸-3-일)메틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(R)-4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2,3-다이하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(S)-4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2,3-다이하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(R)-4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(S)-4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4,4'-((((2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산);

1]헵탄-1-카복실산);

4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(카복시메틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(3-카복시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(2-카복시-2-메틸프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-((1-카복시사이클로프로필)메틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산;

3-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시페네틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

5-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실산;

4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2-클로로-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(1-카바모일피페리딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(R)-4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(S)-4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리

딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4,4'-((((2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산);

4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시페네틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(1-카바모일피페리딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(R)-4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(S)-4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시페네틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(R)-4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4,4'-((((2-클로로-2'-사이아노-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산);

4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2'-사이아노-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4,4'-((((2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산);

4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(R)-4-(2-(2-((3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

(S)-4-(2-(2-((3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산; 및

4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,

5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

4-(2-(2-((3'-(5-(2-(트랜스-4-카복시사이클로헥실)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시부틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(5-(다이메틸아미노)-5-옥소펜틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

4-(2-(2-((3'-(5-(시스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산; 및

4-(2-(2-((3'-(5-(트랜스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산.

청구항 15

제1항에 있어서, 4,4'-((((2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일)비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산)인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항에 있어서, 4,4'-((((2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산)인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항에 있어서, 4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항에 있어서, 4,4'-((((2-클로로-2'-시아노-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산)인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체, 또는 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 감염 질환, 염증, 자가면역 질환, 암 및 신경퇴행성 장애로부터 선택되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 암인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 암은 PD-L1을 발현하는 전이성 암, 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 간암, 간세포 암종, 흑색종, 방광암, 요도암, 신장암, 피부 편평세포 암종 및 신장 투명 세포 암종인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 암은 피부 흑색종, 유방 침습성 암종, 두경부의 편평세포 암종, 비근육 침습성 방광암(NMIBC), 담즙관암, 편평세포 비소세포 폐암(NSCLC), 식도 암종, 위 선암종, 결장직장 선암종, 비뇨기과 암, 유두 신장 암종, 고환 생식 세포암, 염색체 신장 세포 암종, 장액 선암종 및 피부 편평세포 암종으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체, 또는 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 환자에서 면역 반응을 강화(enhancing), 자극 및/또는 증가시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2018년 5월 11일자로 출원된 미국 가출원 제62/670,249호 및 2018년 7월 21일자로 출원된 미국 가출원 제62/688,164호의 유익을 주장하며, 이들 각각은 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0002] **발명의 분야**

[0003] 본 출원은 약제학적 활성 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 화합물뿐만 아니라 이의 조성물 및 사용 방법을 제공한다. 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 조절하고, 감염성 질환 및 암을 비롯한 각종 질환의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0004] 면역체계는 암과 같은 질환을 통제하고 근절하는데 중요한 역할을 한다. 그러나, 암세포는 종종 이의 성장을 촉

진하기 위하여 면역체계를 회피하거나 또는 억제하는 전략을 개발한다. 이러한 하나의 기전은 면역세포 상에 발현된 공동 자극 및 공동 저해 분자의 발현을 변경하는 것이다(Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). PD-1과 같은 저해성 면역 관문의 신호 전달을 차단하는 것은 유망하고 효과적인 치료 방식인 것으로 입증되었다.

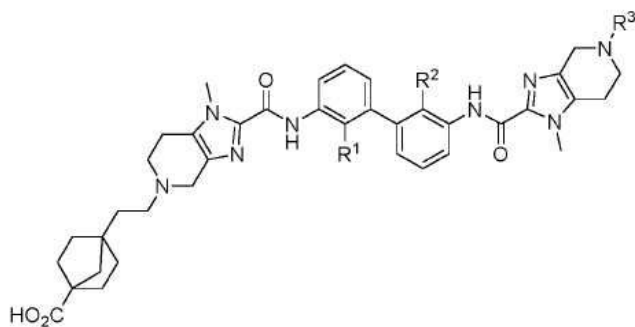
[0005] CD279로도 알려진 세포예정사-1(programmed cell death-1: PD-1)는, 활성화 T 세포, 자연 살해 T 세포, B 세포, 및 대식세포 상에 발현된 세포 표면 수용체이다(Greenwald et al, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515-548; Okazaki and Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201). 이것은 T-세포의 활성화를 방지하고 이어서 자가면역을 저감시키고 자가 내성을 촉진시키기 위한 내재적 음성 피드백 시스템으로서 기능한다. 또한, PD-1은 또한 암 및 바이러스 감염과 같은 질환에서 항원-특이적 T 세포 반응의 억제에서 임계적 역할을 하는 것으로 공지되어 있다(Sharpe et al, Nat Immunol 2007 8, 239-245; Postow et al, J. Clinical Oncol 2015, 1-9).

[0006] PD-1의 구조는 세포외 면역글로불린 가변-유사 도메인에 이어서 막관통 영역 및 세포내 도메인으로 이루어진다(Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553). 세포내 도메인은 면역수용체 타이로신-기반 저해 모티프 및 면역수용체 타이로신-기반 스위치 모티프에 위치된 2개의 인산화 부위를 함유하며, 이는 PD-1이 T 세포 수용체-매개 신호를 음성으로 조절하는 것을 시사한다. PD-1은 2개의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2를 갖고(Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman et al, Nat Immunol 2001, 2, 261-268), 이들은 이들의 발현 패턴이 상이하다. PD-L1 단백질은 지질다당류 및 GM-CSF 처리에 반응하여 대식세포 및 수지상 세포에 대해 그리고 T 세포 수용체 및 B 세포 수용체 신호전달 시 T 세포 및 B 세포에 대해 상향 조절된다. PD-L1은 또한 거의 모든 종양 세포에 대해 고도로 발현되고, 그 발현은 IFN- γ 처리 후 더욱 증가된다(Iwai et al, PNAS2002, 99(19):12293-7; Blank et al, 암 Res 2004, 64(3):1140-5). 사실상, 종양 PD-L1 발현 상태는 다수의 종양 유형에서 예후적인 것으로 제시되었다(Wang et al, Eur J Surg Oncol 2015; Huang et al, Oncol Rep 2015; Sabatier et al, Oncotarget 2015, 6(7): 5449-5464). 이와 대조적으로, PD-L2 발현은, 더욱 제한되고, 수지상 세포에 의해 주로 발현된다(Nakae et al, J Immunol 2006, 177:566-73). T 세포 상에 리간드 PD-L1 및 PD-L2에 의한 PD-1의 결합은 T 세포 수용체 활성화 시 유도된 세포 증식뿐만 아니라 IL-2 및 IFN- γ 생산을 저해하는 신호를 전달한다(Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34). 이 기전은 Syk 및 Lck 인산화와 같은 T 세포 수용체 신호전달을 저해하는 SHP-2 또는 SHP-1 포스파타제의 동원을 수반한다(Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245). PD-1 신호전달 축의 활성화는 또한 NF- κ B 및 AP1 경로의 활성화, 및 사이토카인 생산, 예컨대, IL-2, IFN- γ 및 TNF에 필요한 PKC- θ 활성화 루프 인산화를 약화시킨다(Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34).

[0007] 전임상 동물 연구로부터의 증거의 수 개의 라인 PD-1 및 이의 리간드의 면역 반응을 부정적으로 조절하는 것을 나타낸다. PD-1-결핍 마우스는 루푸스-유사 사구체신염 및 확장성 심근병증을 발병시키는 것을 나타내었다(Nishimura et al, Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura et al, Science 2001, 291:319-322). 만성 감염의 LCMV 모델을 이용하면, PD-1/PD-L1 상호작용이 바이러스-특이적 CD8 T 세포의 효과기 기능의 활성화, 확장 및 획득을 저해하는 것을 나타내었다(Barber et al, Nature 2006, 439, 682-7). 종합하면, 이들 데이터는 T 세포 반응을 증대시키거나 또는 "구제"(rescue)하기 위하여 PD-1-매개 저해 신호전달 캐스케이드를 차단하는 치료적 접근법의 개발을 뒷받침한다. 따라서, PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 차단하는 새로운 화합물에 대한 요구가 있다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 특히 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 제공한다:



[0009]

[0010]

[0011]

[0012]

[0013]

여기서, 구성 변수는 본 명세서에 정의되어 있다. 본 개시내용은 또한 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 개시내용은 PD-1/PD-L1 상호작용을 저해하는 방법을 또한 제공하되, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

본 개시내용은 또한 PD-1/PD-L1 상호작용의 저해와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

본 개시내용은 또한 환자에서 면역 반응을 강화(enhancing), 자극 및/또는 증가시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

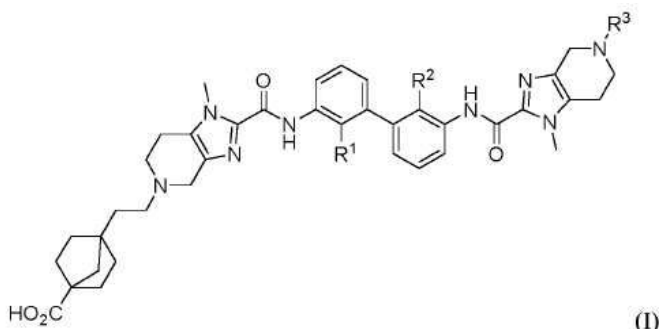
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014]

I. 화합물

[0015]

본 개시내용은, 특히 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 제공한다:



[0016]

[0017]

식 중,

[0018]

R¹은 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고;

[0019]

R²는 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고; 그리고

[0020]

R³은 H, C₁₋₄ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₂ 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴-C₁₋₂ 알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-이되, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴-C₁₋₂ 알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R³ 중 C₁₋₄ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₂ 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴-C₁₋₂ 알킬, 4- 내지 6-원

헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-은 각각 CONH₂, SO₂NH₂, COOH, OH, CON(CH₃)₂, CH₃, F, Cl, Br, CN, 에틸 및 프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0021] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체가 제공되되, 식 중,

[0022] R¹은 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고;

[0023] R²는 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고; 그리고

[0024] R³은 H, C₁₋₄ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₂ 알킬-, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴-C₁₋₂ 알킬-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-이되, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴-C₁₋₂ 알킬-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R³ 중 C₁₋₄ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₂ 알킬-, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴-C₁₋₂ 알킬-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-은 각각 CONH₂, SO₂NH₂, COOH, OH, CON(CH₃)₂ 및 CH₃로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0025] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체가 제공되되, 식 중,

[0026] R¹은 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고;

[0027] R²는 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고; 그리고

[0028] R³은 H, C₁₋₄ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₂ 알킬-, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴-C₁₋₂ 알킬-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-이되, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴-C₁₋₂ 알킬-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R³ 중 C₁₋₄ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₂ 알킬-, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴-C₁₋₂ 알킬-, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-은 CONH₂, SO₂NH₂, COOH 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0029] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 메틸, F, Cl 또는 Br이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 F, Cl 또는 Br이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 Cl이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 메틸 또는 Cl이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 CN이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 F이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 Br이다.

[0030] 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 CN이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 F, Cl 또는 Br이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 Cl이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 메틸, CN, 또는 Cl이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 F이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 Br이다.

[0031] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 Cl이고 R²는 Cl이다.

- [0032] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 Cl이고 R^2 는 메틸이다.
- [0033] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 메틸이고 R^2 는 Cl이다.
- [0034] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 Cl이고 R^2 는 CN이다.
- [0035] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 메틸이고 R^2 는 메틸이다.
- [0036] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$, OH , $CON(CH_3)_2$, CH_3 , F, Cl, Br, CN, 에틸 및 프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0037] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$, OH , $CON(CH_3)_2$ 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0038] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$ 및 OH 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0039] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 1 또는 2개의 치환기는 독립적으로 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$, OH , $CON(CH_3)_2$ 및 CH_3 로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 $CONH_2$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 SO_2NH_2 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 $COOH$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 OH 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 $CON(CH_3)_2$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 CH_3 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 F이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 Cl이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 Br이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 CN이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 에틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 상의 치환기는 프로필이다.
- [0040] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 H이다.
- [0041] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $COOH$, OH 및 $CON(CH_3)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

- [0042] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은, COOH 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_{1-4} 알킬이다.
- [0043] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필, 2-카복시-2-메틸프로필, 또는 4-카복시부틸이다.
- [0044] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필 또는 2-카복시-2-메틸프로필이다.
- [0045] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은, COOH, OH 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_{3-8} 사이클로알킬이다.
- [0046] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은, COOH 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_{3-8} 사이클로알킬이다.
- [0047] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은, COOH 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-이다.
- [0048] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은, COOH 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬이다.
- [0049] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 4-카복시페네틸, (4-카복시사이클로헥실)에틸(예컨대, (트랜스-4-카복시사이클로헥실)에틸 또는 (시스-4-카복시사이클로헥실)에틸), 또는 4-카복시-4-메틸사이클로헥실(예컨대, 시스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실 또는 트랜스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실)이다.
- [0050] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 또는 4-카복시페네틸이다.
- [0051] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은, $CONH_2$, SO_2NH_2 및 COOH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬이다.
- [0052] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은, $CONH_2$, SO_2NH_2 및 COOH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0053] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 (1H-피라졸-3-일)메틸, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-카바모일피페리딘-4-일, 1-설파모일피페리딘-4-일 또는 (3-카복시-1H-피라졸-5-일)이다.
- [0054] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필, 2-카복시-2-메틸프로필, 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 4-카복시페네틸, (1H-피라졸-3-일)메틸, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-카바모일피페리딘-4-일, 1-설파모일피페리딘-4-일, (3-카복시-1H-피라졸-5-일)메틸, 4-카복시부틸, (4-카복시사이클로헥실)에틸(예컨대, (트랜스-4-카복시사이클로헥실)에틸 또는 (시스-4-카복시사이클

로핵실)에틸)), 또는 4-카복시-4-메틸사이클로핵실(예컨대, 시스-4-카복시-4-메틸사이클로핵실 또는 트랜스-4-카복시-4-메틸사이클로핵실)이다.

- [0055] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필, 2-카복시-2-메틸프로필, 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로핵실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 4-카복시페네틸, (1H-피라졸-3-일)메틸, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-카바모일피페리딘-4-일, 1-설파모일피페리딘-4-일, 또는 (3-카복시-1H-피라졸-5-일)메틸이다.
- [0056] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 메틸이다.
- [0057] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 에틸이다.
- [0058] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 아이소프로필이다.
- [0059] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 1,3-다이하이드록시프로판-2-일이다.
- [0060] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 2,3-다이하이드록시프로필이다.
- [0061] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 2-하이드록시프로필이다.
- [0062] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 2-하이드록시에틸이다.
- [0063] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 3-하이드록시프로필이다.
- [0064] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 카복시메틸이다.
- [0065] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 3-카복시프로필이다.
- [0066] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 2-카복시-2-메틸프로필이다.
- [0067] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 사이클로부틸이다.
- [0068] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 4-하이드록시사이클로핵실이다.
- [0069] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 (1-카복시사이클로프로필)메틸이다.
- [0070] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸이다.
- [0071] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸이다.
- [0072] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸이다.
- [0073] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸이다.
- [0074] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 4-카복시페네틸이다.
- [0075] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 (1H-피라졸-3-일)메틸이다.
- [0076] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 테트라하이드로-2H-피란-4-일이다.
- [0077] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 1-카바모일피페리딘-4-일이다.
- [0078] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 1-설파모일피페리딘-4-일이다.

- [0079] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 (3-카복시-1H-피라졸-5-일)메틸이다.
- [0080] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 4-카복시부틸이다.
- [0081] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 (4-카복시사이클로헥실)에틸(예컨대, (트랜스-4-카복시사이클로헥실)에틸 또는 (시스-4-카복시사이클로헥실)에틸))이다.
- [0082] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 4-카복시-4-메틸사이클로헥실(예컨대, 시스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실 또는 트랜스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실)이다.
- [0083] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체가 제공되되, 여기서:
- [0084] R^1 은 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고;
- [0085] R^2 는 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고; 그리고
- [0086] R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$, OH , $CON(CH_3)_2$ 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0087] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체가 제공되되, 식 중,
- [0088] R^1 은 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고;
- [0089] R^2 는 메틸, CN, F, Cl 또는 Br이고; 그리고
- [0090] R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$ 및 OH 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0091] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체가 제공되되, 식 중,
- [0092] R^1 은 메틸 또는 Cl이고;
- [0093] R^2 는 메틸, CN 또는 Cl이고; 그리고
- [0094] R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$, OH , $CON(CH_3)_2$ 및 CH_3 로부터 독립적

으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

- [0095] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체가 제공되되, 식 중,
- [0096] R^1 은 메틸 또는 Cl이고;
- [0097] R^2 는 메틸, CN 또는 Cl이고; 그리고
- [0098] R^3 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이되, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 O, N 및 S로부터 선택된 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, R^3 중 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴- C_{1-2} 알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 각각 $CONH_2$, SO_2NH_2 , $COOH$ 및 OH 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0099] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체가 제공되되, 식 중,
- [0100] R^1 은 메틸 또는 Cl이고;
- [0101] R^2 는 메틸, CN 또는 Cl이고; 그리고
- [0102] R^3 은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필, 2-카복시-2-메틸프로필, 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 4-카복시페네틸, (1H-피라졸-3-일)메틸, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-카바모일피페리딘-4-일, 1-설파모일피페리딘-4-일, (3-카복시-1H-피라졸-5-일)메틸, 4-카복시부틸, (4-카복시사이클로헥실)에틸(예컨대, (트랜스-4-카복시사이클로헥실)에틸 또는 (시스-4-카복시사이클로헥실)에틸)), 또는 4-카복시-4-메틸사이클로헥실(예컨대, 시스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실 또는 트랜스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실)이다.
- [0103] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체가 제공되되, 식 중,
- [0104] R^1 은 메틸 또는 Cl이고;
- [0105] R^2 는 메틸, CN 또는 Cl이고; 그리고
- [0106] R^3 은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 1,3-다이하이드록시프로판-2-일, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 카복시메틸, 3-카복시프로필, 2-카복시-2-메틸프로필, 사이클로부틸, 4-하이드록시사이클로헥실, (1-카복시사이클로프로필)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메틸, (4-카복시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸, (3-카복시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸, 4-카복시페네틸, (1H-피라졸-3-일)메틸, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-카바모일피페리딘-4-일, 1-설파모일피페리딘-4-일, 또는 (3-카복시-1H-피라졸-5-일)메틸이다.
- [0107] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 하기로부터 선택된 화합물이 제공된다:
- [0108] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0109] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조

[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

- [0110] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0111] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-에틸-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0112] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-아이소프로필-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0113] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-사이클로부틸-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0114] 4-(2-(2-((3'-(5-(1-카바모일피페리딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0115] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-5-(1-설파모일피페리딘-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0116] 4-(2-(2-((3'-(5-((1H-피라졸-3-일)메틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0117] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0118] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2,3-다이하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0119] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0120] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0121] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0122] 4,4'-((((2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산);
- [0123] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0124] 4-(2-(2-((3'-(5-(카복시메틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-

2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0125] 4-(2-(2-((3'-(5-(3-카복시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0126] 4-(2-(2-((3'-(5-(2-카복시-2-메틸프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0127] 4-(2-(2-((3'-(5-((1-카복시사이클로프로필)메틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0128] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산;

[0129] 3-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실산;

[0130] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시페네틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0131] 5-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실산;

[0132] 4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0133] 4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0134] 4-(2-(2-((2-클로로-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0135] 4-(2-(2-((3'-(5-(1-카바모일피페리딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0136] 4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0137] 4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

[0138] 4,4'-((((2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산);

- [0139] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0140] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시페네틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0141] 4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0142] 4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0143] 4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0144] 4-(2-(2-((3'-(5-(1-카바모일피페리딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0145] 4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0146] 4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0147] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0148] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시페네틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0149] 4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0150] 4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0151] 4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0152] 4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0153] 4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-

c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

- [0154] 4,4'-((((2-클로로-2'-사이아노-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산);
- [0155] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2'-사이아노-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0156] 4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0157] 4,4'-((((2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산);
- [0158] 4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0159] 4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0160] 4-(2-(2-((3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0161] 4-(2-(2-((3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0162] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산; 및
- [0163] 4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0164] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.
- [0165] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 하기로부터 선택된 화합물이 제공된다:
- [0166] 4-(2-(2-((3'-(5-(2-(4-카복시사이클로헥실)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0167] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시부틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0168] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(5-(다이메틸아미노)-5-옥소헨틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;
- [0169] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조

[4,5-*c*]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산;

- [0170] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.
- [0171] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, 1개 이상의 수소 원자가 중수소로 대체된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체가 제공된다.
- [0172] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 본 명세서에서 제공된 실시예로부터 선택된다.
- [0173] 또한, 명확성을 위해서, 개별 실시형태의 맥락에서 기술된, 본 발명의 소정의 특징부는 또한 단일 실시형태와 조합하여 제공될 수 있다는 것이 인지된다(그 실시형태는 마치 다수의 의존적 형태로 쓰여진 것처럼 조합되도록 의도된다). 역으로, 간략화를 위해서, 단일 실시형태의 맥락에서 기술된, 본 발명의 다양한 특징부는 또한 별개로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물의 실시형태로서 기술된 특징부가 임의의 적합한 조합으로 조합될 수 있는 것이 상정된다.
- [0174] 본 명세서 내 각종 개소에서, 화합물의 소정의 특징부가 그룹으로 또는 범위로 개시된다. 구체적으로는, 이러한 개시내용은 그러한 그룹 및 범위의 구성원의 각각 그리고 모든 개체 하위조합을 포함하는 것이 의도된다. 예를 들어, 용어 " C_{1-6} 알킬"은 구체적으로는 (제한 없이) 메틸, 에틸, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬 및 C_6 알킬을 개별적으로 개시하도록 의도된다.
- [0175] 용어 " n -원(n -membered)"(여기서 n 은 정수임)은, 전형적으로 고리-형성 원자의 개수가 n 인 모이어티 중의 고리-형성 원자의 개수를 기술한다. 예를 들어, 피페리딘일은 6-원 헤테로사이클로알킬 고리의 일례이고, 피라졸릴은 5-원 헤테로아릴 고리의 일례이며, 피리딜은 6-원 헤테로아릴 고리의 일례이고, 그리고 1,2,3,4-테트라하이드로- n -나프탈렌은 10-원 사이클로알킬기의 일례이다.
- [0176] 본 명세서 내 각종 개소에서, 2가의 연결기를 정의하는 변수가 기술될 수 있다. 구체적으로는, 각 연결 치환기는 그 연결 치환기의 순방향 형태 및 역방향 형태 둘 다를 포함하는 것이 의도된다. 예를 들어, $-NR(CR'R'')_n-$ 은 $-NR(CR'R'')_n-$ 및 $-(CR'R'')_nNR-$ 둘 다를 포함하고, 그 형태 각각을 개별적으로 개시하도록 의도된다. 구조가 연결기를 요구할 경우, 그 그룹에 대해서 열거된 마쿠시 변수는 연결기인 것으로 이해된다. 예를 들어, 구조가 연결기를 요구하고 그 변수에 대한 마쿠시 그룹 정의가 "알킬" 또는 "아릴"을 열거한다면, "알킬" 또는 "아릴"은 각각 연결용 알킬렌기 또는 아릴렌기를 나타내는 것으로 이해된다.
- [0177] 용어 "치환된"은 원자 또는 원자의 기가 다른 기에 부착된 "치환기"로서 수소를 정식으로 대체하는 것을 의미한다. 용어 "치환된"은, 달리 표시되지 않는 한, 임의의 수준의 치환, 예컨대, 치환이 허용되는 경우 모노-, 다이-, 트라이-, 테트라- 또는 펜타-치환을 지칭한다. 치환기는 독립적으로 선택되며, 치환은 임의의 화학적으로 접근 가능한 위치에 있을 수 있다. 주어진 원자에서의 치환은 원자에게 의해 제한되는 것이 이해되어야 한다. 주어진 원자에서의 치환은 화학적으로 안정한 분자를 가져오는 것이 이해되어야 한다. 어구 "임의로 치환된"은 비치환된 또는 치환된을 의미한다. 용어 "치환된"은 수소 원자가 제거되고 치환기로 대체된 것을 의미한다. 단일 2가의 치환기, 예컨대, 옥소는, 2개의 수소 원자를 대체할 수 있다.
- [0178] 용어 " C_{n-m} "은 중점을 포함하는 범위를 나타내며, 여기서 n 및 m 은 정수이고 탄소의 수를 나타낸다. 그 예는 C_{1-4} , C_{1-6} 등을 포함한다.
- [0179] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "알킬"은, 직쇄 또는 분지형일 수 있는 포화 탄화수소기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알킬"은, n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭한다. 알킬기는 정식으로 화합물의 나머지에 알킬기의 부착점에 의해 교체된 1개의 C-H 결합을 갖는 알칸에 대응한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 모이어티의 예는, 화학기, 예컨대, 메틸, 에틸, n -프로필, 아이소프로필, n -부틸, *tert*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸; 고급 동족체, 예컨대, 2-메틸-1-부틸, n -펜틸, 3-펜틸, n -헥실, 1,2,2-트라이메틸프로필 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0180] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "알켄일"은, 1개 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬기에 대응하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기를 지칭한다. 알켄일기는 정식으로 화합물의 나머지 부분에 알켄일기의 부착점에 의해 대체된 1개의 C-H 결합을 가진 알켄에 대응한다. 용어 " C_{n-m} 알켄일"은 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알켄일기를 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알켄일 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개

의 탄소 원자를 함유한다. 알켄일기의 예는, 에텐일, *n*-프로펜일, 아이소프로펜일, *n*-부텐일, *sec*-부텐일 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0181] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "알킬일"은, 1개 이상의 다중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬기에 대응하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기를 지칭한다. 알킬일기는 정식으로 화합물의 나머지 부분에 알킬기의 부착점에 의해 대체된 1개의 C-H 결합을 가진 알킨에 대응한다. 용어 " C_{n-m} 알킬일"은 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알킬일기를 지칭한다. 예시적인 알킬일기는 에틸일, 프로판-1-일, 프로판-2-일 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬일 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다.

[0182] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "알킬렌"은, 2가 알킬 연결기를 지칭한다. 알킬렌기는 정식으로 화합물의 나머지 부분에 알킬렌기의 부착점에 의해 대체된 2개의 C-H 결합을 가진 알칸에 대응한다. 용어 " C_{n-m} 알킬렌"은 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알킬렌기를 지칭한다. 알킬렌기의 예는, 에탄-1,2-다이일, 프로판-1,3-다이일, 프로판-1,2-다이일, 부탄-1,4-다이일, 부탄-1,3-다이일, 부탄-1,2-다이일, 2-메틸-프로판-1,3-다이일 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0183] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "알콕시"는 화학식 -O-알킬의 기를 지칭하며, 여기서 알킬기는 위에서 정의된 바와 같다. 용어 " C_{n-m} 알콕시"는, 알킬기가 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알콕시기를 지칭한다. 예시적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시(예컨대, *n*-프로폭시 및 아이소프로폭시), *t*-부톡시 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.

[0184] 용어 "아미노"는 화학식 $-NH_2$ 의 기를 지칭한다.

[0185] 용어 "카바밀"은 화학식 $-C(O)NH_2$ 의 기를 지칭한다.

[0186] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "카보닐"은, $-C(=O)-$ 를 지칭하며, 또한 $C(=O)$ 로 표기될 수 있다.

[0187] 용어 "사이아노" 또는 "나이트릴"은 화학식 $-C\equiv N$ 의 기를 지칭하며, 또한 $-CN$ 으로서 표기될 수 있다.

[0188] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, "할로"는 F, Cl 또는 Br로부터 선택된 할로젠 원자를 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로기는 F이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로기는 Cl이다.

[0189] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로알킬"은 수소 원자 중 1개 이상이 할로젠 원자로 대체되는 알킬기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 할로알킬"은 n 내지 m 개의 탄소 원자 및 적어도 1개에서부터 최대 $\{2(n \text{ 내지 } m)+1\}$ 까지의 할로젠 원자(동일 또는 상이할 수 있음)를 갖는 C_{n-m} 알킬기를 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로젠 원자는 플루오로 원자이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로알킬기는 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 할로알킬기는 CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로알킬기는 플루오로알킬기이다.

[0190] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "할로알콕시"는, 화학식 -O-할로알킬의 기를 지칭하며, 여기서 할로알킬기는 위에서 정의된 바와 같다. 용어 " C_{n-m} 할로알콕시"는 할로알콕시기이며, 이의 할로알킬기는 n 내지 m 개의 탄소를 갖는다. 예시적인 할로알콕시기는 트라이플루오로메톡시 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로알콕시기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.

[0191] 용어 "옥소"는 2가 치환기로서의 산소 원자를 지칭하며, 탄소에 부착된 경우 카보닐을 형성하거나, 또는 헥세로 원자에 부착된 경우 설폰사이드 또는 설폰기, 또는 *N*-옥사이드기를 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 복소환식 기는 1 또는 2개의 옥소($=O$) 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0192] 용어 "설파이드"는 2가 치환기로서의 황 원자를 지칭하며, 탄소에 부착된 경우 티오카보닐기($C=S$)를 형성한다.

[0193] 용어 "방향족"은 방향족 특성(즉, $(4n + 2)$ 개의 비편재화된 π (파이) 전자(여기서 n 은 정수임)를 지님)을 갖는 1개 이상의 다중불포화 고리를 갖는 복소환 또는 탄소환을 지칭한다.

- [0194] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "아릴"은, 단환식 또는 다환식(예컨대, 2개의 접합된 고리를 지님)일 수 있는 방향족 탄화수소기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 아릴"은 n 내지 m 개의 고리 탄소 원자를 갖는 아릴기를 지칭한다. 아릴기는, 예컨대, 페닐, 나프틸, 인단일, 인덴일 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 6개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 10개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 페닐이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 나프틸이다.
- [0195] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 붕소, 인, 황, 산소 및 질소를 포함하는 것을 의미한다.
- [0196] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은, 황, 산소 및 질소로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 단환식 또는 다환식 방향족 복소환을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴 고리는 붕소, 인, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴 모이어티 중의 임의의 고리-형성용 N 은 N -옥사이드일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴은 탄소 원자를 포함하는 5 내지 14개의 고리 원자와, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴은 탄소 원자를 포함하는 5 내지 14 또는 5 내지 10개의 고리 원자와, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴은 5 내지 6개의 고리 원자와, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴은 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시형태에 있어서, 헤테로아릴은 8-원, 9-원 또는 10-원 접합된 이환식 헤테로아릴 고리이다. 예시적인 헤테로아릴기는, 피리딘릴(피리딜), 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 피롤릴, 피라졸릴, 아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 퓨란일, 티오펜일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 나프티리딘일(1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- 및 2,6-나프티리딘을 포함), 인돌릴, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 벤즈아이소옥사졸릴, 이미다조[1,2-*b*]티아졸릴, 퓨린일 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0197] 5-원 헤테로아릴 고리는 1개 이상(예컨대, 1, 2 또는 3개)의 고리 원자가 독립적으로 N , 0 및 S 로부터 선택되는 5개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기이다. 예시적인 5-원 고리 헤테로아릴은 티엔일, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 아이소티아졸릴, 아이소옥사졸릴, 1,2,3-트리아아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아다리아아졸릴, 1,2,3-옥사다리아아졸릴, 1,2,4-트리아아졸릴, 1,2,4-티아다리아아졸릴, 1,2,4-옥사다리아아졸릴, 1,3,4-트리아아졸릴, 1,3,4-티아다리아아졸릴 및 1,3,4-옥사다리아아졸릴을 포함한다.
- [0198] 6-원 헤테로아릴 고리는 1개 이상(예컨대, 1, 2 또는 3개)의 고리 원자가 독립적으로 N , 0 및 S 로부터 선택되는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기이다. 예시적인 6-원 고리 헤테로아릴은 피리딘, 피라진일, 피리미딘일, 트리아진일 및 피리다진일이다.
- [0199] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은, 고리화된 알킬 및 알켄일기를 포함하는 비-방향족 탄화수소 고리계(단환식, 이환식 또는 다환식)를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 사이클로알킬"은 n 내지 m 개의 고리 구성원 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬을 지칭한다. 사이클로알킬기는 모노- 또는 다환식(예컨대, 2, 3 또는 4개의 접합된 고리를 지님) 기 및 스피로환을 포함할 수 있다. 사이클로알킬기는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 고리-형성용 탄소(C_{3-14})를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 3 내지 14개의 고리 구성원, 3 내지 10개의 고리 구성원, 3 내지 6개의 고리 구성원, 3 내지 5개의 고리 구성원, 또는 3 내지 4개의 고리 구성원을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 단환식이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 단환식 또는 이환식이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 C_{3-6} 단환식 사이클로알킬기이다. 사이클로알킬기의 고리-형성용 탄소 원자는 옥소 또는 설파이도기를 형성하도록 임의로 산화될 수 있다. 사이클로알킬기는 또한 사이클로알킬리텐을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 또한 사이클로알킬 고리에 접합된 1개 이상의 방향족 고리를 갖는(이와 공통으로 결합을 갖는) 모이어티, 예컨대, 사이클로펜텐, 사이클로헥산 등의 벤조 또는 티엔일 유도체가 사이클로알킬의 정의에 포함된다. 사이클로알킬기 함유 접합된 방향족 고리는 접합된 방향족 고리의 고리-형성용 원자를 포함하는 임의의 고리-형성용 원자를 통해서 부착될 수 있다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로헵텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵타트라이엔일, 노본일, 노르핀일, 노르카닐, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 바이사이클로[2.1.1]헥산일, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일 등을 포함한다.

몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0200] 단독으로 또는 다른 용어와 조합해서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 임의로 1개 이상의 알켄일렌기를 고리 구조의 일부로서 함유할 수 있고, 붕소, 질소, 황, 산소 및 인으로부터 독립적으로 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖고, 그리고 4 내지 14개의 고리 구성원, 4 내지 10개의 고리 구성원, 4 내지 7개의 고리 구성원, 또는 4 내지 6개의 고리 구성원을 갖는, 비방향족 고리 또는 고리계를 지칭한다. 단환식 4-, 5-, 6- 및 7-원 헤테로사이클로알킬기가 용어 "헤테로사이클로알킬" 내에 포함된다. 헤테로사이클로알킬기는 모노- 또는 이환식 또는 다환식(예컨대, 2 또는 3개의 접합된 또는 가교된 고리를 갖는) 고리계 또는 스피로환을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클로알킬기는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 단환식 기이다. 헤테로사이클로알킬기 중의 고리-형성용 탄소 원자 및 헤테로원자는 임의로 옥소 또는 설파이도기 또는 다른 산화된 연결부(예컨대, C(O), S(O), C(S) 또는 S(O)₂, N-옥사이드 등)를 형성하기 위하여 산화될 수 있거나 또는 질소 원자가 4차화될 수 있다. 헤테로사이클로알킬기는 고리-형성용 탄소 원자 또는 고리-형성용 헤테로원자를 통해서 부착될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클로알킬기는 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클로알킬기는 0 내지 2개의 이중 결합을 함유한다. 또한 헤테로사이클로알킬 고리에 접합된(즉, 이와 공통으로 결합을 갖는 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예컨대, 피페리딘, 모폴린, 아제핀의 벤조 또는 티엔일 유도체 등이 헤테로사이클로알킬의 정의에 포함된다. 헤테로사이클로알킬기 함유 접합된 방향족 고리는 접합된 방향족 고리의 고리-형성용 원자를 포함하는 임의의 고리-형성용 원자를 통해서 부착될 수 있다. 헤테로사이클로알킬기의 예는 아제티딘일, 아제판일, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로퓨란일, 다이하이드로피린일, 모폴리노, 3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸일, 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸일, 피페리딘일, 피페라진일, 옥소피페라진일, 피린일, 피롤리딘일, 퀴누클리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피린일, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린일, 트로판일, 4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘일 및 티오몰폴리노를 포함한다.

[0201] 소정의 개소에서, 정의 또는 실시형태는 특정 고리(예컨대, 아제티딘 고리, 피리딘 고리 등)를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 이들 고리는 원자의 원자가가 초과되지 않는 조건으로 임의의 고리 구성원에 부착될 수 있다. 예를 들어, 아제티딘 고리는 고리의 임의의 위치에 부착될 수 있는 반면, 아제티딘-3-일 고리는 3번 위치에 부착된다.

[0202] 본 명세서에 기재된 화합물은 비대칭(예컨대, 1개 이상의 입체 중심을 지님)일 수 있다. 모든 입체이성질체, 예컨대, 거울상 이성질체 및 부분입체이성질체가 달리 표시되지 않는 한 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학적으로 활성인 또는 랜덤인 형태로 분리될 수 있다. 광학적으로 비활성인 물질로부터 광학적으로 활성인 물질을 제조하는 방법, 예컨대, 라세미 혼합물의 분할에 의한 또는 입체선택적 합성에 의한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 올레핀의 많은 기하 이성질체, 예컨대, C=N 이중 결합 등이 본 명세서에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정적인 이성질체가 본 발명에서 상정된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기술되며, 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다.

[0203] 화합물의 라세미 혼합물의 분할은 당업계에 공지된 수많은 방법 중 어느 하나에 의해 수행될 수 있다. 하나의 방법은 광학적으로 활성인 염-형성용 유기 산인 카이랄 분할 산을 이용한 분별 재결정을 포함한다. 분별 재결정 방법을 위한 적합한 분할제는, 예컨대, 광학적 활성 산, 예컨대, 타타르산, 다이아세틸타타르산, 다이벤조일타타르산, 만델산, 말산, 락트산의 D 및 L 형태, 및 β-캄페실론산과 같은 각종 광학적으로 활성인 캄페실론산이다. 분별 결정화 방법에 적합한 기타 분할제는 α-메틸-벤질-아민(예컨대, S 및 R 형태 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-다이아미노사이클로헥산 등의 입체이성질체적으로 순수한 형태를 포함한다.

[0204] 라세미 혼합물의 분할은 또한 광학적으로 활성인 분할제(예컨대, 다이나이트로벤조일페닐글리신)로 채워진 칼럼 상에 용리에 의해 수행될 수 있다. 적합한 용리 용매 조성물은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0205] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 (R)-입체배치를 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 화합물은 (S)-입체배치를 갖는다. 1개 초과인 카이랄 중심을 갖는 화합물에서, 그 화합물 중의 카이랄 중심의 각각은, 달리 표시되지 않는 한, 독립적으로 (R) 또는 (S)일 수 있다.

[0206] 본 발명의 화합물은 호변이성질체 형태를 포함한다. 호변이성질체 형태는 양성자의 동시 이동과 함께 인접한 이중 결합을 갖는 단일 결합의 스와핑으로부터 유발된다. 호변이성질체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는

이성질체성 양성자 부가 상태인 양성자성 호변이성질체를 포함한다. 예시적인 양성자성 호변이성질체는 케톤-에놀쌍, 아마이드-이미드 산쌍, 락탐-락탐쌍, 엔아민-이민쌍, 및 양성자가 복소환식 계의 2개 이상의 위치를 점유할 수 있는 환상 형태, 예컨대, 1*H*- 및 3*H*-이미다졸, 1*H*-, 2*H*- 및 4*H*-1,2,4-트리아졸, 1*H*- 및 2*H*-아이스인돌 및 1*H*- 및 2*H*-피라졸을 포함한다. 호변이성질체 형태는 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체적으로 잠금되거나 평형 상태일 수 있다.

[0207] 본 발명의 화합물은 중간체 또는 최종 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 원자 번호가 동일하지만 질량수가 다른 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 본 발명의 화합물의 하나 이상의 구성 원자는 천연 또는 비천연 존재비로 원자의 동위원소로 대체 또는 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 적어도 1개의 중수소 원자를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 중 1개 이상의 수소 원자가 중수소에 의해 대체 또는 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 2개 이상의 중수소 원자를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 중수소 원자를 포함한다. 동위원소를 유기 화합물에 포함시키기 위한 합성 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0208] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "화합물"은 묘사된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체 및 동위원소를 포함하는 것을 의미한다. 이 용어는 또한 이들이 어떻게 제조되는지에, 예컨대, 예컨대, 합성적으로, 생물학적 과정(예컨대, 대사 또는 효소 전환) 또는 이들의 조합을 통해서 제조되는지와 무관하게, 본 발명의 화합물을 지칭하는 것을 의미한다.

[0209] 모든 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 물 또는 용매와 같은 다른 물질과 함께(예컨대, 수화물 및 용매화물) 발견될 수 있거나, 분리될 수 있다. 고체 상태로 있는 경우, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 염은 각종 형태로 존재할 수 있고, 예컨대, 수화물을 비롯하여 용매화물의 형태를 취할 수 있다. 화합물은, 다형체 또는 용매화물과 같은 임의의 고체 상태 형태일 수 있으므로, 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 화합물 및 이의 염에 대한 본 명세서에서의 언급은 화합물의 임의의 고체 상태 형태를 망라하는 것으로 이해되어야 한다.

[0210] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 염은 실질적으로 분리된다. "실질적으로 분리된"은 화합물 또는 염이 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 그것이 형성되거나 검출된 환경으로부터 분리되는 것을 의미한다. 부분적인 분리는, 예컨대, 본 발명의 화합물이 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 97중량%, 또는 적어도 약 99중량%의 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

[0211] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 본 명세서에서 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/유해비에 상응하게 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형태를 지칭하도록 사용된다.

[0212] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 표현, "주위 온도" 및 "실온"은, 당해 기술 분야에서 이해되며, 일반적으로 반응이 수행되는 실내의 대략적인 온도, 예컨대, 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도인 온도, 예를 들어, 반응 온도를 지칭한다.

[0213] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 모 화합물이 기존의 산 또는 염기 모이어티를 그의 염 형태로 전환함으로써 변경된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는, 아민과 같은 염기성 잔기의 광산염 또는 유기산염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염; 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예컨대, 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 비독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염은 종래의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염 형태를 수증에서 또는 유기 용매 중에서 또는 둘의 혼합물 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로, 에터, 에틸 아세테이트, 알코올(예컨대, 메탄올, 에탄올, 아이소-프로판올 또는 부탄올) 또는 아세토나이트릴(MeCN)과 같은 비수성 매체가 바람직하다. 적합한 염의 리스트는, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 및 Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002)]에서 발견된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된

화합물은 N-옥사이드 형태를 포함한다.

[0214] II. 합성

[0215] 본 발명의 화합물(이의 염을 포함)은, 공지된 유기 합성 수법을 이용해서 제조될 수 있고, 수많은 가능한 합성 경로 중 어느 하나에 따라서 합성될 수 있다.

[0216] 본 발명의 화합물을 제조하는 반응은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예컨대, 용매의 동결 온도에서부터 용매의 비등 온도까지의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 1종의 용매 또는 1종 초과 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라서, 적합한 용매 또는 특정 반응 단계가 당업자에 의해 선택될 수 있다.

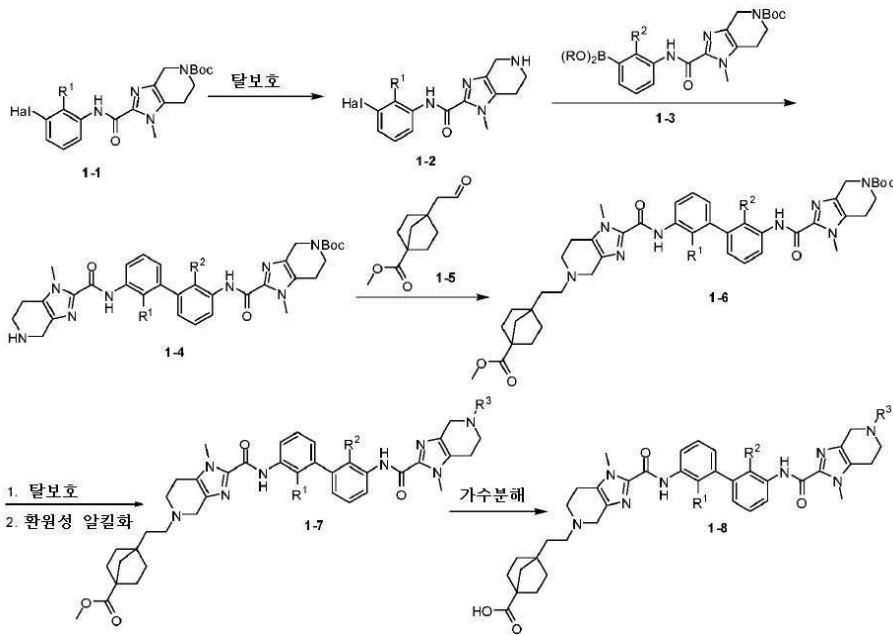
[0217] 본 발명의 화합물의 제조는 각종 화학기의 보호 및 탈보호를 내포할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요성, 그리고 적절한 보호기의 선택은, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은, 예컨대, 문헌 [Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson *et al.*, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; 및 Wuts *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006)]에 기재되어 있다.

[0218] 반응은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라서 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광 수단, 예컨대, 핵자기 공명 분광법(예를 들어, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광), 또는 질량 분광분석법에 의해서, 또는 크로마토그래피 방법, 예컨대, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해서 모니터링될 수 있다.

[0219] 화학식 1-8의 화합물은 반응식 1에 나타난 공정을 이용해서 합성될 수 있다. Boc-보호된 화합물 1-1은 산성 조건(예컨대, 염산 또는 트라이플루오로아세트산)하에 탈보호되어 아민 1-2를 제공할 수 있다. 표준 조건(예컨대, 스즈키 커플링 반응, 예컨대, 팔라듐 촉매와 적합한 염기의 존재 중)하에 할로-치환된 화합물 1-2와 화학식 1-3의 보론산 에스터의 팔라듐-촉매된 가교결합 반응은 화학식 1-4의 화합물을 생성할 수 있다. 환원성 아민화 조건(예컨대, 환원 시약으로서의 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드 또는 나트륨 사이아노보로하이드라이드)하에 아민 1-4와 메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트 1-5의 반응은 화학식 1-6의 화합물을 생성할 수 있다. 산성 조건(예컨대, 염산 또는 트라이플루오로아세트산)하에 화합물 1-6의 Boc기의 제거 후, R³기는 대응하는 알데하이드 또는 케톤에 의한 환원성 아민화에 의해 얻어진 아민에 도입되어 화학식 1-7의 화합물을 생성할 수 있다. 이어서 에스터 1-7은 알칼리성 조건하에 가수분해되어 화학식 1-8의 목적하는 화합물을 제공할 수 있다.

[0220]

반응식 1



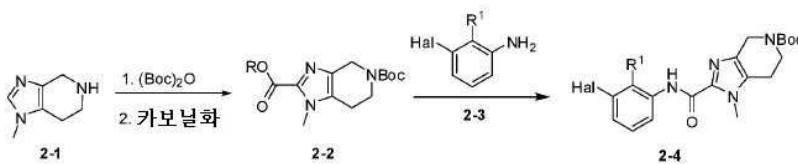
[0221]

[0222]

화학식 2-4의 화합물은 반응식 2에 나타난 공정을 이용해서 합성될 수 있다. 화합물 2-1 내의 유리 아민은 Boc로 보호될 수 있다. 얻어진 화합물은, 제한 없이 n-부틸 리튬과 같은 강염기로 탈보호되어, 대응하는 헤테로아릴 리튬 중간체를 생성할 수 있고, 이것은 알킬클로로포에이트와 더욱 반응하여 화학식 2-2의 에스터를 제공할 수 있다. 제한 없이, 칼륨 tert-부톡사이드와 같은 적합한 염기의 존재하에 에스터 2-2와 할로-치환된 아닐린 2-3의 반응은 화학식 2-4의 목적하는 화합물을 제공할 수 있다.

[0223]

반응식 2



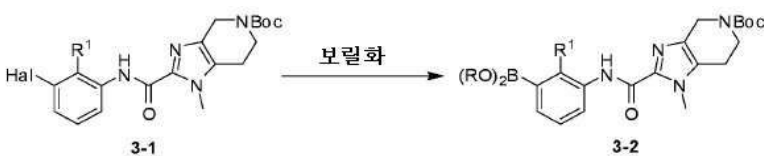
[0224]

[0225]

화학식 3-2의 화합물은 반응식 3에 따라 제조될 수 있다. 할로-치환된 화합물 3-1은 표준 조건하[예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론 및 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0) 및 아세트산팔라듐(II)의 존재중]에 보론산 에스터 3-2로 전환될 수 있다.

[0226]

반응식 3



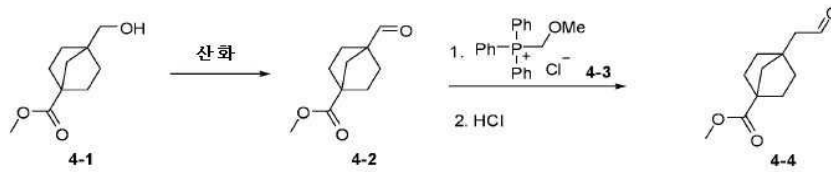
[0227]

[0228]

화합물 4-4는 반응식 4에 따라 제조될 수 있다. 알코올 4-1은, 제한 없이, 테스-마틴 페리오디난 또는 피리디늄 클로로크로메이트와 같은 산화제의 존재하에 알데하이드 4-2로 전환될 수 있다. 알데하이드 4-2는 (메톡시메틸)트라이페닐포스폰 클로라이드 4-3과의 위티그(Wittig) 반응에서 1개의 탄소 원자에 의해 연장되어 엔올 에터를 형성할 수 있고, 이것은 산성 조건(예컨대, 염산)하에 더욱 가수분해되어 목적하는 화합물 4-4를 제공할 수 있다.

[0229]

반응식 4



[0230]

[0231]

III. 화합물의 용도

[0232]

본 개시내용의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용의 활성도를 저해할 수 있고, 따라서 PD-1의 활성화와 연관된 질환 및 장애, 및 기타 단백질과의 상호작용을 포함하는 PD-L1, 예컨대, PD-1 및 B7-1(CD80)과 연관된 질환 및 장애를 치료하는데 유용하다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체는, 백신접종에 대한 반응의 증대를 포함하는, 암, 만성 감염 또는 패혈증의 면역원을 강화, 자극 및/또는 증가시키기 위하여 치료적 투여에 유용하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 저해하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 개체 또는 환자에게 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 화합물은, 단독으로, 기타 제제 또는 요법과 조합하여 또는 암 또는 감염 질환을 포함하는 질환 또는 장애의 치료를 위한 애주버트 또는 네오애주버트로서 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 용도를 위하여, 실시형태 중 임의의 것을 비롯한 본 개시내용의 화합물 중 임의의 것이 사용될 수 있다.

[0233]

본 개시내용의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 저해하여 PD-1 경로 차단을 유발한다. PD-1의 봉쇄는 인간을 비롯한 포유류에서 암성 세포 및 감염성 질환에 대한 면역 반응을 강화시킬 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 암성 종양의 성장이 저해되도록 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 사용해서 생체내에서 개체 또는 환자의 치료를 제공한다. 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염 또는 입체이성질체가 암성 종양의 성장을 저해하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염 또는 입체이성질체가, 이하에 기재된 바와 같이, 기타 암 또는 표준 암 치료와 함께 사용될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 시험관내에서 종양 세포의 종양을 저해하는 방법을 제공한다. 해당 방법은, 종양 세포를 시험관내에서 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염 또는 입체이성질체와 접촉시키는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 개체 또는 환자에서 종양 세포의 성장을 저해하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 이를 필요로 하는 개체 또는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0234]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 임의의 것의 화합물, 청구항 중 어느 한 항에 기재되고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다. 암의 예는 본 개시내용의 화합물을 이용해서 성장이 저해될 수 있는 것, 및 전형적으로 면역요법에 반응성인 암을 포함한다.

[0235]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 환자에서 면역 반응을 강화, 자극 및/또는 증가시키는 방법을 제공한다. 해당 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 임의의 것의 화합물, 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물, 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0236]

본 개시내용의 화합물을 이용해서 치료 가능한 암의 예는, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위암, 고환, 자궁암, 난관의 암종, 자궁내막 암종, 자궁내막암, 자궁 경부암, 질 암종, 외음부암, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 대분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병,

만성 림프구성 백혈병, 소아의 고형 종양, 림프구성 백혈병을 비롯한 만성 또는 급성 백혈병, 신장암 또는 요도암, 신우암중, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 중앙 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경 교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 편평 세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 것을 비롯하여 환경적으로 유발된 암 및 상기 암들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 개시내용의 화합물은 또한 전이암, 특히 PD-L1을 발현하는 전이암의 치료에 유용하다.

[0237] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물로 치료 가능한 암은 흑색종(예컨대, 전이성 악성 흑색종, 피부 흑색종), 신장암(예컨대, 투명세포암종), 전립선 암(예컨대, 호르몬 난치성 전립선 선암종), 유방암(예컨대, 유방의 침습성 암종), 결장암, 폐암(예컨대, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 편평세포 두경부암(예컨대, 두경부의 편평세포 암종), 요로상피암(예컨대, 방광암, 비근육 침습성 방광암(NMIBC)) 및 높은 미세위성 불안정성(microsatellite instability)(MSI^{high})을 가진 암을 포함한다. 또한, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 이용해서 성장이 저해될 수 있는 난치성 또는 재발성 악성종양을 포함한다.

[0238] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물을 이용해서 치료 가능한 암은, 고형 종양(예컨대, 전립선암, 결장암, 식도암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 직장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선암, 교아세포종, 육종, 방광암 등), 혈액학적 암(예컨대, 림프종, 백혈병, 예컨대, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), DLBCL, 외투 세포 림프종, 비-호지킨 림프종(재발된 또는 난치성 NHL 및 재발 여포성을 포함함), 호지킨 림프종 및 다발성 골수종), 및 상기 암의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0239] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물을 이용해서 치료 가능한 암은, 담관암종, 담관암, 담도암, 삼중 음성 유방암, 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 소세포폐암, 평활근육종, 간세포암종, 유잉육종, 뇌암, 뇌종양, 성상 세포종, 신경모세포종, 신경섬유종, 기저세포암종, 연골육종, 상피모양 육종, 안암, 나팔관 암, 위장암, 위장 기질 종양, 모발상 세포 백혈병, 장암, 섬세포암, 구강암(oral cancer), 구강암(mouth cancer), 인후암, 후두암, 구순암, 악성중피종, 목암, 비강암, 안구암, 안구 흑색종, 골반암, 직장암, 신장세포 암종, 침샘암, 동암(sinus cancer), 척수암, 설암, 관상 암종(tubular carcinoma), 요도암, 및 요관암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0240] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 겸상 적혈구병 및 겸상 적혈구 빈혈증을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0241] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물을 이용해서 치료 가능한 질환 및 적응증은 혈액학적 암, 육종, 폐암, 위장암, 비뇨생식관암, 간암, 골암, 신경계암, 부인과암 및 피부암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0242] 예시적인 혈액학적 암은 림프종 및 백혈병, 예컨대, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수세포 백혈병(APL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종, 비-호지킨 림프종(재발된 또는 난치성 NHL 및 재발 여포성을 포함함), 호지킨 림프종, 골수증식성 질환(예컨대, 1차성 골수섬유증(PMF), 진성 다혈증(PV) 및 특발성 혈소판증가증(ET)), 골수이형성 증후군(MDS), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL) 및 다발성 골수종(MM)을 포함한다.

[0243] 예시적인 육종은 연골육종, 유잉 육종, 골육종, 횡문근육종, 혈관육종, 섬유육종, 지방육종, 점액종, 횡문근종, 횡문근종(rhabdosarcoma), 섬유종, 지방종, 하마토마 및 테라토마를 포함한다.

[0244] 예시적인 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)(예컨대, 편평세포 NSCLC), 소세포 폐암, 기관지원성 암종(편평상피세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 연골종성 파오종 및 악성중피종을 포함한다.

[0245] 예시적인 위장암은 식도암(암종, 편평상피세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위암(암종, 림프종, 평활근육종, 선암종), 췌장암(췌관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마(vipoma)), 소장암(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장암(선암종, 관상 선종, 용모상 선종, 파오종, 평활근종) 및 결장직장암(예컨대, 결장직장 선암종)을 포함한다.

[0246] 예시적인 비뇨생식관암은 신장암(선암종, 윌름 종양[신아세포종]), 방광 및 요도암(편평상피세포 암종, 이행 세포암종, 선암종), 전립선암(선암종, 육종) 및 고환암(정상피종, 테라토마, 배아 암종, 기형암종, 용모막암종,

육종, 간질세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종모양 종양, 지방종)을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 비뇨기와 암(예컨대, 유두상 신장 암종, 고환 생식세포암, 난암성 신장 세포 암종, 투명세포 신장 암종, 또는 전립선 선암종)이다.

[0247] 예시적인 간암은 간세포암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종 및 혈관종을 포함한다.

[0248] 예시적인 골암은, 예를 들어, 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골성 척삭종(외골연성(osteocartilaginous exostoses)), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종(chondromyxofibroma), 유골종 및 거대 세포 종양을 포함한다.

[0249] 예시적인 신경계암은 두개골암(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 뇌척수막암(뇌수막종, 뇌척수육종(meningiosarcoma), 신경교종종), 뇌암(별아교세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아세포종(송과체부종양), 교모세포종, 다형성 교모세포종, 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 및 척수암(신경섬유종, 뇌수막종, 신경교종, 육종)뿐만 아니라, 신경모세포종 및 레미테-두클로스(Lhermitte-Duclos) 질환을 포함한다.

[0250] 예시적인 부인과암은 자궁암(자궁내막 암종), 자궁경부암(자궁경부 암종, 종양진 자궁경부이형성증), 난소암(난소 암종(장액 낭성 선암종, 장액성 선암종, 점액성 낭성암종, 미분류 암종), 파립난포막 세포 종양, 세로톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 테라토마), 외음부암(편평상피세포 암종, 상피내암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질암(투명세포 암종, 편평상피세포 암종, 포도상 육종(배아 황문근육종) 및 나팔관암(암종)을 포함한다.

[0251] 예시적인 피부암은 흑색종, 기저세포 암종, 편평상피세포 암종(예컨대, 피부 편평세포 암종), 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종 및 켈로이드를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물을 이용해서 치료 가능한 질환 및 적응증은 겸상적혈구 질환(예컨대, 겸상적혈구 빈혈), 삼중-음성 유방암(TNBC), 골수이형성 증후군, 고환암, 담도암, 식도암 및 요로상피세포 암종을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0252] 본 개시내용의 화합물에 의한 PD-1 경로 차단은 또한 감염, 예컨대, 바이러스, 박테리아, 진균 및 기생충 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 개시내용은 감염, 예컨대, 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식의 임의의 것의 화합물, 청구항의 어느 하나에 기재되고 본 명세서에 기재된 화합물, 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 바이러스의 예는, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 유두종바이러스, 인플루엔자, A, B, C 또는 D형 간염 바이러스, 아데노바이러스, 폭스바이러스, 단순포진 바이러스, 인간 거대세포바이러스, 중증 급성 호흡기증후군 바이러스, 에볼라 바이러스 및 홍역 바이러스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 바이러스는, (A, B, 또는 C형) 간염, 헤르페스 바이러스(예컨대, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II 및 CMV, 엡스타인 바 바이러스), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기세포융합 바이러스, 볼거리 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기열 바이러스, 유두종바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스, 결핵 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0253] 본 개시내용은 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 임의의 것의 화합물, 청구항 중 어느 한 항에 기재되고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 박테리아의 비제한적인 예는 클라디비아, 리케차 박테리아, 마이코박테리아, 스태필로코커스, 스트렙토코커스, 뉴모코커스, 메넮고코커스 및 코노코커스, 클레브시엘라, 프로테우스, 세라티아, 슈도모나스, 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실러스, 콜레라, 파상풍, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 렙토스피라증 및 라임병 박테리아를 포함한다.

[0254] 본 개시내용은 진균 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 임의의 것의 화합물, 청구항 중 어느 한 항에 기재되고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 방법

에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 진균의 비제한적인 예는 칸디다(*Candida*)(알비칸스(*albicans*), 크루세이(*krusei*), 글라브라타(*glabrata*), 트로피칼리스(*tropicalis*) 등), 크립토크스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 아스퍼질러스(*Aspergillus*)(푸미가투스(*fumigatus*), 나이거(*niger*) 등), 무코랄레스속(*Genus Mucorales*)(무코르(*mucor*), 압시디아(*absidia*), 리조푸스(*rhizopus*)), 스포로트릭스 쉐키이(*Sporothrix schenckii*), 블라스토마이세스 데르마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라코시디오이데스 브라시릴리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*) 및 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*)을 포함한다.

[0255] 본 개시내용은 기생충 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 임의의 것의 화합물, 청구항 중 어느 한 항에 기재되고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충의 비제한적인 예는 이질아메바(*Entamoeba histolytica*), 대장 발란티둠(*Balantidium coli*), 파울러자유아메바(*Naegleria fowleri*), 아칸타모에바 종(*Acanthamoeba sp.*), 람블 편모충(*Giardia lamblia*), 크립토스포리둠 종(*Cryptosporidium sp.*), 폐포자충(*Pneumocystis carinii*), 삼일열말라리아원충(*Plasmodium vivax*), 바베스 열원충(*Babesia microti*), 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 도너반리슈만편모충(*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondi*) 및 쥐모양선충(*Nippostrongylus brasiliensis*)을 포함한다.

[0256] 본 개시내용은 신경퇴행성 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 임의의 것의 화합물, 청구항 중 어느 한 항에 기재되고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다. 신경퇴행성 질환 또는 장애의 비제한적인 예는 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 프라이온병, 운동뉴런병, 척추소뇌실조증 및 척수성 근위축증을 포함한다.

[0257] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 실시형태 중 임의의 것은 만족스러운 약리학적 프로파일 및 유망한 생물약제학적 특성, 예컨대, 독성학적 프로파일, 대사 및 약동학적 특성, 용해도 및 투수성(permeability)을 가질 수 있는 것으로 여겨진다. 적절한 생물약제학적 특성, 예컨대, 세포 내 독성의 결정 또는 잠재적 독성을 결정하기 위한 소정의 표적 또는 통로의 저해는 당업자의 지식 내인 것으로 이해될 것이다.

[0258] 호환 가능하게 사용되는 용어 "개체" 또는 "환자"는 포유동물, 바람직하게는, 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 비롯한 임의의 동물을 지칭한다.

[0259] 어구 "치료적 유효량"은 연구자, 의사, 의료인 또는 다른 임상의로 인해 추구될 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 약제학적 작용제의 양을 지칭한다.

[0260] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환을 저해하는 것; 예컨대, 질환의 병리 또는 동반 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것(즉, 병리 및/또는 동반 증상의 추가 발달을 저지하는 것); 및 (2) 질환을 개선시키는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 동반 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태, 또는 질환을 개선시키는 것(즉, 병리 및/또는 동반 증상을 역전시키는 것), 예컨대, 질환의 중증도를 감소시키는 것 중 하나 이상을 지칭한다.

[0261] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 지칭되는 질환 중 어느 것인가를 발병시킬 위험을 예방하거나 감소시키는 것; 예컨대, 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있지만 질환의 병리 또는 동반 증상을 아직 경험하지 않거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 발달시킬 위험을 예방하거나 감소시키는 것을 포함한다.

[0262] 병용 요법

[0263] 면역 관문 요법

[0264] 본 개시내용의 화합물은 암 또는 감염과 같은 질환의 치료용의 1종 이상의 면역 관문 저해제와 병용하여 사용될 수 있다. 예시적인 면역 관문 저해제는 면역 관문 분자에 대한 저해제, 예컨대, CBL-B, CD20, CD122, CD96, CD73, CD47, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 아르기나제, HPK1, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 및 PD-L2를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR 및 CD137(4-1BB)로부터 선택된 자극 관문 분자이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT 및

VISTA로부터 선택된 저해 관문 분자이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공된 화합물은 KIR 저해제, TIGIT 저해제, LAIR1 저해제, CD160 저해제, 2B4 저해제 및 TGF 베타 저해제로부터 선택된 1종 이상의 작용제와 병용하여 사용될 수 있다.

- [0265] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공된 화합물은 면역 관문 분자에 대한 1종 이상의 작용제, 예컨대, OX40, CD27, GITR 및 CD137(4-1BB로도 공지됨)과 병용하여 사용될 수 있다.
- [0266] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 작용제는 OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 및 CD137 (또한 4-1BB로도 공지됨)의 작용제이다.
- [0267] 몇몇 실시형태에 있어서, CD137의 작용제는 우렐루맵이다. 몇몇 실시형태에 있어서, CD137의 작용제는 우도밀루맵이다.
- [0268] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 작용제는 CD40의 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, CD40의 작용제는 CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, R07009789, JNJ-64457107, APX-005M 또는 Chi Lob 7/4이다.
- [0269] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 작용제는 ICOS의 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, ICOS의 작용제는 GSK-3359609, JTX-2011 또는 MEDI-570이다.
- [0270] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 작용제는 CD28의 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, CD28의 작용제는 테랄리주맵(theralizumab)이다.
- [0271] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 작용제는 CD27의 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, CD27의 작용제는 바릴루맵(varlilumab)이다.
- [0272] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 작용제는 TLR7/8의 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, TLR7/8의 작용제는 MEDI9197이다.
- [0273] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체 또는 항-CTLA-4 항체이다.
- [0274] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-1의 저해제, 예컨대, 항-PD-1 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맵(nivolumab), 펌브롤리주맵((pembrolizumab)MK-3475로도 알려짐), 피딜리주맵(pidilizumab), 세미플리맵(cemiplimab), 스파르탈리주맵(spartalizumab), 캄렐리주맵(camrelizumab), 세트렐리맵(cetrelimab), 토리팔리맵(toripalimab), 신틸리맵(sintilimab), SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 또는 TSR-042이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD1 항체는 펌브롤리주맵이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-1 단클론성 항체는 MGA012이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD1 항체는 SHR-1210이다. 기타 항암제(들)는 항체 치료제, 예컨대, 4-1BB(예컨대 우렐루맵(urelumab), 우토밀루맵(utomilumab))를 포함한다.
- [0275] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-L1의 저해제, 예컨대, 항-PD-L1 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A(RG7446로도 알려짐), 두르발루맵(durvalumab)(Imfinzi®), 아테졸리주맵(atezolizumab)(Tecentriq®), 아벨루맵(Avelumab)(Bavencio®), MSB0010718C, 티슬렐리주맵(tislelizumab), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, 또는 LY3300054이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 MPDL3280A 또는 MEDI4736이다.
- [0276] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-1 및 PD-L1의 저해제, 예컨대, 항-PD-1/PD-L1 이중특이적 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-1/PD-L1 이중특이적 항체는 MCLA-136이다.
- [0277] 몇몇 실시형태에 있어서, 저해제는 MCLA-145이다.
- [0278] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 CTLA-4의 저해제, 예컨대, 항-CTLA-4 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵(ipilimumab), 트레멜리무맵(tremelimumab), AGEN1884 또는 CP-675,206이다.
- [0279] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-1 및 CTLA-4의 저해제, 예컨대, 항-PD-1/CTLA-4 이중특이적 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-1/CTLA-4 항체는 AK104이다.
- [0280] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 LAG3의 저해제, 예컨대, 항-LAG3 항체이다. 몇몇 실시형태

에 있어서, 항-LAG3 항체는 BMS-986016, LAG525, INCAGN2385, 또는 에프틸라기모드 알파(eftilagimod alpha)(IMP321)이다.

[0281] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 CD73의 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, CD73의 저해제는 올레클루맙(oleclumab)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, CD73의 저해제는 MEDI9447이다.

[0282] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 TIGIT의 저해제. 몇몇 실시형태에 있어서, TIGIT의 저해제는 OMP-31M32이다.

[0283] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 VISTA의 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, VISTA의 저해제는 JNJ-61610588 또는 CA-170이다.

[0284] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 B7-H3의 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, B7-H3의 저해제는 에노블리투주맙(enoblituzumab), MGD009 또는 8H9이다.

[0285] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 KIR의 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, KIR의 저해제는 릴리루맙(lirilumab) 또는 IPH4102이다.

[0286] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 A2aR의 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A2aR의 저해제는 CPI-444이다.

[0287] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 TGF-베타의 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, TGF-beta의 저해제는 트라베테르센(trabectedin), 갈루세르티닙(galusertinib) 또는 M7824이다.

[0288] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 PI3K-감마의 저해제. 몇몇 실시형태에 있어서, PI3K-감마의 저해제는 IPI-549이다.

[0289] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 CD47의 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, CD47의 저해제는 Hu5F9-G4 또는 TTI-621이다.

[0290] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 CD70의 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, CD70의 저해제는 쿠사투주맙(cusatuzumab) 또는 BMS-936561이다.

[0291] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 TIM3의 저해제, 예컨대, 항-TIM3 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-TIM3 항체는 INCAGN2390, MBG453 또는 TSR-022이다.

[0292] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 작용제는 GITR의 작용제, 예컨대, 항-GITR 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 작용제는 TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 또는 MEDI6469이다.

[0293] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 작용제는 OX40의 작용제, 예컨대, OX40 작용제 항체 또는 OX40L 융합 단백질이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-OX40 항체는 MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 또는 9B12이다. 몇몇 실시형태에 있어서, OX40L 융합 단백질은 MEDI6383이다.

[0294] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 CD20의 저해제, 예컨대, 항-CD20 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-CD20 항체는 오비누투주맙(obinutuzumab) 또는 리투시맙(rituximab)이다.

[0295] 본 개시내용의 화합물은 이중특이적 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이중특이적 항체의 도메인 중 하나는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 또는 TGF β 수용체를 표적화한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이중특이적 항체는 PD-1 및 PD-L1에 결합한다. 몇몇 실시형태에 있어서, PD-1 및 PD-L1에 결합하는 이중특이적 항체는 MCLA-136. 몇몇 실시형태에 있어서, 이중특이적 항체는 PD-L1 및 CTLA-4에 결합한다. 몇몇 실시형태에 있어서, PD-L1 및 CTLA-4에 결합하는 이중특이적 항체는 AK104이다.

[0296] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 1종 이상의 대사 효소 저해제와 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대사 효소 저해제는 IDO1, TDO 또는 아르기나제의 저해제이다. IDO1 저해제의 예는 에파카도스타트(epacadostat), NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 및 LY338196을 포함한다.

[0297] 전체를 통해서 제공된 바와 같이, 추가적인 화합물, 저해제, 제제 등은 단일 또는 연속 투여 형태로 본 발명의 화합물과 병용될 수 있거나, 또는 별도의 투여 형태로서 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0298] II. 암 요법

[0299] 암세포 성장 및 생존은 다수의 생물학적 경로에서 기능이상에 의해 부여될 수 있다. 따라서, 이러한 병태를 치료하기 위하여, 상이한 기전의 저해제, 예컨대, 효소 저해제, 신호 전달 저해제, 크로마틴 역학의 저해제 또는 면역 반응의 조절제를 병용하는데 유용할 수 있다. 하나 초과와 신호전달 경로를 표적화하는 것(또는 주어진 신호전달 경로에 연루된 하나 이상의 생물학적 분자)은 세포 집단에서 발생하는 약물-내성의 가능성을 저감시키거나 치료 독성을 저감시킬 수 있다.

[0300] 본 개시내용의 화합물은 질환, 예컨대, 암 또는 감염의 치료를 위한 하나 이상의 다른 요법과 병용하여 사용될 수 있다. 병용 요법으로 치료 가능한 질환 및 적응증의 예는 본 명세서에 기재된 바와 같은 것들을 포함한다. 암의 예는 고형 종양 및 비고형 종양, 예컨대, 액상 종양, 혈액암을 포함한다. 감염의 예는 바이러스 감염, 박테리아 감염, 진균 감염 또는 기생충 감염을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 암의 치료를 위한 이하의 키나제의 1종 이상의 저해제와 병용될 수 있다: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK, TGF-R, PKA, PKG, PKC, CaM-키나제, 포스포릴라제 키나제, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGFR, PDGFR, PI3K(알파, 베타, 감마, 델타 및 다수 또는 선택적), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, f1t-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM 키나제(Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK 및 B-Raf를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 암 또는 감염의 치료를 위하여 이하의 저해제의 1종 이상과 병용될 수 있다. 암 또는 감염의 치료를 위하여 본 개시내용의 화합물과 병용될 수 있는 저해제의 비제한적인 예는 FGFR 저해제(FGFR1, FGFR2, FGFR3 또는 FGFR4, 예컨대, 페미가티닙(pemigatinib)(INCY54828), INCB62079), EGFR(Erb-1 또는 HER-1로도 알려짐) 저해제(예컨대 에를로티닙(erlotinib), 게피티닙(gefitinib), 반데타닙(vandetanib), 오르시메르티닙(orsimertinib), 세록시맙(cetuximab), 네시투무맙(necitumumab) 또는 파니투무맙(panitumumab)), VEGFR 저해제 또는 경로 차단제(예컨대, 베바시주맙(bevacizumab), 파조파닙(pazopanib), 수니티닙(sunitinib), 소라페닙(sorafenib), 악시티닙(axitinib), 레고라페닙(regorafenib), 포나티닙(ponatinib), 카보잔티닙(cabozantinib), 반데타닙, 라무시루맙(ramucirumab), 렌바티닙(lenvatinib), 지브-아플리베르셉트(ziv-aflibercept)), PARP 저해제(예컨대 올라파립(olaparib), 루카파립(rucaparib), 벨리파립(veliparib) 또는 나라파립(niraparib)), JAK 저해제(JAK1 및/또는 JAK2, 예컨대, 룩솔리티닙(ruxolitinib), 바리시티닙(baricitinib) 또는 이타시티닙(itacitinib)(INCB39110)), IDO 저해제(예컨대, 에파카도스타트, NLG919, 또는 BMS-986205, MK7162), LSD1 저해제(예컨대, INCB59872 및 INCB60003), TDO 저해제, PI3K-델타 저해제(예컨대, 파르사클리시브(Parsaclisib)(INCB50465) 및 INCB50797), PI3K-감마 저해제, 예컨대, PI3K-감마 선택적 저해제, Pim 저해제(예컨대, INCB53914), EGFR 저해제(Erb-1 또는 HER-1로도 알려짐; 예컨대, 에를로티닙, 게피티닙, 반데타닙, 오르시메르티닙, 세록시맙, 네시투무맙, 또는 파니투무맙), VEGFR 저해제 또는 경로 차단제(예컨대 베바시주맙, 파조파닙, 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 레고라페닙, 포나티닙, 카보잔티닙, 반데타닙, 라무시루맙, 렌바티닙, 지브-아플리베르셉트), PARP 저해제(예컨대 올라파립, 루카파립, 벨리파립, 탈라조파립(talazoparib) 또는 나라파립), CSF1R 저해제, TAM 수용체 타이로신 키나제(Tyro-3, Axl 및 Mer), 아데노신 수용체 길항제(예컨대, A2a/A2b 수용체 길항제), HPK1 저해제, 케모카인 수용체 저해제(예컨대 CCR2 또는 CCR5 저해제), SHP1/2 포스포타제 저해제, 히스톤 데아세틸라제 저해제(HDAC), 예컨대, HDAC8 저해제, 혈관신생 저해제, 인터류킨 수용체 저해제, 브로모 및 엑스트라 말단 계열 구성원 저해제(예를 들어, 브로모도메인 저해제 또는 BET 저해제, 예컨대, INCB54329 및 INCB57643), 아르기나제 저해제(INCB001158), PARP 저해제(예컨대, 루카파립 또는 올라파립), 시트라바티닙(sitravatinib), B-Raf 저해제-MEK 저해제 조합물(예컨대, 엔코라페닙(encorafenib) + 비니메티닙(binimetinib), 다브라페닙(dabrafenib) + 트라메티닙(trametinib), 또는 코비메티닙(cobimetinib) + 베무라페닙(vemurafenib)), 및 아데노신 수용체 길항제 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0301] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 TLR7 작용제(예컨대, 이미퀴모드(imiquimod))와 병용될 수 있다.

[0302] 본 개시내용의 화합물은 추가로, 예를 들어, 화학요법, 방사선조사 요법, 종양-표적화 요법, 보조 요법, 면역요법 또는 수술에 의해서 암을 치료하는 다른 방법과 병용하여 사용될 수 있다. 면역요법의 예는 사이토카인 치료(예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), CRS-207 면역요법, 암 백신, 단클론성 항체, 이중특이적 또는 다중-특이적 항체, 항체 약물 접합체, 입양 T 세포 전달, STING 작용제, RIG-I 작용제, 종양세포봉괴성 바이러스 치료(oncolytic virotherapy) 및 탈리도마이드 또는 JAK1/2 저해제, PI3K δ 저해제를 비롯한 면역조절 소분자 등을 포함한다. 화합물은 1종 이상의 항암 약물, 예컨대, 화학요법제와 병용하여 투여될 수 있다. 화학요법제의 예는 하기 중 임의의 것을 포함한다: 아바렐릭스(abarelix), 알데스류킨(aldesleukin), 알렘투주맙

(alemtuzumab), 알리트레티노인(alitretinoin), 알로퓨린올(allopurinol), 알트레타민(altretamine), 아나스트로졸(anastrozole), 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시티딘(azacitidine), 베바시주맵(베바시주맵), 벅사로텐(bexarotene), 바리시티닙(바리시티닙), 블레오마이신(bleomycin), 보르테조밍(bortezomib), 부설판 정맥내, 부설판 경구, 칼루스테론(calusterone), 카페시타빈(capecitabine), 카보플라틴, 카무스틴(carmustine), 세톡시맵(세톡시맵), 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 달테파린 나트륨, 다사티닙(dasatinib), 다우노루비신, 데시타빈, 데니류킨, 데니류킨 디프티톡스, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에쿨리주맵, 에피루비신, 에블로티닙, 에스트라무스틴, 에토포사이드 인산염, 에토포사이드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스탐, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로유라실, 플베스트란트, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맵 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맵 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 다이토실레이트, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토피린, 메톡트렉세이트, 메톡살렌(methoxsalen), 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 넬라라빈(nelarabine), 노페투모맵, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파니투마맵, 페가스파라가제, 페그필그라스탐, 페메트렉세드 2나트륨, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 프로카바진, 퀴나크린, 라스부리카제(rasburicase), 리톡시맵, 록솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 테스토락톤, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레티노인, 유라실 머스터드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트 및 졸레드로네이트.

- [0303] 다른 항암제(들)는 항체 치료제, 예컨대, 트라스투주맵(허셉틴(Herceptin)), 공자극 분자, 예컨대, CTLA-4에 대한 항체(예컨대, 이필리무맵), 4-1BB(예컨대, 우렐루맵(우렐루맵), 우토밀루맵(우토밀루맵)), PD-1 및 PD-L1에 대한 항체, 또는 사이토카인에 대한 항체(IL-10, TGF- β 등)를 포함한다. 암 또는 감염, 예컨대, 바이러스, 박테리아, 진균 및 기생충 감염의 치료를 위해 본 개시내용의 화합물과 조합될 수 있는 PD-1 및/또는 PD-L1의 항체의 예는 니볼루맵, 펠름리주맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, 아벨루맵 및 SHR-1210을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0304] 본 개시내용의 화합물은 추가로 1종 이상의 항염증제, 스테로이드, 면역억제제 또는 치료용 항체와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0305] 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 임의의 화학식의 화합물, 임의의 청구범위에 열거하고 본 명세서에 기재하는 화합물, 또는 이의 염은 다른 면역원성 제제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원(제조합 단백질, 펩타이드 및 탄수화물 분자를 포함), 세포 및 면역 자극 사이토카인을 암호화하는 유전자에 의해 형질감염된 세포와 조합될 수 있다. 사용될 수 있는 종양 백신의 비제한적 예는 흑색종 항원의 펩타이드, 예컨대, gp100의 펩타이드, MAGE 항원, Trp-2, MARTI 및/또는 타이로시나제, 또는 사이토카인 GM-CSF를 발현시키도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다.
- [0306] 화학식 (I)의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나, 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염은 임의의 치료를 위한 백신 접종 프로토콜과 조합하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 종양 세포는 GM-CSF를 발현하도록 형질도입된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 종양 백신은 인간 유두종 바이러스(HPV), 간염 바이러스(HBV 및 HCV) 및 카포시의 헤르페스 육종 바이러스(KHSV)와 같은 인간 암에 연루된 바이러스로부터의 단백질을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 종양 조직 자체로부터 단리된 열 충격 단백질과 같은 종양 특이적 항원과 조합하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나, 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염은 강력한 항종양 반응을 활성화시키기 위하여 수지상 세포 면역화와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0307] 본 개시내용의 화합물은 Fe 알파 또는 Fe 감마 수용체-발현 효과기 세포를 종양 세포에 표적화시키는 이중특이적 대환식 펩타이드와 함께 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 숙주 면역 반응성을 활성화시키는 대환식 펩타이드와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0308] 본 개시내용의 화합물은 조혈 기원의 각종 종양의 치료를 위하여 골수 이식과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0309] 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 임의의 것의 화합물, 청구항 중 어느 한 항에 기재되고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염은 병원체, 독소, 및 자가 항원에 대한 면역 반응을 자

극시키기 위하여 백신과 병용하여 사용될 수 있다. 이 치료적 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원체의 예는, 현재 유효한 백신이 없는 병원체, 또는 통상의 백신이 덜 완전히 유효한 병원체를 포함한다. 이들은 HIV, (A, B 및 C형) 간염, 인플루엔자, 헤르페스, 편모충, 말라리아, 리슈만편모충, 스태필로코커스 아루레우스 (*Staphylococcus aureus*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas Aeruginosa*)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0310] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 바이러스는, 인간 유두종바이러스, 인플루엔자, 간염 A, B, C 또는 D 바이러스, 아데노바이러스, 포스바이러스, 단순포진 바이러스, 인간 거대세포바이러스, 중증 급성 호흡기증후군 바이러스, 에볼라 바이러스, 홍역 바이러스, 헤르페스 바이러스(예컨대, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II 및 CMV, 엡스타인 바 바이러스), 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 탕기열 바이러스, 유두종바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0311] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 박테리아는, 클라디미아, 리케차 박테리아, 마이코박테리아, 스태필로코커스, 스트렙토코커스, 뉴모코커스, 메닝고코커스 및 코노코커스, 클레브시엘라, 프로테우스, 세라티아, 슈도모나스, 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실러스, 콜레라, 파상풍, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 렙토스피라증 및 라임병 박테리아를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0312] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 진균은 칸디다(알비칸스, 쿠르세이, 글라브라타, 트로피칼리스 등), 크립토코커스 네오포르만스, 아스퍼질러스(푸미가투스, 나이저 등), 무코랄레스속(무코르, 압시디아, 리조푸스), 스포로트리क्स 센키이, 블라스토마이세스 데르마티티디, 파라코시디오이데스 브라시릴리엔시스, 콕시디오이데스 이미티스 및 히스토플라스마 캡슐라툼을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0313] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충은 이질아메바, 대장 발란티듐, 파울러자유아메바, 아칸타모에바 종, 람블 편모충, 크립토스포리듐 종, 폐포자충, 삼일열말라리아원충, 바베스열원충, 트리파노소마 브루세이, 트리파노소마 크루지, 도너반리슈만편모충, 톡소플라스마 곤디 및 쥐모양선충.

[0314] 1종 초과 의 약제학적 제제가 환자에게 투여되는 경우, 이것은 동시에, 별도로, 순차적으로, 또는 조합하여(예를 들어, 2종 초과 의 제제의 경우) 투여될 수 있다.

[0315] IV. 제형, 투여 형태 및 투여

[0316] 약제로서 사용될 경우, 본 개시내용의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 따라서 본 개시내용은 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 실시형태들 중 어느 하나 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다. 이들 조성물은 약제학적 분야에서 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 지시되는 지의 여부 및 치료될 면적에 따라서, 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여는 국소(경피, 상피, 안구 및 비내, 질 및 직장 전달을 비롯한 점막으로 포함함), 폐(예를 들어, 네블라이저에 의한 것을 비롯한, 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기(insufflation)에 의해서; 기관내 또는 비내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들어, 척추강내 또는 심실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼러스(bolus) 용량의 형태일 수 있거나, 예를 들어, 연속 살포 펌프에 의한 것일 수 있다. 국소 투여를 위한 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적액, 좌제, 스프레이, 액체 또는 분말을 포함할 수 있다. 종래의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 오일성 베이스, 증점제 등이 필수적이거나 바람직할 수 있다.

[0317] 본 발명은 또한, 활성 성분으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 조합하여 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 국소 투여에 적합하다. 본 발명의 조성물의 제조 시에, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되고, 부형제에 의해 희석되거나 이러한 담체 내에, 예를 들어, 캡슐, 사세(sachet), 페이퍼 또는 다른 용기의 형태로 둘러 싸여진다. 부형제가 희석제로서 제공될 때, 이것은 고체, 반고체, 또는 액체 물질일 수 있는데, 이는 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용한다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사세, 카시에제(cachet), 엘릭시르, 현탁액, 에멀션, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중에), 예를 들어 최대 10 중량%의 활성 화합물을 함유한 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사 가

능한 용액, 및 멸균 패키징된 분말의 형태일 수 있다.

- [0318] 제형의 제조 시에, 활성 화합물은 다른 성분과 조합하기 전에 적절한 입자 크기를 제공하기 위해서 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우, 이것은 200메시 미만의 입자 크기로 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우, 입자 크기, 예를 들어, 약 40메시는 제형에 실질적으로 균일한 분포를 제공하기 위해서 밀링에 의해서 조정될 수 있다.
- [0319] 본 발명의 화합물은 정제 형성을 위해서 그리고 다른 제형 유형을 위해서 적절한 입자 크기를 얻기 위해서 공지된 밀링 절차, 예를 들어 습식 밀링을 이용하여 밀링될 수 있다. 본 발명의 화합물의 미분된(나노미립자) 제제는 관련 기술 분야, 예를 들어 국제 특허 공개 제WO 2002/000196호에 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다.
- [0320] 적합한 부형제의 몇몇 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알기네이트, 트래거캔트, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제형은 추가로, 윤활제, 예를 들어, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 미네랄 오일; 습윤제; 에멀션 및 현탁화 제제; 보존제, 예를 들어 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 착향료를 포함한다. 본 발명의 조성물은 관련 기술 분야에 공지된 절차를 이용함으로써 환자에게 투여 후에 활성 성분의 급속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.
- [0321] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 규화된 미정질 셀룰로스(silicified microcrystalline cellulose: SMCC) 및 본 명세서에 기술된 적어도 1종의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 규화된 미정질 셀룰로스는 약 98%의 미정질 셀룰로스 및 약 2%의 이산화규소(w/w)를 포함한다.
- [0322] 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 본 명세서에 기술된 적어도 1종의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 지속 방출 조성물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 본 명세서에 기술된 적어도 1종의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 미정질 셀룰로스, 락토스 일수화물, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 옥사이드로부터 선택된 적어도 1종의 성분을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 본 명세서에 기술된 적어도 1종의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 미정질 셀룰로스, 락토스 일수화물 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 본 명세서에 기술된 염 및 미정질 셀룰로스, 락토스 일수화물 및 폴리에틸렌 옥사이드를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 스테아르산마그네슘 또는 이산화규소를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 미정질 셀룰로스는 Avicel PH102™이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 락토스 일수화물은 Fast-flo 316™이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 2208 K4M(예컨대, Methocel K4M Premier™) 및/또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 2208 K100LV(예컨대, Methocel K00LV™)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드는 폴리에틸렌 옥사이드 WSR 1105(예컨대, Polyox WSR 1105™)이다.
- [0323] 몇몇 실시형태에 있어서, 습식 과립화 방법을 사용하여 조성물을 생성시킨다. 몇몇 실시형태에 있어서, 건식 과립화 방법을 사용하여 조성물을 생성시킨다.
- [0324] 조성물은 단위 투여형태로 제형화될 수 있으며, 각각의 투여량은 약 5 내지 약 1,000mg(1g), 보다 통상적으로는 약 100mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 투여량은 약 10mg의 활성 성분을 함유한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 투여량은 약 50mg의 활성 성분을 함유한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 투여량은 약 25mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 투여형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위해서 단일 투여량에 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 약제학적 부형제와 회합하여, 목적하는 치료 효과를 생성하는 것으로 계산된 활성 물질의 미리 결정된 양을 함유한다.
- [0325] 약제학적 조성물을 제형화하기 위해 사용되는 성분은 고순도를 갖고, 잠재적으로 유해한 오염물이 실질적으로 존재하지 않는다(예를 들어, 적어도 국가 식품 등급, 일반적으로 적어도 분석 등급, 및 보다 전형적으로 적어도 약제학적 등급). 특히, 인간 소비를 위해, 조성물은 바람직하게 미국 식품의약국의 적용 가능한 규제에 규정된 바와 같이 우수 제조 실무 표준 하에서 제조되거나 제형화된다. 예를 들어, 적합한 제형은 멸균 및/또는 실질적으로 등장성이고/이거나 미국 식품의약국의 모든 우수 제조 실무 규제를 완전히 준수할 수 있다.
- [0326] 활성 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있고, 일반적으로 치료적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 통상적으로 치료하고자 하는 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 비롯한 관련 상황에 따라서, 의료진에 의해 결정

될 것이라는 것이 이해될 것이다.

- [0327] 본 발명의 화합물의 치료적 투여량은 예를 들어, 치료가 이루어지기 위한 특정 사용, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 병태, 및 처방하는 의료진의 판단에 따라 달라질 수 있다. 약제학적 조성물에서 본 발명의 화합물의 비율 또는 농도는 투여량, 화학적 특징(예를 들어, 소수성), 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위해서 약 0.1 내지 약 10%w/v의 화합물을 함유한 생리 완충제 수용액으로 제공될 수 있다. 일부 전형적인 용량 범위는 1일당 약 1 μ g/kg 내지 약 1g/kg 체중이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 용량 범위는 1일당 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/kg 체중이다. 투여량은 질환 또는 장애의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전체 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제형, 및 이의 투여 경로와 같은 변수에 좌우될 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다.
- [0328] 예컨대 정제, 캡슐, 환제 또는 다른 경구 투여형을 위한 고체 조성물을 제조하기 위해서, 주요 활성 성분을 약 제학적 부형제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 함유한 고체 예비제형 조성물을 형성한다. 이러한 예비제형 조성물을 균질하다고 지칭하는 경우, 활성 성분은 전형적으로 그 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동일하게 효과적인 단위 투여형으로 용이하게 세분될 수 있도록 조성물 전반에 걸쳐 균일하게 분산된다. 이러한 고체 예비제형은 이후에 예를 들어 약 0.1 내지 약 1000mg의 본 발명의 활성 성분을 함유한 상기에 기술된 유형의 단위 투여형으로 세분된다.
- [0329] 본 발명의 정제 또는 환제는 장기적인 작용의 장점을 제공하는 투여형을 제공하기 위해 코팅되거나 달리 검과운 당될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자 상의 엔벨로프(envelope)의 형태를 갖는다. 두 성분은 위에서의 분해를 방지하는 역할을 하고 내부 성분을 십이지 장으로 온전히 통과하거나 지연 방출되도록 장용층(enteric layer)에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용층 또는 코팅을 위해서 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 다수의 중합체 산 및 중합체 산과 셀락 (shellac), 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질의 혼합물을 포함한다.
- [0330] 본 발명의 화합물 및 조성물이 경구로 또는 주사에 의한 투여를 위해서 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적 합하게 가향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 식용 오일, 예컨대 면실유, 참기름, 코코넛유, 또는 땅콩유를 갖 는 가향된 에멀전, 뿐만 아니라, 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.
- [0331] 흡입 또는 통기를 위한 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매 중의 용액 및 현탁액, 또는 이 들의 혼합물, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기에 기술된 바와 같은 적합한 약제학적으로 허 용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해서 경구 또 는 코 호흡 경로에 의해 투여된다. 조성물은 불활성 기체의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 네블라 이징 디바이스로부터 직접적으로 호흡될 수 있거나, 네블라이징 디바이스는 안면 마스크, 텐트, 또는 간헐적 양 압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 디바이스 로부터 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0332] 국소 제형은 1종의 이상의 통상적인 담체를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 연고는 예를 들어, 액체 파라핀, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 프로필렌 글리콜, 화이트 바세린(등록상표) 등으로부터 선택된 1종 이상 의 소수성 담체 및 물을 함유할 수 있다. 크림의 담체 조성물은 글리세롤 및 1종 이상의 다른 성분, 예를 들어, 글리세린모노스테아레이트, PEG-글리세린모노스테아레이트 및 세틸스테아릴 알코올과 조합하여 물을 기반으로 할 수 있다. 젤은 예를 들어, 글리세롤, 하이드록시에틸 셀룰로스 등과 같은 다른 성분과 적합하게 조합하여, 아이소프로필 알코올 및 물을 사용하여 제형화될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 국소 제형은 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.25, 적어도 약 0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 2, 또는 적어도 약 5중량%의 본 발명의 화합물을 함유한다. 국소 제형은 선택된 적응증, 예를 들어 건선 또는 다른 피부 병태의 치료를 위한 설명서와 임의로 연 관된, 예를 들어 100g의 튜브에 적합하게 패키징될 수 있다.
- [0333] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 투여되는 것, 투여 목적, 예컨대 예방 또는 치료, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 치료 응용에서, 조성물은 질환을 이미 앓고 있는 환자에게 질환의 증상 및 이의 합병증을 치유하거나 적어도 일부 저지시키기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 유효 용량은 치료하고자 하는 질환 병태뿐만 아니라 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중, 및 일반적인 상태 등과 같은 인자에 따라 참여 하는 임상주의 판단에 좌우될 것이다.
- [0334] 환자에 투여되는 조성물은 상기에 기술된 약제학적 조성물의 형태를 가질 수 있다. 이러한 조성물은 통상적인

멸균화 기술에 의해서 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 수성 용액은 그대로 사용하기 위해서 패키징될 수 있거나, 동결건조될 수 있고, 동결건조된 제제는 투여 이전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 화합물 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 보다 바람직하게는 5 내지 9, 및 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 특정 상기 부형제, 담체 또는 안정화제의 사용이 약제학적 염의 형성을 유발할 것으로 이해될 것이다.

[0335] 본 발명의 화합물의 치료적 투여량은 예를 들어, 치료가 이루어지기 위한 특정 사용, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 병태, 및 처방하는 의료진의 판단에 따라 달라질 수 있다. 약제학적 조성물에서 본 발명의 화합물의 비율 또는 농도는 투여량, 화학적 특징(예를 들어, 소수성), 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위해서 약 0.1 내지 약 10%w/v의 화합물을 함유한 생리 완충제 수용액으로 제공될 수 있다. 일부 전형적인 용량 범위는 1일당 약 1 μ g/kg 내지 약 1g/kg 체중이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 용량 범위는 1일당 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/kg 체중이다. 투여량은 질환 또는 장애의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전체 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제형, 및 이의 투여 경로와 같은 변수에 좌우될 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다.

[0336] V. 표지된 화합물 및 검정 방법

[0337] 본 개시내용의 화합물은 또한 정상 조직 및 비정상 조직에서 생물학적 과정의 연구에 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 다른 양상은, 인간을 비롯한 조직 샘플에서, PD-1 또는 PD-L1 단백질을 국소화하고 정량하기 위하여, 그리고 표지된 화합물의 결합을 저해함으로써 PD-L1 리간드를 식별하기 위하여, 시험관내 및 생체내 둘 다에서, 영상화 수법에서뿐만 아니라 검정법에서도 유용한 본 발명의 표지된(방사성-표지된, 형광-표지된 등) 화합물에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 이러한 표지화된 화합물을 함유하는 PD-1/PD-L1 결합 검정을 포함한다.

[0338] 본 발명은 또한 본 개시내용의 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. "동위원소" 또는 "방사성-표지된" 화합물은, 하나 이상의 원자가 전형적으로 자연에서 발견되는(즉, 천연형) 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체 또는 치환된 본 발명의 화합물이다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사성 핵종은 ³H(또한 삼중수소에 대해서 T로서 기재됨), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I 및 ¹³¹I를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 중 1개 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 대체될 수 있다(예컨대, 화학식 (I)의 C₁₋₆ 알킬기 중의 1개 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 선택적으로 치환될 수 있으며, 예컨대, -CH₃가 -CD₃로 치환된다). 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I) 내의 알킬기는 과중수소화될 수 있다.

[0339] 본 명세서에서 제공된 화합물의 하나 이상의 구성성분 원소는 자연 또는 비자연 존재비로 원자의 동위원소로 대체 또는 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 적어도 1개의 중수소 원자를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 2개 이상의 중수소 원자를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 또는 1 내지 6개의 중수소 원자를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 중 수소 원자는 모두 중수소 원자로 대체 또는 치환될 수 있다.

[0340] 유기 화합물에 동위원소를 포함시키기 위한 합성 방법은 당업계에 공지되어 있다(Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). 동위원소 표지된 화합물은 각종 연구, 예컨대, NMR 분광법, 대사 실험 및/또는 검정법에서 사용될 수 있다.

[0341] 보다 무거운 동위원소, 예컨대, 중수소로의 치환은, 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 저감된 투약 요건에 기인하는 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있고, 따라서 몇몇 상황에서 선호될 수 있다(예컨대, 문헌[A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312] 참조). 특히, 하나 이상의 대사 부위에서의 치환은 하나 이상의 치료적 이점을 제공할 수 있다.

[0342] 본 발명의 방사성-표지된 화합물에 혼입되는 방사성 핵종은 그 방사성-표지된 화합물의 구체적인 용도에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내 PD-L1 단백질을 표지화 및 경쟁 검정을 위하여, ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I 또는

³⁵S를 혼입하는 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사성-영상화 용도를 위하여, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br 또는 ⁷⁷Br이 유용할 수 있다.

[0343] "방사성-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 적어도 하나의 방사성 핵종이 혼입된 화합물임이 이해된다. 몇몇 실시 형태에 있어서, 방사성 핵종은 ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S 및 ⁸²Br로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0344] 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물에 방사성-동위원소를 혼입시키기 위한 합성 방법을 더 포함할 수 있다. 유기 화합물에 방사성-동위원소를 혼입시키기 위한 합성 방법은 당업계에 잘 알려져 있고, 당업자라면 본 개시내용의 화합물에 적용 가능한 방법을 용이하게 인지할 것이다.

[0345] 본 발명의 표지된 화합물은 화합물을 식별 및/또는 평가하기 위하여 스크리닝 검정에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 표지되는 새롭게 합성되거나 식별된 화합물(즉, 시험 화합물)은, 표지화의 추적을 통해서, PD-L1 단백질과 접촉될 경우 이의 농도 변화를 모니터링함으로써 PD-L1 단백질에 결합하는 능력에 대해서 평가될 수 있다. 예를 들어, (표지된) 시험 화합물은 PD-L1 단백질에 결합하는 것으로 공지된 다른 화합물(즉, 표준 화합물)의 결합을 저감시키는 능력에 대해서 평가될 수 있다. 따라서, PD-L1 단백질에 결합하기 위하여 표준 화합물과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그의 결합 친화도와 직접 상관이 있다. 역으로, 몇몇 다른 스크리닝 검정법에 있어서, 표준 화합물은 표지화되고, 시험 화합물은 표지화되어 있지 않다. 따라서, 표지화된 표준 화합물의 농도가 표준 화합물과 시험 화합물 간의 경쟁을 평가하기 위하여 모니터링되고, 따라서 이 시험 화합물의 상대적인 결합 친화도가 확인된다.

[0346] VI. 키트

[0347] 본 개시내용은, 또한 예컨대, 다른 단백질, 예컨대, PD-1 및 B7-1(CD80)과의 그의 상호작용을 비롯한 PD-L1의 활성도와 연관된 질환 또는 장애, 예컨대, 암 또는 감염의 치료 또는 예방에서 유용한 약제학적 키트를 포함하며, 이는 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 실시형태들 중 어느 하나를 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는 1개 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는 각종 종래의 약제학적 키트 구성요소 중 하나 이상, 예컨대, 당업자에게 용이하게 명백한 바와 같이, 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 구비한 용기, 추가의 용기 등을 더 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여 지침서 및/또는 성분의 혼합을 위한 지침서를 나타내는 삽입물로서 또는 표지로서의 설명서가 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0348] 이하의 약어가 본 명세서에서 사용될 수 있다: aq.(수성); br(브로드); d(이중향); dd(이중향의 이중향); DCM(다이클로로메탄); DMF(*N,N*-다이메틸폼아마이드); Et(에틸); EtOAc(에틸 아세테이트); g(그램(들)); h(시간(들)); HPLC(고성능 액체 크로마토그래피); Hz(헤르츠); J(결합 상수); LCMS(액체 크로마토그래피 - 질량 분석); m(다중향); M(몰); MS(질량 분석법); Me(메틸); MeCN(아세토나이트릴); MeOH(메탄올); mg(밀리그램(들)); min.(분(들)); mL(밀리리터(들)); mmol(밀리몰(들)); nM(나노몰); NMR(핵자기 공명 분광법); Ph(페닐); r.t.(실온); s(단일향); t(삼중향 또는 3차); TBS(*tert*-부틸다이메틸실릴); *tert*(3차); tt(삼중향의 삼중향); TFA(트라이플루오로아세트산); THF(테트라하이드로퓨란); μ g(마이크로그램(들)); μ l(마이크로리터(들)); μ M(마이크로몰); 중량%(중량 퍼센트).

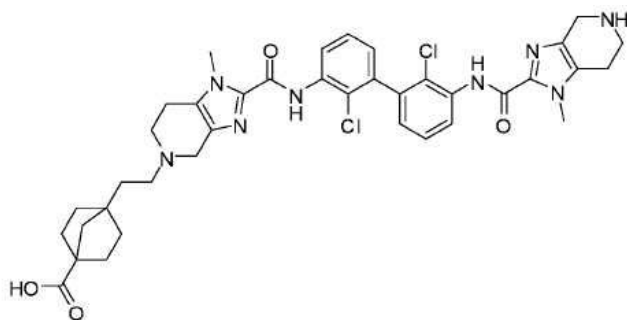
[0349] 본 발명은 구체적인 실시예에 의해 보다 상세하게 기술될 것이다. 하기 실시예는 설명의 목적을 위해서 제공되며, 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다. 당업계의 통상의 기술자는 다양한 비-임계 파라미터를 쉽게 인식할 것이고, 이것은 본질적으로 동일한 결과를 산출하도록 변화 또는 개질될 수 있다. 실시예의 화합물은 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 검정법에 따라서 PD-1/PD-L1 단백질의 활성도/단백질 상호작용을 저해하는 것으로 판명되었다.

[0350] 실시예

[0351] 본 발명의 화합물에 대한 실험적 절차는 이하에 제공된다. 제조된 화합물의 일부의 개방 접근 분취 LCMS 정제는 워터스 매스 다이렉티드 프랙셔네이션 시스템스(Waters mass directed fractionation systems) 상에서 수행되었다. 이들 시스템의 작동에 대한 기본 장비 셋업, 프로토콜 및 제어 소프트웨어는 문헌에 상세히 기술되어 있다. 예컨대 문헌[Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", *J. Combi. Chem.*, **2002**, 4, 295-301; Blom *et al.*, "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", *J. Combi. Chem.*, **2003**, 5, 670-83; 및 Blom *et al.*, "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", *J. Combi. Chem.*, **2004**, 6, 874-883] 참조.

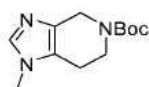
[0352] 실시예 1

[0353] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0354]

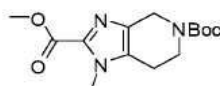
[0355] 단계 1: tert-부틸 1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트



[0356]

[0357] 다이클로로메탄(60ml) 중 1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘(Accela, cat #SY032476: 2.0g, 14.58 mmol) 및 (Boc)₂O(3.38ml, 14.58 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. C₁₂H₂₀N₃O₂에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 238.2; 실측치 238.2.

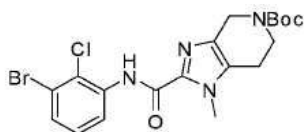
[0358] 단계 2: 5-tert-부틸 2-메틸 1-메틸-6,7-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5(4H)-다이카복실레이트



[0359]

[0360] hexan 중 n-부틸리튬(2.5M, 7.00ml, 17.49 mmol)을 테트라하이드로퓨란(60.0ml) 중 tert-부틸 1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 1: 3.46g, 14.58 mmol)의 냉(-78℃) 용액에 첨가하였다. 메틸 클로로포에이트(1.69ml, 21.87 mmol)의 첨가 전에 반응 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. -78℃에서 30분 동안 교반 후, 이 반응물을 이어서 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 hexan 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 칼럼 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. C₁₄H₂₂N₃O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 296.2; 실측치 296.3.

[0361] 단계 3: tert-부틸 2-((3-브로모-2-클로로페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트



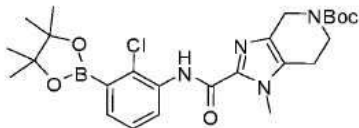
[0362]

[0363] THF 중 칼륨 tert-부톡사이드(1.0M, 3.39ml, 3.39 mmol)를 테트라하이드로퓨란(12.0ml) 중 5-tert-부틸 2-메틸 1-메틸-6,7-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5(4H)-다이카복실레이트(단계 2: 500mg, 1.69 mmol) 및 3-브로모-2-클로로아닐린(350mg, 1.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키

고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 칼럼 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. $C_{19}H_{23}BrClN_4O_3$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 469.1/471.1; 실측치 469.1/471.1.

[0364]

단계 4: tert-부틸 2-((2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트



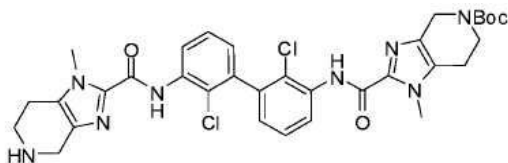
[0365]

[0366]

1,4-다이옥산(24.0ml) 중 tert-부틸 2-((3-브로모-2-클로로페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 3: 1.0g, 2.129 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']바이[[1,3,2]다이옥사보롤란일](0.649g, 2.55 mmol), 다이클로로메탄과 복합체화된 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(1:1)(0.174g, 0.213 mmol) 및 아세트산칼륨(0.522g, 5.32 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 이어서 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석시키고, 이어서 Celite를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 칼럼 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. $C_{25}H_{35}BClN_4O_5$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 517.2; 실측치 517.2.

[0367]

단계 5: tert-부틸 2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트



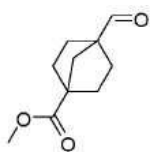
[0368]

[0369]

트라이플루오로아세트산(4.0ml) 및 다이클로로메탄(8.0ml) 중 tert-부틸 2-((3-브로모-2-클로로페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 3: 900mg, 1.92 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 1,4-다이옥산(12.0ml) 및 물(6.0ml) 중 상기 잔사, tert-부틸 2-((2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 4: 1188mg, 2.30 mmol), 탄산나트륨(1015mg, 9.58 mmol) 및 [1,1'-비스(다이-사이클로헥실포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(145mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 이어서 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. $C_{33}H_{37}Cl_2N_8O_4$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 679.2; 실측치 679.2.

[0370]

단계 6: 메틸 4-폼일바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



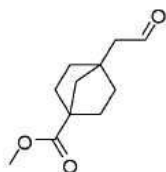
[0371]

[0372]

다이클로로메탄(12.0ml) 중 메틸 4-(하이드록시메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(PharmaBlock, cat#PBZ3820: 400mg, 2.17 mmol) 및 테스-마틴 페리오티난(1381mg, 3.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20% 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테

이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

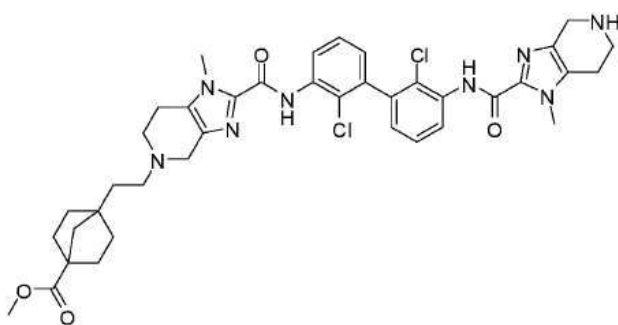
[0373] 단계 7: 메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



[0374]

[0375] THF 중 칼륨 tert-부톡사이드(1.0M, 4.39ml, 4.39 mmol)를 테트라하이드로퓨란(12.0ml) 중 클로로(메톡시메틸)트라이페닐포스포란(1505mg, 4.39 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 메틸 4-폼일바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(단계 6: 400mg, 2.195 mmol)의 첨가 전에 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 실온에서 5시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 테트라하이드로퓨란(12.0ml)에 용해시키고, 이어서 수중 HCl(4.0M, 11ml, 43.9 mmol)로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0376] 단계 8: 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



[0377]

[0378] 메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(단계 7: 43.3mg, 0.221 mmol)를 다이클로로메탄(1.5ml) 중 tert-부틸 2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 5: 100mg, 0.147 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(94mg, 0.441 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(1.0ml) 및 트라이플루오로아세트산(0.5ml)으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 처리하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. C₃₉H₄₅Cl₂N₈O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 759.3; 실측치 759.3.

[0379] 단계 9: 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

[0380] 수산화리튬, 일수화물(11.1mg, 0.263 mmol)을 THF/MeOH/물(0.2ml/0.2ml/0.1ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복

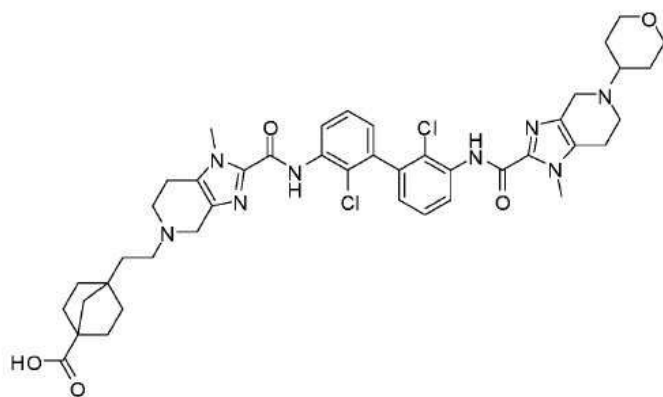
실레이트(단계 8: 40mg, 0.053 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세토나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $C_{38}H_{43}Cl_2N_8O_4$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 745.3; 실측치 745.3. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 2H), 9.49 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.5, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.54 - 3.38 (m, 3H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 2.92 (m, 4H), 2.04 - 1.82 (m, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 4H), 1.45 (s, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H).

[0381]

실시예 2

[0382]

4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0383]

[0384]

테트라하이드로-4H-피란-4-온(2.6mg, 0.026 mmol)을 다이클로로메탄(0.20ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 8: 10mg, 0.013 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(8.4mg, 0.039 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 수산화리튬, 일수화물(2.8mg, 0.066 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세토나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $C_{43}H_{51}Cl_2N_8O_5$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 829.3; 실측치 829.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.92(s, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6, 1H), 4.56 - 4.18 (m, 4H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.50 - 3.20 (m, 6H), 3.15 - 2.94 (m, 4H), 2.13 - 1.70 (m, 8H), 1.59 - 1.48 (m, 4H), 1.46 (s, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H).

표 1

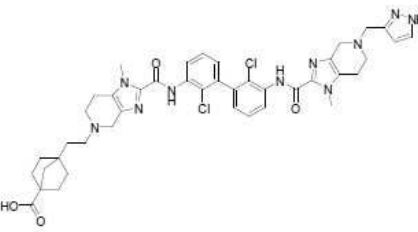
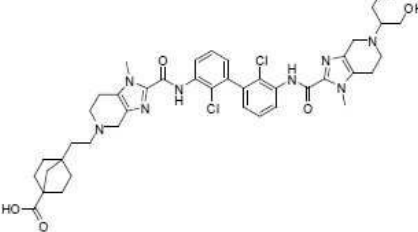
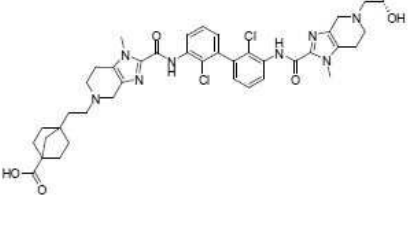
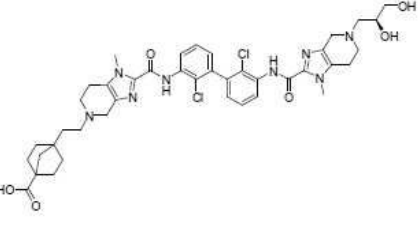
표 1 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 2 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
3	4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		759.3
4	4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-에틸-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		773.3
5	4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-아이소프로필-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		787.3

[0385]

	일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		
6	4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-사이클로부틸-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		799.3
7	4-(2-(2-((3'-(5-(1-카바모일피페리딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		871.4
8	4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-5-(1-설파모일피페리딘-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		907.4

[0386]

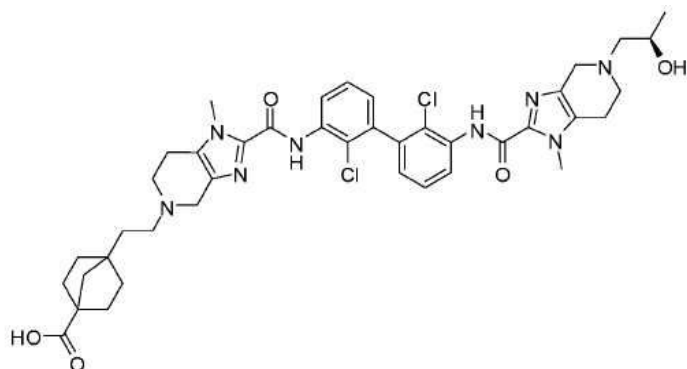
9	4-(2-(2-((3'-(5-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		825.3
10	4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		819.3
11	(R)-4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2,3-다이하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		819.3
12	(S)-4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2,3-다이하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		819.3

[0387]

[0388]

[0389] 실시예 13

[0390] (R)-4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0391]

[0392] (R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판알(5.0mg, 0.026 mmol)을 다이클로로메탄(0.20ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 8: 10mg, 0.013 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(8.4mg, 0.039 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올(0.10ml)에 용해시키고, 이어서 1,4-다이옥산 중 HCl(4.0M, 65.8μl, 0.263 mmol)로 40℃에서 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 이어서 수산화리튬, 일수화물(5.5mg, 0.132 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. C₄₁H₄₉Cl₂N₈O₅에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 803.3; 실측치 803.3. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 2H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.6, 2H), 5.53 (br, 1H), 4.55 - 4.12 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 - 2.92 (m, 12H), 2.04 - 1.82 (m, 4H), 1.58 - 1.47 (m, 4H), 1.46 (s, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

표 2

표 2 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 13 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
14	(S)-4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		803.3
15	4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		789.3
16	4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-		803.3

[0393]

	1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		
--	---	--	--

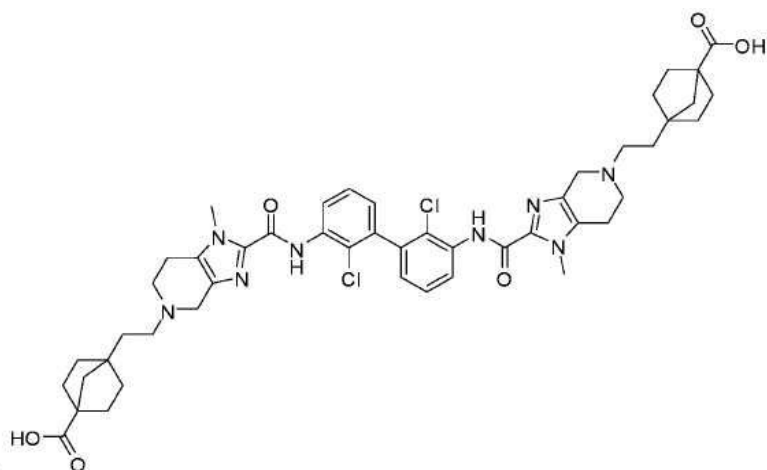
[0394]

[0395]

[0396]

실시예 17

4,4'-((((2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산)



[0397]

[0398]

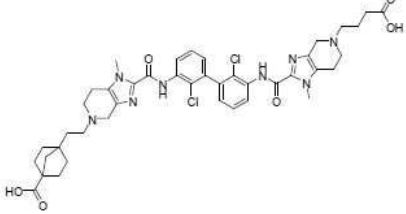
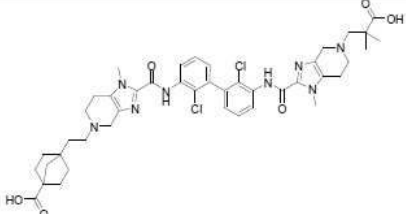
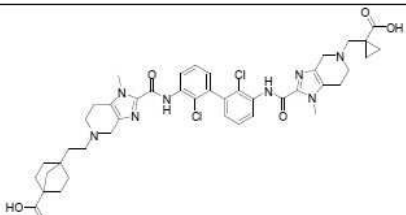
메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 7: 5.2mg, 0.026 mmol)를 다이클로로메탄(0.20ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 8: 10mg, 0.013 mmol)와 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(8.37mg, 0.039 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 수산화리튬, 일수화물(5.5mg, 0.132 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $\text{C}_{48}\text{H}_{57}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6$ 에 대한 LC-MS 계산치($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 911.4; 실측치 911.4. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.08 (s, 2H), 9.93 (s, 2H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.52 - 3.20 (m, 6H), 3.14 - 2.94 (m, 4H), 2.04 - 1.82 (m, 8H), 1.58 - 1.48 (m, 8H), 1.46 (s, 4H), 1.42 - 1.32 (m, 4H).

표 3

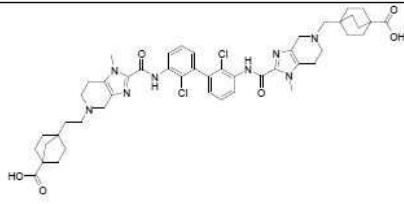
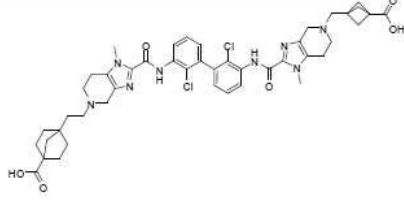
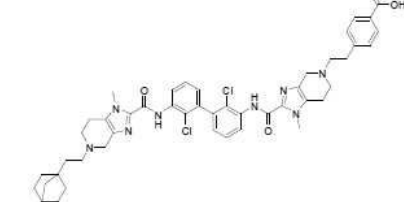
표 3 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 17 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭/ ¹ H NMR	구조	LC-MS (M+H) ⁺
18	4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 2H), 4.36 – 4.18 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88 – 3.72 (m, 2H), 3.60 – 3.38 (m, 4H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 3.14 – 2.95 (m, 4H), 2.05 – 1.83 (m, 6H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 8H), 1.46 (s, 2H), 1.42 – 1.32 (m, 2H).		897.4
19	4-(2-(2-((3'-(5-(2-(4-카복시메틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-		803.3

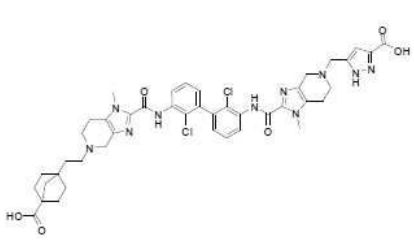
[0399]

	바이페닐]-3- 일)카바모일)-1-메틸- 1,4,6,7-테트라하이드로- 5H-이미다조[4,5- c]피리딘-5- 일)에틸)바이사이클로[2.2 .1]헵탄-1-카복실산		
20	4-(2-(2-((3'-(5-(3- 카복시프로필)-1-메틸- 4,5,6,7-테트라하이드로- 1H-이미다조[4,5- c]피리딘-2- 카복스아미도)-2,2'- 다이클로로-[1,1'- 바이페닐]-3- 일)카바모일)-1-메틸- 1,4,6,7-테트라하이드로- 5H-이미다조[4,5- c]피리딘-5- 일)에틸)바이사이클로[2.2 .1]헵탄-1-카복실산		831.3
21	4-(2-(2-((3'-(5-(2-카복시-2- 메틸프로필)-1-메틸- 4,5,6,7-테트라하이드로- 1H-이미다조[4,5- c]피리딘-2- 카복스아미도)-2,2'- 다이클로로-[1,1'- 바이페닐]-3- 일)카바모일)-1-메틸- 1,4,6,7-테트라하이드로- 5H-이미다조[4,5- c]피리딘-5- 일)에틸)바이사이클로[2.2 .1]헵탄-1-카복실산		845.3
22	4-(2-(2-((3'-(5-((1- 카복시사이클로프로필)메 틸)-1-메틸-4,5,6,7- 테트라하이드로-1H- 이미다조[4,5-c]피리딘-2- 카복스아미도)-2,2'- 다이클로로-[1,1'- 바이페닐]-3- 일)카바모일)-1-메틸-		843.3

[0400]

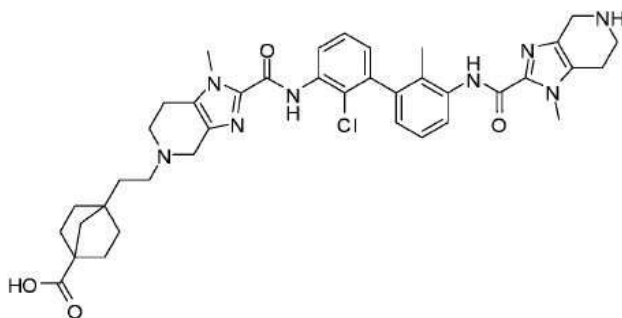
	1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		
23	4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산		911.4
24	3-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실산		869.4
25	4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시페네틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-		893.4

[0401]

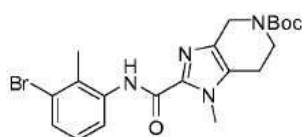
	1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		
26	5-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실산		869.3

실시예 27

4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

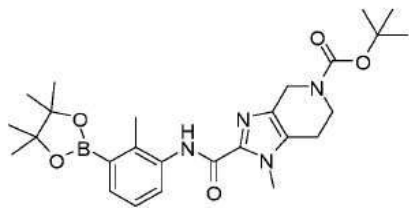


단계 1: tert-부틸 2-((3-브로모-2-메틸페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트



THF 중 칼륨 tert-부톡사이드(1.0M, 13.54ml, 13.54 mmol)를 테트라하이드로퓨란(34.0ml) 중 5-tert-부틸 2-메틸 1-메틸-6,7-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5(4H)- 카복실레이트(실시예 1, 단계 2: 2.00g, 6.77 mmol) 및 3-브로모-2-메틸아닐린(1.26g, 6.77 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 칼럼 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. C₂₀H₂₆BrN₄O₃에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 449.1/451.1; 실측치 449.1/451.1.

단계 2: tert-부틸 1-메틸-2-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)카바모일)-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트



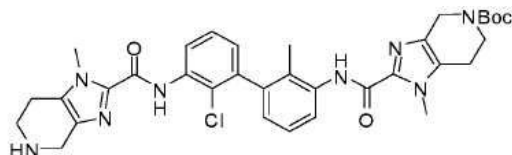
[0410]

[0411]

1,4-다이옥산(13.0ml) 중 tert-부틸 2-((3-브로모-2-메틸페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 1: 600mg, 1.34 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']바이[[1,3,2]다이옥사보롤란일](509mg, 2.00 mmol), 다이클로로메탄과 복합체화된 [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(1:1)(109mg, 0.14 mmol) 및 아세트산칼륨(393mg, 4.01 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 이어서 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석시키고, 이어서 Celite를 통해서 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 칼럼 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. $C_{26}H_{38}BN_4O_5$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 497.3; 실측치 497.3.

[0412]

단계 3: tert-부틸 2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트



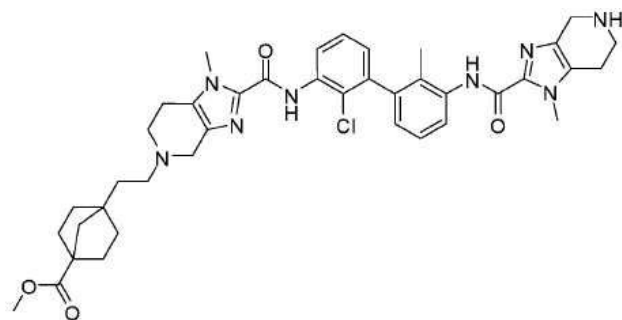
[0413]

[0414]

다이클로로메탄(8.0ml) 및 트라이플루오로아세트산(4.0ml) 중 tert-부틸 2-((3-브로모-2-클로로페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(실시예 1, 단계 3: 1.0g, 2.129 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 1,4-다이옥산(12.0ml) 및 물(6.0ml) 중 상기 잔사, tert-부틸 1-메틸-2-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)카바모일)-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 2: 1.162g, 2.342 mmol), 탄산나트륨(1.128g, 10.64 mmol) 및 [1,1'-비스(다이-사이클로헥실포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(0.161g, 0.213 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 이어서 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. $C_{34}H_{40}ClN_8O_4$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 659.3; 실측치 659.4.

[0415]

단계 4: 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



[0416]

[0417]

메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 7: 44.7mg, 0.228 mmol)를 다이클로로메탄(1.5ml) 중 tert-부틸 2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-

c)피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 3: 100mg, 0.152 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(96mg, 0.455 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(1.0ml) 및 트라이플루오로아세트산(0.5ml)으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 처리하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{ClN}_8\text{O}_4$ 에 대한 LC-MS 계산치($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 739.3$; 실측치 739.3.

[0418]

단계 5: 4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

[0419]

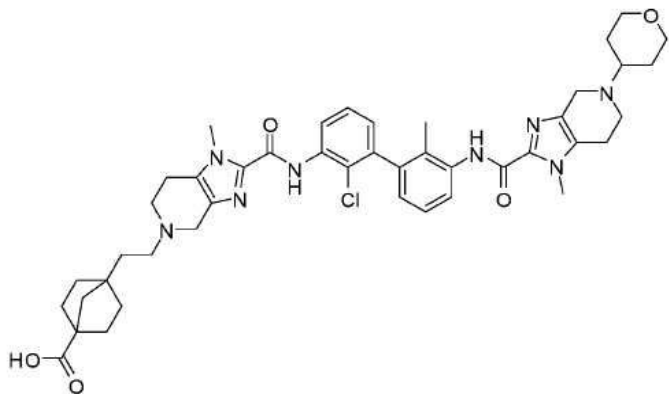
수산화리튬, 일수화물(2.8mg, 0.068 mmol)을 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(단계 4: 10mg, 0.014 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30°C에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{ClN}_8\text{O}_4$ 에 대한 LC-MS 계산치($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 725.3$; 실측치 725.3.

[0420]

실시예 28

[0421]

4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0422]

[0423]

테트라하이드로-4H-피란-4-온(2.7mg, 0.027 mmol)을 다이클로로메탄(0.20ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 27, 단계 4: 10mg, 0.014 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(8.6mg, 0.041 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 수산화리튬, 일수화물(2.8mg, 0.068 mmol)로 처리하였다. 30°C에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{ClN}_8\text{O}_5$ 에 대한 LC-MS 계산치($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 809.4$; 실측치 809.4.

표 4

표 4 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 28 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
29	4-(2-(2-((2-클로로-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		739.3
30	4-(2-(2-((3'-(5-(1-카바모일피페리딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		851.4

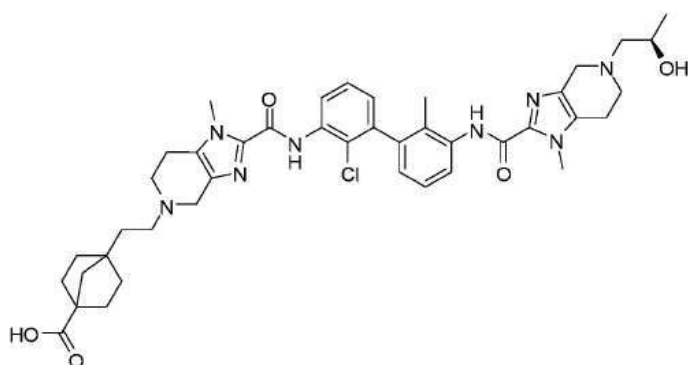
[0424]

[0425]

실시예 31

[0426]

(R)-4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0427]

[0428]

(R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판알(5.1mg, 0.027 mmol)을 다이클로로메탄(0.20mℓ) 중 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 27, 단계 4: 10mg, 0.014 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(8.6 mg, 0.041 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으

로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올(0.10ml)에 용해시키고, 이어서 1,4-다이옥산 중 HCl(4.0M, 67.6 μ l, 0.271 mmol)로 40℃에서 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 이어서 수산화리튬, 일산화물(5.7mg, 0.135 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. C₄₂H₅₂ClN₈O₅에 대한 LC-MS 계산치 (M+H)⁺: m/z = 783.4; 실측치 783.4. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H) 5.55 (br, 1H), 4.55 - 4.14 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.88 - 2.95 (m, 12H), 2.04 - 1.82 (m, 7H), 1.58 - 1.47 (m, 4H), 1.46 (s, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

표 5

표 5 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 31 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
32	(S)-4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		783.4
33	4-(2-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		769.4

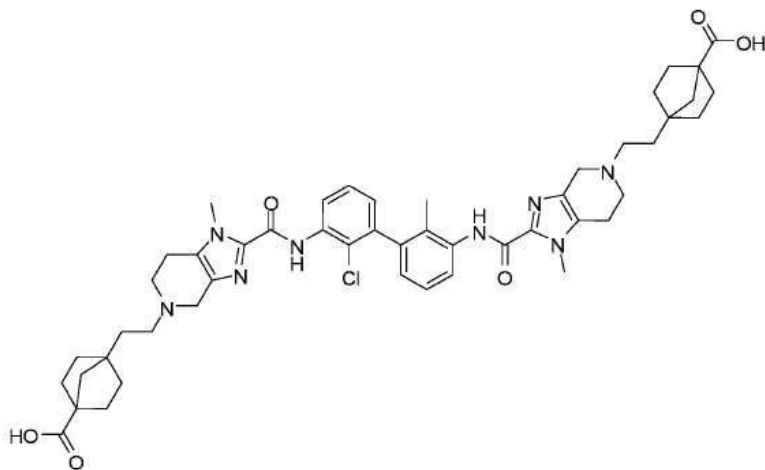
[0429]

[0430]

실시예 34

[0431]

4,4'-((((2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산)



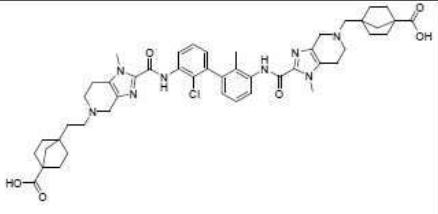
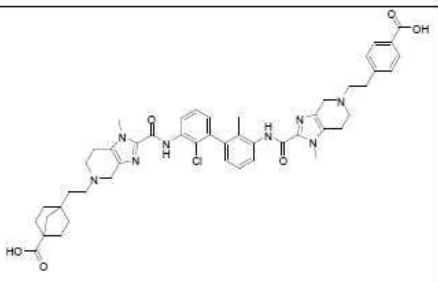
[0432]

[0433]

메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 7: 5.3mg, 0.027 mmol)를 다이클로로메탄(0.20ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 27, 단계 4: 10mg, 0.014 mmol)와 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(8.6mg, 0.041 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 이어서 수산화리튬, 일수화물(5.7mg, 0.135 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트로나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $\text{C}_{49}\text{H}_{60}\text{ClN}_8\text{O}_6$ 에 대한 LC-MS 계산치($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 891.4$; 실측치 891.4.

표 6

표 6 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 34 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
35	4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		877.4
36	4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시페네틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		873.4

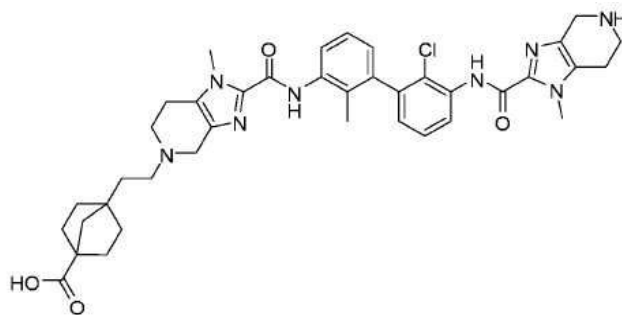
[0434]

[0435]

실시예 37

[0436]

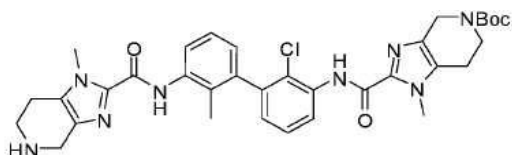
4-(2-(2-((2'-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0437]

[0438]

단계 1: tert-부틸 2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트



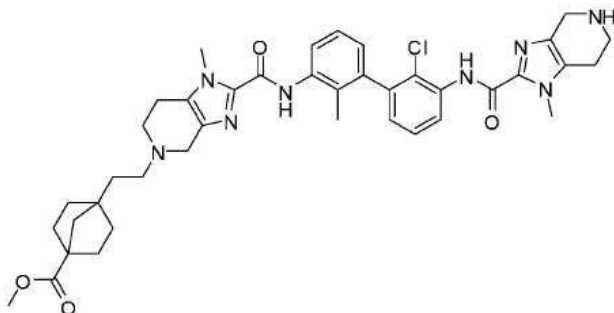
[0439]

[0440]

다이클로로메탄(1.0ml) 및 트라이플루오로아세트산(0.5ml) 중 tert-부틸 1-메틸-2-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)카바모일)-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(실시예 27, 단계 2: 254mg, 0.511 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 1,4-다이옥산(2.0ml) 및 물(2.0ml) 중 상기 잔사, tert-부틸 2-((3-브로모-2-클로로페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(실시예 1, 단계 3: 200mg, 0.426 mmol), 탄산나트륨(226mg, 2.129 mmol) 및 [1,1-비스(다이-사이클로헥실포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(32.3mg, 0.043 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 이어서 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. C₃₄H₄₀ClN₈O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 659.3; 실측치 659.3.

[0441]

단계 2: 메틸 4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



[0442]

[0443]

메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 7: 44.7mg, 0.228 mmol)를 다이클로로메탄(1.5ml) 중 tert-부틸 2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 1: 100mg, 0.152 mmol)와 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(96mg, 0.455 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(1.0ml) 및 트라이플루오로아세트산(0.5ml)으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 처리하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. C₄₀H₄₈ClN₈O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 739.3; 실측치 739.3.

[0444]

단계 3: 4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

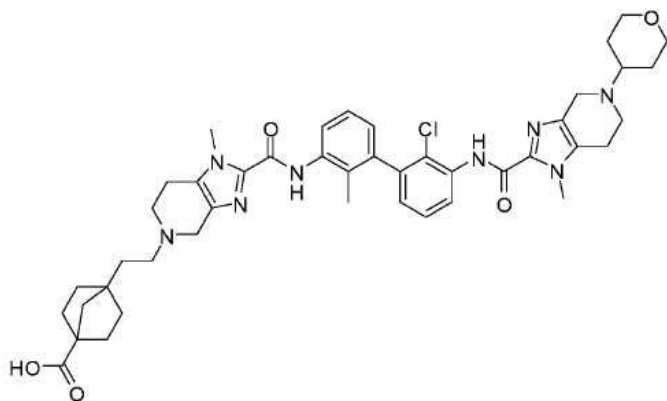
[0445]

수산화리튬, 일수화물(2.8mg, 0.068 mmol)을 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(단계 2: 10.0mg, 0.014 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 MeOH

로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $C_{39}H_{46}ClN_8O_4$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 725.3; 실측치 725.3.

[0446] 실시예 38

[0447] 4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0448]

[0449] 테트라하이드로-4H-피란-4-온(2.7mg, 0.027 mmol)을 다이클로로메탄(0.20ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 37, 단계 2: 10.0mg, 0.014 mmol)와 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(8.6mg, 0.041 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 수산화리튬, 일수화물(2.8mg, 0.068 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $C_{44}H_{54}ClN_8O_5$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 809.4; 실측치 809.4.

표 7

표 7 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 38 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
39	4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		739.3
40	4-(2-(2-((3'-(5-(1-카바모일피페리딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		851.4

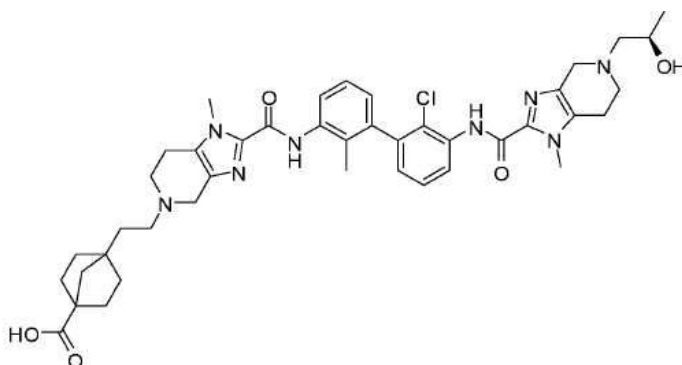
[0450]

[0451]

실시예 41

[0452]

(R)-4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0453]

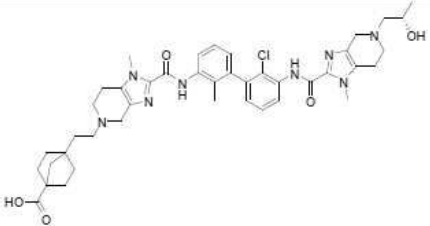
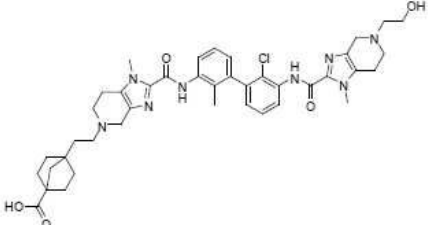
[0454]

(R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판알(5.1mg, 0.027 mmol)을 다이클로로메탄(0.20mℓ) 중 메틸 4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 37, 단계 2: 10mg, 0.014 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(8.6 mg, 0.041 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으

로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올(0.10ml)에 용해시키고, 이어서 1,4-다이옥산 중 HCl(4.0M, 67.6 μ l, 0.271 mmol)로 40℃에서 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 이어서 수산화리튬, 일수화물(5.7mg, 0.135 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. C₄₂H₅₂ClN₈O₅에 대한 LC-MS 계산치 (M+H)⁺: m/z = 783.4; 실측치 783.4.

표 8

표 8 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 41 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
42	(S)-4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		783.4
43	4-(2-(2-((2'-클로로-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		769.4

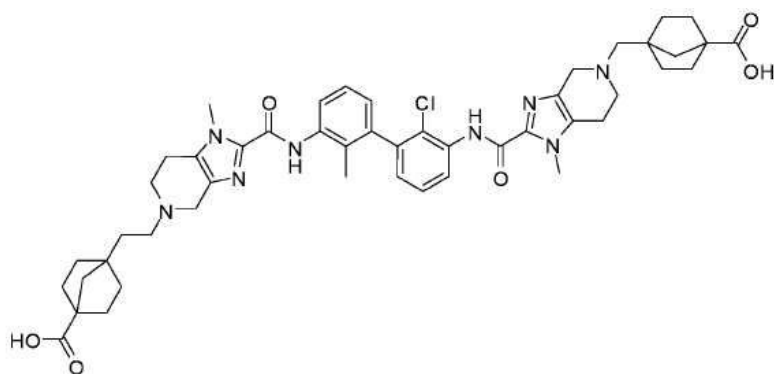
[0455]

[0456]

실시예 44

[0457]

4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0458]

[0459]

메틸 4-(2-(2-((2'-클로로-2-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 37, 단계 2: 10mg, 0.014 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(8.6mg, 0.041 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 이어서 수산화리튬, 일수화물(5.7mg, 0.135 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. C₄₈H₅₈ClN₈O₆에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 877.4; 실측치 877.4.

표 9

표 9 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 44 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
45	4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시페네틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		873.4

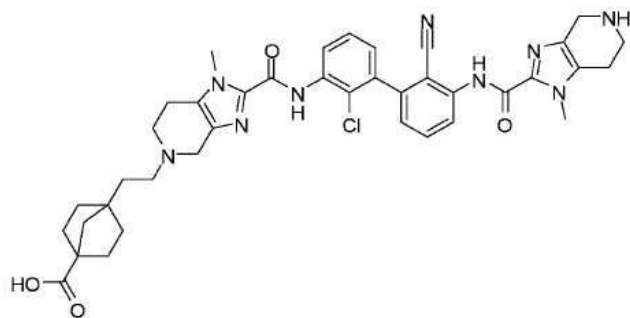
[0460]

[0461]

실시예 46

[0462]

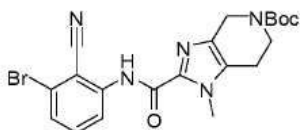
4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0463]

[0464]

단계 1: *tert*-부틸 2-((3-브로모-2-사이아노페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-*c*]피리딘-5-카복실레이트



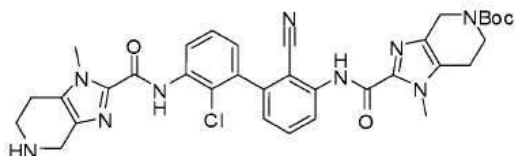
[0465]

[0466]

THF 중 칼륨 *tert*-부톡사이드(1.0M, 0.677ml, 0.677 mmol)를 테트라하이드로퓨란(3.0ml) 중 5-*tert*-부틸 2-메틸 1-메틸-6,7-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-*c*]피리딘-2,5(4H)-다이카복실레이트(실시예 1, 단계 2: 100mg, 0.339 mmol) 및 2-아미노-6-브로모벤조나이트릴(66.7mg, 0.339 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 칼럼 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. C₂₀H₂₃BrN₅O₃에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 460.1/462.1; 실측치 460.2/462.2.

[0467]

단계 2: *tert*-부틸 2-((2'-클로로-2-사이아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-*c*]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-*c*]피리딘-5-카복실레이트



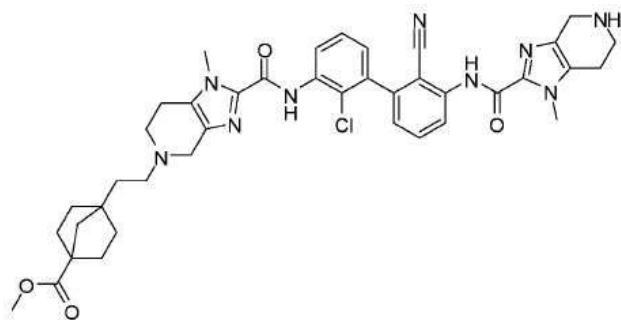
[0468]

[0469]

트라이플루오로아세트산(2.0ml) 및 다이클로로메탄(4.0ml) 중 *tert*-부틸 2-((2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-*c*]피리딘-5-카복실레이트(실시예 1, 단계 4: 1078mg, 2.085 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 1,4-다이옥산(12.0ml) 및 물(6.0ml) 중 상기 잔사, *tert*-부틸 2-((3-브로모-2-사이아노페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-*c*]피리딘-5-카복실레이트(단계 1: 800mg, 1.738 mmol), 탄산나트륨(921mg, 8.69 mmol) 및 [1,1-비스(다이-사이클로헥실포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(132 mg, 0.174 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 이어서 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. C₃₄H₃₇ClN₉O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 670.3; 실측치 670.4.

[0470]

단계 3: 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-*c*]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-*c*]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



[0471]

[0472]

메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 7: 43.9mg, 0.224 mmol)를 다이클로로메탄(1.5ml) 중 tert-부틸 2-((2'-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 2: 100mg, 0.149 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(95mg, 0.458 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(1.0ml) 및 트라이플루오로아세트산(0.5ml)으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 처리하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. C₄₀H₄₅ClN₉O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 750.3; 실측치 750.3.

[0473]

단계 4: 4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

[0474]

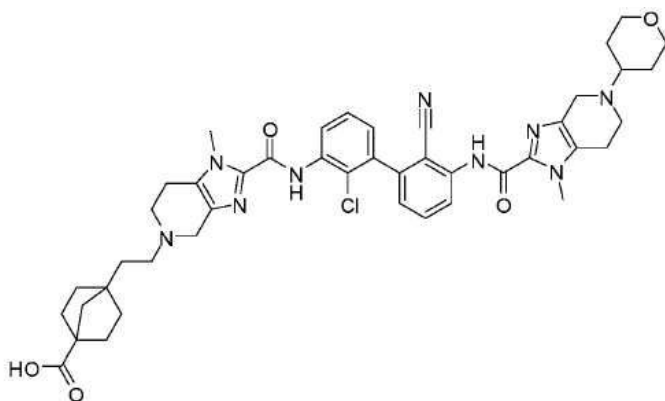
수산화리튬, 일산화물(2.8mg, 0.067 mmol)을 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(단계 3: 10mg, 0.013 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. C₃₉H₄₃ClN₉O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 736.3; 실측치 736.3.

[0475]

실시예 47

[0476]

4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0477]

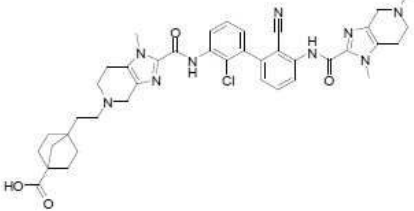
[0478]

테트라하이드로-4H-피란-4-온(2.7mg, 0.027 mmol)을 다이클로로메탄(0.20ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-사

시아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일) 카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 46, 단계 3: 10mg, 0.013 mmol)와 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(8.5mg, 0.040 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 수산화리튬, 일수화물(2.8 mg, 0.067 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. C₄₄H₅₁ClN₉O₅에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 820.4; 실측치 820.4.

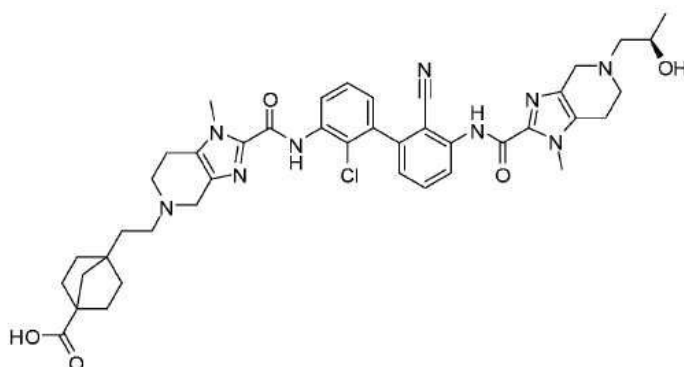
표 10

표 10에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 47에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
48	4-(2-(2-((2-클로로-2'-시아노-3'-(1,5-다이메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		750.3

실시예 49

(R)-4-(2-(2-((2-클로로-2'-시아노-3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

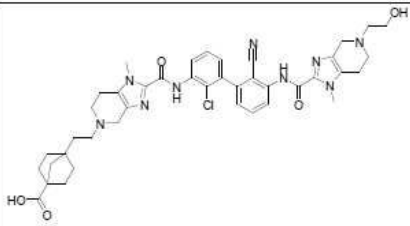


(R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판알(5.0mg, 0.027 mmol)을 다이클로로메탄(0.20ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-시아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 46, 단계 3: 10mg, 0.013 mmol)와 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(8.5mg, 0.040 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성

NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올(0.10ml)에 용해시키고, 이어서 1,4-다이옥산 중 HCl(4.0M, 66.6μl, 0.267 mmol)로 40℃에서 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 이어서 수산화리튬, 일수화물(5.6mg, 0.133 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. C₄₂H₄₉ClN₉O₅에 대한 LC-MS 계산치 (M+H)⁺: m/z = 794.4; 실측치 794.4.

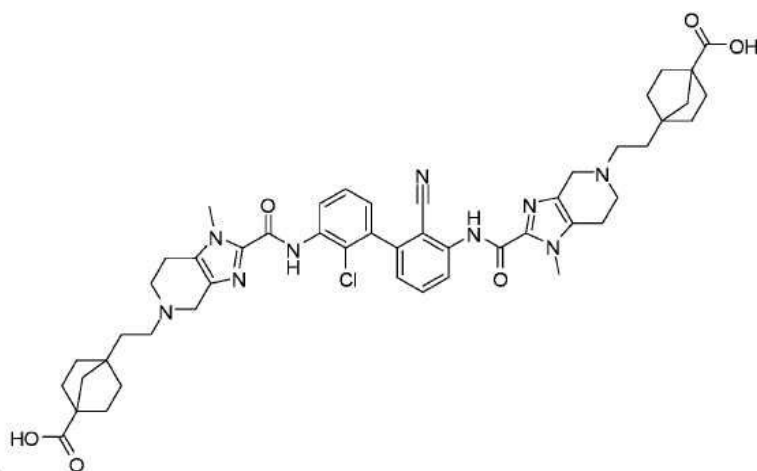
표 11

표 11에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 49에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
50	4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		780.3

실시예 51

4,4'-((((2-클로로-2'-사이아노-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산)

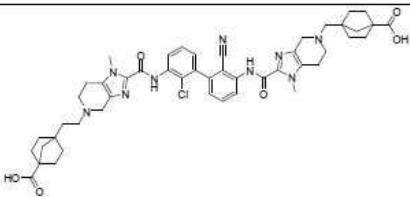


메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 7: 5.2mg, 0.027 mmol)를 다이클로로메탄(0.20ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-사이아노-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 46, 단계 3: 10mg, 0.013 mmol)와

나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(8.5mg, 0.040 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1 ml/0.05ml)에 용해시키고, 이어서 수산화리튬, 일수화물(5.6mg, 0.133 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세토나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $\text{C}_{49}\text{H}_{57}\text{ClN}_9\text{O}_6$ 에 대한 LC-MS 계산치($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 902.4$; 실측치 902.5.

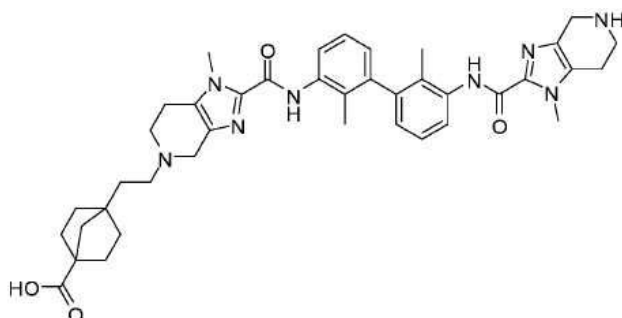
표 12

표 12 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 51 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

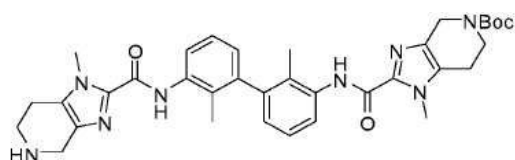
실시예 번호	명칭	구조	LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$)
52	4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-클로로-2-사이아노-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		888.4

실시예 53

4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

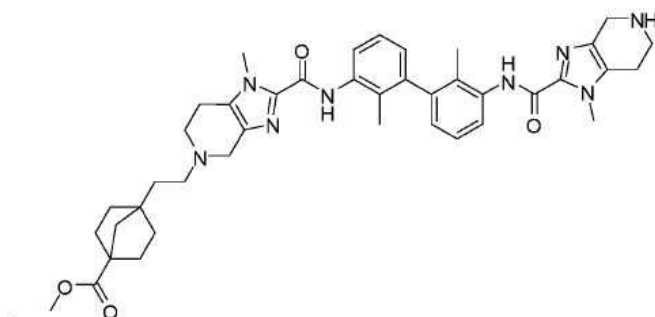


단계 1: tert-부틸 2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트



[0495] 트라이플루오로아세트산(1.0ml) 및 다이클로로메탄(2.0ml) 중 tert-부틸 2-((3-브로모-2-메틸페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(실시예 27, 단계 1: 100mg, 0.223 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 1,4-다이옥산(1.4ml) 및 물(0.7ml) 중 상기 잔사, tert-부틸 1-메틸-2-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)카바모일)-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(실시예 27, 단계 2: 133 mg, 0.267 mmol), 탄산나트륨(118mg, 1.113 mmol) 및 [1,1-비스(다이-사이클로헥실포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(16.9mg, 0.022 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 이어서 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. C₃₅H₄₃N₈O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 639.3; 실측치 639.3.

[0496] 단계 2: 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



[0497]

[0498] 메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 7: 46.1mg, 0.235 mmol)를 다이클로로메탄(1.5ml) 중 tert-부틸 2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(단계 1: 100mg, 0.157 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(100mg, 0.470 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(1.0ml) 및 트라이플루오로아세트산(0.5ml)으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 처리하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. C₄₁H₅₁N₈O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 719.4; 실측치 719.4.

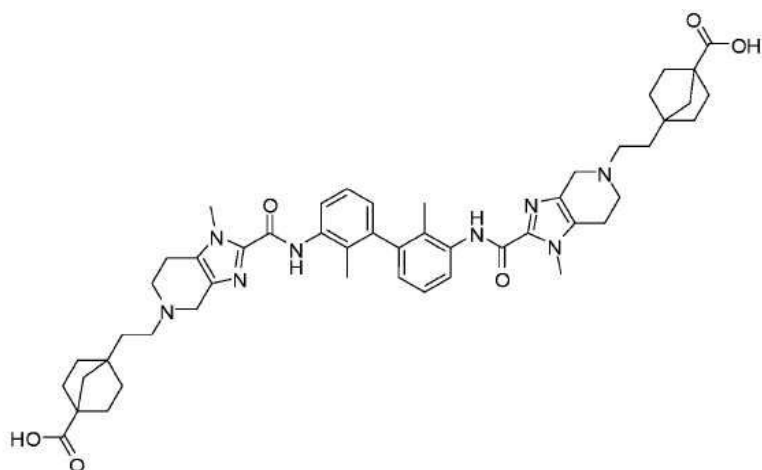
[0499] 단계 3: 4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

[0500] 수산화리튬, 일수화물(2.9mg, 0.070 mmol)을 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(단계 2: 10mg, 0.014 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. C₄₀H₄₉N₈O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 705.4; 실측치 705.4.

[0501] 실시예 54

[0502] 4,4'-((((2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3,3'-다이일)비스(아잔다이일))비스(카보닐))비스(1-메틸-

1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5-다이일))비스(에탄-2,1-다이일))비스(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산)



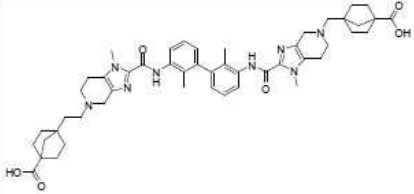
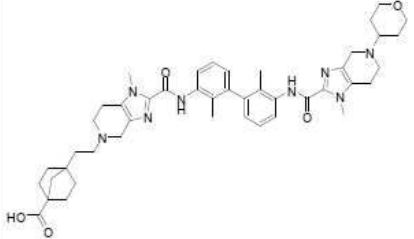
[0503]

[0504]

메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 7: 5.5mg, 0.028 mmol)를 다이클로로메탄(0.20ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 53, 단계 2: 10mg, 0.014 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(8.8mg, 0.042 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 이어서 수산화리튬, 일수화물(5.8mg, 0.139 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세토나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. C₅₀H₆₃N₈O₆에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 871.5; 실측치 871.5.

표 13

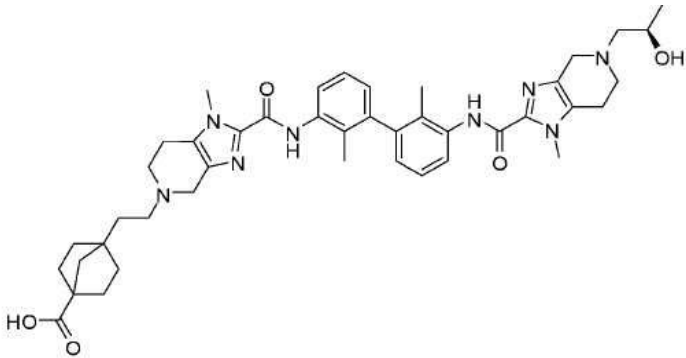
표 13 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 54 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

실시예 번호	명칭	구조	LC-MS (M+H) ⁺
55	4-((2-((3'-(5-(2-(4-카복시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		857.5
56	4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		789.4

[0505]

[0506] 실시예 57

[0507] (R)-4-(2-(2-((3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0508]

[0509] (R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판알(5.2mg, 0.028 mmol)을 다이클로로메탄(0.20mℓ) 중 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 53, 단계 2: 10mg, 0.014 mmol)와 나트륨

트라이아세톡시보로하이드라이드(8.5mg, 0.040 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올(0.10mℓ)에 용해시키고, 이어서 1,4-다이옥산 중 HCl (4.0M, 69.6 μl , 0.278 mmol)로 40℃에서 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1mℓ/0.1mℓ/0.05mℓ)에 용해시키고, 이어서 수산화리튬, 일산화물(5.8mg, 0.139 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_5$ 에 대한 LC-MS 계산치($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 763.4; 실측치 763.4.

표 14

표 14 에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 57 에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

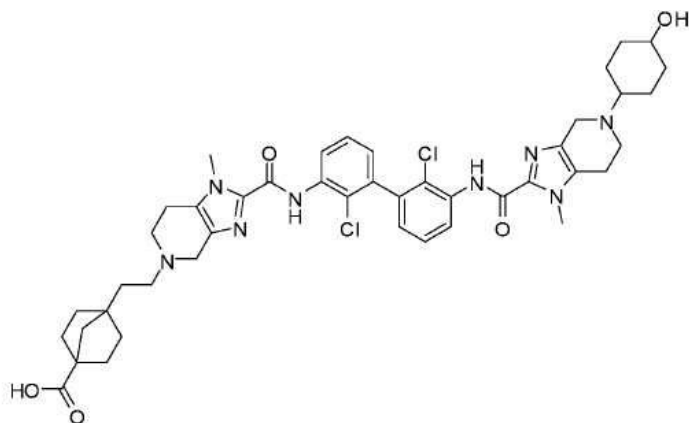
실시예 번호	명칭	구조	LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$)
58	(S)-4-(2-(2-((3'-(5-(2-하이드록시프로필)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		763.4
59	4-(2-(2-((3'-(5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산		749.4

[0510]

[0511] 실시예 60

[0512]

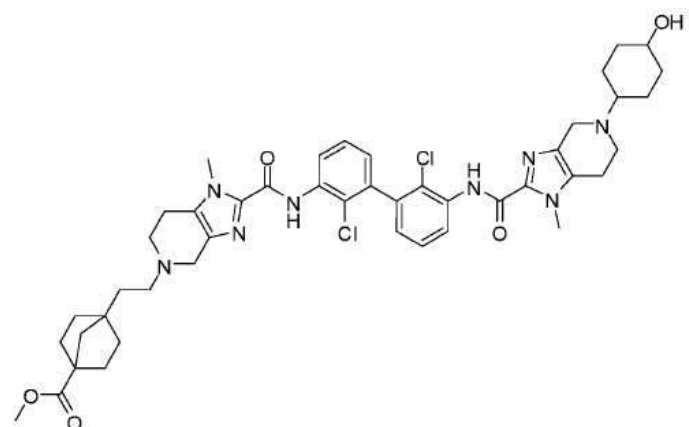
4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0513]

[0514]

단계 1: 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



[0515]

[0516]

4-하이드록시사이클로헥산-1-온(6.0mg, 0.053 mmol)을 다이클로로메탄(0.30ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 8: 20mg, 0.026 mmol)와 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(16.7mg, 0.079 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(pH = 10, 아세트나이트릴/물+NH₄OH)에 의해 정제시켜 2종의 목적하는 생성물(시스/트랜스 이성질체)을 제공하였다.

[0517]

피크 1: 분석적 LC-MS에 대한 체류 시간(pH = 10, 아세트나이트릴/물+NH₄OH) t_r = 1.71분, C₄₅H₅₅Cl₂N₈O₅에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 857.4; 실측치: 857.4.

[0518]

피크 2: 분석적 LC-MS에 대한 체류 시간(pH = 10, 아세트나이트릴/물+NH₄OH) t_r = 1.73분, C₄₅H₅₅Cl₂N₈O₅에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 857.4; 실측치: 857.4;

[0519]

단계 2: 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

[0520]

단계 1, 피크 1 및 피크 2로부터의 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(5mg, 5.83 μmol)를 각각 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml) 중 수산화리튬, 일산화물(1.3mg, 0.030 mmol)로 30°C에서

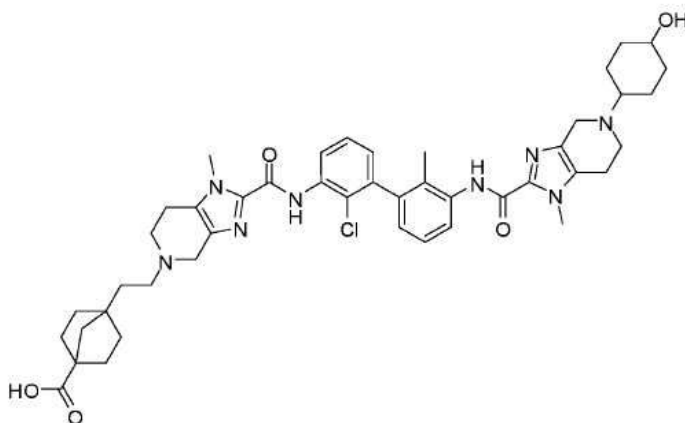
2시간 동안 첨가하였다. 이 반응물을 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다.

[0521] **화합물 1**(단계 1, 피크 1로부터): $C_{44}H_{53}Cl_2N_8O_5$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 843.4; 실측치: 843.4.

[0522] **화합물 2**(단계 1, 피크 2로부터): $C_{44}H_{53}Cl_2N_8O_5$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 843.4; 실측치: 843.4.

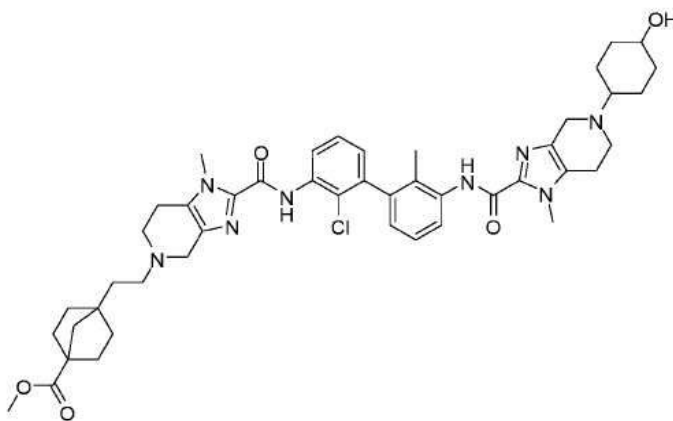
[0523] **실시예 61**

[0524] 4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0525]

[0526] 단계 1: 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



[0527]

[0528] 4-하이드록시사이클로헥산-1-온(6.2mg, 0.054 mmol)을 다이클로로메탄(0.30ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-2'-메틸-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 27, 단계 4: 20mg, 0.027 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(17.2mg, 0.081 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(pH = 10, 아세트나이트릴/물+ NH_4OH)에 의해 정제시켜 2가지 목적하는 생성물(시스/트랜스 이성질체)을 제공하였다.

[0529] **피크 1**: 분석적 LC-MS에 대한 체류 시간(pH = 10, 아세트나이트릴/물+ NH_4OH) t_r = 1.62분, $C_{46}H_{58}ClN_8O_5$ 에 대한

LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 837.4; 실측치: 837.4.

[0530] **피크 2:** 분석적 LC-MS에 대한 체류 시간(pH = 10, 아세트나이트릴/물+NH₄OH) *t_r* = 1.64분, C₄₆H₅₈ClN₈O₅에 대한

LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 837.4; 실측치: 837.4.

[0531] **단계 2:** 4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

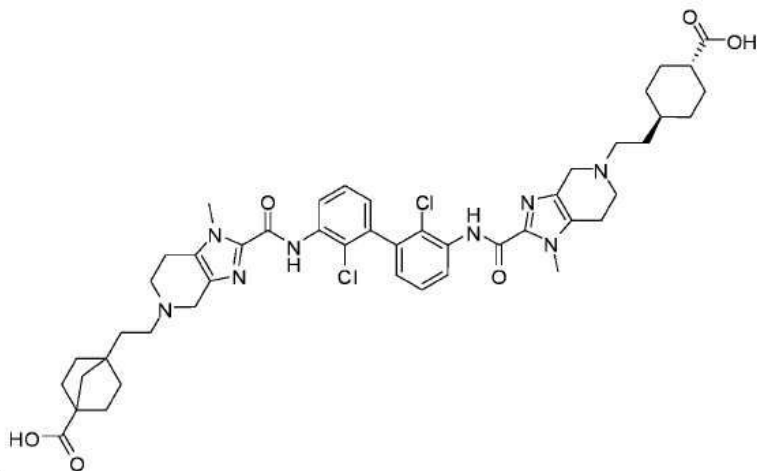
[0532] 단계 1, 피크 1 및 피크 2로부터의 메틸 4-(2-(2-((2-클로로-3'-(5-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트 (5mg, 5.97 μmol)를 각각 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml) 중 수산화리튬, 일수화물(1.3mg, 0.030 mmol)로 30 °C에서 2시간 동안 처리하였다. 이 반응물을 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다.

[0533] **화합물 1**(단계 1, 피크 1로부터): C₄₅H₅₆ClN₈O₅에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 823.4; 실측치: 823.4.

[0534] **화합물 2**(단계 1, 피크 2로부터): C₄₅H₅₆ClN₈O₅에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 823.4; 실측치: 823.4.

[0535] **실시예 62**

[0536] 4-(2-(2-((3'-(5-(2-(트랜스-4-카복시사이클로헥실)에틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



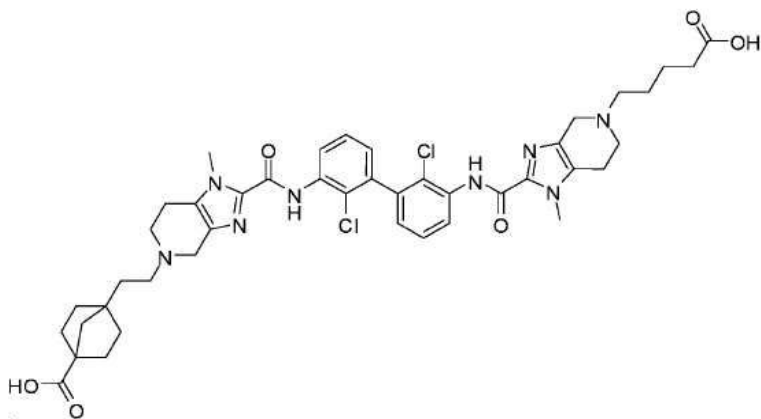
[0537]

[0538] 메틸 4-(2-옥소에틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(4.9mg, 0.026 mmol)를 다이클로로메탄(0.2ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 8: 10mg, 0.013 mmol)와 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(8.4mg, 0.039 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 수산화리튬, 일수화물(5.5mg, 0.132 mmol)로 처리하였다. 30°C에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(주 피크)을 TFA염으로서 제공하였다. C₄₇H₅₇Cl₂N₈O₆에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 899.4; 실측치 899.4.

[0539] **실시예 63**

[0540] 4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시부틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-

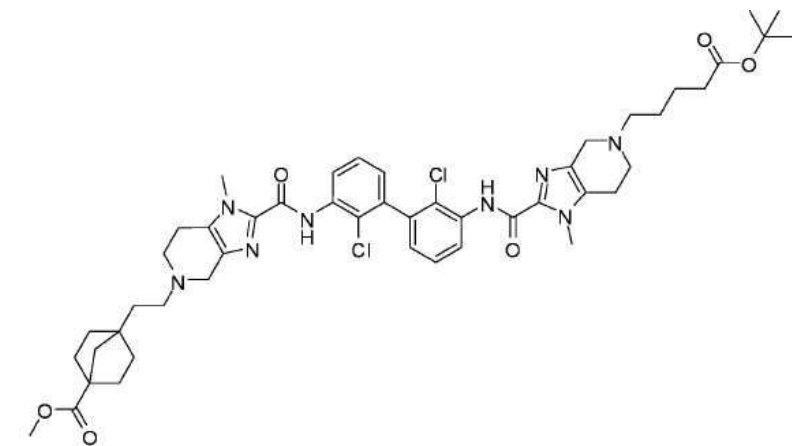
2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0541]

[0542]

단계 1: 메틸 4-(2-(2-((3'-(5-(5-(tert-부톡시)-5-옥소펜틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



[0543]

[0544]

tert-부틸 5-옥소펜타노에이트(34.0mg, 0.197 mmol)를 다이클로로메탄(1.2ml) 중 메틸 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 8: 100mg, 0.132 mmol)와 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(84mg, 0.395 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. C₄₈H₆₁Cl₂N₈O₆에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 915.4; 실측치 915.5.

[0545]

단계 2: 4-(2-(2-((3'-(5-(4-카복시부틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

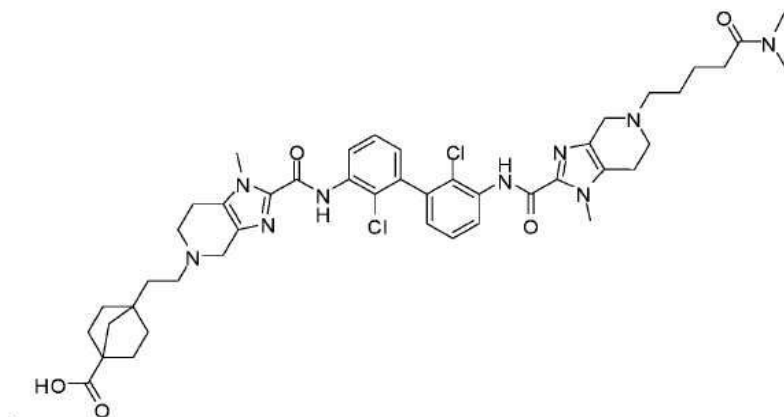
[0546]

테트라하이드로퓨란(0.15ml) 중 메틸 4-(2-(2-((3'-(5-(5-(tert-부톡시)-5-옥소펜틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(단계 1: 10mg, 10.9 μmol)의 용액을 1,4-다이옥산 중 HCl(4.0M, 27.3μl, 0.109 mmol)로 40℃에서 1시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 수산화리튬, 일산화물(4.6mg, 0.109 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하

었다. $C_{43}H_{51}Cl_2N_8O_6$ 에 대한 LC-MS 계산치($M+H$)⁺: $m/z = 845.3$; 실측치 845.3.

[0547] 실시예 64

[0548] 4-(2-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(5-(5-(다이메틸아미노)-5-옥소펜틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

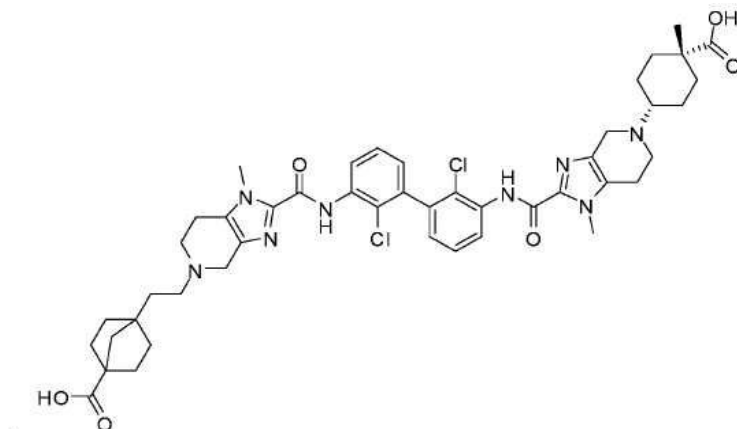


[0549]

[0550] 테트라하이드로푸란(0.15ml) 중 메틸 4-(2-(2-((3'-(5-(5-(tert-부톡시)-5-옥소펜틸)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 63, 단계 1: 10mg, 10.9 μ mol)의 용액을 1,4-다이옥산 중 HCl(4.0M, 27.3 μ l, 0.109 mmol)로 40℃에서 1시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DMF(0.15ml)에 용해시키고, 이어서 N,N-다이아이소프로필에틸아민(9.5 μ l, 0.055 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(8.3mg, 0.022 mmol), 및 다이메틸아민하이드로클로라이드(1.4mg, 0.016 mmol)로 순차 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 수산화리튬, 일수화물(4.6mg, 0.109 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 메탄올로 희석시키고, pH 2 분취용 LC/MS(TFA와 함께 MeCN/물)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. $C_{45}H_{56}Cl_2N_9O_5$ 에 대한 LC-MS 계산치($M+H$)⁺: $m/z = 872.4$; 실측치 872.4.

[0551] 실시예 65

[0552] 4-(2-(2-((3'-(5-(시스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복스아미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

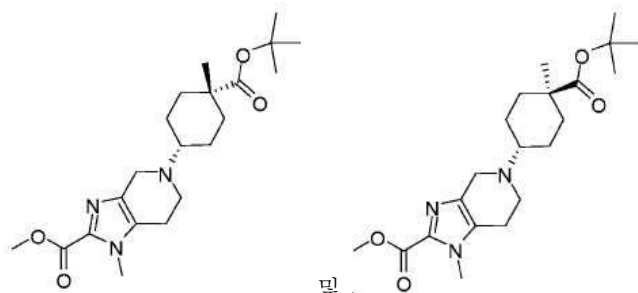


[0553]

[0554] 단계 1: 메틸 5-(시스-4-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복실레이트

[0555] 및

[0556] 메틸 5-(트랜스-4-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복실레이트



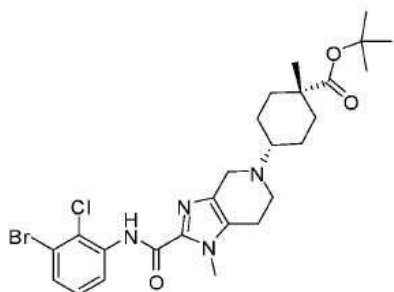
[0557] 및

[0558] 다이클로로메탄(5.0ml) 및 트라이플루오로아세트산(5.0ml) 중 5-tert-부틸 2-메틸 1-메틸-6,7-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2,5(4H)-다이카복실레이트(실시에 1, 단계 2: 0.50g, 1.693 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(10.0ml)에 용해시키고, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.89ml, 5.08 mmol), 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(0.72g, 3.39 mmol) 및 tert-부틸 1-메틸-4-옥소사이클로헥산-1-카복실레이트(1.1g, 4.66 mmol)로 순차 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 시스/트랜스 이성질체의 혼합물을 제공하였으며, 이것을 헥산 중 10% EtOH로 용리시키는 분취 카이털 칼럼(Phenomenex LUX 5um Cellulose-4)에 의해 분리시켜 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0559] **피크 1 (시스):** 체류시간 t_r = 20.1분, C₂₁H₃₄N₃O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 392.3; 실측치: 392.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.91 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 11H), 1.21 - 1.14 (m, 2H), 1.13 (s, 3H).

[0560] **피크 2 (트랜스):** 체류시간 t_r = 24.3분, C₂₁H₃₄N₃O₄에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 392.3; 실측치: 392.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.50 (tt, J = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 4H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (s, 3H).

[0561] 단계 2: tert-부틸 시스-4-(2-((3-브로모-2-클로로페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)-1-메틸사이클로헥산-1-카복실레이트



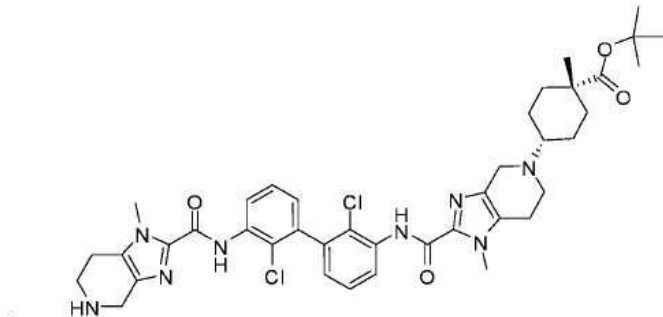
[0562]

[0563] THF 중 칼륨 tert-부톡사이드(1.0M, 0.56ml, 0.56 mmol)를 테트라하이드로퓨란(1.5ml) 중 메틸 5-(시스-4-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복실레이트(단계1, 피크 1: 110mg, 0.281 mmol) 및 3-브로모-2-클로로아닐린(58.0mg, 0.281 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 0-50%

에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 칼럼 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. $C_{26}H_{35}BrClN_4O_3$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 565.2/567.2; 실측치 565.2/567.2.

[0564]

단계 3: tert-부틸 시스-4-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)-1-메틸사이클로헥산-1-카복실레이트



[0565]

[0566]

트라이플루오로아세트산(0.5ml) 및 다이클로로메탄(1.0ml) 중 tert-부틸 2-((2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트(실시예 1, 단계 4: 164mg, 0.318 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 1,4-다이옥산(1.6ml) 및 물(0.8ml) 중 상기 잔사, tert-부틸 시스-4-(2-((3-브로모-2-클로로페닐)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)-1-메틸사이클로헥산-1-카복실레이트(단계 2: 150mg, 0.265 mmol), 탄산나트륨(140mg, 1.325 mmol) 및 [다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐 (II) 다이클로로메탄 부가물(21.6mg, 0.027 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 이어서 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. $C_{40}H_{49}Cl_2N_8O_4$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 775.3; 실측치 775.4.

[0567]

단계 4: 4-(2-(2-((3'-(5-(시스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

[0568]

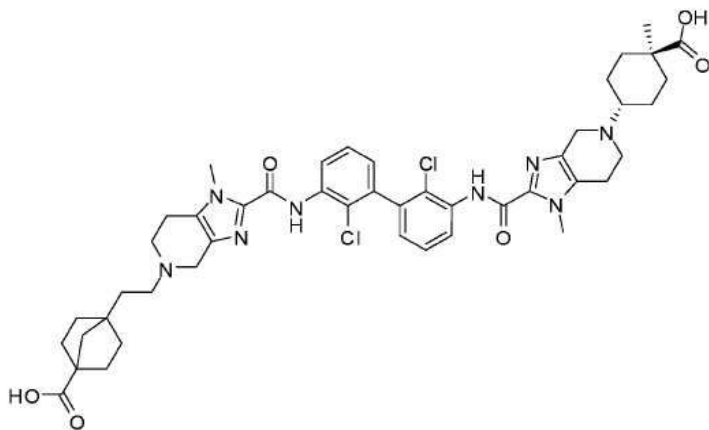
메틸 4-(2-옥소에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(실시예 1, 단계 7: 3.8mg, 0.019 mmol)를 다이클로로메탄(0.20ml) 중 tert-부틸 시스-4-(2-((2,2'-다이클로로-3'-(1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)-1-메틸사이클로헥산-1-카복실레이트(단계 3: 10mg, 0.013 mmol)와 나트륨 트리아세테시보로하이드라이드(8.2mg, 0.039 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 포화수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올(0.10ml)에 용해시키고, 이어서 1,4-다이옥산 중 HCl(4.0M, 32μl, 0.129 mmol)로 40℃에서 1시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 THF/MeOH/물(0.1ml/0.1ml/0.05ml)에 용해시키고, 이어서 수산화리튬, 일수화물(5.4mg, 0.129 mmol)로 처리하였다. 30℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 분취-HPLC(pH = 2, 아세트나이트릴/물+TFA)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $C_{46}H_{55}Cl_2N_8O_6$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 885.4; 실측치 885.4.

[0569]

실시예 66

[0570]

4-(2-(2-((3'-(5-(트랜스-4-카복시-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복사미도)-2,2'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)카바모일)-1-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)에틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0571]

[0572]

이 화합물은 단계 2에서 메틸 5-(트랜스-4-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복실레이트(실시예 65, 단계 1, 피크 2로부터)를 메틸 5-(시스-4-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸사이클로헥실)-1-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복실레이트로 대체하여 실시예 65에 대해서 기재된 바와 같은 유사한 절차를 이용해서 제조하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 이어서 pH 2 분취 LC/MS(TFA와 함께 MeCN/물)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 TFA염으로서 제공하였다. $C_{46}H_{55}Cl_2N_8O_6$ 에 대한 LC-MS 계산치(M+H)⁺: m/z = 885.4; 실측치 885.4.

[0573]

실시예 A. 균질 시간분해 형광(HTRF) PD-1/PD-L1 결합 검정법

[0574]

검정은 20 μ l의 최종 용적을 가진 표준 흑색 384-웰 폴리스타이렌 플레이트에서 행하였다. 저해제를 먼저 DMSO에 연속 희석시키고, 이어서 다른 반응 성분의 첨가 전에 플레이트 웰에 첨가하였다. 이 검정법에서 DMSO의 최종 농도는 1%였다. 이 검정은 0.05% Tween-20 및 0.1% BSA를 가진 PBS 완충액(pH 7.4) 중에서 25℃에서 수행하였다. C-말단에 His-태그를 가진 재조합 인간 PD-L1 단백질(19-238)은 AcroBiosystems(PD1-H5229)에서 구입하였다. C-말단에서 Fc 태그를 가진 재조합 인간 PD-1 단백질(25-167)은 또한 AcroBiosystems(PD1-H5257)에서 구입하였다. PD-L1 및 PD-1 단백질을 검정 완충액에 희석시키고, 10 μ l를 플레이트 웰에 첨가하였다. 플레이트를 원심분리시키고, 단백질을 40분 동안 저해제와 사전 인큐베이션하였다. 인큐베이션에 이어서 SureLight®-알로피코사이아닌(APC, PerkinElmer-AD0059H)에 접합된 Fc 및 항-His 항체에 특이적인 유토포프 크립테이트-표지화된 항-인간 IgG(PerkinElmer-AD0212)가 보충된 10 μ l의 HTRF 검출 완충액을 첨가하였다. 원심분리 후, PHERAstar FS 플레이트 리더(665nm/620nm 비)에서 관독 전에 플레이트를 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 이 검정법에서의 최종 농도는 다음과 같았다 - 3nM PD1, 10nM PD-L1, 1nM 유토포프 항-인간 IgG 및 20nM 항-His-알로피코사이아닌(Allophycocyanin). IC₅₀ 결정은, GraphPad Prism 5.0 소프트웨어를 이용해서 대조군 활성화도 퍼센트 대 저해제 농도의 로그의 곡선을 적합화시킴으로써 수행하였다.

[0575]

실시예 B. Src 상동성 영역 2 도메인-함유 포스파타제 SHP) 검정

[0576]

U2OS/PD-L1 세포(DiscoverX Corporation)를 10% FBS, 0.25 μ g/ml Puromycin의 첨가로 McCoy's 5A 배지에서 유지하였다. 배양 배지의 제거 후, 세포 배지를 검정 배지(1% FBS를 가진 RPMI1640 배지)로 대체하였다. 이어서, U2OS/PD-L1 세포를 20 μ l 검정 배지에 웰당 5000개 세포에서 384-웰 블랙 클리어 바닥 검정 플레이트(CELLCOAT® Tissue Culture Plates, Greiner Bio-One)에 웰당 세포에 첨가하였다. 시험 화합물을 DMSO 중에 연속 희석으로 제조하고, 125n μ l 화합물을 우선 27.5 μ l 검정 배지의 첨가에 이어서 ECHO 리퀴드 핸들러(ECHO liquid handler)(Labcyte)로 384 REMP 플레이트 웰(ThermoFisher)에 옮겼다. 검정 배지에서 5 μ l/웰 화합물을 0.25 μ M의 최종 검정법에서 0.05% DMSO를 가진 세포 플레이트로 옮겼다. Jurkat-PD-1-SHP 세포(DiscoverX Corporation)를 10% FBS, 250 μ g/ml 하이그로마이신 B(Hygromycin B), 500 μ g/ml G418가 보충된 RPMI1640 배지에서 배양하였다. 배양 배지를 검정 배지로 대체 후, 20 μ l의 5,000 Jurkat-PD-1-SHP 세포를 각 웰에 분배하였다. 각 웰에 2.5 μ l PathHunter 시약 1(DiscoverX Corporation)을 첨가하기 전에 검정 플레이트를 5% CO₂, 37℃에서, 2시간 동안 인큐베이션하였다. 검정 플레이트를 10 μ l PathHunter 시약 2(DiscoverX Corporation)의 첨가에 이어서 암소(dark)에서 350 rpm에서 1분 동안 진탕하였다. 실온에서 1시간 동안 인큐베이션 후 화학발광 신호를 TopCount 리더(Perkin Elmer)로 기록하였다. DMSO를 가진 웰은 양성 대조군으로서 제공되었고 세포를 함유하지 않는 웰은 음성 대조군으로서 사용되었다. IC₅₀ 결정은 GraphPad Prism 6.0 소프트웨어

어를 이용해서 대조군 활성화도 퍼센트 대 화합물 농도의 로그의 곡선을 적합화시킴으로써 수행하였다.

[0577] **실시예 C. 활성화된 T-세포의 핵인자(NFAT) 검정**

[0578] PD-L1 aAPC/CHO-K1 세포(Promega)는 10% FBS, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 하이그로마이신 B, 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Geneticin(G418)의 첨가로 F-12 배지에서 유지하였다. Jurkat-PD-1-NFAT 효과기 세포(Promega)를 10% FBS, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 하이그로마이신 B, 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ G418가 보충된 RPMI 1640 배지에서 배양하였다. PD-L1 aAPC/CHO-K1 세포의 배양 배지를 우선 검정 배지(1% FBS를 가진 RPMI 1640 배지)로 대체하였다. 이어서, PD-L1 aAPC/CHO-K1 세포를 10 μl 검정 배지에서 웰당 8000개로 백색 384-웰 백색 투명 바닥 검정 플레이트(CELLCOAT® Tissue Culture Plates, Greiner Bio-One)에 첨가하였다. 시험 화합물을 DMSO 중 연속 희석에 의해 제조하고, DMSO 중 0.8 μl 시험 화합물을 우선 50 μl 플레이트링 배지의 첨가 후 PlateMate Plus(ThermoFisher)에 의해 384 REMP 플레이트 웰(ThermoFisher)로 옮겼다. 검정 배지 중 5 μl 화합물을 최종 검정에서 2 μM 의 0.4% DMSO를 가진 셀에 옮겼다. 배양 배지의 제거 후에, 5 μl 검정 배지 중 10,000개의 Jurkat-PD-1-NFAT 효과기 세포를 분배하였다. 검정 플레이트를 5% CO₂, 37 °C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 검정 플레이트를 실온으로 15분 동안 평형화시킨 후, 20 μl /웰의 Bio-Glo™ 시약(Promega)을 첨가하였다. 실온에서 8분 인큐베이션 후에, Pherastar microplate 리더(BMG Labtech)로 발광(luminescence)을 판독하였다. 유도 배수(fold of induction: FOI)를 각 검정 플레이트 내에 DMSO 웰로 정규화된 발광의 비에 기초하여 계산하였다. 유도의 최대 백분율은 각 검정 플레이트 내에서 각 화합물의 최고 FOI와 대조 화합물의 최대 FOI 사이의 비에 기초하여 보고하였다. DMSO를 가진 웰은 음성 대조군으로서 제공되었고, 최고 FOI를 가진 대조 화합물을 함유하는 웰은 양성 대조군으로서 사용하였다. EC50 결정은 GraphPad Prism 6.0 소프트웨어를 이용해서 대조군 활성화도 퍼센트 대 화합물 농도의 로그의 곡선을 적합화시킴으로써 수행하였다.

[0579] **실시예 D. PD-L1 전혈 내재화 검정**

[0580] 인간 전혈에서 PD-L1 내재화를 결정하기 위하여, 정상 인간 혈액(Biological Specialty Corp, 팬실베이니아주 콜마르 소재)을 37°C에서 18 내지 20시간 동안 96웰 "2ml 검정 블록"(Corning, 뉴욕주 코닝 소재)에서 소정 농도의 시험 화합물의 존재 유무 및 1 ng/ml 인간 인터페론 γ (R&D Systems Inc. 미네소타주 미니애폴리스 소재)에서 인큐베이션하였다. 이어서, 혈액을 암소에서 실온에서 30분 동안 PD-L1(MIH1, eBioscience; 또는 BD Biosciences 캘리포니아 산호세 소재), CD14(Life Technologies, 캘리포니아 칼스배드 소재)로 염색하였다. 전혈/적색 세포를 암소에서 37°C에서 5분 동안 용해/고정시키고(용해 완충액 BD Biosciences), 이어서 1600 RPM에서 5분 동안 원심분리시켰다. 세포를 Stain Buffer(BD Bioscience, 캘리포니아 산호세 소재)에 재현탁시키고, 96 웰 둥근 바닥 플레이트(Corning)에 옮겼다. 세포를 CD14+(BD Biosciences) 상에서 게이트팅하고, PD-L1 발현을 평균 형광 강도(mean fluorescence intensity: MFI)(BD LSRFortessa™ X-20)에 의해 결정하였다. IC₅₀ 결정은 GraphPad Prism 7.0 소프트웨어를 이용해서 화합물 퍼센트 저해 대 화합물 농도의 로그의 곡선을 적합화시킴으로써 수행하였다.

[0581] **실시예 E. 래트, 원숭이 및 개에서의 생체내 약동학**

[0582] 생체내 약동학적 실험을 위하여, 시험 화합물을 수컷 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 래트, 수컷 비글 개, 또는 암컷 및 수컷 시노몰구스(Cynomolgus) 원숭이에 정맥내 또는 경구 위관영양법을 통해서 투여한다. IV 투약을 위하여, 각각 개 및 원숭이를 위하여 5분 또는 10분 IV 주입, 그리고 래트를 위하여 IV 볼루스를 통해서 산성화된 식염수에서 시험 화합물을 10% 다이메틸아세트아마이드(DMAC)의 제형을 이용해서 0.5 내지 1 mg/kg으로 투약한다. 경구 투약을 위하여, 시험 화합물을 시트르산염 완충액(pH 3.5)에서 0.5% 메틸셀룰로스 중 5% DMAC를 이용해서 1.0 내지 3.0 mg/kg으로 투약한다. 혈액 샘플을, 투약 전 그리고 투약 후 최대 24시간 각종 시점에서 수집한다. 모든 혈액 샘플은 항응고제로서 EDTA를 이용해서 수집하고, 원심분리하여 혈장 샘플을 얻는다. 시험 화합물의 혈장 농도는 LC-MS 방법에 의해 결정된다. 측정된 혈장 농도는 Phoenix® WinNonlin 소프트웨어 프로그램(버전 7.0, Pharsight Corporation)을 이용해서 표준 비구획 방법에 의해 PK 파라미터를 계산하는데 사용한다.

[0583] 래트 및 원숭이에서, 예비 PK 파라미터를 얻기 위하여 시험 화합물의 카세트 투약을 행한다.

[0584] **실시예 F. 결과**

[0585] 실시예 1 내지 66에 예시된 바와 같이 본 개시내용의 화합물은, HTRF PD-1/PD-L1 결합 검정(실시예 A), SHP 검정(실시예 B), NFAT 검정(실시예 C), 및 전혈 내재화 검정(실시예 D)의 각각에서 평가되었다. 각 검정에서 관찰된 값의 범위에 대한 컷오프가 표시되어 있다. 시험된 화합물에 대해 얻어진 결과는 표 15에 나타나 있다.

컷오프	+	++	+++
HTRF 결합 검정			
IC ₅₀ (nM)	≤ 5 nM	> 5 내지 ≤ 10	> 10 내지 ≤ 100
SHP 검정			
IC ₅₀ (nM)	≤ 10 nM	100	500
NFAT 검정			
EC ₅₀ (nM)	≤ 10 nM	100	500
전혈 내재화 검정			
IC ₅₀ (nM)	≤ 10 nM	100	500

[0586]

표 15

실시예	HTRF 결합 IC ₅₀ (nM)	SHP IC ₅₀ (nM)	NFAT EC ₅₀ (nM)	전혈 (24HR) IC ₅₀ (nM)
1	+	+	++	+
2	+	+	++	++
3	+	+	++	
4	+	+	++	
5	+	+	+	
6	+	+	++	
7	+		++	++
8	+	+	++	+++
9	+	+	++	++
10	+	+	++	++
11	++	++	++	+++
12	+	+	++	++
13	+	+	+	++
14	+	+	++	++
15	+	+	++	++
16	+	+	+	++
17	+	+	++	++
18	+	+	++	++
19	+	+	++	++
20	+	+	++	++
21	+	+	++	++
22	+	+	++	++
23	+	+	++	+++
24	+	+	++	++
25	+	++	++	+++
26	+	+	++	
27	+	+	++	++
28	+		++	++
29	+	+	++	
30	+	+	++	++
31	+	+	++	++
32	+		++	++
33	+		++	++

[0587]

34	+	+	++	++
35	+	++	+++	+++
36	+	+	++	++
37	+	+	++	++
38	+	+	++	++
39	+	+	++	
40	+	+	++	++
41	+	+	++	++
42	+	+	++	++
43	+	+	++	++
44	+	+	++	+++
45	++	+	++	+++
46	+	+	++	
47	+		++	
48	+	+	++	
49	+		++	
50	+		++	
51	+	+	++	++
52	+	++	+++	
53	+	+	++	
54	+	+	++	+++
55	+	+	++	
56	+	+	++	+++
57	+	+	++	++
58	+	+	++	+++
59	+	+	+++	
60 (화합물 1)	+	+	+	++
60 (화합물 2)	+	+	+	++
61 (화합물 1)	+	+	++	++
61 (화합물 2)	+	+	++	++
62	+	+	++	++
63	+		++	++
64	+		+	++
65	+	+	++	++
66	+	+	+	++

[0588]

[0589]

본 명세서에 기술된 것에 부가하여, 본 발명의 각종 변형은 상기 설명으로부터 당업자에게 자명할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 청구범위의 범주 내가 되도록 의도된다. 본 출원에 인용된, 모든 특허, 특허 출원 및 간행물을 포함하는(이에 제한되지 않음) 각각의 참고 문헌은 이들의 전문이 참고로 본 명세서에 포함된다.