



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월24일  
(11) 등록번호 10-2720958  
(24) 등록일자 2024년10월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 471/04 (2022.08)  
A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7019014
- (22) 출원일자(국제) 2018년11월26일  
심사청구일자 2021년11월25일
- (85) 번역문제출일자 2020년07월01일
- (65) 공개번호 10-2020-0096571
- (43) 공개일자 2020년08월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/082537
- (87) 국제공개번호 WO 2019/105886  
국제공개일자 2019년06월06일
- (30) 우선권주장  
1720101.3 2017년12월02일 영국(GB)  
1817343.5 2018년10월25일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문헌  
W02009014620 A1  
W02017040993 A1  
W02014093383 A1

- (73) 특허권자  
갈라파고스 엔.브이.  
벨기에 메헬렌 비-2800, 제너럴 드 위텔란 엘11/에이3
- (72) 발명자  
알비, 루크, 조나단  
프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102 갈라파고스 에스에이에스유 씨/오  
앤누트, 데니스, 마우리스  
프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102 갈라파고스 에스에이에스유 씨/오  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
한라특허법인(유한)

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 강신진

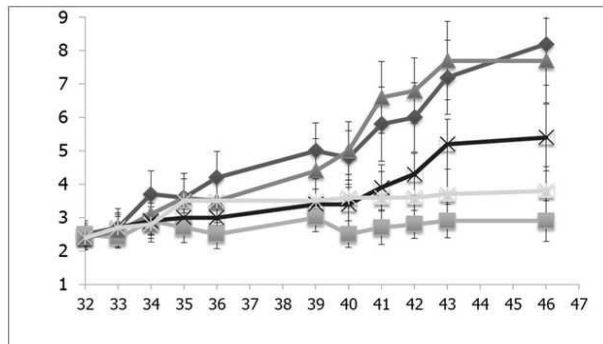
(54) 발명의 명칭 질병의 치료를 위한 신규 화합물 및 그의 약학 조성물

(57) 요약

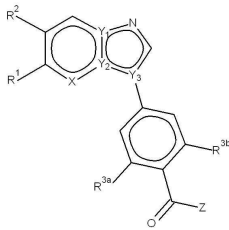
본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물을 개시한다:

(뒷면에 계속)

대표도



화학식 I



여기에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, X, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, 및 Z는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 본 발명은 화합물, 그의 생성 방법, 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물의 투여에 의한 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF α, 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 예방 및/또는 치료를 위한, 화합물을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/437** (2013.01)

**A61P 37/00** (2018.01)

**A61P 9/00** (2018.01)

**C07D 403/04** (2013.01)

(72) 발명자

**보나데르, 플로렌스, 마리-에밀리**

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102 갈라  
파고스 에스에이에스유 씨/오

**부처, 데니스**

스위스 라인펠덴 4310 스피탈할데 40

**두티온, 베랑거**

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102

**자리, 헬렌, 마리**

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102 갈라  
파고스 에스에이에스유 씨/오

**페이쇼투, 크리스토프**

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102 갈라  
파고스 에스에이에스유 씨/오

**더말-라이프, 타오우에스**

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102

**데스로이, 니콜라스**

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102

**티레라, 에이미나타**

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102

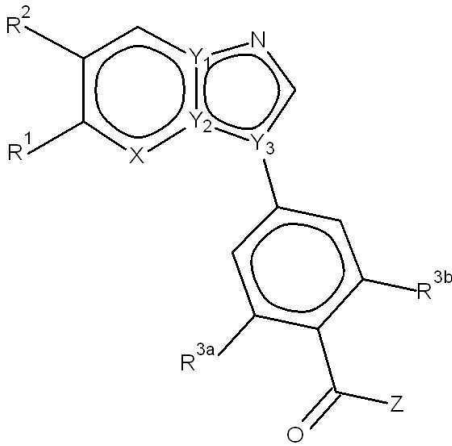
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

X는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> 및 Y<sub>3</sub> 중 하나는 N이고 다른 둘은 C이고;

Z는

- NR<sup>5a, 5b</sup>,

- NR<sup>5c</sup>, 여기에서 N 원자 및 R<sup>3b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 하나의 이중 결합을 포함하고 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 축합된 5-6원 헤테로사이클로알케닐을 형성하거나, 또는

- 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 임의로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬

이고;

R<sup>1</sup>은 H이고;

R<sup>2</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들이 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 기로 임의로 치환되며;

R<sup>3a</sup> 및 R<sup>3b</sup>는

- 할로,

- C<sub>1-2</sub> 알킬,

- 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, 및
- -OH

중에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>4</sup>는 H이고;

R<sup>5a</sup>는 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>5b</sup>는 하기 중에서 선택되고:

- 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬,
- 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 임의로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,
- N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되며;
- N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되며;

R<sup>5c</sup>는 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 및 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 중에서 선택되고;

각각의 R<sup>6</sup>은

- 옥소,
- 할로,
- -CN,
- -OH,
- -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>,
- 페닐,
- C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,
- C<sub>2-4</sub> 알킬닐,
- -C(=O)-C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- 하나 이상의 할로 또는 페닐로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- 하나 이상의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 및
- N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬

중에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>7</sup>은

- 할로,
- -CN,

- 하나 이상의 독립적으로 선택된

- 할로,
- -CN,
- -OH,
- 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,

- -NR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>,
- -C(=O)R<sup>12</sup>, 또는

○ N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬

로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬,

- C<sub>1-4</sub> 알콕시,

- C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,

- N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 상기 헤테로사이클로알킬은 -C(=O)C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 -CN으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되고,

- NR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>, 및

- C(=O)NR<sup>13c</sup>R<sup>13d</sup>

중에서 선택되고;

R<sup>8a</sup>는 H이고,

R<sup>8b</sup>는 하나의 -OH로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

각각의 R<sup>9</sup>는 하기 중에서 독립적으로 선택되고:

- 할로,
- CN,
- NR<sup>11e</sup>R<sup>11f</sup>,
- OH,
- C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> 알킬,

- N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 및

- N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되며;

각각의 R<sup>10</sup>은

- 할로,

- 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬,
- -OH,
- C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및
- -NR<sup>11g</sup>R<sup>11h</sup>

중에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup>, R<sup>11d</sup>, R<sup>11e</sup>, R<sup>11f</sup>, R<sup>11g</sup>, 및 R<sup>11h</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>12</sup>는

- -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>, 여기에서 각각의 R<sup>14a</sup> 및 R<sup>14b</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고,
- -OH,

- 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 할로, -NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬,

- O-(N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), 또는

- O-(C<sub>3-7</sub> 모노사이클릭 사이클로알킬)

이고;

각각의 R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>, 및 R<sup>13d</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>15a</sup> 및 R<sup>15b</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택된다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

각각의 R<sup>7</sup>이

- 할로,
- -CN,
- 하나 이상의 독립적으로 선택된
  - 할로,
  - -CN,
  - -OH,
  - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,
  - -NR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>,
  - -C(=O)R<sup>12</sup>, 또는
  - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬

로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬,

- C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,
- N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 상기 헤테로사이클로알킬은 -C(=O)C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 -CN으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되고,

- NR<sup>13a, 13b</sup>, 및

- C(=O)NR<sup>13c, 13d</sup>

중에서 선택되고;

각각의 R<sup>12</sup>가

- NR<sup>14a, 14b</sup>, 여기에서 각각의 R<sup>14a</sup> 및 R<sup>14b</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고,

- -OH,

- 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 또는 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,

- -O-(N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), 또는

- -O-(C<sub>3-7</sub> 모노사이클릭 사이클로알킬)인

화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 3

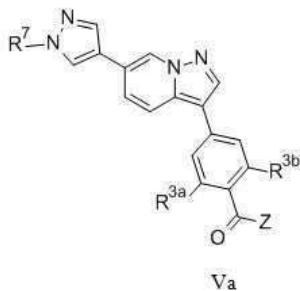
삭제

### 청구항 4

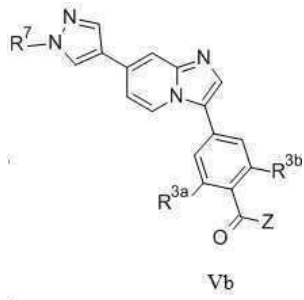
제1항에 있어서,

하기 화학식 Va-Vf 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

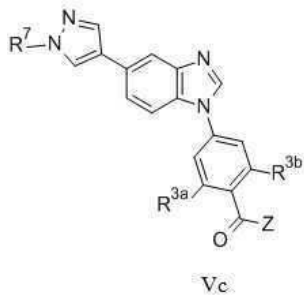
화학식 Va



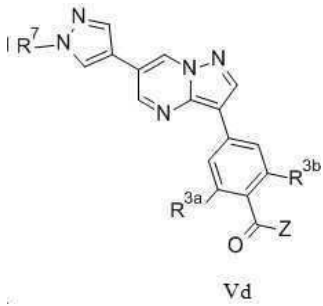
화학식 Vb



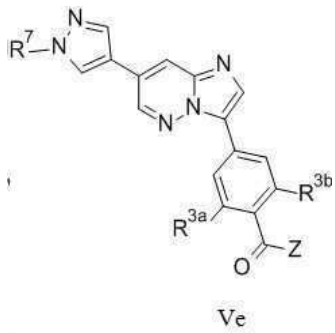
화학식 Vc



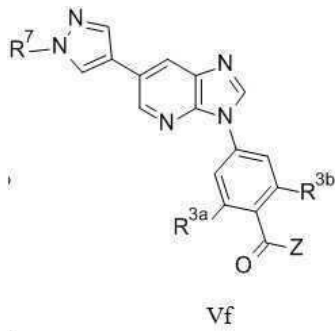
화학식 Vd



화학식 Ve



화학식 Vf



**청구항 5**

제1항에 있어서,

R<sup>7</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

R<sup>3b</sup>가 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들이 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 7**

제1항에 있어서,

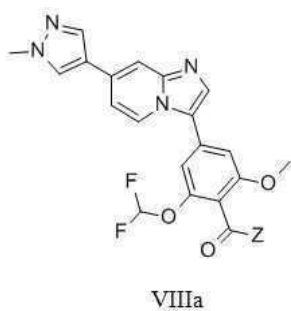
R<sup>3a</sup>가 할로, -OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

하기 화학식 VIIIa-VIIIId 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 VIIIa

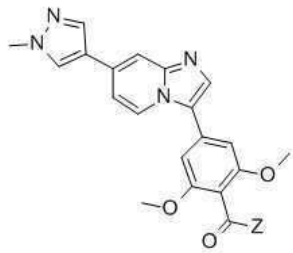


화학식 VIIIb



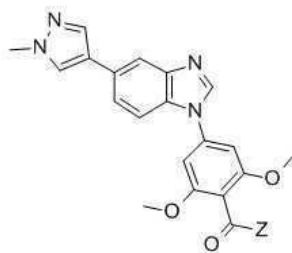
VIIIb

화학식 VIIIc



VIIIc

화학식 VIId



VIId

**청구항 9**

제1항에 있어서,

Z가  $-NR^{5a}R^{5b}$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 10**

제1항에 있어서,

$R^{5a}$ 가 H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 11**

제1항에 있어서,

$R^{5b}$ 가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 12**

제1항에 있어서,

R<sup>5b</sup>가 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들이 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 13**

제12항에 있어서,

R<sup>9</sup>가 F, Cl, -CN, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -S(=O)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 14**

약학적으로 허용 가능한 담체 및 약학적으로 유효한 양의 제1항, 제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 염증성 장 질환, 콜라겐 유발된 관절염, 건선-형 표피 과형성, 전신 홍반성 루푸스 또는 건선성 관절염의 예방 및 치료를 위한 약학 조성물.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

제1항에 있어서,

- N*-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- N*-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- N*-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(6-모르폴리노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- N*-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2-하이드록시에틸)-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-메틸-벤즈아미드,
- N*-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- 4-[5-(1,3-디메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- N*-에틸-4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2-플루오로에틸)-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- N*-(2,2-디플루오로에틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- N*-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- N*-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-테트라하이드로피란-4-일피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- 4-[5-[1-(시아노메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- N*-에틸-4-[5-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-6-메톡시-벤즈아미드,
- 4-[5-[1-(2-아미노-2-옥소-에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드,

*N*-사이클로프로필-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,  
 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
*N*-(2,2-디플루오로에틸)-4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,  
 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-프로필-벤즈아미드,  
*N*-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드,  
*N*-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
*N*-사이클로부틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,  
 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸-벤즈아미드,  
 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-이소부틸-2,6-디메톡시-*N*-메틸-벤즈아미드,  
 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
*N*-사이클로프로필-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-메틸-벤즈아미드,  
*N*-(시아노메틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-메틸-벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(6-모르폴리노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아  
 미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(6-피롤리딘-1-일-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메톡시-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-(6-시아노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-[6-(디메틸아미노)-3-피리딜]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-(6-아미노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-[1-(시아노메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아  
 미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
*N*-3급-부틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,  
 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(3,3,3-트리플루오로프로필)벤즈아미드,  
*N*-사이클로펜틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(1-메틸-4-피페리딜)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아  
 미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1*H*-피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-[(2*R*)-2-메틸사이클로프로필]벤즈아미드,  
*N*-(시아노메틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,  
 4-(5-이속사졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-6-메톡시-벤즈아미드,  
 4-[5-[1-(시아노메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,  
 N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,  
 N-(2-시아노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-N-(3-메톡시프로필)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2-피리딜메틸)벤즈아미드,  
 N-(3-하이드록시프로필)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N-(1,1-디옥소티에탄-3-일)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2-메틸설포닐에틸)벤즈아미드,  
 N-(1,1-디옥소티올란-3-일)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N-[[2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)벤즈아미드,  
 N-[[2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-N-(5-메틸피라진-2-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-N-[(1-메틸이미다졸-2-일)메틸]-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N-이속사졸-3-일-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-N-(2-메틸피라졸-3-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N-(시아노메틸)-2,6-디메톡시-N-메틸-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N-(시아노메틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N-3급-부틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N-사이클로부틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N-(2-플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-N-(1-메틸피라졸-3-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-N-(1-메틸이미다졸-4-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-N-(1-메틸피라졸-4-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 N-사이클로프로필-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N(1-시아노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 N(2,2-디플루오로사이클로펜틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 N(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(옥세탄-3-일)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-(5-피리다진-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-[1-(아제티딘-3-일)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-(1-이소프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-(1-사이클로프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(1-메틸아제티딘-3-일)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-[1-[1-(시아노에틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 N-사이클로프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-(5-피리미딘-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(2-메톡시-4-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이속사졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이속사졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-(1-이소부틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸]피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 N-사이클로프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]벤즈아미드,  
 N-이소부틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-2급-부틸-벤즈아미드,  
 N-이소프로필-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,

2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]벤즈아미드,  
*N*-사이클로프로필-2-이소프로폭시-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-피리딜]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(6-메틸피리다진-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
*N*-(시아노메틸)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
*N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
*N*-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-(5-피라진-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
*N*-이소부틸-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
*N*-(1,1-디옥소티에탄-3-일)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-*N*-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,  
*N*-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸이미다졸-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 4-[5-(2,3-디메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
*N*-[(1R,2R)-2-아미노사이클로헥실]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
*N*-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
*N*-[(1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 (3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메탄논,  
*N*-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
*N*-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-(7-피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
 4-[7-(6-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-벤즈아미드,  
 3급-부틸 4-[4-[3-[3-(디플루오로메톡시)-4-(에틸카바모일)-5-메톡시-페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트,  
 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-[1-(1-메틸-4-피페리딜)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]

벤즈아미드,

2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-[1-(4-피페리딘)피라졸-4-일]이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,

2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[5-(5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

2-(디플루오로메톡시)-4-[7-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]-*N*-에틸-6-메톡시-벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[5-(2-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-[5-(1*H*-이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸피라졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[5-(4-메틸이미다졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

*N*-[(1*R*,2*R*)-2-하이드록시사이클로부틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸트리아졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-*N*-(2-메톡시사이클로헥실)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

아제티딘-1-일-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메탄,

*N*-(2-아미노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-하이드록시사이클로헥실]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

4-[5-(3,5-디메틸피라졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-[5-(4,5-디메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-하이드록시사이클로부틸]-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,

*N*-이소프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,

(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]페닐]메탄,

2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,

2-에틸-7-플루오로-5-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]이소인돌린-1-온,

2-에틸-7-메톡시-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]이소인돌린-1-온,

2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-페닐아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2,4-디메틸아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-메틸아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)메타논,  
 (3-벤질옥시아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-페닐아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-모르폴리노아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2,2,4-트리메틸아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-메톡시아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-테트라하이드로피란-4-일아제티딘-1-일)메타논,  
 1-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤조일]아제티딘-3-카보니트릴,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2,2-디옥소-2λ<sup>6</sup>-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-페닐피롤리딘-1-일)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(4-플루오로-1-피페리딜)메타논,  
 [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(4-(트리플루오로메톡시)-1-피페리딜)메타논,  
*N*-3급-부탈-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,  
 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-*N*-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]벤즈아미드,  
 2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]이소인돌린-1-온,  
 2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)-5-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]이소인돌린-1-온,  
 2-플루오로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2-메톡시-6-(메틸아미노)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2-(2-하이드록시에틸아미노)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2-메톡시-6-메틸-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,  
 2-클로로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아

미드,

[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)메타논,

1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]아제티딘-3-카보니트릴,

1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]피롤리딘-3-카보니트릴,

(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]메타논,

(4,4-디플루오로-1-피페리딘)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]메타논,

[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메타논,

8-메톡시-6-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온,

2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,

[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-하이드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)메타논,

[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-에틸-3-하이드록시-아제티딘-1-일)메타논,

[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일)메타논,

(3-사이클로프로필-3-하이드록시-아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메타논,

[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-에틸-3-하이드록시-아제티딘-1-일)메타논,

2,6-디메톡시-4-[7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,

8-메톡시-6-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디하이드로 이소퀴놀린-1-온,

메틸 1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]아제티딘-3-카복실레이트,

2,6-디메톡시-4-[7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세트산,

3급-부틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,

에틸

2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세트레이트,

이소프로필 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라

졸-1-일]아세테이트,

2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2-하이드록시-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

사이클로프로필 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,

2-플루오로에틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,

메틸

2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,

테트라하이드로퓨란-3-일 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,

사이클로부틸메틸

2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,

2,6-디메톡시-4-[7-(6-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-[7-(6-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[7-(2-메톡시피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-(7-피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

3-부틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로파노에이트,

메틸

2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로파노에이트,

2,6-디메톡시-4-[7-(5-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-[7-(2-아미노피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-(7-피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-[7-(5-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[7-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[7-(2-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[7-(6-모르폴리노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-[7-(4-이소프로필피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로판산,

4-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]부탄산,

메틸

4-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]부타노에이트,

에틸

4-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]부타노에이트,

4-[7-(4-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

3-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피리딘-4-카복사미드,

3-부틸 3-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아제티딘-1-카복실레이트,

7-메톡시-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-1-온,

2-사이클로프로필-8-메톡시-6-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온,

에틸

2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로파노에이트,

4-[7-[1-[1-(2-시아노에틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-[7-[1-[1-(시아노메틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-비스(트리듀테리오메톡시)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,

4-[7-(2-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

2,6-디메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,

2,6-디플루오로-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,

N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,

N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,

8-메톡시-6-[7-(6-메틸피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온,

N-사이클로프로필-2-플루오로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,

- N*-사이클로프로필-2-(이소프로필아미노)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- N*-사이클로프로필-2-메톡시-6-(2-메톡시에톡시)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- N*-사이클로프로필-2-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메톡시피리다진-3-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- 4-[7-(6-시아노피리다진-3-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]-*N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,
- N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[7-[6-(디메틸아미노)피리다진-3-일]이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]-6-메톡시-벤즈아미드,
- 에틸 2-[4-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- N*-사이클로프로필-4-[7-(6-사이클로프로필피리다진-3-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,
- N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-모르폴리노피리다진-3-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- 7-[5-(5-플루오로-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-5-메톡시-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온,
- 5-메톡시-7-[5-(5-메톡시-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온,
- 7-[5-(3-플루오로-2-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-5-메톡시-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온,
- 7-[5-(2-이소프로필티아졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-5-메톡시-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온,
- 에틸  
3-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-2-메틸-프로파노에이트,
- 에틸 2-[[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일]피라졸-1-일]메틸]-3-메틸-부타노에이트,
- 에틸  
2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-2-메틸-프로파노에이트,
- 에틸  
2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-3-메틸-부타노에이트,
- 테트라하이드로퓨란-2-일메틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-2-메틸-프로판산,
- 2-(디에틸아미노)에틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-2-메틸-프로파노에이트,
- N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1*H*-피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드, 및

N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 화합물, 본 발명의 화합물의 생성 방법, 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 본 발명의 화합물의 투여에 의한, 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF α, 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 용도 및 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 염-유도 키나제('SIK' 키나제)를 억제할 수 있다.

**배경 기술**

[0002] 단백질 키나제는 광범위하게 다양한 세포 신호 전달 과정의 조절을 담당하는 구조적으로 관련된 효소의 큰 패밀리에 속한다. 특히, 상기 키나제는 예를 들어 증식, 대사 및 세포사멸을 포함한 세포 기능에서 핵심적인 조절제인 것으로 입증되었다. 결과적으로, 조절되지 않은 신호전달에 이르는 단백질 인산화의 결합성 조절은, 예를 들어 염증, 알러지, 암, 자가면역 질병, CNS 질환, 혈관형성을 포함한 다수의 질병에 관련된다.

[0003] 건강한 개인에서 염증은 자기-제한적이며, 해소는 음식 피드백 고리의 부분으로서 생성되는 '억제성' 또는 '조절성'이라 칭하는 세포에 의해 생성되는 소염성 매개체 및 사이토카인, 예를 들어 인터류킨-10(IL-10)의 방출에 의해 조절된다.

[0004] 실제로, 신체에서 염증의 정상적인 과정에서, 초기 염증-전 반응에 이어서 해소-전 반응이 이어지며, 상기 반응은 손상이 해소된 후에 염증을 끄고, 이에 의해 IL-10 및 TGF-β와 같은 소염성 사이토카인의 증가된 수준과 결합된, TNF α 및 IL-12와 같은 염증전 사이토카인의 감소를 유도하여, 소위 면역관용성 환경의 발생을 생성시킨다.

[0005] 아데노신 모노포스페이트-활성화된 단백질 키나제(AMPK)는 단백질 키나제 패밀리에 속하며, 상기 패밀리는 신체에서 광범위하게 발현되고 특히 세포 에너지 항상성에 관련된 세린/쓰레오닌 키나제의 한 패밀리에 속하는 염-유도 키나제(SIK)를 포함한다. SIK1(또한 SNFI-형 키나제(SNF1LK) 또는 심근 SnfI-형 키나제(MSK)), SIK2(SNF1LK2 또는 KIAA0781) 및 SIK3(KIAA0999)이라 명명하는 3개의 SIK 동형이 동정되었다(Katoh et al. 2004).

[0006] SIK는 상이한 세포 유형에서 다수의 역할을 수행하며, CREB-반응성 전사 보조-활성제(CRTC) 단백질, 및 또한 히스톤 데-아세틸라제(HDAC) 단백질을 포함한 다수의 기질을 인산화하고, 이에 의해 다수의 상이한 유전자의 전사를 조절하는 것으로 밝혀졌다. CRTC 신호전달의 역할 중 하나는 대식세포의 표현형의 조절, 특히 감소된 염증전 사이토카인 IL-12 분비 및 수반되는 증가된 해소-전 사이토카인 IL-10 분비에 의해 측정되는 바와 같은 CRTC3의 인산화를 통한 대식세포의 분극과 관련된다(Clark et al. 2012; Ozanne et al. 2015).

[0007] SIK1은 최근에 비만한 개인에서 골격근 감도에 관련됨이 마우스에서 입증되었으며, 이는 II형 당뇨병(Nixon et al. 2016) 및 당뇨병 신장병증(Yu et al. 2013)을 예방하는데 흥미로운 표적일 수 있다.

[0008] SIK2 및 SIK3는 최근에 높은 수준의 소염성 사이토카인, 특히 인터류킨-10(IL-10) 및 매우 낮은 수준의 염증전 사이토카인, 예를 들어 TNF-α의 분비를 통해 염증에서 한 역할을 하는 것이 식별되었다(Darling et al. 2017).

[0009] T 헬퍼(Th) 1 세포 분화에서 SIK2의 역할이 최근에 IFNγ 및 IL-12 신호전달의 조절을 통해 기재되었으며, 이는 SIK2가 염증성 질병의 흥미로운 표적일 수 있음을 암시한다(Yao et al. 2013).

[0010] 최근에, PTH 처럼, 소분자 SIK 억제제가 HDAC4/5 및 CRTC2의 감소된 인산화 및 증가된 핵 전좌를 야기함이 입증되었다. 소분자 SIK 억제제 YKL-05-099에 의한 치료는 마우스에서 골 형성 및 골 질량을 증가시켰으며(Wein et al. 2016), 이는 골 턴오버 질병의 치료에서 SIK 억제의 관련성을 입증하였다.

[0011] 더욱 또한, 산소-글루코스 박탈후 SIK2의 억제가 뉴런 생존을 증대시키거나(Sasaki et al. 2011) 또는 흑색종 세포에서 멜라닌형성을 촉진함(Kumagai et al. 2011)이 입증되었다. 이러한 상황에서, 예를 들어 조직의 허혈 중 및 재관류 후, 심장 재건의 만성기에서, 당뇨병 및 신경퇴행성 상태에서 스트레스성 세포 반응을 조절하기 위해 치료학적 전략이 필요하기 때문에, 여러 종류의 스트레스 후에 SIK 단백질의 빠른 활성화 또는 저하는 SIK

단백질을 염증, 심장 또는 대사성 질병 및 신경퇴행성 질환에 흥미로운 표적이 되게 한다. SIK 억제를 또한 미용학 또는 색소침착-관련된 질병에서 멜라닌형성을 유도하기 위해 적용할 수도 있다.

[0012] SIK1에 의한 ALK5의 조절(Yu et al. 2013) 및 원발 경화성 담관염에 대한 위험 유전자좌로서 *SIK2* 유전자의 식별(Liu et al. 2013)은 섬유증성 질병에서 SIK 단백질에 대한 역할을 제시한다.

[0013] 세포 에너지 항상성에서 중심이 되는 기능 외에, SIK 단백질은 또한 세포주기의 조절에 관련되었다. SIK2의 보다 높은 발현은 고분화 장액성 난소암이 있는 환자에서 불량한 생존과 현저하게 상관되었으며(Ashour Ahmed et al. 2010), 더욱이 SIK3의 발현은 난소암, 특히 장액성 하위유형 및 말기 단계에서 상승되었다(Charoenfuprasert et al. 2011). 따라서 SIK 억제는 암 치료에 유용할 수 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

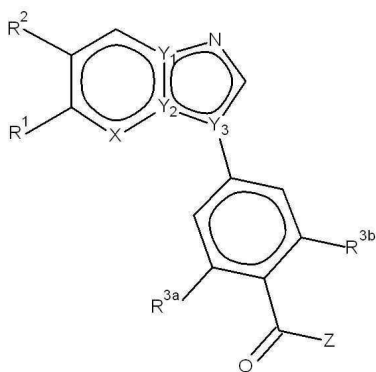
[0014] 항-TNF α와 같은 염증진 사이토카인을 표적화하는 항체에 기반한, 자가면역 질환에 걸린 환자의 치료에 있어서 과거 20년에 걸친 대단한 진보에도 불구하고, 상당한 비율의 환자는 상기 요법에 반응하지 않거나 또는 기회 감염과 같은 심각한 부작용을 경험한다. 따라서, 이들 질병의 치료에 대해 충족되지 않은 큰 의학적 요구가 여전히 존재하며, 상기 언급된 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 신규 작용제가 요구된다.

**과제의 해결 수단**

[0015] 본 발명은 신규 화합물의 식별, 및 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF α, 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 예방 및/또는 치료에서의 그의 용도를 기본으로 한다. 특히, 본 발명의 화합물은 SIK 억제제, 및 보다 특히 SIK1, SIK2 및/또는 SIK3 억제제일 수 있다. 본 발명은 또한 이들 화합물의 생성 방법, 이들 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물의 투여에 의한 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF α, 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.

[0016] 따라서, 본 발명의 첫 번째 태양에서, 하기 화학식 I을 갖는 본 발명의 화합물을 제공한다:

[0017] [화학식 I]



[0018]  
[0019] 상기 식에서,

[0020] X는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

[0021] Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> 및 Y<sub>3</sub> 중 하나는 N이고 다른 둘은 C이고;

[0022] Z는

- [0023] -  $\text{-NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ ,
- [0024] -  $\text{-NR}^{5c}$ -, 여기에서 N 원자 및  $\text{R}^{3b}$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나의 이중 결합을 포함하고 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 축합된 5-6원 헤테로사이클로알케닐을 형성하거나, 또는
- [0025] - 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^6$  기로 임의로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬
- [0026] 이고;
- [0027]  $\text{R}^1$ 은 H, 할로,  $\text{C}_{1-4}$  알킬, 또는  $\text{C}_{1-4}$  알콕시, 페닐, -CN, -C(=O)OH, 또는 -C(=O)- $\text{C}_{1-4}$  알콕시로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알콕시이고;
- [0028]  $\text{R}^2$ 는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된  $\text{R}^7$  기로 임의로 치환되며;
- [0029]  $\text{R}^{3a}$  및  $\text{R}^{3b}$ 는
- [0030] - 할로,
- [0031] -  $\text{C}_{1-4}$  알킬,
- [0032] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는  $\text{C}_{1-4}$  알콕시로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알콕시,
- [0033] -  $\text{-NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ , 및
- [0034] - -OH
- [0035] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0036]  $\text{R}^4$ 는 H 또는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이고;
- [0037]  $\text{R}^{5a}$ 는 H 또는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이고;
- [0038]  $\text{R}^{5b}$ 는 하기 중에서 선택되고:
- [0039] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $\text{R}^9$ 로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬,
- [0040] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $\text{R}^{10}$ 으로 임의로 치환된  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0041] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되며;
- [0042] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된  $\text{C}_{1-4}$  알킬로 임의로 치환되며;
- [0043]  $\text{R}^{5c}$ 는  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 및 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬 중에서 선택되고;
- [0044] 각각의  $\text{R}^6$ 은
- [0045] - 옥소,
- [0046] - 할로,
- [0047] - -CN,

- [0048] - -OH,
- [0049] -  $-NR^{11a}R^{11b}$ ,
- [0050] - 페닐,
- [0051] - C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,
- [0052] - C<sub>2-4</sub> 알킬닐,
- [0053] - -C(=O)-C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [0054] - 하나 이상의 할로 또는 페닐로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [0055] - 하나 이상의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 및
- [0056] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬
- [0057] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0058] 각각의 R<sup>7</sup>은
- [0059] - 할로,
- [0060] - -CN,
- [0061] - 하나 이상의 독립적으로 선택된
- [0062] ○ 할로,
- [0063] ○ -CN,
- [0064] ○ -OH,
- [0065] ○ 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [0066] ○  $-NR^{11c}R^{11d}$ ,
- [0067] ○ -C(=O)R<sup>12</sup>, 또는
- [0068] ○ N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬
- [0069] 로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬,
- [0070] - C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [0071] - C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,
- [0072] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 상기 헤테로사이클로알킬은 -C(=O)C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 -CN으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되고,
- [0073] -  $-NR^{13a}R^{13b}$ , 및
- [0074] - -C(=O)NR<sup>13c</sup>R<sup>13d</sup>
- [0075] 중에서 선택되고;
- [0076] 각각의 R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 H 및 하나의 -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고;

- [0077] 각각의  $R^9$ 는 하기 중에서 독립적으로 선택되고:
- [0078] - 할로,
- [0079] - -CN,
- [0080] -  $-NR^{11c}R^{11f}$ ,
- [0081] - -OH,
- [0082] -  $C_{1-4}$  알콕시,
- [0083] -  $-S(=O)_2-C_{1-4}$  알킬,
- [0084] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 및
- [0085] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환되며;
- [0086] 각각의  $R^{10}$ 은
- [0087] - 할로,
- [0088] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,
- [0089] - -OH,
- [0090] -  $C_{1-4}$  알콕시, 및
- [0091] -  $-NR^{11g}R^{11h}$
- [0092] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0093] 각각의  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$ ,  $R^{11d}$ ,  $R^{11e}$ ,  $R^{11f}$ ,  $R^{11g}$ , 및  $R^{11h}$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0094] 각각의  $R^{12}$ 는
- [0095] -  $-NR^{14a}R^{14b}$ , 여기에서 각각의  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되고,
- [0096] - -OH,
- [0097] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 할로,  $-NR^{15a}R^{15b}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬,
- [0098] -  $-O(N, O$  및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), 또는
- [0099] -  $-O(C_{3-7}$  모노사이클릭 사이클로알킬)
- [0100] 이고;
- [0101] 각각의  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ , 및  $R^{13d}$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0102] 각각의  $R^{15a}$  및  $R^{15b}$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0103] 특정한 태양에서, 본 발명의 화합물은 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성

질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위해 제공된다.

- [0104] 더욱 또한, 뜻밖에도 본 발명의 화합물은 면역관용 요법(즉 IL-10 및 TGF-β와 같은 소염성 사이토카인의 증가된 수준과 결합된, TNF α 및 IL-12와 같은 염증전 사이토카인의 감소)을 생성시킬 수 있는, SIK 키나제 패밀리에 대한 효능을 나타냄이 또한 입증되었다.
- [0105] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 약학 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 태양에서, 약학 조성물은 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 추가의 치료학적 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 보다 특정한 태양에서, 추가의 치료학적 활성 성분은 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF α, 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 치료를 위한 작용제이다.
- [0106] 더욱이, 본 명세서에 개시된 약학 조성물 및 치료 방법에 유용한 본 발명의 화합물은 제조 및 사용시 약학적으로 허용 가능하다.
- [0107] 본 발명의 추가의 태양에서, 본 발명은 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학 조성물 또는 본 발명의 화합물을 투여함을 포함하는, 본 명세서에 나열된 상태 중에서 선택된 상태, 및 특히 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF α, 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병에 걸린 포유동물, 특히 인간의 치료 방법을 제공한다.
- [0108] 본 발명은 또한 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 및 적합한 약학 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 태양에서, 약학 조성물은 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF α, 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 것이다.
- [0109] 추가의 태양에서, 본 발명은 나중에 본 명세서에 개시되는 전형적인 합성 프로토콜 및 경로에 의해 본 발명의 조성물을 합성하는 방법을 제공한다.
- [0110] 다른 목적 및 이점은 이어지는 상세한 설명을 고려하여 당해 분야의 숙련가에게 자명할 것이다.
- [0111] 본 발명의 화합물은 대사되어 생물학적으로 활성인 대사산물을 생성시킬 수 있음을 알 것이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0112] 도 1은 실시예 4.2에 관한 것이며 CIA 마우스 모델에서 비히클(색칠된 다이아몬드), 엔브렐(색칠된 사각형), 2 mg/kg bid로 투여된 Cpd 53(색칠된 삼각형), 5 mg/kg bid로 투여된 Cpd 53(십자표) 및 30 mg/kg bid로 투여된 Cpd 53(별표)에 대한 임상 점수의 전개를 도시한다[x-축: 프로토콜 날짜, y-축: 임상 점수].

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0113] 정의
- [0114] 하기의 용어는 하기에 함께 제공된 의미를 갖고자 하며 본 발명의 개시 및 의도된 범위를 이해하는데 유용하다.
- [0115] 화합물, 상기와 같은 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 상기와 같은 화합물 및 조성물의 사용 방법을 포함할 수 있는 본 발명을 개시할 때, 하기의 용어(존재하는 경우)는 달리 나타내지 않는 한 하기의 의미를 갖는다. 본 발명에 개시될 때 이후 하기에 정의되는 부분 중 임의의 부분은 다양한 치환체로 치환될 수 있으며, 각각의 정의가 하기에 설명되는 바와 같은 그의 범위내에 상기와 같은 치환된 부분을 포함하고자 함은 또한 물론이다. 달리 서술되지 않는 한, '치환된'이란 용어는 하기에 설명되는 바와 같이 정의되어야 한다. '기' 및 '라디칼'이란 용어는 본 발명에서 사용시 호환 가능한 것으로 간주될 수 있음도 또한 물론이다.
- [0116] '하나의'란 관사는 본 발명에서 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나보다 많은(즉 적어도 하나)을 지칭하는데

사용될 수 있다. 예로서 '하나의 유사체'는 하나의 유사체 또는 하나보다 많은 유사체를 의미한다.

- [0117] '알킬'은 명시된 탄소수를 갖는 직쇄 또는 분지된 지방족 탄화수소를 의미한다. 특정한 알킬기는 탄소수 1 내지 6 또는 1 내지 4를 갖는다. 분지된 한 이상 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알킬쇄에 부착됨을 의미한다. 특정한 알킬기는 메틸(-CH<sub>3</sub>), 에틸(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), n-프로필(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 이소프로필(-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), n-부틸(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3급-부틸(-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2급-부틸(-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), n-펜틸(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), n-헥실(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 및 1,2-디메틸부틸(-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)이다. 특정한 알킬기는 탄소수 1 내지 4를 갖는다.
- [0118] '알케닐'은 명시된 탄소 원자의 수를 갖는 1가 올레핀형(불포화) 탄화수소를 지칭한다. 특정한 알케닐은 직쇄 또는 분지될 수 있는 탄소수 2 내지 8, 및 보다 특히 탄소수 2 내지 6을 가지며 하나 이상 및 특히 1 내지 2개의 올레핀 불포화 부위를 갖는다. 특정한 알케닐기는 에테닐(-CH=CH<sub>2</sub>), n-프로페닐(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 이소프로페닐(-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>) 등을 포함한다.
- [0119] '알킬렌'은 명시된 탄소 원자의 수를 갖는, 특히 탄소수 1 내지 6 및 보다 특히 탄소수 1 내지 4를 갖는, 직쇄 이거나 분지될 수 있는 2가 알켄 라디칼기를 지칭한다. 용어는 메틸렌(-CH<sub>2</sub>-), 에틸렌(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)- 등과 같은 기에 의해 예시된다.
- [0120] '알키닐렌'은 명시된 탄소 원자의 수 및 삼중 결합의 수를 갖는, 특히 탄소수 2 내지 6 및 보다 특히 탄소수 2 내지 4를 갖는, 직쇄이거나 분지될 수 있는 2가 알킨 라디칼기를 지칭한다. 용어는 -C≡C-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, 및 -C(CH<sub>3</sub>)H-C≡CH-와 같은 기에 의해 예시된다.
- [0121] '알콕시'는 O-알킬기를 지칭하며, 이때 알킬기는 명시된 수의 탄소 원자를 갖는다. 특히 용어는 -O-C<sub>1-6</sub> 알킬기를 지칭한다. 특정한 알콕시기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 3급-부톡시, 2급-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시, 및 1,2-디메틸부톡시이다. 특정한 알콕시기는 저급 알콕시, 즉 탄소수 1 내지 6을 갖는 알콕시다. 추가의 특정한 알콕시기는 탄소수 1 내지 4를 갖는다.
- [0122] '아미노'는 라디칼 -NH<sub>2</sub>를 지칭한다.
- [0123] '아릴'은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 1가 방향족 탄화수소를 지칭한다. 특히 아릴은 명시된 고리 원자의 수를 갖는, 모노사이클릭 또는 축합된 폴리사이클릭 방향족 고리 구조를 지칭한다. 구체적으로, 용어는 6 내지 10개의 고리 구성원을 포함하는 기를 포함한다. 특히 아릴기는 페닐 및 나프틸을 포함한다.
- [0124] '사이클로알킬'은 명시된 고리 원자의 수를 갖는, 모노사이클릭, 축합된 폴리사이클릭, 가교된 폴리사이클릭, 또는 스피로사이클릭 비-방향족 하이드로카빌 고리 구조를 지칭한다. 사이클로알킬은 탄소수 3 내지 12, 특히 3 내지 10, 및 보다 특히 탄소수 3 내지 7을 가질 수 있다. 상기와 같은 사이클로알킬기는 예로서 단일 고리 구조, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.
- [0125] '시아노'는 라디칼 -CN을 지칭한다.
- [0126] '할로' 또는 '할로겐'은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 및 요오도(I)를 지칭한다. 특정한 할로기는 플루오로 또는 클로로이다.
- [0127] '헤테로'는 화합물 또는 화합물상에 존재하는 기를 기재하는데 사용될 때 화합물 또는 기 중의 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자에 의해 치환되었음을 의미한다. 헤테로를 상술한 하이드로카빌기 중 어느 하나, 예를 들어 1 내지 4, 및 특히 1 내지 3개의 헤테로원자, 보다 전형적으로는 1 또는 2개의 헤테로원자, 예를 들어 단일 헤테로원자를 갖는 알킬, 예를 들어 헤테로알킬, 사이클로알킬, 예를 들어 헤테로사이클로알킬, 아릴, 예를 들어 헤테로아릴 등에 적용할 수 있다.
- [0128] '헤테로아릴'은 O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자 및 명시된 고리 원자의 수를 포함하는, 모노사이클릭 또는 축합된 폴리사이클릭 방향족 고리 구조를 의미한다. 특히, 방향족 고리 구조는 5 내지 9개의 고리원을 가질 수 있다. 헤테로아릴기는 예를 들어 축합된 5원 및 6원 고리 또는 2개의 축합된 6원 고리, 또는 추가의 예로서 2개의 축합된 5원 고리로부터 형성되는 5원 또는 6원 모노사이클릭 고리 또는 축합된 비사이클릭 구조일 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 4개 이하의 헤테로원자를

함유할 수 있다. 전형적으로 상기 헤테로아릴 고리는 4개 이하, 보다 전형적으로는 3개 이하, 보다 대개는 2개 이하의 헤테로원자, 예를 들어 단일 헤테로원자를 함유할 것이다. 하나의 구현예에서, 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 중 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성이거나, 또는 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 필수적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로 헤테로아릴기 중에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 고리의 임의의 아미노기 치환체를 포함하여, 5 미만일 것이다.

[0129] 5원 모노사이클릭 헤테로아릴기의 예는 비제한적으로 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴기를 포함한다.

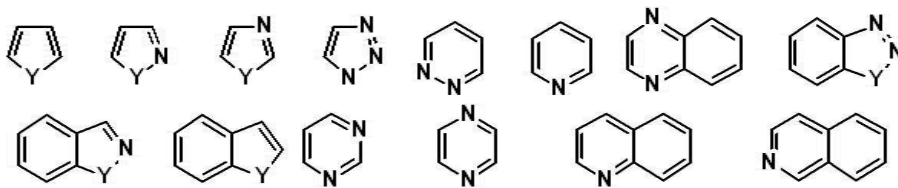
[0130] 6원 모노사이클릭 헤테로아릴기의 예는 비제한적으로 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 트리아지닐을 포함한다.

[0131] 또 다른 5원 고리에 축합된 5원 고리를 함유하는 비사이클릭 헤테로아릴기의 특정한 예는 비제한적으로 이미다조티아졸릴 및 이미다조이미다졸릴을 포함한다.

[0132] 5원 고리에 축합된 6원 고리를 함유하는 비사이클릭 헤테로아릴기의 특정한 예는 비제한적으로 벤조퓨라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이소벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이소벤조퓨라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 퓨리닐(예를 들어 아데닌, 구아닌), 인다졸릴, 피라졸로피리미디닐, 트리아졸로피리미디닐, 및 피라졸로피리디닐기를 포함한다.

[0133] 2개의 축합된 6원 고리를 함유하는 비사이클릭 헤테로아릴기의 특정한 예는 비제한적으로 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐기를 포함한다. 특정한 헤테로아릴기는 티오펜닐, 피롤릴, 벤조티오펜닐, 벤조퓨라닐, 인돌릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴 및 피라지닐로부터 유도된 것들이다.

[0134] 전형적인 헤테로아릴의 예는 하기를 포함한다:

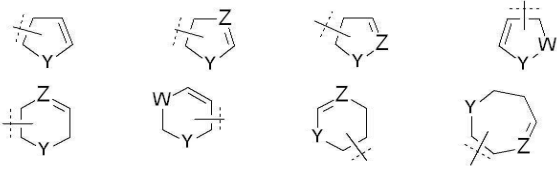


[0135]

[0136] 상기에서, 각각의 Y는 >C=O, NH, O 및 S 중에서 선택된다.

[0137] '헤테로사이클로알킬'은 O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자 및 명시된 고리 원자의 수를 포함하는, 모노사이클릭, 축합된 폴리사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교된 폴리사이클릭의 완전히 포화된 비-방향족 고리 구조를 의미한다. 헤테로사이클로알킬 고리 구조는 4 내지 12개의 고리 구성원, 특히 4 내지 10개의 고리 구성원, 및 보다 특히 4 내지 7개의 고리 구성원을 가질 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로 헤테로사이클로알킬 고리는 4개 이하의 헤테로원자, 보다 전형적으로는 3개 이하의 헤테로원자, 보다 대개는 2개 이상, 예를 들어 단일의 헤테로원자를 함유할 것이다. 헤테로사이클릭 고리의 예는 비제한적으로 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐(예를 들어 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 테트라하이드로퓨라닐(예를 들어 1-테트라하이드로퓨라닐, 2-테트라하이드로퓨라닐 및 3-테트라하이드로퓨라닐), 테트라하이드로티오펜닐(예를 들어 1-테트라하이드로티오펜닐, 2-테트라하이드로티오펜닐 및 3-테트라하이드로티오펜닐), 피페리디닐(예를 들어 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 테트라하이드로피라닐(예를 들어 4-테트라하이드로피라닐), 테트라하이드로티오피라닐(예를 들어 4-테트라하이드로티오피라닐), 모폴리닐, 티오모폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐을 포함한다.

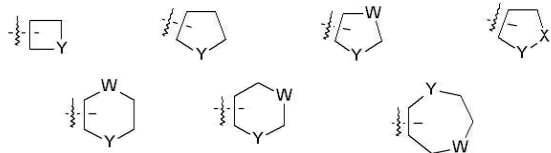
[0138] 본 명세서에 '헤테로사이클로알케닐'이란 용어는 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 '헤테로사이클로알킬'을 의미한다. 헤테로사이클로알케닐기의 특정한 예는 하기 예시적인 예로 나타낸다:



[0139]

[0140] 상기에서, 각각의 W는 CH<sub>2</sub>, NH, O 및 S 중에서 선택되고; 각각의 Y는 NH, O, C(=O), SO<sub>2</sub> 및 S 중에서 선택되고; 각각의 Z는 N 또는 CH 중에서 선택된다.

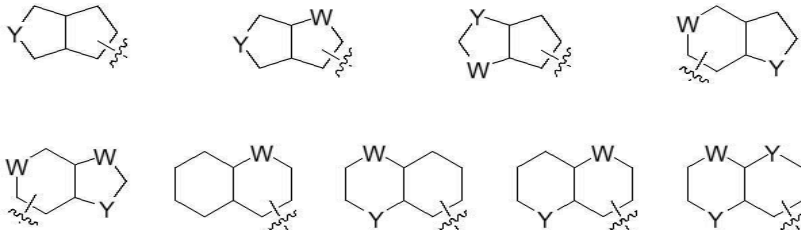
[0141] 모노사이클릭 고리의 특정한 예는 하기의 예시적인 예들로 나타낸다:



[0142]

[0143] 상기에서, 각각의 W 및 Y는 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- 및 -S- 중에서 선택된다.

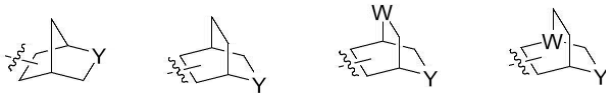
[0144] 축합된 비사이클릭 고리의 특정한 예는 하기의 예시적인 예들로 나타낸다:



[0145]

[0146] 상기에서, 각각의 W 및 Y는 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- 및 -S- 중에서 선택된다.

[0147] 가교된 비사이클릭 고리의 특정한 예는 하기의 예시적인 예들로 나타낸다:



[0148]

[0149] 상기에서, 각각의 W 및 Y는 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- 및 -S- 중에서 선택된다.

[0150] 스피로사이클릭 고리의 특정한 예는 하기의 예시적인 예들로 나타낸다:



[0151]

[0152] 상기에서, 각각의 Y는 -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- 및 -S- 중에서 선택된다.

[0153] '하이드록실'은 라디칼 -OH를 지칭한다.

[0154] '옥소'는 라디칼 =O를 지칭한다.

[0155] '치환된'은 하나 이상의 수소 원자가 동일하거나 상이한 치환체(들)로 각각 독립적으로 치환된 기를 지칭한다.

[0156] '설포' 또는 '설포산'은 -SO<sub>3</sub>H와 같은 라디칼을 지칭한다.

[0157] '티올'은 -SH 기를 지칭한다.

[0158] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, '하나 이상으로 치환된'이란 용어는 1 내지 4개의 치환체를 지칭한다. 하나의 구현예에서 상기는 1 내지 3개의 치환체를 지칭한다. 추가의 구현예에서 상기는 1 또는 2개의 치환체를 지칭한다. 더욱 추가의 구현예에서 상기는 하나의 치환체를 지칭한다.

- [0159] '티오알콕시'는 -S-알킬기를 지칭하며, 이때 알킬기는 명시된 수의 탄소 원자를 갖는다. 특히 용어는 -S-C<sub>1-6</sub> 알킬기를 지칭한다. 특정한 티오알콕시기는 티오메톡시, 티오에톡시, n-티오프로폭시, 이소티오프로폭시, n-티오부톡시, 3급-티오부톡시, 2급-티오부톡시, n-티오펜톡시, n-티오헥톡시, 및 1,2-디메틸티오부톡시이다. 보다 특정한 티오알콕시기는 저급 티오알콕시, 즉 탄소수 1 내지 6을 갖는 티오알콕시이다. 추가의 특정한 알콕시기는 탄소수 1 내지 4를 갖는다.
- [0160] 유기 합성 분야의 통상적인 숙련가는 안정한, 화학적으로 가능한 헤테로사이클릭 고리 중의 헤테로원자의 최대 수는, 상기가 방향족이든 비방향족이든 간에, 고리의 크기, 불포화도 및 헤테로원자의 원자가에 의해 결정됨을 알 것이다. 일반적으로, 헤테로사이클릭 고리는 헤테로방향족 고리가 화학적으로 가능하고 안정한 한 1 내지 4 개의 헤테로원자를 가질 수 있다.
- [0161] '약학적으로 허용 가능한'은 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국 이외 국가의 해당 당국에 의해 승인되거나 승인 가능함, 또는 동물, 및 보다 특히 인간에의 사용에 대해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에 나열됨을 의미한다.
- [0162] '약학적으로 허용 가능한 염'은 약학적으로 허용 가능하고 모 화합물의 목적하는 약물학적 활성을 갖는 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 상기와 같은 염은 무독성이며 무기 또는 유기 산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 상기와 같은 염은 (1) 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 형성된 산 부가염; 또는 유기산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 4-메틸비사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 치환되거나; 또는 유기 염기, 예를 들어 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 배위하는 경우 형성된 염을 포함한다. 염은 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 작용기를 함유하는 경우, 무독성 유기 또는 무기산의 염, 예를 들어 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말리에이트, 옥살레이트 등을 추가로 포함한다. '약학적으로 허용 가능한 양이온'이란 용어는 산성 작용기의 허용 가능한 양이온성 대이온을 지칭한다. 상기와 같은 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 양이온 등에 의해 예시된다.
- [0163] '약학적으로 허용 가능한 비히클'은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 지칭한다.
- [0164] '전구약물'은, 절단 가능한 기를 가지며 가용매분해에 의해서 또는 생리학적 조건 하에서 생체 내에서 약학적으로 활성인 본 발명의 화합물로 되는, 본 발명 화합물의 유도체를 포함한 화합물을 지칭한다. 상기와 같은 예는 비제한적으로 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모폴린 에스테르 등을 포함한다.
- [0165] '용매화물'은 용매와, 대개는 가용매분해 반응에 의해 회합되는 화합물의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 통상적인 용매는 물, EtOH, 아세트산 등을 포함한다. 본 발명의 화합물을 예를 들어 결정성 형태로 제조할 수 있으며 용매화 또는 수화시킬 수 있다. 적합한 용매화물은 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 예를 들어 수화물을 포함하며, 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물을 모두 추가로 포함한다. 몇몇 예에서, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 중에 통합된 경우 단리될 수 있을 것이다. '용매화물'은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물 모두를 포함한다. 전형적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.
- [0166] '피실험자'는 인간을 포함한다. '인간', '환자' 및 '피실험자'란 용어는 본 명세서에서 호환적으로 사용된다.
- [0167] '유효량'은 질병의 치료를 위해 환자에게 투여 시, 질병에 대해 상기와 같은 치료를 수행하기에 충분한 본 발명 화합물의 양을 의미한다. '유효량'은 화합물, 질병 및 그의 중증도, 및 치료하려는 환자의 연령, 체중 등에 따라 변할 수 있다.
- [0168] '예방하는' 또는 '예방'은 질병 또는 질환을 얻거나 상기가 발병할 위험을 감소시킴(즉 질병 유발제에 노출되거나 또는 질병 개시에 앞서 질병의 소인이 있을 수 있는 환자에게서 질병의 임상적인 증상들 중 하나 이상이 발

생하지 않게 함)을 지칭한다.

- [0169] '예방학'이란 용어는 '예방'과 관련되며, 질병의 치료 또는 치유보다는 예방을 목적으로 하는 조치 또는 기술을 지칭한다. 예방학적 조치의 비제한적인 예는 백신의 투여; 예를 들어 고정화에 기인하여 혈전증의 위험이 있는 입원 환자에 대한 저 분자량 헤파린의 투여; 및 말라리아가 풍토병이거나 또는 말라리아와 접촉할 위험성이 높은 지리학적 지역의 방문에 앞서 항-말라리아제, 예를 들어 클로로퀸의 투여를 포함할 수 있다.
- [0170] 하나의 구현예에서, 임의의 질병 또는 질환을 '치료하는' 또는 '치료'는 질병 또는 질환을 개선시킴(즉 질병을 억제하거나 질병의 임상적 증상들 중 하나 이상의 징후, 정도 또는 중증도를 감소시킴)을 지칭한다. 또 다른 구현예에서 '치료하는' 또는 '치료'는 환자가 알아차릴 수 없는 하나 이상의 물리적 매개변수의 개선을 지칭한다. 더욱 또 다른 구현예에서, '치료하는' 또는 '치료'는 질병 또는 질환을 물리적으로(예를 들어 알아차릴 수 있는 증상의 안정화), 생리적으로(예를 들어 물리적 매개변수의 안정화), 또는 이들 둘 다에 의해 완화시킴을 지칭한다. 추가의 구현예에서, '치료하는' 또는 '치료'는 질병의 진행을 늦춤에 관한 것이다.
- [0171] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '염증성 질병(들)'이란 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 소아 특발성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식, 비염), 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 염증성 장 질환(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염), 내독소-구동된 질병 상태(예를 들어 우회술 후 합병증 또는 예를 들어 만성 심부전에 기여하는 만성 내독소 상태), 및 연골 관련된 질병, 예를 들어 관절 질병을 포함하는 상태의 그룹을 지칭한다. 특히 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식), 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질병을 지칭한다. 보다 특히 용어는 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질환을 지칭한다.
- [0172] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '자가염증성 질병(들)'이란 용어는 크리오피린-관련 주기적 증후군(CAPS), 가족성 지중해열(FMF) 및 중앙 피사인자 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 베체트병, 전신-발병 소아 특발성 관절염(SJIA) 또는 스틸병을 포함하는 질병의 그룹을 지칭한다.
- [0173] 본 명세서에 사용된 바와 같이 '자가면역 질병(들)'은 COPD와 같은 상태를 포함한 폐쇄성 기도 질병, 천식(예를 들어 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 소아 천식), 특히 만성 또는 고질성 천식(예를 들어 말기 천식 및 기도 과민반응), 기관지 천식을 포함한 기관지염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 피부 홍반 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 자가면역 간 질환(예를 들어 자가면역 간염, 원발 경화성 담관염, 및 원발 담즙성 담관염), 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 건선, 안구건조증, I형 당뇨병 및 이와 관련된 합병증, 아토피성 습진(아토피성 피부염), 갑상선염(하시모토 및 자가면역 갑상선염), 접촉 피부염 및 추가의 습진성 피부염, 염증성 장 질병(예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염), 죽상동맥경화증 및 근위축성 측삭 경화증을 포함한 질병의 그룹을 지칭한다. 특히 용어는 COPD, 천식, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 및 염증성 장 질병을 지칭한다.
- [0174] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, '증식성 질병(들)'이란 용어는 암(예를 들어 자궁 평활근육종 또는 전립선 암), 골수증식성 질환(예를 들어 진성적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증 및 골수섬유증), 백혈병(예를 들어 급성 골수성 백혈병, 급성 및 만성 림프모구성 백혈병), 다발성 골수종, 건선, 재협착증, 피부경화증 또는 섬유증과 같은 상태를 지칭한다. 특히 용어는 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선을 지칭한다.
- [0175] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, '암'이란 용어는 피부 또는 신체 기관, 예를 들어 비제한적으로 유방, 전립선, 폐, 신장, 췌장, 위 또는 장 중 세포의 악성 또는 양성 증식을 지칭한다. 암은 인접 조직내로 침윤하여 먼 기관, 예를 들어 뼈, 간, 폐 또는 뇌로 확산(전이)하는 경향이 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 암이란 용어는 전이성 종양 세포 유형(예를 들어 비제한적으로 흑색종, 림프종, 백혈병, 섬유육종, 횡문근육종, 및 비만세포종) 및 조직 암종의 유형(예를 들어 비제한적으로 결장직장암, 전립선암, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암, 유방암, 췌장암, 방광암, 신장암, 위암, 교모세포종, 원발성 간암, 난소암, 전립선암 및 자궁 평활근육종)을 모두 포함한다. 특히, '암'이란 용어는 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성백혈병, 부신피질 암종, 항문암, 맹장암, 성상세포종, 비정형 유기형/간상 종양, 기저세포 암종, 담즙관암, 방광암, 골암(골육종 및 악성 섬유성 조직구종), 뇌간 신경교종, 뇌 종양, 뇌 및 척수 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 결장암, 결장직장암, 두개암종, 피부 T-세포 림프종, 배아성 종양, 자궁내막암, 뇌실막모세포종, 상의세포종, 식도암, 유잉 육종 계열 종양, 눈암, 망막모세포종, 담낭암, 위장(위)암, 위장관 유암종, 위장간질종양(GIST), 위장기질세포 종양, 생식세포 종양, 신경교종, 털세포 백혈병, 두경부암, 간세포(간)암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 심세포 종양(내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암, 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수생성 백혈병, 털세포 백혈병, 간암, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 버킷 림프종, 피

부 T-세포림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프종, 발덴스트롬 고글로블린혈증, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 중피종, 구강암, 만성 골수생성 백혈병, 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 비인두암, 신경모세포종, 비-소세포 폐암, 구부암, 구강인두암, 골육종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 난소암, 난소상피암, 난소생식세포 종양, 난소 저 악성 잠재성 종양, 췌장암, 유두종, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종 및 천막상 원시신경외배엽성 종양, 뇌하수체 종양, 혈장세포 신생물/다발성 골수종, 흉막폐모세포종, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신장 세포(신장)암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종, 유잉 육종 계열 종양, 카포시 육종, 세자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평세포 암종, 위(위장)암, 천막상 원시신경세포외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선 종 및 흉선 암종, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 자궁육종, 질암, 음문암, 발덴스트롬 고글로블린혈증, 및 빌름 종양을 지칭한다.

[0176] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '백혈병'이란 용어는 혈액 및 혈액 형성 기관의 신생물 질병을 지칭한다. 상기와 같은 질병은 골수 및 면역계 기능장애를 야기할 수 있으며, 이는 숙주를 감염 및 출혈에 매우 민감하게 한다. 특히 백혈병이란 용어는 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 및 만성 림프모구성 백혈병(CLL)을 지칭한다.

[0177] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, '섬유증성 질병'이란 용어는 세포외 기질의 과도한 생성, 침착 및 수축으로 인한 과도한 흉터를 특징으로 하는 질병을 지칭하며, 세포 및/또는 피브로넥틴 및/또는 콜라겐의 비정상적인 축적 및/또는 증가된 섬유아세포 점증과 관련있고, 비제한적으로 개별적인 기관 또는 조직, 예를 들어 심장, 신장, 간, 관절, 폐, 늑막 조직, 복막 조직, 피부, 각막, 망막, 근골격 및 소화관의 섬유증을 포함한다. 특히, 섬유증성 질병이란 용어는 특발성 폐 섬유증(IPF); 낭포성 섬유증, 의원성 약물-유발된 섬유증을 포함한 상이한 병인의 다른 미만성 실질 폐 질병, 직업 및/또는 환경 유발된 섬유증, 육아종성 질병(사르코이드증, 과민성 폐렴), 콜라겐 혈관 질병, 폐포 단백질증, 랑게르한스 세포 육아종증, 림프관평활근종증, 유전성 질병(헤르만스키-푸드락 증후군, 결절성 경화증, 신경섬유종증, 대사 축적병, 가족성 간질성 폐 질병); 방사선 유발된 섬유증; 만성 폐쇄성 폐 질병; 피부경화증; 블레오마이신 유발된 폐 섬유증; 만성 천식; 규폐증; 석면 유발된 폐 섬유증; 급성 호흡장애 증후군(ARDS); 신장 섬유증; 요세관간질 섬유증; 사구체 신염; 당뇨병성 신장병증, 국소 분절성 사구체 경화증; IgA 신장병증; 고혈압; 알포트 증후군; 장 섬유증; 간 섬유증; 간경화; 알콜 유발된 간 섬유증; 독성/약물 유발된 간 섬유증; 혈색소증; 비알콜성 지방간염(NASH); 담관 손상; 원발성 담즙성 간경화; 감염 유발된 간 섬유증; 바이러스 유발된 간 섬유증; 자가면역 간염; 각막 흉터; 비후 흉터; 뒤피트랑병, 켈로이드, 피부 섬유증; 피부 경화증; 전신 경화증, 척수 손상/섬유증; 골수섬유증; 뒤시엔느 근이영양증(DMD) 관련된 근골격 섬유증, 혈관 재협착; 죽상동맥경화증; 동맥경화증; 베게너 육아종증; 페이로니병, 또는 만성 림프구성을 포함한다. 보다 특히, '섬유증성 질병'이란 용어는 특발성 폐 섬유증(IPF), 뒤피트랑병, 비알콜성 지방간염(NASH), 전신 경화증, 신장 섬유증, 및 피부 섬유증을 지칭한다.

[0178] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '이식 거부'란 용어는 예를 들어 췌장섬, 줄기세포, 골수, 피부, 근육, 각막 조직, 신경 조직, 심장, 폐, 복합 심장-폐, 신장, 간, 장, 췌장, 기관 또는 식도의 세포, 조직 또는 고형 기관 동종- 또는 이종이식편의 급성 또는 만성 거부, 또는 이식편 대 숙주병을 지칭한다.

[0179] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병'이란 용어는 골관절염, 건선성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 통풍성 관절염, 패혈성 또는 감염성 관절염, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 이영양증, 동통 영양장애, 티체 증후군 또는 늑골 연골염, 섬유근육통, 골연골염, 신경성 또는 신경병성 관절염, 관절증, 골관절염 변형 풍토병과 같은 관절염의 풍토성 형태, 므셀레니병 및 한디고두병; 섬유근육통, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증 및 강직성 척추염으로부터 발생하는 퇴행과 같은 상태를 포함한다.

[0180] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '선천성 연골 기형(들)'이란 용어는 유전성 연골용해, 연골형성장애 및 의사연골형성장애, 특히 비제한적으로 소이증, 무이증, 골간단 연골형성장애, 및 관련 질환과 같은 상태를 포함한다.

[0181] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '골 턴오버의 장애를 수반하는 질병'이란 용어는 골다공증(폐경후 골다공증, 남성 골다공증, 글루코코르티코스테로이드 유도된 골다공증 및 소아 골다공증), 신생물 골수 질환을 통해 유발된 골다공증, 골감소증, 호르몬 결핍(비타민 D 결핍, 남성 및 여성 성선기능저하증), 호르몬 과잉(고프로락틴혈증, 과잉 글루코코르티코이드, 갑상선기능항진증, 부갑상선기능항진증), 파제트병, 골관절염, 신장 골 질병, 골형성부전증, 저인산증과 같은 상태를 포함한다.

[0182] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 'IL-6의 과다분비와 관련된 질병(들)'이란 용어는 캐슬만병, 다발성 골수종, 건선, 카포시육종 및/또는 사구체간질증식 사구체신염과 같은 상태를 포함한다.

- [0183] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 'TNF $\alpha$ , 인터페론, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병(들)'이란 용어는 전신 및 피부 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 삼중염색체 21, 궤양성 대장염, 및/또는 크론병과 같은 상태를 포함한다.
- [0184] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, '호흡기 질병'이란 용어는 호흡에 관련된 장기, 예를 들어 코, 목, 인후, 후두, 유스타키오관, 기관, 기관지, 폐, 관련된 근육(예를 들어, 횡경막 및 늑간), 및 신경을 침범하는 질병(들)을 지칭한다. 특히, 호흡기 질병의 예는 천식, 성인 호흡 곤란 증후군 및 알러지성(외인성) 천식, 비-알러지성(내인성) 천식, 급성 중증 천식, 만성 천식, 임상 천식, 야간 천식, 알레르겐-유발된 천식, 아스피린-민감성 천식, 운동-유발된 천식, 동탄산 과호흡 증후군, 아동 발병 천식, 성인-발병 천식, 기침-이형 천식, 직업성 천식, 스테로이드-유발된 천식, 계절성 천식, 계절성 알러지성 비염, 만성 알러지성 비염, 만성 기관지염 또는 폐기종을 포함한 만성 폐쇄성 폐 질병, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증 및/또는 기도 염증, 낭성 섬유증, 및 저산소증을 포함한다.
- [0185] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '내분비 및/또는 대사성 질병(들)'이란 용어는 신체의 몇몇 호르몬의 과잉-또는 저-생산을 수반하는 상태의 그룹을 지칭하는 반면, 대사성 질환은 몇몇 영양소 및 비타민을 처리하는 신체의 능력에 영향을 미친다. 내분비 질환은 특히 갑상선기능저하증, 선천성 부신과형성, 부갑상선의 질병, 당뇨병, 부신의 질병(쿠싱 증후군 및 애디슨병), 및 난소 기능장애(다낭성 난소 증후군)를 포함한다. 대사성 질환의 일부 예는 낭성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지질혈증, 통풍 및 구루병을 포함한다. 대사성 질환의 특정한 예는 비만 및/또는 II형 당뇨병이다.
- [0186] 본 발명에 사용되는 바와 같이 '심혈관 질병'이란 용어는 심장 또는 혈관 또는 이 둘 모두에 영향을 미치는 질병을 지칭한다. 특히, 심혈관 질병은 부정맥(심방 또는 심실 또는 이 둘 모두); 죽상동맥경화증 및 그의 후유증; 협심증; 심박장애; 심근허혈; 심근경색; 심장 또는 혈관 동맥류; 혈관염, 뇌졸중; 사지, 기관 또는 조직의 말초 폐쇄성 동맥병증; 뇌, 심장, 신장 또는 다른 기관 또는 조직의 허혈에 따른 재관류 손상; 내독소, 수술 또는 외상 쇼크; 고혈압, 심장판막증, 심부전, 이상 혈압; 쇼크; 혈관수축(편두통과 관련된 것 포함); 단일 기관 또는 조직으로 제한된 혈관 이상, 염증, 부전을 포함한다. 보다 특히, 심혈관 질병은 죽상동맥경화증을 지칭한다.
- [0187] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '피부과적 질병(들)'이란 용어는 피부 질환을 지칭한다. 특히, 피부과적 질환은 피부의 증식성 또는 염증성 질환, 예를 들어 아토피성 피부염, 수포성 질환, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 백반증, 소양증, 두드러기, 주사, 피부경화증, 상처 치유, 반흔, 비후성 반흔, 켈로이드증, 카와사키병, 주사, 쇼그렌-라르손 증후군, 또는 두드러기를 포함한다.
- [0188] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '이상 혈관형성 관련 질병'이란 용어는 혈관형성을 매개하는 과정의 조절이상에 의해 유발된 질병을 지칭한다. 특히, 이상 혈관형성 관련 질병은 죽상동맥경화증, 고혈압, 종양 성장, 염증, 류마티스성 관절염, 습성 황반변성, 맥락막 혈관신생, 망막 혈관신생, 및 당뇨병 망막병증을 지칭한다.
- [0189] '본 발명의 화합물(들)' 및 동등한 표현은 본 명세서에 개시된 바와 같은 화학식(들)의 화합물을 포함함을 의미하며, 상기 표현은 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 예를 들어 수화물, 및 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물(문맥상 그렇게 허용되는 경우)을 포함한다. 유사하게, 중간체에 대한 언급은, 중간체 자체의 청구 여부에 관계 없이, 중간체의 염, 용매화물(문맥상 그렇게 허용되는 경우)을 포함함을 의미한다.
- [0190] 본 명세서에서 범위를 언급하는 경우, 예를 들어 비제한적으로 C<sub>1-8</sub> 알킬의 경우, 범위의 인용은 상기 범위의 각 구성원들을 나타내는 것으로 간주해야 한다.
- [0191] 본 발명 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 모두의 활성을 갖지만, 산 민감성 형태로 종종, 포유동물 유기체에 대한 용해도, 조직 적합성 또는 지연된 방출의 이점을 제공한다(Bundgaard 1985). 전구약물은 당해 분야의 숙련자에게 널리 공지된 산 유도체, 예를 들어 모 산과 적합한 알콜과의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 모 산 화합물과 치환되거나 비치환된 아민과의 반응에 의해 제조된 아마이드, 또는 산 무수물 또는 혼합된 무수물을 포함한다. 본 발명의 화합물 상에 매달린 산성 그룹으로부터 유도된 간단한 지방족 또는 방향족 에스테르, 아마이드 및 무수물이 특히 유용한 전구약물이다. 일부의 경우에 이중 에스테르 유형의 전구약물, 예를 들어(아실옥시)알킬 에스테르 또는((알콕시카보닐)옥시)알킬에스테르를 제조하는 것이 바람직할 수 있다. 특정한 상기와 같은 전구약물은 본 발명 화합물의 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>6-10</sub> 임의로 치환된 아릴, 및(C<sub>6-10</sub> 아릴)-(C<sub>1-4</sub> 알킬) 에스테르이다.

- [0192] 본 개시는 (i) 주어진 원자번호의 모든 원자가 자연에서 우세한 질량수(또는 질량수의 혼합물)를 갖는 형태(본 명세서에서 '천연 동위원소 형태'로서 지칭된다)든, 또는 (ii) 하나 이상의 원자가, 동일한 원자번호를 갖지만 자연에서 우세한 원자의 질량수와 상이한 질량수를 갖는 원자에 의해 교체된 형태(본 명세서에서 '비천연 변형 동위원소 형태'로서 지칭된다)간에, 본 명세서에 제공된 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 형태를 포함한다. 원자는 자연적으로는 질량수의 혼합물로서 존재할 수 있는 것으로 이해된다. '비천연 변형 동위원소 형태'란 용어는 또한 자연 중에 덜 통상적으로 발견되는 질량수를 갖는 주어진 원자번호의 원자(본 명세서에서 '통상적이지 않은 동위원소'로서 지칭된다)의 비율이 천연인 경우에 비해, 상기 원자 번호의 원자의 수에 의해, 예를 들어 >20%, >50%, >75%, >90%, >95% 또는 > 99%의 수준까지 증가된 구현예를 포함한다(후자의 구현예는 '동위원소 풍부 변형 형태'로서 지칭된다). '비천연 변형 동위원소 형태'란 용어는 또한 통상적이지 않은 동위원소의 비율이 천연인 경우에 비해 감소된 구현예를 포함한다. 동위원소 형태는 방사성 형태(즉 방사성동위원소를 포함한다) 및 비-방사성 형태를 포함할 수 있다. 방사성 형태는 전형적으로 동위원소 풍부한 변형 형태일 것이다.
- [0193] 따라서 화합물의 비천연 변형 동위원소 형태는 하나 이상의 원자 중에 하나 이상의 인공적인 또는 통상적이지 않은 동위원소, 예를 들어 중수소( $^2\text{H}$  또는 D), 탄소-11( $^{11}\text{C}$ ), 탄소-13( $^{13}\text{C}$ ), 탄소-14( $^{14}\text{C}$ ), 질소-13( $^{13}\text{N}$ ), 질소-15( $^{15}\text{N}$ ), 산소-15( $^{15}\text{O}$ ), 산소-17( $^{17}\text{O}$ ), 산소-18( $^{18}\text{O}$ ), 인-32( $^{32}\text{P}$ ), 황-35( $^{35}\text{S}$ ), 염소-36( $^{36}\text{Cl}$ ), 염소-37( $^{37}\text{Cl}$ ), 불소-18( $^{18}\text{F}$ ) 요오드-123( $^{123}\text{I}$ ), 요오드-125( $^{125}\text{I}$ )를 함유하거나 또는 하나 이상의 원자 중에, 자연에서 우세한 비율에 비해 증가된 비율의 상기 동위원소를 함유할 수 있다.
- [0194] 방사성동위원소를 포함하는 비천연 변형 동위원소 형태는, 예를 들어 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 사용될 수 있다. 방사성 동위원소인 삼중수소, 즉  $^3\text{H}$  및 탄소-14, 즉  $^{14}\text{C}$ 가 그들의 통합 용이성 및 편리한 검출 수단에 비추어 상기 목적에 특히 유용하다. 중수소, 즉  $^2\text{H}$  또는 D를 포함하는 비천연 변형 동위원소 형태는 보다 큰 대사 안정성으로부터 생성되는 몇몇 치료학적 장점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구를 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 더욱이, 양전자 방출 동위원소, 예를 들어  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 이 통합된 비천연 변형 동위원소 형태를 제조할 수 있으며, 이는 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 것이다.
- [0195] 동일한 분자식을 갖지만 원자들의 결합 성질 또는 순서 또는 상기 원자들의 공간 배열이 상이한 화합물을 '이성질체'라 칭함을 또한 알아야 한다. 원자들의 공간 배열이 상이한 이성질체를 '입체이성질체'라 칭한다.
- [0196] 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 '부분입체이성질체'라 칭하며 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 이성질체를 '거울상 이성질체'라 칭한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4 개의 상이한 그룹에 결합되는 경우, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있으며, 이는 칸과 프레로그(Cahn and Prelog)의 R- 및 S-서열화 법칙에 의해서 또는 분자가 편광면을 회전하는 방식에 의해 개시되고 우회전성 또는 좌회전성(즉 각각(+) 또는(-)-이성질체)으로 표시된다. 키랄 화합물은 개별적인 거울상 이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 같은 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물을 '라세미 혼합물'이라 칭한다.
- [0197] '토오토머'는 특정한 화합물 구조의 상호전환 가능한 형태이고 수소 원자 및 전자의 치환이 다양한 화합물을 지칭한다. 따라서, 2 개의 구조는  $\pi$  전자 및 원자(대개는 H)의 이동을 통해 평형으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 에놀과 케톤은 산 또는 염기에 의한 처리에 의해 신속하게 상호전환되기 때문에 토오토머이다. 토오토머화의 또 다른 예는 산 또는 염기에 의한 처리에 의해 마찬가지로 형성되는 페닐니트로메탄의 산- 및 질소-형태이다.
- [0198] 토오토머 형태는 관심 화합물의 최적의 화학 반응성 및 생물 활성의 획득에 적합할 수 있다.
- [0199] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며; 따라서 상기와 같은 화합물은 개별적인(R)- 또는(S)-입체이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다.
- [0200] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구의 범위에서 특정 화합물의 기술 또는 명칭은 개별적인 거울상 이성질체 및 이들의 라세미 또는 다른 혼합물 모두를 포함함을 의미한다. 입체이성질체의 입체화학의 결정 및 분리 위한 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다.

[0201] 본 발명의 화합물이 대사되어 생물학적으로 활성인 대사산물을 제공할 수 있음을 알 것이다.

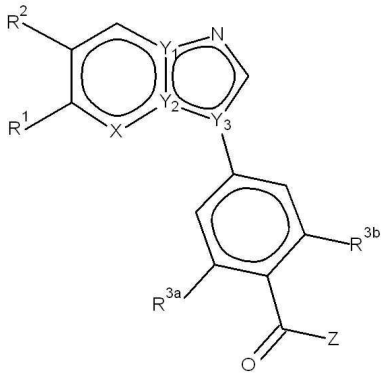
[0202] 본 발명

[0203] 본 발명은 신규 화합물의 식별, 및 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 예방 및/또는 치료에서의 그의 용도를 기본으로 한다. 특히, 본 발명의 화합물은 SIK 억제제, 및 보다 특히 SIK1, SIK2 및/또는 SIK3 억제제일 수 있다.

[0204] 본 발명은 또한 이들 화합물의 생성 방법, 이들 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물의 투여에 의한 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.

[0205] 따라서, 본 발명의 첫 번째 태양에서, 하기 화학식 I을 갖는 본 발명의 화합물을 제공한다:

[0206] 화학식 I



[0207]

[0208] 상기 식에서,

[0209] X는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

[0210] Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> 및 Y<sub>3</sub> 중 하나는 N이고 다른 둘은 C이고;

[0211] Z는

[0212] - NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

[0213] - NR<sup>5c</sup>-, 여기에서 N 원자 및 R<sup>3b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 하나의 이중 결합을 포함하고 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 축합된 5-6원 헤테로사이클로알케닐을 형성하거나, 또는

[0214] - 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 임의로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬

[0215] 이고;

[0216] R<sup>1</sup>은 H, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시, 페닐, -CN, -C(=O)OH, 또는 -C(=O)-C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이고;

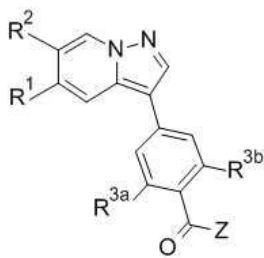
[0217] R<sup>2</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 기로 임의로 치환되며;

- [0218]  $R^{3a}$  및  $R^{3b}$ 는
- [0219] - 할로,
- [0220] -  $C_{1-4}$  알킬,
- [0221] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시,
- [0222] -  $-NR^{8a,8b}$ , 및
- [0223] - -OH
- [0224] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0225]  $R^4$ 는 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;
- [0226]  $R^{5a}$ 는 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;
- [0227]  $R^{5b}$ 는 하기 중에서 선택되고:
- [0228] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,
- [0229] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{10}$ 로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0230] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되며;
- [0231] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환되며;
- [0232]  $R^{5c}$ 는  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 및 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택되고;
- [0233] 각각의  $R^6$ 은
- [0234] - 옥소,
- [0235] - 할로,
- [0236] - -CN,
- [0237] - -OH,
- [0238] -  $-NR^{11a,11b}$ ,
- [0239] - 페닐,
- [0240] -  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0241] -  $C_{2-4}$  알킬닐,
- [0242] -  $-C(=O)-C_{1-4}$  알콕시,
- [0243] - 하나 이상의 할로 또는 페닐로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시,
- [0244] - 하나 이상의 할로, -OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 및
- [0245] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬

- [0246] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0247] 각각의  $R^7$ 은
- [0248] - 할로,
- [0249] - -CN,
- [0250] - 하나 이상의 독립적으로 선택된
- [0251] ○ 할로,
- [0252] ○ -CN,
- [0253] ○ -OH,
- [0254] ○ 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시,
- [0255] ○  $-NR^{11c}R^{11d}$ ,
- [0256] ○  $-C(=O)R^{12}$ , 또는
- [0257] ○ N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬
- [0258] 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,
- [0259] -  $C_{1-4}$  알콕시,
- [0260] -  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0261] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 상기 헤테로사이클로알킬은  $-C(=O)C_{1-4}$  알콕시 또는 -CN으로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환되고,
- [0262] -  $-NR^{13a}R^{13b}$ , 및
- [0263] -  $-C(=O)NR^{13c}R^{13d}$
- [0264] 중에서 선택되고;
- [0265] 각각의  $R^{8a}$  및  $R^{8b}$ 는 H 및 하나의 -OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0266] 각각의  $R^9$ 는 하기 중에서 독립적으로 선택되고:
- [0267] - 할로,
- [0268] - -CN,
- [0269] -  $-NR^{11e}R^{11f}$ ,
- [0270] - -OH,
- [0271] -  $C_{1-4}$  알콕시,
- [0272] -  $-S(=O)_2-C_{1-4}$  알킬,
- [0273] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 및
- [0274] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭

헤테로아릴, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되며;

- [0275] 각각의 R<sup>10</sup>은
- [0276] - 할로,
- [0277] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬,
- [0278] - -OH,
- [0279] - C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및
- [0280] - -NR<sup>11g</sup>R<sup>11h</sup>
- [0281] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0282] 각각의 R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup>, R<sup>11d</sup>, R<sup>11e</sup>, R<sup>11f</sup>, R<sup>11g</sup>, 및 R<sup>11h</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0283] 각각의 R<sup>12</sup>는
- [0284] - -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>, 여기에서 각각의 R<sup>14a</sup> 및 R<sup>14b</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고,
- [0285] - -OH,
- [0286] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 할로, -NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬,
- [0287] - -O-(N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), 또는
- [0288] - -O-(C<sub>3-7</sub> 모노사이클릭 사이클로알킬)
- [0289] 이고;
- [0290] 각각의 R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>, 및 R<sup>13d</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0291] 각각의 R<sup>15a</sup> 및 R<sup>15b</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0292] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 X가 CR<sup>4</sup>이고 R<sup>4</sup>가 H인 화학식 I에 따른다.
- [0293] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 X가 CR<sup>4</sup>이고 R<sup>4</sup>가 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>4</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>4</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다.
- [0294] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에 따른다:
- [0295] [화학식 IIa]



[0296]

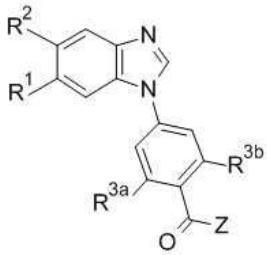
[0297] [화학식 IIb]



IIb

[0298]

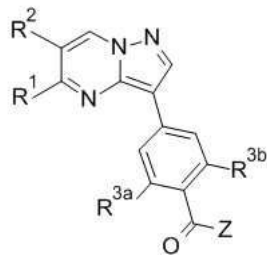
[0299] [화학식 IIc]



IIc

[0300]

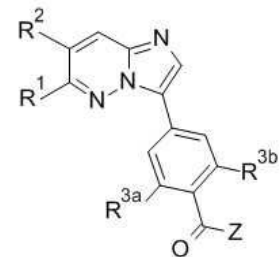
[0301] [화학식 IId]



II d

[0302]

[0303] [화학식 IIe]



II e

[0304]

[0305] [화학식 II f]



II f

[0306]

[0307] 상기에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> 및 Z는 상술한 바와 같다.

[0308] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>1</sup>이 H인 화학식 I-II f 중 어느 하나에 따른다.

[0309] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>1</sup>이 할로인 화학식 I-II f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 F, Cl 또는 Br이다.

[0310] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>1</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I-II f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>3</sub>이다.

[0311] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>1</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 I-II f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>이다.

[0312] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>1</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알콕시, 페닐, -CN, -C(=O)OH, 또는 -C(=O)-C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알콕시, 페닐, -CN, -C(=O)OH, 또는 -C(=O)-C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 페닐, -CN, -C(=O)OH, 또는 -C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 벤질옥시, -O-CH(CN)CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-C(=O)OH, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-C(=O)OH, -O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[0313] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>1</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 I-II f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>이다.

[0314] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 III a, III b, III c, III d, III e, 또는 III f에 따른다:

[0315] [화학식 IIIa]



IIIa

[0316]

[0317] [화학식 IIIb]



IIIb

[0318]

[0319] [화학식 IIIc]



IIIc

[0320]

[0321] [화학식 IIId]



IIIId

[0322]

[0323] [화학식 IIIe]



IIIe

[0324]

[0325] [화학식 IIIf]



IIIf

[0326]

[0327] 상기에서, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> 및 Z는 상술한 바와 같다.

[0328] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5c</sup>-이고, 여기에서 N 원자 및 R<sup>3b</sup>가 이들이 부착된 원자와 함께 하나의 이중 결합을 포함하고 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 축합된 5-6원 헤테로사이클로알케닐을 형성하고, R<sup>5c</sup>가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 I-IIIf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, Z는 -NR<sup>5c</sup>-이고, 여기에서 N 원자 및 R<sup>3b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 축합된 3,4-디하이드로-2H-1,3-옥사진, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘, 3-피롤린, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 또는 3,4-디하이드로-2H-1,3-티아진을 형성한다. 보다 특정한 구현예에서, Z는 -NR<sup>5c</sup>-이고, 여기에서 N 원자 및 R<sup>3b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 축합된 3,4-디하이드로-2H-1,3-옥사진, 3-피롤린, 또는 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘을 형성한다.

[0329] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 IVa, IVb, IVc, 또는 IVd에 따른다:

[0330] [화학식 IVa]



IVa

[0331]

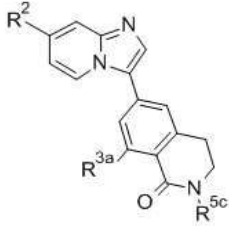
[0332] [화학식 IVb]



IVb

[0333]

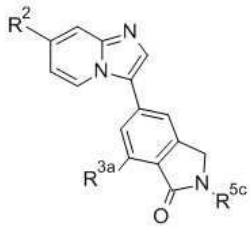
[0334] [화학식 IVc]



IVc

[0335]

[0336] [화학식 IVd]



IVd

[0337]

[0338] 상기에서, R², R³ᵃ 및 R⁵ᶜ는 상술한 바와 같다.

[0339] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R⁵ᶜ가 C₃-7 사이클로알킬인 화학식 I-IVd 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R⁵ᶜ는 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이다. 보다 특정한 구현예에서, R⁵ᶜ는 사이클로프로필이다.

[0340] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R⁵ᶜ가 C₁-6 알킬인 화학식 I-IVd 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R⁵ᶜ는 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 또는 -C(CH₃)₃이다. 보다 특정한 구현예에서, R⁵ᶜ는 -CH₂CH₃이다.

[0341] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R⁵ᶜ가 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 치환된 C₁-6 알킬인 화학식 I-IVd 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R⁵ᶜ는 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 또는 -C(CH₃)₃이며, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R⁵ᶜ는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로로 치환된 C₁-6 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R⁵ᶜ는 하나 이상의 독립적으로 선택된 F 또는 Cl로 치환된 C₁-6 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R⁵ᶜ는 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 또는 -C(CH₃)₃이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로로 치환된다.

또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5c}$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F 또는 Cl로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5c}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ , 또는  $-C(CH_3)_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 F 또는 Cl로 치환된다. 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5c}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ , 또는  $-C(CH_3)_3$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F 또는 Cl로 치환된다. 또 다른 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5c}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ , 또는  $-C(CH_3)_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 F로 치환된다. 더욱 또 다른 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5c}$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{5c}$ 는 1, 2 또는 3개의 F로 치환된  $-CH_2CH_3$ 이다.

[0342] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화학식 I-IVd 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^2$ 는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^2$ 는 피라졸릴이다.

[0343] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  기로 치환된 화학식 I-IVd 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^2$ 는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  기로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^2$ 는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  기로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^2$ 는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나의  $R^7$  기로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^7$  기로 치환된 피라졸릴이다.

[0344] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  기로 치환되고  $R^7$ 이 할로 또는  $-CN$ 인 화학식 I-IVd 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은 F, Cl, Br 또는  $-CN$ 이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은 F 또는  $-CN$ 이다.

[0345] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  기로 치환되고  $R^7$ 이  $C_{1-4}$  알콕시인 화학식 I-IVd 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은  $-O-CH_3$  또는  $-O-CH_2CH_3$ 이다.

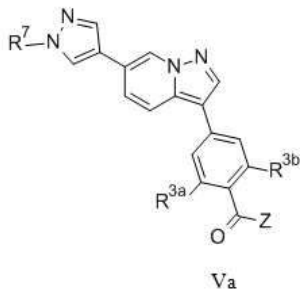
[0346] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  기로 치환되고,  $R^7$ 이  $-NR^{13a}R^{13b}$  이고 각각의  $R^{13a}$  및  $R^{13b}$ 가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 I-IVd 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^{13a}$  및  $R^{13b}$ 는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{13a}$  및  $R^{13b}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $C_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{13a}$  및  $R^{13b}$ 는 둘 다  $C_{1-4}$  알킬이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서, 각각의  $R^{13a}$  및  $R^{13b}$ 는 독립적으로 선택된 H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다. 보다 특정한 구현예

에서, R<sup>13a</sup> 및 R<sup>13b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -NH<sub>2</sub> 또는 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[0347] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>2</sup>가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 기로 치환되고, R<sup>7</sup>이 -C(=O)NR<sup>13c</sup>R<sup>13d</sup>이고, 각각의 R<sup>13c</sup> 및 R<sup>13d</sup>가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 I-IVd 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>13c</sup> 및 R<sup>13d</sup>는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>13c</sup> 및 R<sup>13d</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>13c</sup> 및 R<sup>13d</sup>는 둘 다 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>13c</sup> 및 R<sup>13d</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, 각각의 R<sup>13c</sup> 및 R<sup>13d</sup>는 독립적으로 선택된 H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>13c</sup> 및 R<sup>13d</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

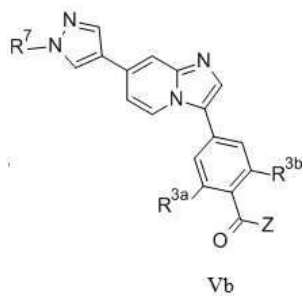
[0348] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 Va, Vb, Vc, Vd, Ve 또는 Vf에 따른다:

[0349] [화학식 Va]



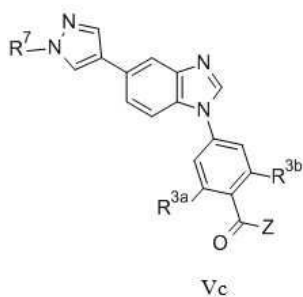
[0350]

[0351] [화학식 Vb]



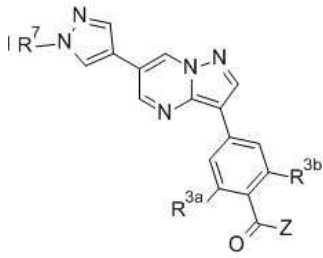
[0352]

[0353] [화학식 Vc]



[0354]

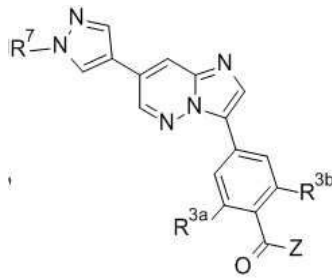
[0355] [화학식 Vd]



Vd

[0356]

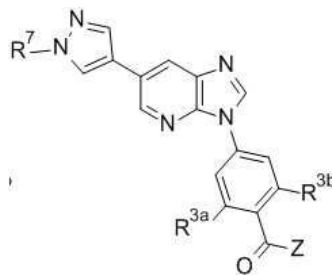
[0357] [화학식 Ve]



Ve

[0358]

[0359] [화학식 Vf]



Vf

[0360]

[0361] 상기에서, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>7</sup> 및 Z는 상술한 바와 같다.

[0362] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup>이 C<sub>1-6</sub> 알킬인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub>이다.

[0363] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub>이다.

[0364] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup>이 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -CN, -OH, 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시, -NR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬인

화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ , 또는  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로,  $-CN$ ,  $-OH$ , 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NR^{11c}R^{11d}$ ,  $-C(=O)R^{12}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로,  $-CN$ ,  $-OH$ , 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NR^{11c}R^{11d}$ ,  $-C(=O)R^{12}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, Cl,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-CHF_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-O-CH_2CHF_2$ ,  $-NR^{11c}R^{11d}$ ,  $-C(=O)R^{12}$ , 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ , 또는  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로,  $-CN$ ,  $-OH$ , 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NR^{11c}R^{11d}$ ,  $-C(=O)R^{12}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F, Cl,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-CHF_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-O-CH_2CHF_2$ ,  $-NR^{11c}R^{11d}$ , 또는  $-C(=O)R^{12}$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은 하나의 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ , 또는  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F, Cl,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-CHF_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-O-CH_2CHF_2$ ,  $-NR^{11c}R^{11d}$ , 또는  $-C(=O)R^{12}$ 로 치환된다. 또 다른 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은  $-CH_3$  또는  $-CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나의 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ , 또는  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ , 또는  $-C(=O)R^{12}$ 로 치환된다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은  $-CH_3$  또는  $-CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나의 테트라하이드로푸라닐 또는 모르폴리닐로 치환된다.

[0365] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^7$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로,  $-CN$ ,  $-OH$ , 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NR^{11c}R^{11d}$ ,  $-C(=O)R^{12}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된  $C_{1-4}$  알킬인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로,  $-CN$ ,  $-OH$ , 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NR^{11c}R^{11d}$ ,  $-C(=O)R^{12}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^7$ 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로,  $-CN$ ,  $-OH$ , 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시,

$-\text{NR}^{11c}\text{R}^{11d}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $\text{R}^7$ 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, Cl,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{O}-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{O}-\text{CF}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{NR}^{11c}\text{R}^{11d}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ , 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $\text{R}^7$ 은  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ , 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알콕시,  $-\text{NR}^{11c}\text{R}^{11d}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $\text{R}^7$ 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F, Cl,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{O}-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{O}-\text{CF}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{NR}^{11c}\text{R}^{11d}$ , 또는  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $\text{R}^7$ 은 하나의 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $\text{R}^7$ 은  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F, Cl,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{O}-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{O}-\text{CF}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{NR}^{11c}\text{R}^{11d}$ , 또는  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 로 치환된다. 또 다른 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $\text{R}^7$ 은  $-\text{CH}_3$  또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, 이들은 각각 하나의 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서,  $\text{R}^7$ 은  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 로 치환된다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서,  $\text{R}^7$ 은  $-\text{CH}_3$  또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, 이들은 각각 하나의 테트라하이드로푸라닐 또는 모르폴리닐로 치환된다.

[0366] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $\text{R}^7$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-\text{NR}^{11c}\text{R}^{11d}$ 로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고  $\text{R}^{11c}$  및  $\text{R}^{11d}$ 가 둘 다 H인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 또 다른 구현예에서,  $\text{R}^{11c}$  및  $\text{R}^{11d}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 구현예에서,  $\text{R}^{11c}$  및  $\text{R}^{11d}$ 는 둘 다  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 특정한 구현예에서,  $\text{R}^{11c}$  및  $\text{R}^{11d}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $\text{R}^{11c}$  및  $\text{R}^{11d}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다.

[0367] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $\text{R}^7$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-\text{NR}^{11c}\text{R}^{11d}$ 로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알킬이고  $\text{R}^{11c}$  및  $\text{R}^{11d}$ 가 둘 다 H인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 또 다른 구현예에서,  $\text{R}^{11c}$  및  $\text{R}^{11d}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 구현예에서,  $\text{R}^{11c}$  및  $\text{R}^{11d}$ 는 둘 다  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 특정한 구현예에서,  $\text{R}^{11c}$  및  $\text{R}^{11d}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $\text{R}^{11c}$  및  $\text{R}^{11d}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다.

[0368] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $\text{R}^7$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고,  $\text{R}^{12}$ 가  $-\text{NR}^{14a}\text{R}^{14b}$ 이고, 각각의  $\text{R}^{14a}$  및  $\text{R}^{14b}$ 가 앞서 정의된 바와 같은 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한

구현예에서,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$ 는 둘 다 H이다. 또 다른 구현예에서,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $C_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 구현예에서,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$ 는 둘 다  $C_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다.

[0369] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^7$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-C(=O)R^{12}$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고,  $R^{12}$ 가  $-NR^{14a}R^{14b}$ 이고, 각각의  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$ 가 앞서 정의된 바와 같은 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$ 는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $C_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$ 는 둘 다  $C_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다.

[0370] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^7$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-C(=O)R^{12}$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이고,  $R^{12}$ 가  $-OH$ 인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다.

[0371] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^7$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-C(=O)R^{12}$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고,  $R^{12}$ 가  $-OH$ 인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다.

[0372] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^7$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-C(=O)R^{12}$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이고,  $R^{12}$ 가  $C_{1-4}$  알콕시인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^{12}$ 는  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ , 또는  $-O-C(CH_3)_3$ 이다.

[0373] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^7$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-C(=O)R^{12}$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고,  $R^{12}$ 가  $C_{1-4}$  알콕시인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^{12}$ 는  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ , 또는  $-O-C(CH_3)_3$ 이다.

[0374] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은  $R^7$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-C(=O)R^{12}$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이고,  $R^{12}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 할로,  $-NR^{15a}R^{15b}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^{12}$ 는  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 할로,  $-NR^{15a}R^{15b}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{12}$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 할로,  $-NR^{15a}R^{15b}$ , 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{12}$ 는 하나 이상의 독립적으로 선택된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, F, Cl,  $-NR^{15a}R^{15b}$ , 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{12}$ 는  $-O-CH_3$ , 또는  $-O-CH_2CH_3$ 이고,

이들은 각각 1, 2 또는 3개의 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 할로, -NR<sup>15a, 15b</sup>, 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 1, 2 또는 3개의 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸, F, -NR<sup>15a, 15b</sup>, 또는 테트라하이드로푸라닐로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 가장 다른 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 F로 치환된다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 하나의 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, -NR<sup>15a, 15b</sup>, 또는 테트라하이드로푸라닐로 치환된다.

[0375] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup>이 하나 이상의 독립적으로 선택된 -C(=O)R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sup>12</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 -NR<sup>15a, 15b</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이고, 각각의 R<sup>15a</sup> 및 R<sup>15b</sup>가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>15a</sup> 및 R<sup>15b</sup>는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>15a</sup> 및 R<sup>15b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 구현예에서, R<sup>15a</sup> 및 R<sup>15b</sup>는 둘 다 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>15a</sup> 및 R<sup>15b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>15a</sup> 및 R<sup>15b</sup>는 둘 다 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>15a</sup> 및 R<sup>15b</sup>는 둘 다 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[0376] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup>이 하나 이상의 독립적으로 선택된 -C(=O)R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고, R<sup>12</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬 또는 할로로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬 또는 할로로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬 또는 할로로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 하나 이상의 독립적으로 선택된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, F 또는 Cl로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬 또는 할로로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 1, 2 또는 3개의 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸 또는 F로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 F로 치환된다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 하나의 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로펜틸로 치환된다.

[0377] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup>이 하나 이상의 독립적으로 선택된 -C(=O)R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sup>12</sup>가 -O-(N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬)인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -O-아제티디닐, -O-옥세타닐, -O-피롤리디닐, -O-테트라하이드로푸라닐, -O-피페리디닐, -O-테트라하이드로피라닐, -O-테트라하이드로티오피라닐, -O-모르폴리닐, -O-티오모르폴리닐, -O-디옥사닐, 또는 -O-피페라지닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -O-테트라하이드로푸라닐이다.

[0378] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup>이 하나 이상의 독립적으로 선택된 -C(=O)R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sup>12</sup>가 -O-(C<sub>3-7</sub> 모노사이클릭 사이클로알킬)인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는

-O-사이클로프로필, -O-사이클로부틸, 또는 -O-사이클로펜틸이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -O-사이클로프로필이다.

[0379] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup>이 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 사이클로프로필이다.

[0380] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup>이 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 또는 피페라지닐이다.

[0381] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup>이 -C(=O)C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 -CN으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 I-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐이고, 이들은 각각 -C(=O)C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 -CN으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-CN, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CN으로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-CN, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CN으로 치환된, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이고, 이들은 각각 -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-CN, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CN으로 치환된다. 또 다른 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐이고, 이들은 각각 -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN으로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고, 이들은 각각 -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN으로 치환된다.

[0382] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3b</sup>가 할로 또는 -OH인 화학식 I-IIIif 및 Va-Vf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 F, Cl, 또는 -OH이다.

[0383] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3b</sup>가 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I-IIIif 및 Va-f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다.

[0384] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3b</sup>가 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 I-IIIif 및 Va-f 중 어느 하나에 따른다. 특

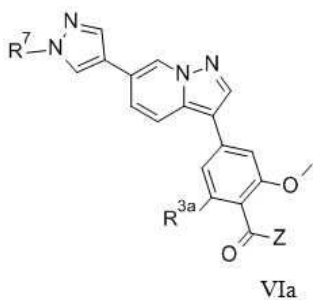
정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>이다.

[0385] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 I-IIIf 및 Va-f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 1, 2 또는 3개의 F 또는 Cl로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 하나의 -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, -OH, 또는 -O-CH<sub>3</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 F로 치환된다. 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 하나의 -OH 또는 -O-CH<sub>3</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CHF<sub>2</sub>이다.

[0386] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3b</sup>가 -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>이고, 각각의 R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 I-IIIf 및 Va-f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 하나의 -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 둘 다 하나의 -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나의 -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH이다.

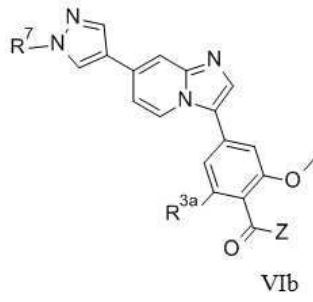
[0387] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 VIa, VIb, VIc, VI d, VIe 또는 VI f에 따른다:

[0388] [화학식 VIa]



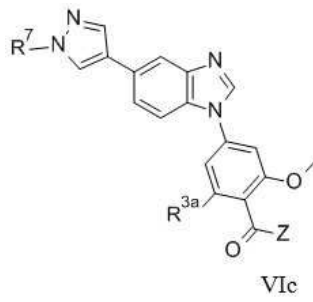
[0389]

[0390] [화학식 VIb]



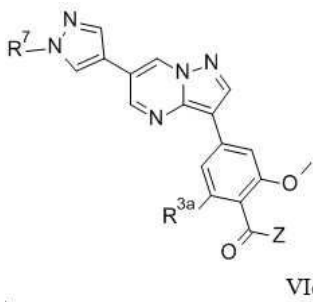
[0391] .

[0392] [화학식 VIc]



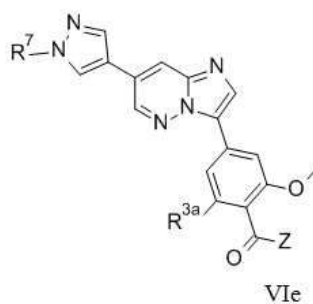
[0393] .

[0394] [화학식 VIId]



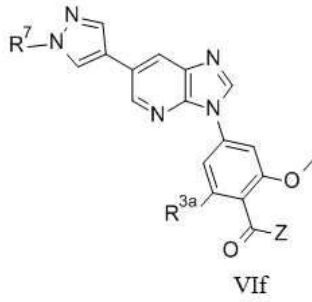
[0395] .

[0396] [화학식 VIe]



[0397] .

[0398] [화학식 VI f]



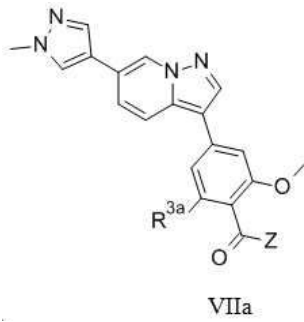
[0399]

[0400] 상기에서, R<sup>3a</sup>, R<sup>7</sup> 및 Z는 상술한 바와 같다.

[0401] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>7</sup> 이 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 VIa-f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub>이다.

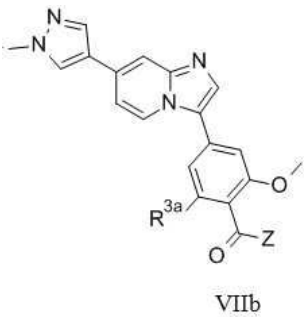
[0402] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 VIIa, VIIb, VIIc, VIId, VIIe 또는 VIIf에 따른다:

[0403] [화학식 VIIa]



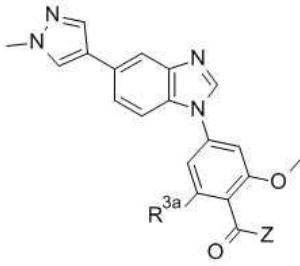
[0404]

[0405] [화학식 VIIb]



[0406]

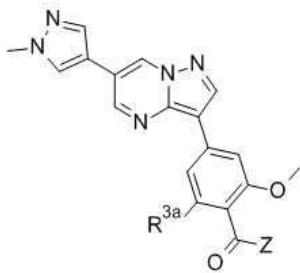
[0407] [화학식 VIIc]



VIIc

[0408] .

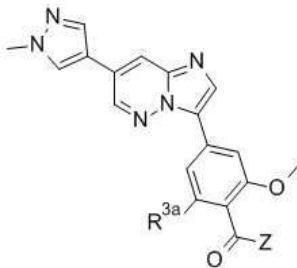
[0409] [화학식 VIId]



VIIId

[0410] .

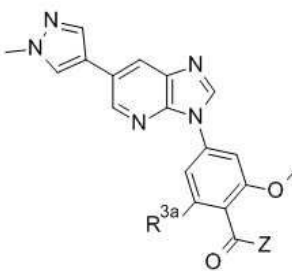
[0411] [화학식 VIIe]



VIIe

[0412] .

[0413] [화학식 VIIf]



VIIIf

[0414] .

[0415] 상기에서, R<sup>3a</sup> 및 Z는 상술한 바와 같다.

[0416] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3a</sup>가 할로 또는 -OH인 화학식 I-VIIIf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 F, Cl 또는 -OH이다.

[0417] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3a</sup>가 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I-VIIIf 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -CH<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 가장 특

정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다.

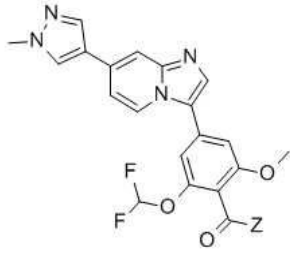
[0418] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3a</sup>가 C<sub>1-4</sub> 알콕시인인 화학식 I-VII f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>이다.

[0419] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3a</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 I-VII f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 1, 2 또는 3개의 F 또는 Cl로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 하나의 -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, -OH 또는 -O-CH<sub>3</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 F로 치환된다. 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 하나의 -OH 또는 -O-CH<sub>3</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CHF<sub>2</sub>이다.

[0420] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3a</sup>가 -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>이고, 각각의 R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 I-VII f 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 하나의 -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 둘 다 하나의 -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나의 -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH이다.

[0421] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 VIIIa, VIIIb, VIIIc, 또는 VIII d에 따른다:

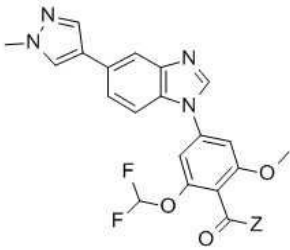
[0422] [화학식 VIIIa]



VIIIa

[0423]

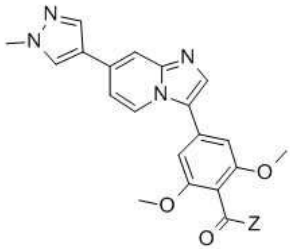
[0424] [화학식 VIIIb]



VIIIb

[0425]

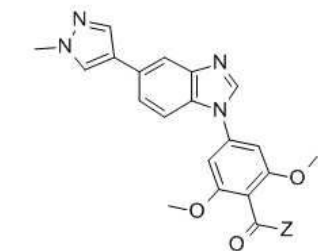
[0426] [화학식 VIIIc]



VIIIc

[0427]

[0428] [화학식 VIIIId]



VIIIId

[0429]

[0430] 상기에서, Z는 상술한 바와 같다.

[0431] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가  $-NR^{5a}R^{5b}$  이고,  $R^{5a}$  및  $R^{5b}$ 가 상술한 바와 같은 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서,  $R^{5a}$ 는 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{5a}$ 는  $C_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5a}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{5a}$ 는

-CH<sub>3</sub>이다.

[0432] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 C<sub>1-6</sub> 알킬인 화학식 I-III f 및 Va-VIII d 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[0433] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬인 화학식 I-III f 및 Va-VIII d 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 하나의 R<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이다. 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된다. 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나의 R<sup>9</sup>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나의 R<sup>9</sup>로 치환된다.

[0434] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sup>9</sup>가 할로, -CN, -OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 또는 -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I-III f 및 Va-VIII d 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -S(=O)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 F, -CN, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, 또는 -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>이다.

[0435] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sup>9</sup>가 -NR<sup>11e</sup>R<sup>11f</sup>이고, 각각의 R<sup>11e</sup> 및 R<sup>11f</sup>가 상술한 바와 같은 화학식 I-III f 및 Va-VIII d 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>11e</sup> 및 R<sup>11f</sup>는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>11e</sup> 및 R<sup>11f</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>11e</sup> 및 R<sup>11f</sup>는 둘 다 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>11e</sup> 및 R<sup>11f</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>11e</sup> 및 R<sup>11f</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>11e</sup> 및 R<sup>11f</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다.

[0436] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로

로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sup>9</sup>가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 디옥사닐이다.

[0437] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sup>9</sup>가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜일, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 또는 피리디닐이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피리디닐이다.

[0438] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sup>9</sup>가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜일, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 이미다졸릴 또는 피라졸릴이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜일, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜일, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 더욱 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다. 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 이미다졸릴 또는 피라졸릴이고, 이들은 각각 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜일, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 더욱 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로

아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 이미다졸릴 또는 피라졸릴이고, 이들은 각각 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다.

[0439] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 사이클로프로필이다.

[0440] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 하나의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고, 이들은 각각 하나의 R<sup>10</sup>으로 치환된다.

[0441] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬이고, R<sup>10</sup>이 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 F, -OH 또는 -O-CH<sub>3</sub>이다.

[0442] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬이고, R<sup>10</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 -CH<sub>3</sub>이다.

[0443] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬이고, R<sup>10</sup>이 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 하나 이상의 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 -CH<sub>3</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 하나의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 하나 이상의 독립적으로 선택된 F 또는 -OH로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된다. 더욱 추가의 보다 특정한 구현

예에서, R<sup>10</sup>은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>10</sup>은 -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>-OH이다.

[0444] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬이고, R<sup>10</sup>이 -NR<sup>11g</sup>R<sup>11h</sup>이고, 각각의 R<sup>11g</sup> 및 R<sup>11h</sup>가 상술한 바와 같은 화학식 I-IIIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>11g</sup> 및 R<sup>11h</sup>는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>11g</sup> 및 R<sup>11h</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>11g</sup> 및 R<sup>11h</sup>는 둘 다 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>11g</sup> 및 R<sup>11h</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>11g</sup> 및 R<sup>11h</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>11g</sup> 및 R<sup>11h</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다.

[0445] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 I-IIIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜일, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 테트라하이드로티오피라닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 옥세타닐, 티에타닐 또는 테트라하이드로티오펜일이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 옥세타닐이다.

[0446] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 옥소로 치환된 화학식 I-IIIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜일, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 테트라하이드로티오피라닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 옥소로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나의 옥소로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 티에타닐 또는 테트라하이드로티오펜일이고, 이들은 각각 하나 이상의 옥소로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜일, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 테트라하이드로티오피라닐이고, 이들은 각각 하나의 옥소로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 티에타닐 또는 테트라하이드로티오펜일이고, 이들은 각각 2개의 옥소로 치환된다.

[0447] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화학식 I-IIIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴 또는 피리미디닐이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이속사졸릴이다.

[0448] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된 화학식 I-IIIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환

된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 더욱 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다. 추가의 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 더욱 추가의 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다.

[0449] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 H이고, R<sup>5b</sup>가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, 또는 사이클로프로필인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다.

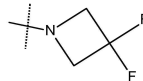
[0450] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 1,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이다. 보다 특정한 구현예에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이다.

[0451] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 1,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된다.

- [0452] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 옥소, 할로, -CN, -OH, 페닐, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, C<sub>2-4</sub> 알킬닐, 또는 -C(=O)-C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 I-IIIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 옥소, F, Cl, -CN, -OH, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, -C≡CH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -C(=O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 옥소, F, -CN, -OH, 페닐, 사이클로프로필, -C≡CH, 또는 -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>이다.
- [0453] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>이고, 각각의 R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 I-IIIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>은 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>은 둘 다 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>은 -CH<sub>3</sub>이다.
- [0454] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 I-IIIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>이다.
- [0455] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 하나 이상의 할로 또는 페닐로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 I-IIIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 할로 또는 페닐로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 할로 또는 페닐로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 하나 이상의 F, Cl 또는 페닐로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 F, Cl 또는 페닐로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 F, Cl 또는 페닐로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 할로 또는 페닐로 치환된 -O-CH<sub>3</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 F로 치환된 -O-CH<sub>3</sub>이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 하나의 페닐로 치환된 -O-CH<sub>3</sub>이다.
- [0456] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I-IIIIf 및 Va-VIIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[0457] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 하나 이상의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIII d 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 하나 이상의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 하나 이상의 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 -CH<sub>3</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 F 또는 -OH로 치환된 -CH<sub>3</sub>이다.

[0458] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIII d 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐 또는 피페라지닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 테트라하이드로피라닐 또는 티오모르폴리닐이다.



[0459] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 인 화학식 I-IIIf 및 Va-VIII d 중 어느 하나에 따른다.

[0460] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I에 따르며, 여기에서 상기 화합물은 하기 중에서 선택된다:

- [0461] N-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0462] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0463] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(6-모르폴리노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0464] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0465] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2-하이드록시에틸)-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0466] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-메틸-벤즈아미드,
- [0467] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0468] 4-[5-(1,3-디메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0469] N-에틸-4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0470] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2-플루오로에틸)-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0471] N-(2,2-디플루오로에틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0472] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0473] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

- [0474] *N*-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-테트라하이드로피란-4-일피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0475] 4-[5-[1-(시아노메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0476] *N*-에틸-4-[5-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0477] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0478] 4-[5-[1-(2-아미노-2-옥소-에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0479] *N*-사이클로프로필-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0480] 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0481] *N*-(2,2-디플루오로에틸)-4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0482] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-프로필-벤즈아미드,
- [0483] *N*-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0484] *N*-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]벤즈아미드,
- [0485] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0486] *N*-사이클로부틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0487] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸-벤즈아미드,
- [0488] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-이소부틸-2,6-디메톡시-*N*-메틸-벤즈아미드,
- [0489] 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0490] *N*-사이클로프로필-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-메틸-벤즈아미드,
- [0491] *N*-(시아노메틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-메틸-벤즈아미드,
- [0492] 2,6-디메톡시-4-[5-(6-모르폴리노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0493] 4-[5-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0494] 2,6-디메톡시-4-[5-(6-피롤리딘-1-일-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0495] 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메톡시-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0496] 4-[5-(6-시아노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0497] 4-[5-[6-(디메틸아미노)-3-피리딜]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0498] 4-[5-(6-아미노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0499] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0500] 4-[5-[1-(시아노메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0501] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0502] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0503] *N*-3급-부틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0504] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(3,3,3-트리플루오로프로필)벤즈아미드,
- [0505] *N*-사이클로펜틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0506] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(1-메틸-4-피페리딜)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

- [0507] 2,6-디메톡시-4-[5-(1H-피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0508] 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0509] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-[(2R)-2-메틸사이클로프로필]벤즈아미드,
- [0510] N-(시아노메틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0511] 4-(5-이속사졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0512] 2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0513] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0514] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0515] 4-[5-[1-(시아노메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0516] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0517] 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0518] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0519] N-(2-시아노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0520] 2,6-디메톡시-N-(3-메톡시프로필)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0521] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈아미드,
- [0522] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2-피리딜메틸)벤즈아미드,
- [0523] N-(3-하이드록시프로필)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0524] N-(1,1-디옥소티에탄-3-일)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0525] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2-메틸셀포닐에틸)벤즈아미드,
- [0526] N-(1,1-디옥소티올란-3-일)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0527] N-[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0528] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)벤즈아미드,
- [0529] N-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0530] 2,6-디메톡시-N-(5-메틸피라진-2-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0531] 2,6-디메톡시-N-[(1-메틸이미다졸-2-일)메틸]-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0532] N-이속사졸-3-일-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0533] 2,6-디메톡시-N-(2-메틸피라졸-3-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0534] N-(시아노메틸)-2,6-디메톡시-N-메틸-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0535] N-(시아노메틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0536] N-3급-부틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0537] N-사이클로부틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0538] N-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0539] N-(2-플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

- [0540] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0541] 2,6-디메톡시-N(1-메틸피라졸-3-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0542] 2,6-디메톡시-N(1-메틸이미다졸-4-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0543] 2,6-디메톡시-N(1-메틸피라졸-4-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0544] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0545] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0546] N-사이클로프로필-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0547] N(1-시아노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0548] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0549] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0550] N(2,2-디플루오로사이클로펜틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0551] N(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0552] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(옥세탄-3-일)벤즈아미드,
- [0553] 2,6-디메톡시-4-(5-피리다진-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0554] 4-[5-[1-(아제티딘-3-일)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0555] 4-[5-(1-이소프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0556] 4-[5-(1-사이클로프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0557] 4-[5-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0558] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(1-메틸아제티딘-3-일)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0559] 2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0560] 4-[5-[1-[1-(시아노에틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0561] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0562] N-사이클로프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0563] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0564] 2,6-디메톡시-4-(5-피리미딘-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0565] 2,6-디메톡시-4-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0566] 2,6-디메톡시-4-[5-(2-메톡시-4-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0567] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0568] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이속사졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0569] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이속사졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0570] 4-[5-(1-이소부틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0571] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(테트라하이드로퓨란-2-일메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

- [0572] *N*-사이클로프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]벤즈아미드,
- [0573] *N*-이소부틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0574] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-2급-부틸-벤즈아미드,
- [0575] *N*-이소프로필-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0576] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0577] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0578] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]벤즈아미드,
- [0579] *N*-사이클로프로필-2-이소프로폭시-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0580] 2,6-디메톡시-4-[5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-피리딜]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0581] 2,6-디메톡시-4-[5-(6-메틸피리다진-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0582] *N*-(시아노메틸)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0583] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0584] *N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0585] *N*-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0586] 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0587] 벤즈아미드,
- [0588] 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0589] 벤즈아미드,
- [0590] 2,6-디메톡시-4-(5-피라진-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0591] *N*-이소부틸-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0592] *N*-(1,1-디옥소티에탄-3-일)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0593] 2,6-디메톡시-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0594] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-*N*-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0595] *N*-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0596] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸이미다졸-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0597] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0598] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0599] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0600] 4-[5-(2,3-디메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0601] *N*-[(1R,2R)-2-아미노사이클로헥실]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0602] *N*-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0603] *N*-[(1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0604] (3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메탄올,

- [0605] N-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0606] N-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0607] 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-(7-피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0608] 4-[7-(6-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0609] 3-부틸 4-[4-[3-[3-(디플루오로메톡시)-4-(에틸카바모일)-5-메톡시-페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트,
- [0610] 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[7-[1-(1-메틸-4-피페리딜)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0611] 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[7-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0612] 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0613] 2-(디플루오로메톡시)-4-[7-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-에틸-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0614] 2,6-디메톡시-4-[5-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0615] 4-[5-(1H-이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0616] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸피라졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0617] 2,6-디메톡시-4-[5-(4-메틸이미다졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0618] N-[(1R,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0619] N-[(1R,2R)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0620] N-[(1R,2S)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0621] N-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로부틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0622] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸트리아졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0623] 2,6-디메톡시-N-(2-메톡시사이클로헥실)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0624] 아제티딘-1-일-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메타논,
- [0625] N-(2-아미노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0626] N-[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0627] 4-[5-(3,5-디메틸피라졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0628] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0629] 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0630] 4-[5-(4,5-디메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0631] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0632] N-[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로부틸]-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0633] N-이소프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,

- [0634] *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0635] (3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]페닐]메타논,
- [0636] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0637] 2-에틸-7-플루오로-5-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]이소인돌린-1-온,
- [0638] 2-에틸-7-메톡시-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]이소인돌린-1-온,
- [0639] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0640] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0641] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)메타논,
- [0642] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-페닐아제티딘-1-일)메타논,
- [0643] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2,4-디메틸아제티딘-1-일)메타논,
- [0644] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-메틸아제티딘-1-일)메타논,
- [0645] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메타논,
- [0646] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논,
- [0647] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)메타논,
- [0648] (3-벤질옥시아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메타논,
- [0649] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-페닐아제티딘-1-일)메타논,
- [0650] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-모르폴리노아제티딘-1-일)메타논,
- [0651] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2,2,4-트리메틸아제티딘-1-일)메타논,
- [0652] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-메톡시아제티딘-1-일)메타논,
- [0653] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-테트라하이드로피란-4-일아제티딘-1-일)메타논,
- [0654] 1-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤조일]아제티딘-3-카보니트릴,
- [0655] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메타논,
- [0656] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메타논,
- [0657] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2,2-디옥소-2 $\lambda^6$ -티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메타논,
- [0658] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-페닐피롤리딘-1-일)메타논,
- [0659] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(4-플루오로-1-피페리딜)메타논,
- [0660] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(4-(트리플루오로메톡시)-1-피페리딜)메타논,
- [0661] *N*-3급-부틸-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0662] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]-*N*-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]벤즈아미드,
- [0663] 2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]이소인돌린-1-온,
- [0664] 2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)-5-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]이소인돌린-1-온,

- [0665] 2-플루오로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0666] 2-메톡시-6-(메틸아미노)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0667] 2-(2-하이드록시에틸아미노)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0668] 2-메톡시-6-메틸-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0669] 2-클로로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0670] [2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐)-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)메타논,
- [0671] 1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]아제티딘-3-카보니트릴,
- [0672] 1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]피롤리딘-3-카보니트릴,
- [0673] (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]메타논,
- [0674] (4,4-디플루오로-1-피페리딘)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]메타논,
- [0675] [2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메타논,
- [0676] 8-메톡시-6-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온,
- [0677] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0678] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0679] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-하이드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)메타논,
- [0680] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-에틸-3-하이드록시-아제티딘-1-일)메타논,
- [0681] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메타논,
- [0682] (3-사이클로프로필-3-하이드록시-아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메타논,
- [0683] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-에틸-3-하이드록시-아제티딘-1-일)메타논,
- [0684] 2,6-디메톡시-4-[7-(1H-피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0685] 2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0686] 2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0687] 8-메톡시-6-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온,
- [0688] 메틸 1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]아제티딘-3-카복실레이트,

- [0689] 2,6-디메톡시-4-[7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0690] 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세트산,
- [0691] 3급-부틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0692] 에틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0693] 이소프로필 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0694] 2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0695] 2-하이드록시-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0696] 사이클로프로필 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0697] 2-플루오로에틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0698] 메틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0699] 테트라하이드로퓨란-3-일 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0700] 사이클로부틸메틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0701] 2,6-디메톡시-4-[7-(6-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0702] 4-[7-(6-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0703] 2,6-디메톡시-4-[7-(2-메톡시피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0704] 2,6-디메톡시-4-(7-피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0705] 3급-부틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로파노에이트,
- [0706] 메틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로파노에이트,
- [0707] 2,6-디메톡시-4-[7-(5-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0708] 4-[7-(2-아미노피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0709] 2,6-디메톡시-4-(7-피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0710] 4-[7-(5-에톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0711] 2,6-디메톡시-4-[7-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오

오로에틸)벤즈아미드,

- [0712] 2,6-디메톡시-4-[7-(2-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0713] 2,6-디메톡시-4-[7-(6-모르폴리노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0714] 2,6-디메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0715] 4-[7-(4-이소프로필피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0716] 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로판산,
- [0717] 4-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]부탄산,
- [0718] 메틸  
4-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]부타노에이트,
- [0719] 에틸  
4-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]부타노에이트,
- [0720] 4-[7-(4-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0721] 3-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피리딘-4-카복스아미드,
- [0722] 3-급-부틸 3-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세트산-1-카복실레이트,
- [0723] 7-메톡시-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-1-온,
- [0724] 2-사이클로프로필-8-메톡시-6-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온,
- [0725] 에틸  
2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로판노에이트,
- [0726] 4-[7-[1-[1-(2-시아노에틸)아세트산-3-일]피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0727] 4-[7-[1-[1-(시아노메틸)아세트산-3-일]피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0728] 4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-비스(트리듀테리오메톡시)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0729] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0730] 4-[7-(2-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0731] 2,6-디메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0732] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0733] 2,6-디플루오로-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

- [0734] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0735] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0736] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0737] 8-메톡시-6-[7-(6-메틸피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온,
- [0738] N-사이클로프로필-2-플루오로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0739] N-사이클로프로필-2-(이소프로필아미노)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0740] N-사이클로프로필-2-메톡시-6-(2-메톡시에톡시)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0741] N-사이클로프로필-2-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0742] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메톡시피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0743] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0744] 4-[7-(6-시아노피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0745] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[7-[6-(디메틸아미노)피리다진-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0746] 에틸 2-[4-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0747] N-사이클로프로필-4-[7-(6-사이클로프로필피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0748] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-모르폴리노피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0749] 7-[5-(5-플루오로-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-5-메톡시-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온,
- [0750] 5-메톡시-7-[5-(5-메톡시-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온,
- [0751] 7-[5-(3-플루오로-2-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-5-메톡시-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온,
- [0752] 7-[5-(2-이소프로필티아졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-5-메톡시-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온,
- [0753] 에틸 3-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-2-메틸-프로파노에이트,
- [0754] 에틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]메틸-3-메틸-부타노에이트,
- [0755] 에틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-2-메틸-프로파노에이트,

- [0756] 에틸  
2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-3-메틸-부타노에이트,
- [0757] 테트라하이드로퓨란-2-일메틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0758] 에틸 2-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시아세테이트,
- [0759] 2-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시아세트산,
- [0760] 4-[6-벤질옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0761] 4-[6-(1-시아노에톡시)-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0762] 에틸 2-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시프로파노에이트,
- [0763] 2-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시프로판산,
- [0764] 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-2-메틸-프로판산,
- [0765] 2-(디에틸아미노)에틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-2-메틸-프로파노에이트,
- [0766] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1H-피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드, 및
- [0767] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드.
- [0768] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I에 따르며, 여기에서 상기 화합물은 하기 중에서 선택된다:
- [0769] N-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0770] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0771] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(6-모르폴리노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0772] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0773] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2-하이드록시에틸)-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0774] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-메틸-벤즈아미드,
- [0775] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0776] 4-[5-(1,3-디메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0777] N-에틸-4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0778] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2-플루오로에틸)-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0779] N-(2,2-디플루오로에틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0780] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0781] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0782] N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-테트라하이드로피란-4-일피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,

- [0783] 4-[5-[1-(시아노메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0784] *N*-에틸-4-[5-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0785] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0786] 4-[5-[1-(2-아미노-2-옥소-에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0787] *N*-사이클로프로필-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0788] 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0789] *N*-(2,2-디플루오로에틸)-4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0790] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-프로필-벤즈아미드,
- [0791] *N*-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0792] *N*-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]벤즈아미드,
- [0793] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0794] *N*-사이클로부틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0795] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸-벤즈아미드,
- [0796] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-이소부틸-2,6-디메톡시-*N*-메틸-벤즈아미드,
- [0797] 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0798] *N*-사이클로프로필-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-메틸-벤즈아미드,
- [0799] *N*-(시아노메틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-메틸-벤즈아미드,
- [0800] 2,6-디메톡시-4-[5-(6-모르폴리노-3-피리딘)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0801] 4-[5-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0802] 2,6-디메톡시-4-[5-(6-피롤리딘-1-일-3-피리딘)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0803] 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메톡시-3-피리딘)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0804] 4-[5-(6-시아노-3-피리딘)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0805] 4-[5-[6-(디메틸아미노)-3-피리딘]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0806] 4-[5-(6-아미노-3-피리딘)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0807] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-피리딘)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0808] 4-[5-[1-(시아노메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0809] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0810] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(4-피페리딘)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0811] *N*-3급-부틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0812] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(3,3,3-트리플루오로프로필)벤즈아미드,
- [0813] *N*-사이클로헥틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0814] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(1-메틸-4-피페리딘)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0815] 2,6-디메톡시-4-[5-(1H-피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

- [0816] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0817] 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-[(2R)-2-메틸사이클로프로필]벤즈아미드,
- [0818] *N*-(시아노메틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드,
- [0819] 4-(5-이속사졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0820] 2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0821] *N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0822] *N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0823] 4-[5-[1-(시아노메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0824] *N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0825] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0826] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0827] *N*-(2-시아노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0828] 2,6-디메톡시-*N*-(3-메톡시프로필)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0829] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈아미드,
- [0830] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2-피리딜메틸)벤즈아미드,
- [0831] *N*-(3-하이드록시프로필)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0832] *N*-(1,1-디옥소티에탄-3-일)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0833] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2-메틸실포닐에틸)벤즈아미드,
- [0834] *N*-(1,1-디옥소티올란-3-일)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0835] *N*-[[2R]-1,4-디옥산-2-일]메틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0836] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)벤즈아미드,
- [0837] *N*-[[2S]-1,4-디옥산-2-일]메틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0838] 2,6-디메톡시-*N*-(5-메틸피라진-2-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0839] 2,6-디메톡시-*N*-[(1-메틸이미다졸-2-일)메틸]-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0840] *N*-이속사졸-3-일-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0841] 2,6-디메톡시-*N*-(2-메틸피라졸-3-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0842] *N*-(시아노메틸)-2,6-디메톡시-*N*-메틸-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0843] *N*-(시아노메틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0844] *N*-3급-부틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0845] *N*-사이클로부틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0846] *N*-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0847] *N*-(2-플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0848] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드

드,

- [0849] 2,6-디메톡시-N-(1-메틸피라졸-3-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0850] 2,6-디메톡시-N-(1-메틸이미다졸-4-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0851] 2,6-디메톡시-N-(1-메틸피라졸-4-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0852] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0853] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0854] N-사이클로프로필-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0855] N-(1-시아노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0856] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0857] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0858] N-(2,2-디플루오로사이클로펜틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0859] N-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0860] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(옥세탄-3-일)벤즈아미드,
- [0861] 2,6-디메톡시-4-(5-피리다진-4-일벤즈이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0862] 4-[5-[1-(아제티딘-3-일)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0863] 4-[5-(1-이소프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0864] 4-[5-(1-사이클로프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0865] 4-[5-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0866] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(1-메틸아제티딘-3-일)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0867] 2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0868] 4-[5-[1-[1-(시아노메틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0869] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0870] N-사이클로프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0871] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0872] 2,6-디메톡시-4-(5-피리미딘-5-일벤즈이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0873] 2,6-디메톡시-4-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0874] 2,6-디메톡시-4-[5-(2-메톡시-4-피리딘)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0875] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0876] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이속사졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0877] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이속사졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0878] 4-[5-(1-이소부틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0879] 2,6-디메톡시-4-[5-[1-(테트라하이드로퓨란-2-일메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0880] N-사이클로프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]벤즈아미드,

- [0881] *N*-이소부틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0882] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-2급-부틸-벤즈아미드,
- [0883] *N*-이소프로필-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0884] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0885] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0886] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*b*]피리다진-3-일]벤즈아미드,
- [0887] *N*-사이클로프로필-2-이소프로폭시-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0888] 2,6-디메톡시-4-[5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-피리딘]벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0889] 2,6-디메톡시-4-[5-(6-메틸피리다진-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0890] *N*-(시아노메틸)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0891] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0892] *N*-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0893] *N*-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0894] 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0895] 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0896] 2,6-디메톡시-4-(5-피라진-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0897] *N*-이소부틸-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0898] *N*-(1,1-디옥소티에탄-3-일)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0899] 2,6-디메톡시-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0900] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0901] *N*-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0902] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸이미다졸-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0903] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0904] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0905] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0906] 4-[5-(2,3-디메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0907] *N*-[(1*R*,2*R*)-2-아미노사이클로헥실]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0908] *N*-[(1*R*,2*R*)-2-하이드록시사이클로헥틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0909] *N*-[(1*R*,2*S*)-2-하이드록시사이클로헥틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0910] (3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메탄논,
- [0911] *N*-[(1*R*,2*R*)-2-하이드록시사이클로헥틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0912] *N*-[(1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0913] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-(7-피리다진-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤즈아미드,

- [0914] 4-[7-(6-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0915] 3-*γ*-부틸 4-[4-[3-[3-(디플루오로메톡시)-4-(에틸카바모일)-5-메톡시-페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트,
- [0916] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-[1-(1-메틸-4-피페리딜)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0917] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[7-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0918] 2-(디플루오로메톡시)-*N*-에틸-6-메톡시-4-[5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0919] 2-(디플루오로메톡시)-4-[7-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-*N*-에틸-6-메톡시-벤즈아미드,
- [0920] 2,6-디메톡시-4-[5-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0921] 4-[5-(1H-이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0922] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸피라졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0923] 2,6-디메톡시-4-[5-(4-메틸이미다졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0924] *N*-[(1R,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0925] *N*-[(1R,2R)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0926] *N*-[(1R,2S)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0927] *N*-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로부틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0928] 2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸트리아졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0929] 2,6-디메톡시-*N*-(2-메톡시사이클로헥실)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0930] 아제티딘-1-일-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메타논,
- [0931] *N*-(2-아미노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0932] *N*-[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0933] 4-[5-(3,5-디메틸피라졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0934] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0935] 2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0936] 4-[5-(4,5-디메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0937] 2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0938] *N*-[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로부틸]-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0939] *N*-이소프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0940] *N*-[(1S,2S)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0941] (3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]메타논,

- [0942] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0943] 2-에틸-7-플루오로-5-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]이소인돌린-1-온,
- [0944] 2-에틸-7-메톡시-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]이소인돌린-1-온,
- [0945] 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0946] 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [0947] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)메타논,
- [0948] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-페닐아제티딘-1-일)메타논,
- [0949] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2,4-디메틸아제티딘-1-일)메타논,
- [0950] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-메틸아제티딘-1-일)메타논,
- [0951] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메타논,
- [0952] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논,
- [0953] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)메타논,
- [0954] (3-벤질옥시아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메타논,
- [0955] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-페닐아제티딘-1-일)메타논,
- [0956] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-모르폴리노아제티딘-1-일)메타논,
- [0957] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2,2,4-트리메틸아제티딘-1-일)메타논,
- [0958] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-메톡시아제티딘-1-일)메타논,
- [0959] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-테트라하이드로피란-4-일아제티딘-1-일)메타논,
- [0960] 1-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤조일]아제티딘-3-카보니트릴,
- [0961] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메타논,
- [0962] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메타논,
- [0963] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(2,2-디옥소-2λ<sup>6</sup>-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메타논,
- [0964] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-페닐피롤리딘-1-일)메타논,
- [0965] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(4-플루오로-1-피페리딜)메타논,
- [0966] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(4-(트리플루오로메톡시)-1-피페리딜)메타논,
- [0967] N-3급-부탈-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드,
- [0968] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]벤즈아미드,
- [0969] 2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]이소인돌린-1-온,
- [0970] 2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)-5-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]이소인돌린-1-온,
- [0971] 2-플루오로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0972] 2-메톡시-6-(메틸아미노)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

- [0973] 2-(2-하이드록시에틸아미노)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0974] 2-메톡시-6-메틸-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0975] 2-클로로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0976] [2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)메타논,
- [0977] 1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]아제티딘-3-카보니트릴,
- [0978] 1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]피롤리딘-3-카보니트릴,
- [0979] (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]메타논,
- [0980] (4,4-디플루오로-1-피페리딘)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]메타논,
- [0981] [2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메타논,
- [0982] 8-메톡시-6-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온,
- [0983] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0984] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0985] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-하이드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)메타논,
- [0986] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-에틸-3-하이드록시-아제티딘-1-일)메타논,
- [0987] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일)메타논,
- [0988] (3-사이클로프로필-3-하이드록시-아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메타논,
- [0989] [2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-(3-에틸-3-하이드록시-아제티딘-1-일)메타논,
- [0990] 2,6-디메톡시-4-[7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0991] 2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0992] 2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드,
- [0993] 8-메톡시-6-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온,
- [0994] 메틸 1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]아제티딘-3-카복실레이트,
- [0995] 2,6-디메톡시-4-[7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [0996] 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세트산,
- [0997] 3급-부틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-

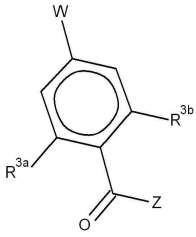
1-일]아세테이트,

- [0998] 에틸  
2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [0999] 이소프로필 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [1000] 2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1001] 2-하이드록시-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1002] 사이클로프로필 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [1003] 2-플루오로에틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [1004] 메틸  
2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [1005] 테트라하이드로퓨란-3-일 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [1006] 사이클로부틸메틸  
2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트,
- [1007] 2,6-디메톡시-4-[7-(6-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1008] 4-[7-(6-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1009] 2,6-디메톡시-4-[7-(2-메톡시피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1010] 2,6-디메톡시-4-(7-피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1011] 3급-부틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로파노에이트,
- [1012] 메틸  
2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로파노에이트,
- [1013] 2,6-디메톡시-4-[7-(5-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1014] 4-[7-(2-아미노피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1015] 2,6-디메톡시-4-(7-피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1016] 4-[7-(5-에톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1017] 2,6-디메톡시-4-[7-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1018] 2,6-디메톡시-4-[7-(2-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1019] 2,6-디메톡시-4-[7-(6-모르폴리노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

- [1020] 2,6-디메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1021] 4-[7-(4-이소프로필피리미딘-5-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1022] 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로판산,
- [1023] 4-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]부탄산,
- [1024] 메틸  
4-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]부타노에이트,
- [1025] 에틸  
4-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]부타노에이트,
- [1026] 4-[7-(4-시아노-3-피리딜)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1027] 3-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피리딘-4-카복스아미드,
- [1028] 3급-부틸 3-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아제티딘-1-카복실레이트,
- [1029] 7-메톡시-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-1-온,
- [1030] 2-사이클로프로필-8-메톡시-6-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온,
- [1031] 에틸  
2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로파노에이트,
- [1032] 4-[7-[1-[1-(2-시아노에틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1033] 4-[7-[1-[1-(시아노메틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1034] 4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-비스(트리듀테리오메톡시)-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1035] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메톡시-3-피리딜)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1036] 4-[7-(2-시아노-3-피리딜)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1037] 2,6-디메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-3-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1038] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이속사졸-5-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1039] 2,6-디플루오로-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,
- [1040] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-4-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1041] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-3-일)]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,

- [1042] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1043] 8-메톡시-6-[7-(6-메틸피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온,
- [1044] N-사이클로프로필-2-플루오로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1045] N-사이클로프로필-2-(이소프로필아미노)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1046] N-사이클로프로필-2-메톡시-6-(2-메톡시에톡시)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1047] N-사이클로프로필-2-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1048] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메톡시피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1049] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1050] 4-[7-(6-시아노피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,
- [1051] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[7-[6-(디메틸아미노)피리다진-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-메톡시-벤즈아미드,
- [1052] 에틸 2-[4-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세트레이트,
- [1053] N-사이클로프로필-4-[7-(6-사이클로프로필피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드,
- [1054] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-모르폴리노피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드,
- [1055] 7-[5-(5-플루오로-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-5-메톡시-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온,
- [1056] 5-메톡시-7-[5-(5-메톡시-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온,
- [1057] 7-[5-(3-플루오로-2-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-5-메톡시-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온, 및
- [1058] 7-[5-(2-이소프로필티아졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-5-메톡시-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사진-4-온.
- [1059] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I에 따르며, 여기에서 상기 화합물은 N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드이다.
- [1060] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I에 따르며, 여기에서 상기 화합물은 N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드가 아니다.
- [1061] 하나의 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다:

[1062] [화학식 A]



[1063]

상기 식에서,

[1065] W는 Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -B(OH)<sub>2</sub>, 또는 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일이고;

[1066] Z는

[1067] - NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, 또는

[1068] - 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 임의로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬

[1069] 이고;

[1070] R<sup>3a</sup> 및 R<sup>3b</sup>는 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된, 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이고;

[1071] R<sup>5a</sup>는 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[1072] R<sup>5b</sup>는 하기 중에서 선택되고:

[1073] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬,

[1074] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 임의로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,

[1075] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되며;

[1076] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되며;

[1077] 각각의 R<sup>6</sup>은

[1078] - 옥소,

[1079] - 할로,

[1080] - -CN,

[1081] - -OH,

[1082] - NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>,

[1083] - 페닐,

[1084] - C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,

[1085] - C<sub>2-4</sub> 알킬닐,

- [1086] - C(=O)-C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [1087] - 하나 이상의 할로 또는 페닐로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [1088] - 하나 이상의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 및
- [1089] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬
- [1090] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [1091] 각각의 R<sup>9</sup>는 하기 중에서 독립적으로 선택되고:
- [1092] - 할로,
- [1093] - -CN,
- [1094] - -NR<sup>11e</sup>R<sup>11f</sup>,
- [1095] - -OH,
- [1096] - C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [1097] - -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> 알킬,
- [1098] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 및
- [1099] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되며;
- [1100] 각각의 R<sup>10</sup>은
- [1101] - 할로,
- [1102] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬,
- [1103] - -OH,
- [1104] - C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및
- [1105] - -NR<sup>11g</sup>R<sup>11h</sup>
- [1106] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [1107] 각각의 R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup>, R<sup>11e</sup>, R<sup>11f</sup>, R<sup>11g</sup>, 및 R<sup>11h</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택된다.
- [1108] 추가의 구현예에서, 본 발명은 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공하며, 여기에서
- [1109] 추가의 구현예에서, 본 발명은 R<sup>3a</sup>가 할로 또는 -OH인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 F, Cl 또는 -OH이다.
- [1110] 추가의 구현예에서, 본 발명은 R<sup>3a</sup>가 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -CH<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다.
- [1111] 추가의 구현예에서, 본 발명은 R<sup>3a</sup>가 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을

제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는  $-O-CH_3$  또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는  $-O-CH_3$ 이다.

[1112] 추가의 구현예에서, 본 발명은  $R^{3a}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, Cl,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는  $-O-CH_3$  또는  $-O-CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는 1, 2 또는 3개의 F 또는 Cl로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는 하나의  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는 하나 이상의 독립적으로 선택된 F,  $-OH$  또는  $-O-CH_3$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 훨씬 더 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는  $-O-CH_3$  또는  $-O-CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 F로 치환된다. 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는  $-O-CH_3$  또는  $-O-CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나의  $-OH$  또는  $-O-CH_3$ 로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는  $-O-CHF_2$ 이다.

[1113] 추가의 구현예에서, 본 발명은  $R^{3a}$ 가  $-NR^{8a}R^{8b}$ 이고, 각각의  $R^{8a}$  및  $R^{8b}$ 가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{8a}$  및  $R^{8b}$ 는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{8a}$  및  $R^{8b}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는 하나의  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{8a}$  및  $R^{8b}$ 는 둘 다 하나의  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{8a}$  및  $R^{8b}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{8a}$  및  $R^{8b}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나의  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{3a}$ 는  $-NH-CH_3$ ,  $-NH-CH(CH_3)_2$ , 또는  $-NH-CH_2CH_2-OH$ 이다.

[1114] 추가의 구현예에서, 본 발명은  $R^{3b}$ 가 할로 또는  $-OH$ 인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 F, Cl, 또는  $-OH$ 이다.

[1115] 추가의 구현예에서, 본 발명은  $R^{3b}$ 가  $C_{1-4}$  알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는  $-CH_3$ , 또는  $-CH_2CH_3$ 이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는  $-CH_3$ 이다.

[1116] 추가의 구현예에서, 본 발명은  $R^{3b}$ 가  $C_{1-4}$  알콕시인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는  $-O-CH_3$  또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는  $-O-CH_3$ 이다.

[1117] 추가의 구현예에서, 본 발명은  $R^{3b}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 1, 2 또는 3개의 F 또는 Cl로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 하나의 -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, -OH, 또는 -O-CH<sub>3</sub>로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시이다. 훨씬 더 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 F로 치환된다. 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 하나의 -OH 또는 -O-CH<sub>3</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 -O-CHF<sub>2</sub>이다.

[1118] 추가의 구현예에서, 본 발명은  $R^{3b}$ 가 -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>이고, 각각의 R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 하나의 -OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 둘 다 하나의 -OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나의 -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH이다.

[1119] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup> 및 R<sup>5b</sup>가 상술한 바와 같은 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>5a</sup>는 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>5a</sup>는  $C_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5a</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5a</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다.

[1120] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가  $C_{1-6}$  알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[1121] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된  $C_{1-6}$  알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서

서,  $R^{5b}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 하나의  $R^9$ 로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬이다. 훨씬 더 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된다. 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나의  $R^9$ 로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나의  $R^9$ 로 치환된다.

[1122] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고,  $R^9$ 가 할로,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-4}$  알콕시, 또는  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-C}_{1-4}$  알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 F, Cl,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O-CH}_3$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 보다 특정한 구현예에서, 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 F,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O-CH}_3$ , 또는  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-CH}_3$ 이다.

[1123] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고,  $R^9$ 가  $-\text{NR}^{11e}\text{R}^{11f}$ 이고, 각각의  $R^{11e}$  및  $R^{11f}$ 가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{11e}$  및  $R^{11f}$ 는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{11e}$  및  $R^{11f}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{11e}$  및  $R^{11f}$ 는 둘 다  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{11e}$  및  $R^{11f}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{11e}$  및  $R^{11f}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{11e}$  및  $R^{11f}$ 는  $-\text{CH}_3$ 이다.

[1124] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고,  $R^9$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^9$ 는 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^9$ 는 디옥사닐이다.

[1125] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고,  $R^9$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한

구현예에서, R<sup>9</sup>는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리디닐이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피리디닐이다.

[1126] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sup>9</sup>가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 이미다졸릴 또는 피라졸릴이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 더욱 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다. 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 이미다졸릴 또는 피라졸릴이고, 이들은 각각 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 더욱 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>9</sup>는 이미다졸릴 또는 피라졸릴이고, 이들은 각각 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다.

[1127] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 사이클로프로필이다.

[1128] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 상술한 바와 같고, R<sup>5b</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된

$R^{10}$ 으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{10}$ 으로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{10}$ 으로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 하나의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고, 이들은 각각 하나의  $R^{10}$ 으로 치환된다.

[1129] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-NR^{5a}R^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이고,  $R^{10}$ 이 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은 F, Cl,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은 F,  $-OH$ , 또는  $-O-CH_3$ 이다.

[1130] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-NR^{5a}R^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이고,  $R^{10}$ 이  $C_{1-4}$  알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은  $-CH_3$ 이다.

[1131] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-NR^{5a}R^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이고,  $R^{10}$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은 하나 이상의 F, Cl,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $-CH_3$ 이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은 하나의 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 F 또는  $-OH$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된다. 더욱 추가의 보다 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F, Cl,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{10}$ 은  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ , 또는  $-CH_2-OH$ 이다.

[1132] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-NR^{5a}R^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이고,  $R^{10}$ 이  $-NR^{11g}R^{11h}$ 이고, 각각의  $R^{11g}$  및  $R^{11h}$ 가 상술한 바와 같은 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{11g}$  및  $R^{11h}$ 는 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{11g}$  및  $R^{11h}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $C_{1-4}$  알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예

에서,  $R^{11g}$  및  $R^{11h}$ 는 둘 다  $C_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{11g}$  및  $R^{11h}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{11g}$  및  $R^{11h}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{11g}$  및  $R^{11h}$ 는  $-CH_3$ 이다.

[1133] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-NR^{5a}R^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜일, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 테트라하이드로티오피라닐이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 옥세타닐, 티에타닐 또는 테트라하이드로티오피라닐이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 옥세타닐이다.

[1134] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-NR^{5a}R^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 옥소로 치환되는 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜일, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 테트라하이드로티오피라닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 옥소로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나의 옥소로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 티에타닐 또는 테트라하이드로티오펜일이고, 이들은 각각 하나 이상의 옥소로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜일, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 테트라하이드로티오피라닐이고, 이들은 각각 하나의 옥소로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 티에타닐 또는 테트라하이드로티오펜일이고, 이들은 각각 2개의 옥소로 치환된다.

[1135] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-NR^{5a}R^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴 또는 피리미디닐이다. 가장 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 이속사졸릴이다.

[1136] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가  $-NR^{5a}R^{5b}$ 이고,  $R^{5a}$ 가 상술한 바와 같고,  $R^{5b}$ 가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬로 치환된 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서,  $R^{5b}$ 는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아

릴은 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 N, O 및 S 중에서 하나 이상의 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다. 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 더욱 또 다른 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다. 추가의 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 더욱 추가의 훨씬 더 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다.

[1137] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 H이고, R<sup>5b</sup>가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, 또는 사이클로프로필인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다.

[1138] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 1,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이다. 보다 특정한 구현예에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이다.

[1139] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 1,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된다.

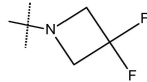
[1140] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 옥소, 할로, -CN, -OH, 페닐, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, C<sub>2-4</sub> 알킬닐, 또는 -C(=O)-C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 옥소, F, Cl, -CN, -OH, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, -C≡CH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -C(=O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 옥소, F, -CN, -OH, 페닐, 사이클로프로필, -C≡CH, 또는 -C(=O)-

O-CH<sub>3</sub>이다.

- [1141] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>이고, 각각의 R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>은 둘 다 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>은 둘 다 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다.
- [1142] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>이다.
- [1143] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 하나 이상의 할로 또는 페닐로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 할로 또는 페닐로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 할로 또는 페닐로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 하나 이상의 F, Cl 또는 페닐로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 F, Cl 또는 페닐로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 F, Cl 또는 페닐로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다. 더욱 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 할로 또는 페닐로 치환된 -O-CH<sub>3</sub>이다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 F로 치환된 -O-CH<sub>3</sub>이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 하나의 페닐로 치환된 -O-CH<sub>3</sub>이다.
- [1144] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.
- [1145] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 하나 이상의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 하나 이상의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로

치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 더욱 또 다른 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 하나 이상의 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 -CH<sub>3</sub>이다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 추가의 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 F 또는 -OH로 치환된 -CH<sub>3</sub>이다.

[1146] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬이고, R<sup>6</sup>이 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐 또는 피페라지닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>6</sup>은 테트라하이드로피라닐 또는 티오모르폴리닐이다.



[1147] 추가의 구현예에서, 본 발명은 Z가 인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다.

[1148] 하나의 구현예에서, 본 발명은 R<sup>3a</sup>이 -O-CH<sub>3</sub>이고, R<sup>3b</sup>가 -O-CHF<sub>2</sub>이고, W가 Br이고, Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 H이고, R<sup>5b</sup>가 사이클로프로필인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다.

[1149] 하나의 구현예에서, 본 발명은 R<sup>3a</sup> 및 R<sup>3b</sup>가 -O-CH<sub>3</sub>이고, W가 Br이고, Z가 -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>이고, R<sup>5a</sup>가 H이고, R<sup>5b</sup>가 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다.

[1150] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 동위원소 변체가 아니다.

[1151] 하나의 태양에서 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 유리 염기로서 존재한다.

[1152] 하나의 태양에서 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[1153] 하나의 태양에서 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 화합물의 용매화물이다.

[1154] 하나의 태양에서 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물이다.

[1155] 각 구현예의 명시된 그룹들을 별도로 상기에 일반적으로 나열하였지만, 본 발명의 화합물은 상기 화학식뿐만 아니라 본 발명에 제공된 다른 화학식의 다수의 또는 각각의 구현예가 각각의 변수에 대해서 각각 나타낸 특정한 구성원 또는 그룹 중 하나 이상으로부터 선택된 것이다. 따라서, 본 발명은 그의 범위내에 상기와 같은 구현예의 모든 조합을 포함하고자 한다.

[1156] 각 구현예에 대해 명시된 그룹들을 상기에 별도로 일반적으로 나열하였지만, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 변수(예를 들어 R 기)가 상기 나열된 화학식(들) 중 어느 하나에 따른 하나 이상의 구현예 중에서 선택된 것일 수 있다. 따라서, 본 발명은 그의 범위내에 개시된 구현예 중 어느 하나로부터의 변수의 모든 조합을 포함하고자 한다.

[1157] 한편으로, 그룹 또는 구현예로부터의 명시된 변수 중 하나 이상, 또는 이들의 조합의 제외도 또한 본 발명에 의해 고려된다.

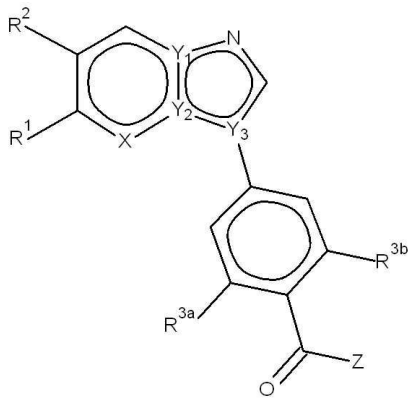
[1158] 몇몇 태양에서, 본 발명은 상기 화학식에 따른 화합물의 전구약물 및 유도체를 제공한다. 전구약물은 대사적으로 절단가능한 그룹을 가지며 용매분해에 의해서 또는 생리학적 조건하에서 본 발명의 화합물로 되는, 생체내에서 약학적으로 활성인 본 발명의 화합물의 유도체이다. 상기와 같은 예는 비제한적으로 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모폴린 에스테르 등을 포함한다.

[1159] 본 발명의 화합물의 다른 유도체는 상기 화합물의 산 및 산 유도체 형태 모두에서 활성을 갖지만, 종종 산 민감성 형태가 용해도, 조직 적합성, 또는 포유동물 유기체에서 지연된 방출의 이점을 제공한다(Bundgaard 1985). 전구약물은 당해 분야의 전문가에게 널리 공지된 산 유도체, 예를 들어 모산과 적합한 알콜과의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 모산 화합물과 치환되거나 비치환된 아민과의 반응에 의해 제조된 아미드, 또는 산 무수물, 또는 혼합된 무수물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 대해 펜던트인 산성 기로부터 유도된 간단한 지방족 또는 방향족 에스테르, 아미드 및 무수물이 바람직한 전구약물이다. 일부의 경우에 이중 에스테르 유형의 전구약물, 예를 들어(아실옥시)알킬 에스테르 또는((알콕시카보닐)옥시)알킬에스테르를 제조하는 것이 바람직하다. 본 발명의 화합물의 C1 내지 C8 알킬, C2-C8 알케닐, 아릴, C7-C12 치환된 아릴, 및 C7-C12 아릴알킬 에스테르가 특히 유용하다.

[1160] 조항

[1161] 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 용매화물의 염:

[1162] 화학식 I



[1163]

[1164] 상기 식에서,

[1165] X는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

[1166] Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> 및 Y<sub>3</sub> 중 하나는 N이고 다른 둘은 C이고;

[1167] Z는

[1168] - NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

[1169] - NR<sup>5c</sup>-, 여기에서 N 원자 및 R<sup>3b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 하나의 이중 결합을 포함하고 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 축합된 5-6원 헤테로사이클로알케닐을 형성하거나, 또는

[1170] - 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 임의로 치환된, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가적인 헤테로원자를 또한 포함하는 N-결합된 4-7원 헤테로사이클로알킬

[1171] 이고;

[1172] R<sup>1</sup>은 H, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시, 페닐, -CN, -C(=O)OH, 또는 -C(=O)-C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이고;

[1173] R<sup>2</sup>는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로

아릴이고, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 기로 임의로 치환되며;

- [1174] R<sup>3a</sup> 및 R<sup>3b</sup>는
- [1175] - 할로,
- [1176] - C<sub>1-4</sub> 알킬,
- [1177] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [1178] - -NR<sup>8a, 8b</sup>, 및
- [1179] - -OH
- [1180] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [1181] R<sup>4</sup>는 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;
- [1182] R<sup>5a</sup>는 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;
- [1183] R<sup>5b</sup>는 하기 중에서 선택되고:
- [1184] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬,
- [1185] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>10</sup>으로 임의로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,
- [1186] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되며;
- [1187] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되며;
- [1188] R<sup>5c</sup>는 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 및 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 중에서 선택되고;
- [1189] 각각의 R<sup>6</sup>은
- [1190] - 옥소,
- [1191] - 할로,
- [1192] - -CN,
- [1193] - -OH,
- [1194] - -NR<sup>11a, 11b</sup>,
- [1195] - 페닐,
- [1196] - C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,
- [1197] - C<sub>2-4</sub> 알킬닐,
- [1198] - -C(=O)-C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [1199] - 하나 이상의 할로 또는 페닐로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [1200] - 하나 이상의 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 및
- [1201] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이

클로알킬

- [1202] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [1203] 각각의 R<sup>7</sup>은
- [1204] - 할로,
- [1205] - -CN,
- [1206] - 하나 이상의 독립적으로 선택된
- [1207] ○ 할로,
- [1208] ○ -CN,
- [1209] ○ -OH,
- [1210] ○ 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [1211] ○ -NR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>,
- [1212] ○ -C(=O)R<sup>12</sup>, 또는
- [1213] ○ N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬
- [1214] 로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬,
- [1215] - C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [1216] - C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,
- [1217] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 상기 헤테로사이클로알킬은 -C(=O)C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 -CN으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되고,
- [1218] - -NR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>, 및
- [1219] - -C(=O)NR<sup>13c</sup>R<sup>13d</sup>
- [1220] 중에서 선택되고;
- [1221] 각각의 R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 H 및 하나의 -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [1222] 각각의 R<sup>9</sup>는 하기 중에서 독립적으로 선택되고:
- [1223] - 할로,
- [1224] - -CN,
- [1225] - -NR<sup>11e</sup>R<sup>11f</sup>,
- [1226] - -OH,
- [1227] - C<sub>1-4</sub> 알콕시,
- [1228] - -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> 알킬,
- [1229] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 및

- [1230] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환되며;
- [1231] 각각의 R<sup>10</sup>은
- [1232] - 할로,
- [1233] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬,
- [1234] - -OH,
- [1235] - C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및
- [1236] - -NR<sup>11g</sup>R<sup>11h</sup>
- [1237] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [1238] 각각의 R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup>, R<sup>11d</sup>, R<sup>11e</sup>, R<sup>11f</sup>, R<sup>11g</sup>, 및 R<sup>11h</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [1239] 각각의 R<sup>12</sup>는
- [1240] - -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>, 여기에서 각각의 R<sup>14a</sup> 및 R<sup>14b</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고,
- [1241] - -OH,
- [1242] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 할로, -NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬,
- [1243] - -O-(N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), 또는
- [1244] - -O-(C<sub>3-7</sub> 모노사이클릭 사이클로알킬)
- [1245] 이고;
- [1246] 각각의 R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>, 및 R<sup>13d</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [1247] 각각의 R<sup>15a</sup> 및 R<sup>15b</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택된다.
- [1248] 2. 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, X는 CR<sup>4</sup>이고 R<sup>4</sup>는 H이다.
- [1249] 3. 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, X는 CR<sup>4</sup>이고 R<sup>4</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1250] 4. 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,
- [1251] 화합물은 하기 화학식 IIa-IIf 중 어느 하나에 따른다:

[1252] 화학식 IIa



IIa

[1253]

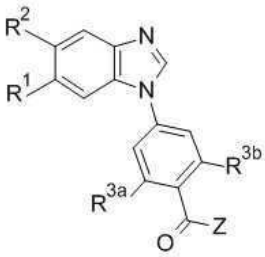
[1254] 화학식 IIb



IIb

[1255]

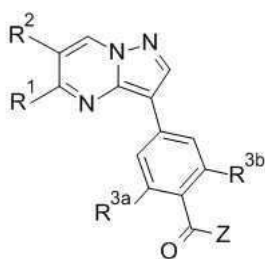
[1256] 화학식 IIc



IIc

[1257]

[1258] 화학식 IIId



IIId

[1259]

[1260] 화학식 IIe



IIe

[1261]

[1262] 화학식 IIf



IIf

[1263]

[1264] 5. 1항 내지 4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>1</sup>은 H이다.

[1265] 6. 1항 내지 4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>1</sup>은 F, Cl 또는 Br이다.

[1266] 7. 1항 내지 4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[1267] 8. 1항 내지 4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>3</sub>이다.

[1268] 9. 1항 내지 4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>1</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[1269] 10. 1항 내지 4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>1</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>이다.

[1270] 11. 1항 내지 4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[1271] 12. 1항 내지 4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>1</sup>은 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>이다.

[1272] 13. 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 화합물은 하기 화학식 IIIa-IIIf 중 어느 하나에 따른다:

[1273] 화학식 IIIa



IIIa

[1274]

[1275] 화학식 IIIb



IIIb

[1276]

[1277] 화학식 IIIc



IIIc

[1278]

[1279] 화학식 IIId



IIIId

[1280]

[1281] 화학식 IIIe



IIIe

[1282]

[1283] 화학식 IIIf



IIIf

[1284]

[1285] 14. 1항 내지 13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Z는 -NR<sup>5c</sup>-이고, 여기에서 N 원자 및 R<sup>3b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 축합된 3,4-디하이드로-2H-1,3-옥사진, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘, 3-피롤리돈, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 또는 3,4-디하이드로-2H-1,3-티아진을 형성한다.

[1286] 15. 1항 내지 13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Z는 -NR<sup>5c</sup>-이고, 여기에서 N 원자 및 R<sup>3b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 축합된 3,4-디하이드로-2H-1,3-옥사진, 3-피롤리돈, 또는 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘을 형성한다.

[1287] 16. 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 화합물은 하기 화학식 Va-f 중 어느 하나에 따른다:

[1288] 화학식 IVa



IVa

[1289]

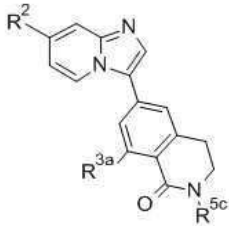
[1290] 화학식 IVb



IVb

[1291]

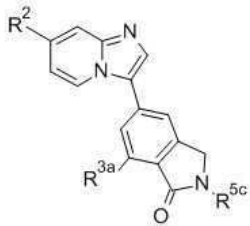
[1292] 화학식 IVc



IVc

[1293]

[1294] 화학식 IVd



IVd

[1295]

[1296] 17. 1항 또는 16항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5c</sup>는 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬이다.

[1297] 18. 1항 또는 16항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5c</sup>는 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이다.

[1298] 19. 1항 또는 16항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5c</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이다.

[1299] 20. 1항 또는 16항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5c</sup>는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[1300] 21. 1항 또는 16항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5c</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로로 치환된다.

[1301] 22. 1항 또는 16항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5c</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 F 또는 Cl로 치환된다.

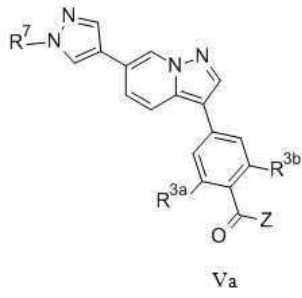
[1302] 23. 1항 또는 16항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5c</sup>는 1, 2 또는 3개의 F로 치환된 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[1303] 24. 1항 내지 23항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>2</sup>는 이미다졸릴,

피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이다.

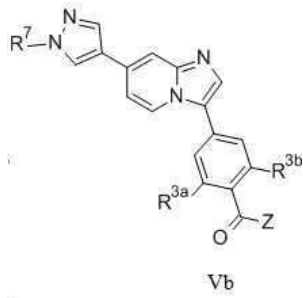
- [1304] 25. 1항 내지 23항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^2$ 는 피라졸릴이다.
- [1305] 26. 1항 내지 23항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^2$ 는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  기로 치환된다.
- [1306] 27. 1항 내지 23항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^2$ 는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나의  $R^7$  기로 치환된다.
- [1307] 28. 1항 내지 23항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^7$  기로 치환된 피라졸릴이다.
- [1308] 29. 1항, 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 F, Cl, Br 또는 -CN이다.
- [1309] 30. 1항, 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 F 또는 -CN이다.
- [1310] 31. 1항, 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1311] 32. 1항, 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.
- [1312] 33. 1항, 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은
- [1313] 34. 1항, 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 -NR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>이고 각각의 R<sup>13a</sup> 및 R<sup>13b</sup>는 독립적으로 선택된 H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1314] 35. 1항, 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 -NH<sub>2</sub> 또는 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1315] 36. 1항, 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 -C(=O)NR<sup>13c</sup>R<sup>13d</sup>이고, 각각의 R<sup>13c</sup> 및 R<sup>13d</sup>는 독립적으로 선택된 H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1316] 37. 1항, 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 -C(=O)NR<sup>13c</sup>R<sup>13d</sup>이고, R<sup>13c</sup> 및 R<sup>13d</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1317] 38. 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 화합물은 하기 화학식 Va-Vf 중 어느 하나에 따른다:

[1318] 화학식 Va



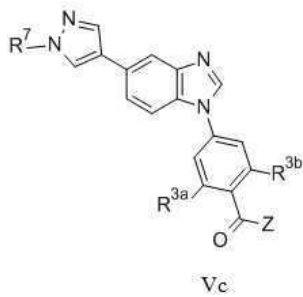
[1319] ..

[1320] 화학식 Vb



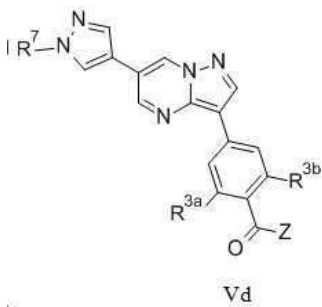
[1321] ..

[1322] 화학식 Vc



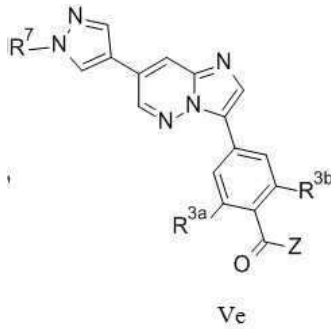
[1323] ..

[1324] 화학식 Vd



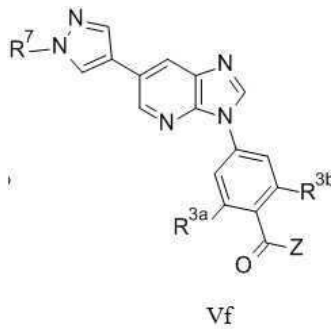
[1325] ..

[1326] 화학식 Ve



[1327]

[1328] 화학식 Vf



[1329]

[1330] 39. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[1331] 40. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[1332] 41. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub>이다.

[1333] 42. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -CN, -OH, 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시, -NR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, 또는 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된다.

[1334] 43. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>7</sup>은 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, Cl, -CN, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -NR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

[1335] 44. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 하나의 테트라하이드로피라닐 또는 모르폴리닐로 치환된다.

[1336] 45. 42항 및 43항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>11c</sup> 및 R<sup>11d</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

- [1337] 46. 42항 및 43항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다.
- [1338] 47. 42항 및 43항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{12}$ 는  $-\text{NR}^{14a}\text{R}^{14b}$ 이고,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$  중 하나는 H이고, 다른 하나는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다.
- [1339] 48. 42항 및 43항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{12}$ 는  $-\text{NR}^{14a}\text{R}^{14b}$ 이고,  $R^{14a}$  및  $R^{14b}$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다.
- [1340] 49. 42항 및 43항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{12}$ 는  $-\text{OH}$ 이다.
- [1341] 50. 42항 및 43항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{12}$ 는  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 또는  $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 이다.
- [1342] 51. 42항 및 43항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{12}$ 는  $-\text{O}-\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬 또는 할로로 치환된다.
- [1343] 52. 42항 및 43항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{12}$ 는  $-\text{O}-\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 F로 치환된다.
- [1344] 53. 42항 및 43항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{12}$ 는  $-\text{O}-\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, 이들은 각각 하나의 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로펜틸로 치환된다.
- [1345] 54. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.
- [1346] 55. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐이다.
- [1347] 56. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐이고, 이들은 각각  $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$  알콕시 또는  $-\text{CN}$ 으로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알킬로 치환된다.
- [1348] 57. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐이고, 이들은 각각  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CN}$ , 또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CN}$ 으로 치환된다.
- [1349] 58. 1항 내지 13항, 24항 내지 28항 및 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^7$ 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이고, 이들은 각각  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CN}$ , 또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CN}$ 으로 치환된다.
- [1350] 59. 1항 내지 13항, 및 24항 내지 59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{3b}$ 는  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다.
- [1351] 60. 1항 내지 13항, 및 24항 내지 59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한

염에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>이다.

[1352] 61. 1항 내지 13항, 및 24항 내지 59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된다.

[1353] 62. 1항 내지 13항, 및 24항 내지 59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3b</sup>는 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다.

[1354] 63. 1항 내지 13항, 및 24항 내지 59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3b</sup>는 -O-CHF<sub>2</sub>이다.

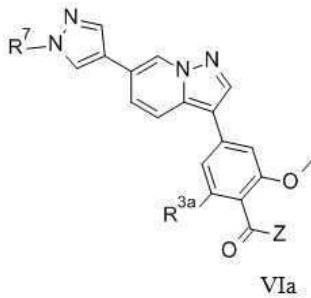
[1355] 64. 1항 내지 13항, 및 24항 내지 59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3b</sup>는 -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>이고, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 둘 다 H이다.

[1356] 65. 1항 내지 13항, 및 24항 내지 59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3b</sup>는 -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>이고, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 H이고, 다른 하나는 하나의 -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

[1357] 66. 1항 내지 13항, 및 24항 내지 59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3b</sup>는 -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH이다.

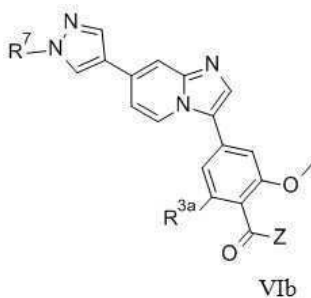
[1358] 67. 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 화합물은 하기 화학식 VIa-VI f 중 어느 하나에 따른다:

[1359] 화학식 VIa



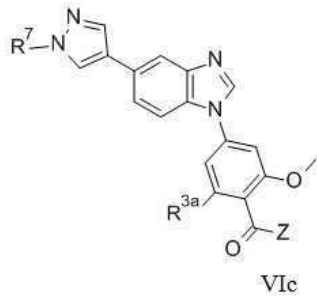
[1360] ..

[1361] 화학식 VIb



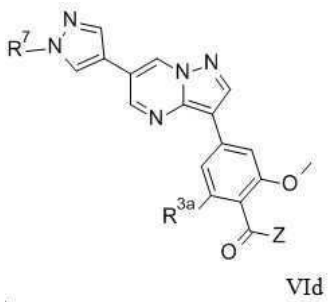
[1362] ..

[1363] 화학식 VIc



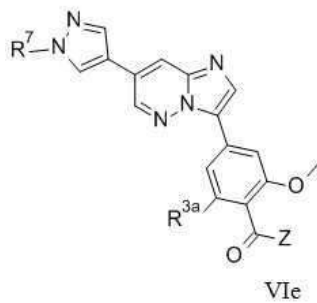
[1364]

[1365] 화학식 VIId



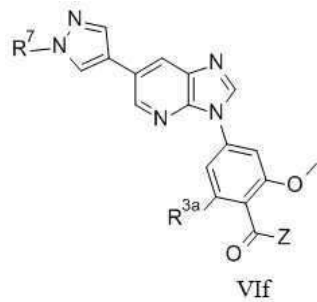
[1366]

[1367] 화학식 VIe



[1368]

[1369] 화학식 VIIf

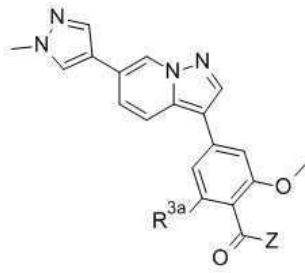


[1370]

[1371] 68. 1항 내지 13항, 및 24항 내지 67항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>7</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[1372] 69. 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 화합물은 하기 화학식 VIIa-f 중 어느 하나에 따른다:

[1373] 화학식 VIIa



VIIa

[1374] ..

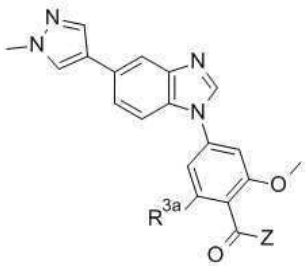
[1375] 화학식 VIIb



VIIb

[1376] ..

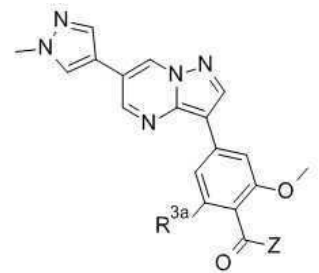
[1377] 화학식 VIIc



VIIc

[1378] ..

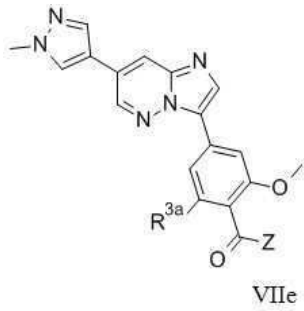
[1379] 화학식 VIId



VIId

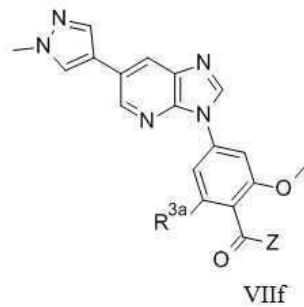
[1380] ..

[1381] 화학식 VIIe



[1382]

[1383] 화학식 VIIf



[1384]

[1385] 70. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 F, Cl 또는 -OH이다.

[1386] 71. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[1387] 72. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[1388] 73. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>이다.

[1389] 74. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된다.

[1390] 75. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 1, 2 또는 3 개의 F 또는 Cl로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다.

[1391] 76. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, 이들은 각각 하나의 -OH 또는 -O-CH<sub>3</sub>로 치환된다.

[1392] 77. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 -O-CHF<sub>2</sub>이다.

[1393] 78. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>이고, R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup>는 둘 다 H이다.

[1394] 79. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>이고,

R<sup>8a</sup> 및 R<sup>8b</sup> 중 하나는 H이고, 다른 하나는 하나의 -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

[1395] 80. 1항 내지 69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>3a</sup>는 -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH이다.

[1396] 81. 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 화합물은 하기 화학식 VIIIa-VIIId 중 어느 하나에 따른다:

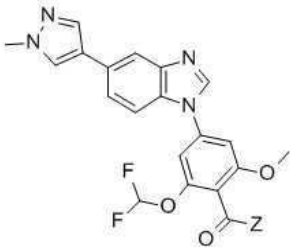
[1397] 화학식 VIIIa



VIIIa

[1398]

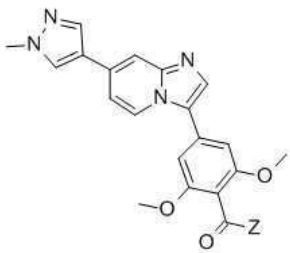
[1399] 화학식 VIIIb



VIIIb

[1400]

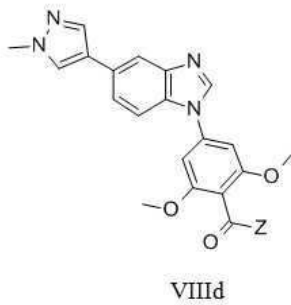
[1401] 화학식 VIIIc



VIIIc

[1402]

[1403] 화학식 VIIIId



[1404]

[1405] 82. 1항 내지 13항 및 24항 내지 81항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Z는  $-NR^{5a}R^{5b}$ 이다.

[1406] 83. 82항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5a}$ 는 H이다.

[1407] 84. 82항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5a}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다.

[1408] 85. 82항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5a}$ 는  $-CH_3$ 이다.

[1409] 86. 82항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5a}$ 는  $-CH_2CH_3$ 이다.

[1410] 87. 82항 내지 86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5b}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 이다.

[1411] 88. 82항 내지 86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5b}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된다.

[1412] 89. 82항 내지 86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5b}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^9$ 로 치환된다.

[1413] 90. 82항 내지 86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5b}$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나의  $R^9$ 로 치환된다.

[1414] 91. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 F, Cl,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ , 또는  $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ 이다.

[1415] 92. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^9$ 는 F,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ , 또는  $-S(=O)_2-CH_3$ 이다.

[1416] 93. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^9$ 는  $-NR^{11e}R^{11f}$ 이고,  $R^{11e}$  및  $R^{11f}$ 는 둘 다 H이다.

[1417] 94. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^9$ 는  $-NR^{11e}R^{11f}$ 이

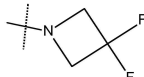
고,  $R^{11e}$  및  $R^{11f}$ 는 H이고, 다른 하나는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다.

- [1418] 95. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^9$ 는  $-N(CH_3)_2$ 이다.
- [1419] 96. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^9$ 는 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐이다.
- [1420] 97. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^9$ 는 디옥사닐이다.
- [1421] 98. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^9$ 는 피롤릴, 피라닐, 티오펜닐, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이다.
- [1422] 99. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^9$ 는 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리디닐이다.
- [1423] 100. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^9$ 는 피롤릴, 피라닐, 티오펜닐, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬로 치환된다.
- [1424] 101. 88항 내지 90항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^9$ 는 피롤릴, 피라닐, 티오펜닐, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 로 치환된다.
- [1425] 102. 82항 내지 86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5b}$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다.
- [1426] 103. 82항 내지 86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5b}$ 는 사이클로프로필이다.
- [1427] 104. 82항 내지 86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5b}$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{10}$ 으로 치환된다.
- [1428] 105. 82항 내지 86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{5b}$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고, 이들은 각각 하나의  $R^{10}$ 으로 치환된다.
- [1429] 106. 104항 또는 105항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{10}$ 은 할로,  $-OH$  또는  $C_{1-4}$  알콕시이다.
- [1430] 107. 104항 또는 105항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{10}$ 은 F, Cl,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , 또는  $-O-CH(CH_3)_2$ 이다.
- [1431] 108. 104항 또는 105항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서,  $R^{10}$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 또는  $-CH(CH_3)_2$ 이다.

- [1432] 109. 104항 또는 105항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>10</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로, -OH 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환된다.
- [1433] 110. 104항 또는 105항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>10</sup>은 -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>-OH이다.
- [1434] 111. 104항 또는 105항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>10</sup>은 -NR<sup>11g</sup>R<sup>11h</sup>이다.
- [1435] 112. 111항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>11g</sup> 및 R<sup>11h</sup>는 독립적으로 H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1436] 113. 104항 또는 105항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>10</sup>은 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1437] 114. 82항 또는 86항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5b</sup>는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오펜, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 테트라하이드로티오피라닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R<sup>5b</sup>는 옥세타닐, 티에타닐, 또는 테트라하이드로티오피라닐이다.
- [1438] 115. 82항 또는 86항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5b</sup>는 옥세타닐이다.
- [1439] 116. 82항 또는 86항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5b</sup>는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오펜, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 테트라하이드로티오피라닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 옥소로 치환된다.
- [1440] 117. 82항 또는 86항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5b</sup>는 티에타닐 또는 테트라하이드로티오펜이고, 이들은 각각 2개의 옥소로 치환된다.
- [1441] 118. 82항 또는 86항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이다.
- [1442] 119. 82항 또는 86항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴 또는 피리미디닐이다.
- [1443] 120. 82항 또는 86항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된다.
- [1444] 121. 82항 또는 86항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이들은 각각 하나의 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다.
- [1445] 122. 82항 또는 86항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5b</sup>는 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 하나의 -CH<sub>3</sub>로 치환된다.
- [1446] 123. 82항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>5a</sup>는 H이고, R<sup>5b</sup>는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, 또는 사이클로프로필이다.
- [1447] 124. 1항 내지 13항 및 24항 또는 81항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 1,6-디아자

스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이다. 보다 특정한 구현예에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이다.

- [1448] 125. 1항 내지 13항 및 24항 또는 81항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 1,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된다.
- [1449] 126. 1항 내지 13항 및 24항 또는 81항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵타닐이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 기로 치환된다.
- [1450] 127. 125항 또는 126항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>6</sup>은 옥소, F, Cl, -CN, -OH, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, -C≡CH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -C(=O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1451] 128. 125항 또는 126항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>6</sup>은 -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>이고, 각각의 R<sup>11a</sup> 및 R<sup>11b</sup>는 H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 및 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 중에서 독립적으로 선택된다.
- [1452] 129. 125항 또는 126항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>6</sup>은 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1453] 130. 125항 또는 126항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>6</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1454] 131. 125항 또는 126항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>6</sup>은 -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 하나 이상의 F, Cl 또는 페닐로 치환된다.
- [1455] 132. 125항 또는 126항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.
- [1456] 133. 125항 또는 126항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 F, Cl, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다.
- [1457] 134. 125항 또는 126항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>6</sup>은 1, 2 또는 3개의 F 또는 -OH로 치환된 -CH<sub>3</sub>이다.
- [1458] 135. 125항 또는 126항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>6</sup>은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐 또는 피페라지닐이다.
- [1459] 136. 125항 또는 126항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R<sup>6</sup>은 테트라하이드로피라닐 또는 모르폴리닐이다.
- [1460] 137. 1항 내지 13항 및 24항 내지 81항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한



염에서, Z는  이다.

- [1461] 138. 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 화합물은 표 III 중에서 선택된다.
- [1462] 139. 약학적으로 허용 가능한 담체 및 약학적으로 유효한 양의 1항 내지 138항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.
- [1463] 140. 추가의 치료제를 포함하는 138항에 따른 약학 조성물.
- [1464] 141. 약물에서의 용도를 위한, 1항 내지 138항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 139항 또는 140항에 따른 약학 조성물.
- [1465] 142. 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 1항 내지 138항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 139항 또는 140항에 따른 약학 조성물.
- [1466] 143. 1항 내지 138항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 139항 또는 140항에 따른 약학 조성물에서, 상기 화합물 또는 약학 조성물을 추가의 치료제와 함께 투여한다.
- [1467] 144. 140항에 따른 약학 조성물 또는 143항에 따른 용도에서, 추가의 치료제는 염증성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 섬유증성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-6, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병, 호흡기 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 심혈관 질병, 피부과적 질병, 및/또는 이상 혈관형성 관련 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 작용제이다.
- [1468] 약학 조성물
- [1469] 본 발명의 화합물은 약제로서 사용될 때, 전형적으로는 약학 조성물의 형태로 투여된다. 상기와 같은 조성물은 제약 분야에 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있으며 하나 이상의 화학식 I에 따른 본 발명의 활성 화합물을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 실제 투여되는 화합물의 양은 전형적으로는 의사에 의해, 관련된 상황, 예를 들어 치료하려는 질환, 선택된 투여 경로, 실제 투여되는 화합물, 개인 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등에 비추어 결정될 것이다.
- [1470] 본 발명의 약학 조성물을 경구, 직장, 경피, 피하, 관절-내, 정맥 내, 근육 내 및 비 내를 포함한 다양한 경로에 의해 투여할 수 있다. 의도하는 전달 경로에 따라, 본 발명의 화합물을 바람직하게는 주사성 또는 경구 조성물로서 또는 연고로서, 로션으로서 또는 모든 경피 투여의 경우 패치로서 제형화한다.
- [1471] 경구 투여용 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액, 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 보다 통상적으로, 조성물을 단위 투여형으로 제공하여 정확한 투여를 용이하게 한다. '단위 투여형'이란 용어는 인간 환자 및 다른 포유동물에 대해 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 생성시키도록 계산된 소정량의 활성 물질을, 적합한 약학 부형제, 비히클 또는 담체와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여형은 액체 조성물의 미리 충전되거나, 미리 측정된 앰플 또는 주사기 또는 고체 조성물의 경우에 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 상기와 같은 조성물에서, 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물은 대개 소량 성분(약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 다양한 비히클 또는 담체 및 목적하는 투여형의 형성에 도움이 되는 가공 보조제이다.
- [1472] 경구 투여용으로 적합한 액체 형태는 완충제, 현탁 및 분배제, 착색제, 풍미제 등과 함께 적합한 수성 또는 비수성 비히클을 포함할 수 있다. 고체 형태는 예를 들어 하기의 성분들 중 임의의 것 또는 유사한 성질의 화합물을 포함할 수 있다: 결합제, 예를 들어 미정질 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어 전분 또는 락토오스, 붕해제, 예를 들어 알긴산, 프리모젤(Primojel), 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트; 활주제, 예를 들어 콜로이드성 이산화 규소; 감미제, 예를 들어 슈크로스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예를 들어 페퍼민트, 또는 오렌지향.
- [1473] 주사성 조성물은 전형적으로는 주사성 멸균 염수 또는 포스페이트-완충된 염수 또는 당해 분야에 공지된 다른

주사성 담체를 기본으로 한다. 이전과 같이, 상기와 같은 조성물 중의 화학식 I에 따른 본 발명의 활성 화합물은 전형적으로는 소량 성분(중중 약 0.05 내지 10 중량%)이며, 나머지는 주사성 담체 등이다.

[1474] 경피 조성물을 전형적으로는 활성 성분(들)을 일반적으로 약 0.01 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량%, 및 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 제형화한다. 연고로서 제형화 시, 활성 성분을 전형적으로는 파라핀성 또는 수-혼화성 연고 베이스와 배합할 것이다. 한편으로, 활성 성분을 예를 들어 수중 유적형 크림 베이스와 함께 크림으로 제형화할 수도 있다. 상기와 같은 경피 제형은 당해 분야에 널리 공지되어 있으며 일반적으로는 활성 성분 또는 제형의 피부 침투 또는 안정성을 증대시키기 위해서 추가적인 성분들을 포함한다. 모든 상기와 같은 공지된 경피 제형 및 성분들은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[1475] 본 발명의 화합물을 또한 경피 장치에 의해 투여할 수 있다. 따라서, 경피 투여를 수용조 또는 다공성 막 유형, 또는 고체 기질 작동사니의 패치를 사용하여 수행할 수 있다.

[1476] 경구 투여성, 주사성 또는 국소 투여성 조성물에 대한 상술한 성분들은 단지 예시적인 것이다. 다른 물질들뿐만 아니라 가공 기법 등이 본 발명에 참고로 인용된 문헌[Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]에 나열되어 있다.

[1477] 본 발명의 화합물을 또한 서방성 형태로 또는 서방성 약물 전달 시스템으로부터 투여할 수 있다. 전형적인 서방성 물질에 대한 명세를 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 찾을 수 있다.

[1478] 하기의 제형에는 본 발명에 따라 제조될 수 있는 전형적인 약학 조성물을 예시한다. 그러나, 본 발명을 하기의 약학 조성물로 제한하지 않는다.

[1479] **제형 1 - 정제**

[1480] 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물을 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 소량의 마그네슘 스테아레이트를 윤활제로서 첨가할 수도 있다. 혼합물을 정제 프레스에서 240 내지 270 mg 정제(정제당 80 내지 90 mg의 화학식 I에 따른 본 발명의 활성 화합물)로 형성시킬 수 있다.

[1481] **제형 2 - 캡슐**

[1482] 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물을 대략 1:1 중량비로 진분 희석제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 혼합물을 250 mg 캡슐에 충전할 수 있다(캡슐당 125 mg의 화학식 I에 따른 본 발명의 활성 화합물).

[1483] **제형 3 - 액체**

[1484] 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물(125 mg)을 슈크로스(1.75 g) 및 잔탄 검(4 mg)과 혼합하고, 생성된 혼합물을 블렌딩하고, 10번 메쉬 U.S. 체에 통과시키고, 이어서 앞서 제조된 미정질 셀룰로스와 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(11:89, 50 mg)의 수중 용액과 혼합할 수 있다. 나트륨 벤조에이트(10 mg), 풍미제 및 착색제를 물로 희석하고, 교반하면서 첨가할 수도 있다. 이어서 충분한 물을 교반하면서 가할 수 있다. 이어서 충분한 물을 가하여 총 5 ml의 부피를 생성시킬 수 있다.

[1485] **제형 4 - 정제**

[1486] 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물을 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 소량의 마그네슘 스테아레이트를 윤활제로서 첨가할 수 있다. 혼합물을 정제 프레스에서 450 내지 900 mg 정제(150 내지 300 mg의 화학식 I에 따른 본 발명의 활성 화합물)로 형성시킨다.

[1487] **제형 5 - 주사액**

[1488] 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물을 대략 5 mg/ml의 농도로 완충된 멸균 염수 주사성 수성 매질에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다.

[1489] **제형 6 - 국소용**

[1490] 스테아릴 알콜(250 g) 및 백색 바셀린(250 g)을 약 75 °C에서 용융시키고 이어서 수(약 370 g) 중에 용해된 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물(50 g), 메틸파라벤(0.25 g), 프로필파라벤(0.15 g), 나트륨 라우릴 설페이트(10 g), 및 프로필렌 글리콜(120 g)의 혼합물을 가하고, 생성되는 혼합물을 응결시까지 교반할 수 있다.

[1491] 치료 방법

- [1492] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [1493] 하나의 구현예에서, 본 발명은 염증성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 염증성 질병이란 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식), 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질병(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염)을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질환(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염)을 지칭한다.
- [1494] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 염증성 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 염증성 질병이란 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식), 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질병(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염)을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질환(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염)을 지칭한다.
- [1495] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 염증성 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 염증성 질병이란 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식), 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질병(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염)을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질환(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염)을 지칭한다.
- [1496] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 염증성 질병 치료제이다. 특히, 염증성 질병이란 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식), 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질병(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염)을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질환(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염)을 지칭한다.
- [1497] 하나의 구현예에서, 본 발명은 자가염증성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 자가염증성 질병이란 용어는 크리오피린-관련 주기적 증후군(CAPS), 가족성 지중해열(FMF) 및 중앙 괴사인자 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 베체트병, 전신-발병 소아 특발성 관절염(SJIA) 또는 스틸병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 CAPS, FMF, TRAPS 및 스틸병을 지칭한다.
- [1498] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 자가염증성 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 자가염증성 질병이란 용어는 크리오피린-관련 주기적 증후군(CAPS), 가족성 지중해열(FMF) 및 중앙 괴사인자 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 베체트병, 전신-발병 소아 특발성 관절염(SJIA) 또는 스틸병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 CAPS, FMF, TRAPS 및 스틸병을 지칭한다.
- [1499] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 자가염증성 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 자가염증성 질병이란 용어는 크리오피린-관련 주기적 증후군(CAPS), 가족성 지중해열(FMF) 및 중앙 괴사인자 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 베체트병, 전신-발병 소아 특발성 관절염(SJIA) 또는 스틸병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 CAPS, FMF, TRAPS 및 스틸병을 지칭한다.
- [1500] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 자가염증성 질병 치료제이다. 특히, 자가염증성 질병이란 용어는 크리오피린-관련 주기적 증후군(CAPS), 가족성 지중해열(FMF) 및 중앙 괴사인자 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 베체트병, 전신-발병 소아 특발성 관절염(SJIA) 또는 스틸병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 CAPS, FMF, TRAPS 및 스틸병을 지칭한다.
- [1501] 하나의 구현예에서, 본 발명은 자가면역 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 자가면역 질병이란 용어는 COPD, 천식, 기관지염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 피부 홍반 루푸스(CLE), 루푸스 신염, 피부근염, 자가면역 간염, 원발 경화성 담관염, 원발 담즙성 담관염, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 건선, 안구건조증, I형 당뇨병, 아토피성 피부염,

갑상선염, 접촉 피부염, 습진성 피부염, 염증성 장 질병(예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염), 죽상동맥경화증 및 근위축성 측삭 경화증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 COPD, 천식, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 및 염증성 장 질병을 지칭한다.

[1502] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 자가면역 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 자가면역 질병이란 용어는 COPD, 천식, 기관지염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 피부 홍반 루푸스(CLE), 루푸스 신염, 피부근염, 자가면역 간염, 원발 경화성 담관염, 원발 담즙성 담관염, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 건선, 안구건조증, I형 당뇨병, 아토피성 피부염, 갑상선염, 접촉 피부염, 습진성 피부염, 염증성 장 질병(예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염), 죽상동맥경화증 및 근위축성 측삭 경화증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 COPD, 천식, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 및 염증성 장 질병을 지칭한다.

[1503] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 자가면역 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 자가면역 질병이란 용어는 COPD, 천식, 기관지염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 피부 홍반 루푸스(CLE), 루푸스 신염, 피부근염, 자가면역 간염, 원발 경화성 담관염, 원발 담즙성 담관염, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 건선, 안구건조증, I형 당뇨병, 아토피성 피부염, 갑상선염, 접촉 피부염, 습진성 피부염, 염증성 장 질병(예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염), 죽상동맥경화증 및 근위축성 측삭 경화증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 COPD, 천식, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 및 염증성 장 질병을 지칭한다.

[1504] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 자가면역 질병 치료제이다. 특히, 자가면역 질병이란 용어는 COPD, 천식, 기관지염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 피부 홍반 루푸스(CLE), 루푸스 신염, 피부근염, 자가면역 간염, 원발 경화성 담관염, 원발 담즙성 담관염, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 건선, 안구건조증, I형 당뇨병, 아토피성 피부염, 갑상선염, 접촉 피부염, 습진성 피부염, 염증성 장 질병(예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염), 죽상동맥경화증 및 근위축성 측삭 경화증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 COPD, 천식, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 및 염증성 장 질병을 지칭한다.

[1505] 하나의 구현예에서, 본 발명은 증식성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 증식성 질병이란 용어는 암, 골수증식성 질환, 백혈병, 다발성 골수종, 건선, 재협착증, 피부경화증 또는 섬유증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선을 지칭한다.

[1506] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 증식성 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 증식성 질병이란 용어는 암, 골수증식성 질환, 백혈병, 다발성 골수종, 건선, 재협착증, 피부경화증 또는 섬유증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선을 지칭한다.

[1507] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 증식성 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 증식성 질병이란 용어는 암, 골수증식성 질환, 백혈병, 다발성 골수종, 건선, 재협착증, 피부경화증 또는 섬유증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선을 지칭한다.

[1508] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 증식성 질병 치료제이다. 특히, 증식성 질병이란 용어는 암, 골수증식성 질환, 백혈병, 다발성 골수종, 건선, 재협착증, 피부경화증 또는 섬유증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선을 지칭한다.

[1509] 하나의 구현예에서, 본 발명은 섬유증성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 섬유증성 질병이란 용어는 특발성 폐 섬유증(IPF), 뮌헨라프병, 비알콜성 지방간염(NASH), 전신 경화증, 신장 섬유증, 및 피부 섬유증을 지칭한다.

[1510] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유증성 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 섬유증성 질병이란 용어는 특발성 폐

섬유증(IPF), 뉘피트랑병, 비알콜성 지방간염(NASH), 전신 경화증, 신장 섬유증, 및 피부 섬유증을 지칭한다.

- [1511] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 섬유증성 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 섬유증성 질병이란 용어는 특발성 폐 섬유증(IPF), 뉘피트랑병, 비알콜성 지방간염(NASH), 전신 경화증, 신장 섬유증, 및 피부 섬유증을 지칭한다.
- [1512] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 섬유증성 질병 치료제이다. 특히, 섬유증성 질병이란 용어는 특발성 폐 섬유증(IPF), 뉘피트랑병, 비알콜성 지방간염(NASH), 전신 경화증, 신장 섬유증, 및 피부 섬유증을 지칭한다.
- [1513] 하나의 구현예에서, 본 발명은 이식 거부의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 이식 거부란 용어는 예를 들어 췌장섬, 줄기세포, 골수, 피부, 근육, 각막 조직, 신경 조직, 심장, 폐, 복합 심장-폐, 신장, 간, 장, 췌장, 기관 또는 식도의 세포, 조직 또는 고형 기관 동종- 또는 이종이식편의 급성 또는 만성 거부, 또는 이식편 대 숙주병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 이식편 대 숙주병을 지칭한다.
- [1514] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이식 거부의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 이식 거부란 용어는 예를 들어 췌장섬, 줄기세포, 골수, 피부, 근육, 각막 조직, 신경 조직, 심장, 폐, 복합 심장-폐, 신장, 간, 장, 췌장, 기관 또는 식도의 세포, 조직 또는 고형 기관 동종- 또는 이종이식편의 급성 또는 만성 거부, 또는 이식편 대 숙주병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 이식편 대 숙주병을 지칭한다.
- [1515] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 이식 거부에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 이식 거부란 용어는 예를 들어 췌장섬, 줄기세포, 골수, 피부, 근육, 각막 조직, 신경 조직, 심장, 폐, 복합 심장-폐, 신장, 간, 장, 췌장, 기관 또는 식도의 세포, 조직 또는 고형 기관 동종- 또는 이종이식편의 급성 또는 만성 거부, 또는 이식편 대 숙주병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 이식편 대 숙주병을 지칭한다.
- [1516] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 이식 거부 치료제이다. 특히, 이식 거부란 용어는 예를 들어 췌장섬, 줄기세포, 골수, 피부, 근육, 각막 조직, 신경 조직, 심장, 폐, 복합 심장-폐, 신장, 간, 장, 췌장, 기관 또는 식도의 세포, 조직 또는 고형 기관 동종- 또는 이종이식편의 급성 또는 만성 거부, 또는 이식편 대 숙주병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 이식편 대 숙주병을 지칭한다.
- [1517] 하나의 구현예에서, 본 발명은 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병이란 용어는 골관절염, 건선성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 통풍성 관절염, 패혈성 또는 감염성 관절염, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 이영양증, 동통 영양장애, 티체 증후군 또는 늑골 연골염, 섬유근육통, 골연골염, 신경성 또는 신경병성 관절염, 관절증, 골관절염 변형 풍토병과 같은 관절염의 풍토성 형태, 므셀레니병 및 한디고두병; 섬유근육통, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증 및 강직성 척추염으로부터 발생하는 퇴행을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 골관절염, 건선성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증 및 강직성 척추염을 지칭한다.
- [1518] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병이란 용어는 골관절염, 건선성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 통풍성 관절염, 패혈성 또는 감염성 관절염, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 이영양증, 동통 영양장애, 티체 증후군 또는 늑골 연골염, 섬유근육통, 골연골염, 신경성 또는 신경병성 관절염, 관절증, 골관절염 변형 풍토병과 같은 관절염의 풍토성 형태, 므셀레니병 및 한디고두병; 섬유근육통, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증 및 강직성 척추염으로부터 발생하는 퇴행을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 골관절염, 건선성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증 및 강직성 척추염을 지칭한다.
- [1519] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서

에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병이란 용어는 골관절염, 건선성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 통풍성 관절염, 패혈성 또는 감염성 관절염, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 이영양증, 동통 영양장애, 티체 증후군 또는 늑골 연골염, 섬유근육통, 골연골염, 신경성 또는 신경병성 관절염, 관절증, 골관절염 변형 풍토병과 같은 관절염의 풍토성 형태, 므셀레니병 및 한디고두병; 섬유근육통, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증 및 강직성 척추염으로부터 발생하는 퇴행을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 골관절염, 건선성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증 및 강직성 척추염을 지칭한다.

[1520] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병 치료제이다. 특히, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병이란 용어는 골관절염, 건선성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 통풍성 관절염, 패혈성 또는 감염성 관절염, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 이영양증, 동통 영양장애, 티체 증후군 또는 늑골 연골염, 섬유근육통, 골연골염, 신경성 또는 신경병성 관절염, 관절증, 골관절염 변형 풍토병과 같은 관절염의 풍토성 형태, 므셀레니병 및 한디고두병; 섬유근육통, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증 및 강직성 척추염으로부터 발생하는 퇴행을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 골관절염, 건선성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증 및 강직성 척추염을 지칭한다.

[1521] 하나의 구현예에서, 본 발명은 선천성 연골 기형의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 선천성 연골 기형이란 용어는 유전성 연골용해, 연골형성장애 및 의사연골형성장애, 소이증, 무이증, 골간단 연골형성장애를 지칭한다. 보다 특히, 용어는 소이증, 무이증, 골간단 연골형성장애를 지칭한다.

[1522] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 선천성 연골 기형의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 선천성 연골 기형이란 용어는 유전성 연골용해, 연골형성장애 및 의사연골형성장애, 소이증, 무이증, 골간단 연골형성장애를 지칭한다. 보다 특히, 용어는 소이증, 무이증, 골간단 연골형성장애를 지칭한다.

[1523] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 선천성 연골 기형에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 선천성 연골 기형이란 용어는 유전성 연골용해, 연골형성장애 및 의사연골형성장애, 소이증, 무이증, 골간단 연골형성장애를 지칭한다. 보다 특히, 용어는 소이증, 무이증, 골간단 연골형성장애를 지칭한다.

[1524] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 선천성 연골 기형 치료제이다. 특히, 선천성 연골 기형이란 용어는 유전성 연골용해, 연골형성장애 및 의사연골형성장애, 소이증, 무이증, 골간단 연골형성장애를 지칭한다. 보다 특히, 용어는 소이증, 무이증, 골간단 연골형성장애를 지칭한다.

[1525] 하나의 구현예에서, 본 발명은 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병이란 용어는 골다공증, 골감소증, 호르몬 결핍, 호르몬 과잉, 파제트병, 골관절염, 신장 골 질병, 골형성부전증, 및 저인산증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 골다공증을 지칭한다.

[1526] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병이란 용어는 골다공증, 골감소증, 호르몬 결핍, 호르몬 과잉, 파제트병, 골관절염, 신장 골 질병, 골형성부전증, 및 저인산증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 골다공증을 지칭한다.

[1527] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병이란 용어는 골다공증, 골감소증, 호르몬 결핍, 호르몬 과잉, 파제트병, 골관절염, 신장 골 질병, 골형성부전증, 및 저인산증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 골다공증을 지칭한다.

[1528] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 골 턴오버의 장애를 수반하는 질병 치료제이다. 특히, 골 턴오버의 장애를 수반

하는 질병이란 용어는 골다공증, 골감소증, 호르몬 결핍, 호르몬 과잉, 파제트병, 골관절염, 신장 골 질병, 골 형성부전증, 및 저인산증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 골다공증을 지칭한다.

- [1529] 하나의 구현예에서, 본 발명은 IL-6의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, IL-6의 과다분비와 관련된 질병이란 용어는 캐슬만병, 다발성 골수종, 건선, 카포시육종 및/또는 사구체간질증식 사구체신염을 지칭한다.
- [1530] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 IL-6의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, IL-6의 과다분비와 관련된 질병이란 용어는 캐슬만병, 다발성 골수종, 건선, 카포시육종 및/또는 사구체간질증식 사구체신염을 지칭한다.
- [1531] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 IL-6의 과다분비와 관련된 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, IL-6의 과다분비와 관련된 질병이란 용어는 캐슬만병, 다발성 골수종, 건선, 카포시육종 및/또는 사구체간질증식 사구체신염을 지칭한다.
- [1532] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 IL-6의 과다분비와 관련된 질병 치료제이다. 특히, IL-6의 과다분비와 관련된 질병이란 용어는 캐슬만병, 다발성 골수종, 건선, 카포시육종 및/또는 사구체간질증식 사구체신염을 지칭한다.
- [1533] 하나의 구현예에서, 본 발명은 TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병이란 용어는 전신 및 피부 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 삼중염색체 21, 궤양성 대장염, 및/또는 크론병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 삼중염색체 21, 궤양성 대장염 및/또는 크론병을 지칭한다.
- [1534] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병이란 용어는 전신 및 피부 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 삼중염색체 21, 궤양성 대장염, 및/또는 크론병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 삼중염색체 21, 궤양성 대장염 및/또는 크론병을 지칭한다.
- [1535] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병이란 용어는 전신 및 피부 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 삼중염색체 21, 궤양성 대장염, 및/또는 크론병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 삼중염색체 21, 궤양성 대장염 및/또는 크론병을 지칭한다.
- [1536] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병 치료제이다. 특히, TNF  $\alpha$ , 인터페론, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 관련된 질병이란 용어는 전신 및 피부 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 삼중염색체 21, 궤양성 대장염, 및/또는 크론병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 삼중염색체 21, 궤양성 대장염 및/또는 크론병을 지칭한다.
- [1537] 하나의 구현예에서, 본 발명은 호흡기 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 호흡기 질병이란 용어는 천식, 성인 호흡 곤란 증후군, 동탄산 과호흡 증후군, 계절성 천식, 계절성 알러지성 비염, 만성 알러지성 비염, 만성 폐쇄성 폐 질병, 폐 기종, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증, 낭성 섬유증, 또는 저산소증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 폐 고혈압 또는 간질성 폐 섬유증을 지칭한다.
- [1538] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 호흡기 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또

는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 호흡기 질병이란 용어는 천식, 성인 호흡 곤란 증후군, 동탄산 과호흡 증후군, 계절성 천식, 계절성 알러지성 비염, 만성 알러지성 비염, 만성 폐쇄성 폐 질병, 폐기종, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증, 낭성 섬유증, 또는 저산소증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 폐 고혈압 또는 간질성 폐 섬유증을 지칭한다.

[1539] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 호흡기 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 호흡기 질병이란 용어는 천식, 성인 호흡 곤란 증후군, 동탄산 과호흡 증후군, 계절성 천식, 계절성 알러지성 비염, 만성 알러지성 비염, 만성 폐쇄성 폐 질병, 폐기종, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증, 낭성 섬유증, 또는 저산소증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 폐 고혈압 또는 간질성 폐 섬유증을 지칭한다.

[1540] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 호흡기 질병 치료제이다. 특히, 호흡기 질병이란 용어는 천식, 성인 호흡 곤란 증후군, 동탄산 과호흡 증후군, 계절성 천식, 계절성 알러지성 비염, 만성 알러지성 비염, 만성 폐쇄성 폐 질병, 폐기종, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증, 낭성 섬유증, 또는 저산소증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 폐 고혈압 또는 간질성 폐 섬유증을 지칭한다.

[1541] 하나의 구현예에서, 본 발명은 내분비 및/또는 대사성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 내분비 및/또는 대사성 질병이란 용어는 갑상선기능저하증, 선천성 부신과형성, 부갑상선의 질병, 당뇨병, 부신의 질병, 쿠싱 증후군 및 애디슨병, 및 난소 기능장애 다낭성 난소 증후군, 낭성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지질혈증, 통풍 및 구루병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 비만 및/또는 II형 당뇨병을 지칭한다.

[1542] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 내분비 및/또는 대사성 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 내분비 및/또는 대사성 질병이란 용어는 갑상선기능저하증, 선천성 부신과형성, 부갑상선의 질병, 당뇨병, 부신의 질병, 쿠싱 증후군 및 애디슨병, 및 난소 기능장애 다낭성 난소 증후군, 낭성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지질혈증, 통풍 및 구루병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 비만 및/또는 II형 당뇨병을 지칭한다.

[1543] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 내분비 및/또는 대사성 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 내분비 및/또는 대사성 질병이란 용어는 갑상선기능저하증, 선천성 부신과형성, 부갑상선의 질병, 당뇨병, 부신의 질병, 쿠싱 증후군 및 애디슨병, 및 난소 기능장애 다낭성 난소 증후군, 낭성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지질혈증, 통풍 및 구루병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 비만 및/또는 II형 당뇨병을 지칭한다.

[1544] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 내분비 및/또는 대사성 질병 치료제이다. 특히, 내분비 및/또는 대사성 질병이란 용어는 갑상선기능저하증, 선천성 부신과형성, 부갑상선의 질병, 당뇨병, 부신의 질병, 쿠싱 증후군 및 애디슨병, 및 난소 기능장애 다낭성 난소 증후군, 낭성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지질혈증, 통풍 및 구루병을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 비만 및/또는 II형 당뇨병을 지칭한다.

[1545] 하나의 구현예에서, 본 발명은 심혈관 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 심혈관 질병이란 용어는 부정맥(심방 또는 심실 또는 이 둘 모두); 죽상동맥경화증 및 그의 후유증; 협심증; 심박장애; 심근허혈; 심근경색; 심장 또는 혈관 동맥류; 혈관염, 뇌졸중; 사지, 기관 또는 조직의 말초 폐쇄성 동맥병증; 뇌, 심장, 신장 또는 다른 기관 또는 조직의 허혈에 따른 재관류 손상; 내독소, 수술 또는 외상 쇼크; 고혈압, 심장판막증, 심부전, 이상 혈압; 쇼크; 혈관 수축(편두통과 관련된 것 포함); 단일 기관 또는 조직으로 제한된 혈관 이상, 염증, 부전을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 죽상동맥경화증을 지칭한다.

[1546] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 심혈관 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 심혈관 질병이란 용어는 부정맥(심방 또는 심실 또는 이 둘 모두); 죽상동맥경화증 및 그의 후유증; 협심증; 심박장애; 심근허혈; 심근경색; 심장 또는 혈관 동맥류; 혈관염, 뇌졸중; 사지, 기관 또는 조직의 말초 폐쇄성 동맥병증; 뇌, 심장, 신장 또는 다른 기

관 또는 조직의 허혈에 따른 재관류 손상; 내독소, 수술 또는 외상 쇼크; 고혈압, 심장판막증, 심부전, 이상 혈압; 쇼크; 혈관수축(편두통과 관련된 것 포함); 단일 기관 또는 조직으로 제한된 혈관 이상, 염증, 부전을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 죽상동맥경화증을 지칭한다.

[1547] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 심혈관 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 심혈관 질병이란 용어는 부정맥(심방 또는 심실 또는 이 둘 모두); 죽상동맥경화증 및 그의 후유증; 협심증; 심박장애; 심근허혈; 심근경색; 심장 또는 혈관 동맥류; 혈관염, 뇌졸중; 사지, 기관 또는 조직의 말초 폐쇄성 동맥병증; 뇌, 심장, 신장 또는 다른 기관 또는 조직의 허혈에 따른 재관류 손상; 내독소, 수술 또는 외상 쇼크; 고혈압, 심장판막증, 심부전, 이상 혈압; 쇼크; 혈관수축(편두통과 관련된 것 포함); 단일 기관 또는 조직으로 제한된 혈관 이상, 염증, 부전을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 죽상동맥경화증을 지칭한다.

[1548] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 심혈관 질병 치료제이다. 특히, 심혈관 질병이란 용어는 부정맥(심방 또는 심실 또는 이 둘 모두); 죽상동맥경화증 및 그의 후유증; 협심증; 심박장애; 심근허혈; 심근경색; 심장 또는 혈관 동맥류; 혈관염, 뇌졸중; 사지, 기관 또는 조직의 말초 폐쇄성 동맥병증; 뇌, 심장, 신장 또는 다른 기관 또는 조직의 허혈에 따른 재관류 손상; 내독소, 수술 또는 외상 쇼크; 고혈압, 심장판막증, 심부전, 이상 혈압; 쇼크; 혈관수축(편두통과 관련된 것 포함); 단일 기관 또는 조직으로 제한된 혈관 이상, 염증, 부전을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 죽상동맥경화증을 지칭한다.

[1549] 하나의 구현예에서, 본 발명은 피부과적 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 피부과적 질병이란 용어는 아토피성 피부염, 수포성 질환, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 백반증, 소양증, 두드러기, 주사, 피부경화증, 상처 치유, 반흔, 비후성 반흔, 켈로이드증, 카와사키병, 주사, 쇼그렌-라르손 증후군, 또는 두드러기를 지칭한다. 보다 특히, 용어는 아토피성 피부염, 피부경화증, 쇼그렌-라르손 증후군 또는 두드러기를 지칭한다.

[1550] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 피부과적 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 피부과적 질병이란 용어는 아토피성 피부염, 수포성 질환, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 백반증, 소양증, 두드러기, 주사, 피부경화증, 상처 치유, 반흔, 비후성 반흔, 켈로이드증, 카와사키병, 주사, 쇼그렌-라르손 증후군, 또는 두드러기를 지칭한다. 보다 특히, 용어는 아토피성 피부염, 피부경화증, 쇼그렌-라르손 증후군 또는 두드러기를 지칭한다.

[1551] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 피부과적 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 피부과적 질병이란 용어는 아토피성 피부염, 수포성 질환, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 백반증, 소양증, 두드러기, 주사, 피부경화증, 상처 치유, 반흔, 비후성 반흔, 켈로이드증, 카와사키병, 주사, 쇼그렌-라르손 증후군, 또는 두드러기를 지칭한다. 보다 특히, 용어는 아토피성 피부염, 피부경화증, 쇼그렌-라르손 증후군 또는 두드러기를 지칭한다.

[1552] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 피부과적 질병 치료제이다. 특히, 피부과적 질병이란 용어는 아토피성 피부염, 수포성 질환, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 백반증, 소양증, 두드러기, 주사, 피부경화증, 상처 치유, 반흔, 비후성 반흔, 켈로이드증, 카와사키병, 주사, 쇼그렌-라르손 증후군, 또는 두드러기를 지칭한다. 보다 특히, 용어는 아토피성 피부염, 피부경화증, 쇼그렌-라르손 증후군 또는 두드러기를 지칭한다.

[1553] 하나의 구현예에서, 본 발명은 이상 혈관형성 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 이상 혈관형성 관련된 질병이란 용어는 죽상동맥경화증, 고혈압, 종양 성장, 염증, 류마티스성 관절염, 습성 황반변성, 맥락막 혈관신생, 망막 혈관신생, 및 당뇨병성 망막병증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 죽상동맥경화증, 고혈압 또는 당뇨병성 망막병증을 지칭한다.

- [1554] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이상 혈관형성 관련된 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 특히, 이상 혈관형성 관련된 질병이란 용어는 죽상동맥경화증, 고혈압, 종양 성장, 염증, 류마티스성 관절염, 습성 황반변성, 맥락막 혈관신생, 망막 혈관신생, 및 당뇨병성 망막병증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 죽상동맥경화증, 고혈압 또는 당뇨병성 망막병증을 지칭한다.
- [1555] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 이상 혈관형성 관련된 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특히, 이상 혈관형성 관련된 질병이란 용어는 죽상동맥경화증, 고혈압, 종양 성장, 염증, 류마티스성 관절염, 습성 황반변성, 맥락막 혈관신생, 망막 혈관신생, 및 당뇨병성 망막병증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 죽상동맥경화증, 고혈압 또는 당뇨병성 망막병증을 지칭한다.
- [1556] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 이상 혈관형성 관련된 질병 치료제이다. 특히, 이상 혈관형성 관련된 질병이란 용어는 죽상동맥경화증, 고혈압, 종양 성장, 염증, 류마티스성 관절염, 습성 황반변성, 맥락막 혈관신생, 망막 혈관신생, 및 당뇨병성 망막병증을 지칭한다. 보다 특히, 용어는 죽상동맥경화증, 고혈압 또는 당뇨병성 망막병증을 지칭한다.
- [1557] 주사 용량 수준은 모두 약 1 내지 약 120 시간 및 특히 24 내지 96 시간 동안 약 0.1 mg/kg/h 내지 적어도 10 mg/kg/h의 범위이다. 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 이상의 프리로딩 일시주사를 또한 투여하여 적합한 정상 상태 수준을 성취할 수 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg 인간 환자의 경우 약 1 g/일을 초과하지 않을 것으로 예상된다.
- [1558] 장기적인 상태, 예를 들어 퇴행 상태의 예방 및/또는 치료를 위해서, 치료 섭생을 대개는 수개월 또는 수년에 걸쳐 늘릴 수 있으며 따라서 경구 투여가 환자의 편의성 및 허용성을 위해 바람직하다. 경구 투여의 경우, 매일 1 내지 4 회의 정규 용량, 특히 매일 1 내지 3회의 정규 용량, 전형적으로는 매일 1 내지 2회의 정규 용량, 및 가장 전형적으로는 매일 1회의 정규 용량이 전형적인 섭생이다. 한편으로, 장기간 지속 효과의 약물의 경우, 경구 투여에 의해, 2주마다 1회, 매주 1회, 및 하루에 1회가 전형적인 섭생이다. 특히, 투여량 섭생은 1 내지 14 일마다, 보다 특히 1 내지 10일마다, 훨씬 더 특히 1 내지 7일마다, 및 가장 특히는 1 내지 3일마다일 수 있다.
- [1559] 이러한 투여 패턴을 사용하는 경우, 각각의 용량은 약 1 내지 약 1000 mg의 본 발명의 화합물을 제공하며, 특히 각각의 용량은 약 10 내지 약 500 mg 및 특히 약 30 내지 약 250 mg을 제공한다.
- [1560] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여 성취되는 것과 유사하거나 더 낮은 혈중 수준을 제공하도록 선택된다.
- [1561] 질환의 발병을 예방하기 위해 사용될 때, 본 발명의 화합물을 질환이 발병할 위험이 있는 환자에게, 전형적으로는 의사의 충고 및 감독 하에서, 상술한 투여량 수준으로 투여할 것이다. 특정 질환이 발병할 위험이 있는 환자는 일반적으로 질환의 가족력이 있는 환자 또는 상기 질환의 발병에 특히 민감한 것으로 유전자 시험 또는 선별에 의해 확인된 환자를 포함한다.
- [1562] 본 발명의 화합물을 단독 활성제로서 투여하거나 또는 다른 치료제, 예를 들어 동일하거나 유사한 치료 활성을 나타내고 병행 투여에 대해 안전하고 효능 있는 것으로 결정된 본 발명의 다른 화합물과 함께 투여할 수 있다. 특정한 구현예에서, 2개(이상)의 작용제의 동시 투여는 각각 현저하게 더 낮은 용량의 사용을 허용하며, 이에 의해 나타나는 부작용이 감소된다.
- [1563] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 약제로서 투여한다. 특정 구현예에서, 상기 약학 조성물은 추가의 활성 성분을 추가로 포함한다.
- [1564] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 염증을 수반하는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 면역조절제, 예를 들어 아자티오프린, 코르티코스테로이드(예를 들어 프레드니솔론 또는 텍사메타손), 사이클로포스파미드, 사이클로스포린 A, 타크로리무스, 마이코페놀레이트 모페틸, 뮤로모넵-CD3(OKT3, 예를 들어 오르쏘클론(Orthoclone)<sup>®</sup>), ATG, 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센 및 피록시감을 포함한다.
- [1565] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 관절염(예를 들어 류마티스성 관절염)의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 진통제, 비-스테로이드성 소염 약물(NSAIDs), 스

테로이드, 합성 DMARDS(예를 들어 비제한적으로 메토티렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 아우라노핀, 나트륨 아우로티오말레이트, 페니실라민, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 아자티오프린, 토파시티니브, 바리시티니브, 포스타마티니브, 및 사이클로스포린), 및 생물학적 DMARDS(예를 들어 비제한적으로 인플릭시맵, 에타너셉트, 아달리뮤맵, 리툽시맵, 및 아바타셉트)를 포함한다.

[1566] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 증식성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 메토티렉세이트, 류코보린, 아드리아마이신, 프레니손, 블레오마이신, 사이클로포스파미드, 5-플루오로유라실, 패클리탁셀, 도세탁셀, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 독소루비신, 타목시펜, 토레미펜, 메제스트롤 아세테이트, 아나스트로졸, 고세렐린, 항-HER2 단클론 항체(예를 들어 허셉틴(Herceptin)<sup>®</sup>), 카페시타빈, 칼록시펜 하이드로클로라이드, EGFR 억제제(예를 들어 이레사(Iressa)<sup>®</sup>), 타세바(Tarceva)<sup>®</sup>, 에르비투스(Erbix)<sup>®</sup>), VEGF 억제제(예를 들어 아바스틴(Avastin)<sup>®</sup>), 프로테오솜 억제제(예를 들어 벨케이드(Velcade)<sup>®</sup>), 글리벡(Glivec)<sup>®</sup> 및 hsp90 억제제(예를 들어 17-AAG)를 포함한다. 추가로, 화학식 I 에 따른 본 발명의 화합물을 다른 요법, 예를 들어 비제한적으로 방사선요법 또는 수술과 함께 투여할 수 있다. 특정 구현예에서 증식성 질환은 암, 골수증식성 질병 또는 백혈병 중에서 선택된다.

[1567] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 자가면역 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 글루코코르티코이드, 세포성장 억제제(예를 들어 푸린 유사체), 알킬화제(예를 들어 질소 머스터드(사이클로포스파미드), 니트로소유레아, 본 발명의 백금 화합물 등), 대사길항물질(예를 들어 메토티렉세이트, 아자티오프린 및 머캅토프린), 세포독성 항생제(예를 들어 닥티노마이신 안트라사이클린, 미토마이신 C, 블레오마이신, 및 미트라마이신), 항체(예를 들어 항-CD20, 항-CD25, 또는 항-CD3(OTK3) 단클론 항체, 아트감(Atgam)<sup>®</sup> 및 티모글로불린(Thymoglobulin)<sup>®</sup>), 사이클로스포린, 타크로리무스, 라파마이신(시로리무스), 인터페론(예를 들어 INF-β), TNF 결합 단백질(예를 들어 인플릭시맵, 에타너셉트 또는 아달리뮤맵), 마이코페놀레이트, 핑고리모드 및 미리오신을 포함한다.

[1568] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 이식 거부 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 칼시뉴린 억제제(예를 들어 사이클로스포린 또는 타크로리무스(FK506)), mTOR 억제제(예를 들어 시로리무스, 에베로리무스), 증식-방지제(예를 들어 아자티오프린, 마이코페놀산), 코르티코스테로이드(예를 들어 프레드니솔론, 하이드로코르티손), 항체(예를 들어 단클론 항-IL-2Rα 수용체 항체, 바실릭시맵, 다클리주맵), 다클론성 항-T-세포 항체(예를 들어 항-흉선세포 글로불린(ATG), 항-림프구 글로불린(ALG))를 포함한다.

[1569] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 천식 및/또는 비염 및/또는 COPD의 치료 및/또는 예방을 위한 작용제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 베타2-아드레날린 수용체 작용물질(예를 들어 살부타몰, 레발부테롤, 터부탈린 및 비톨테롤), 에피네프린(흡입형 또는 정제), 항콜린제(예를 들어 이프라트로피움 브로마이드), 글루코코르티코이드(경구 또는 흡입형), 오래 작용하는 β2-작용물질(예를 들어 살메테롤, 포모테롤, 밤부테롤, 및 서방성 경구 알부테롤), 흡입형 스테로이드와 오래 작용하는 기관지 확장제의 조합(예를 들어 플루티카손/살메테롤, 부테소니드/포모테롤), 류코트리엔 길항물질 및 합성 억제제(예를 들어 몬테류카스트, 자피르류카스트 및 질류톤), 매개체 방출 억제제(예를 들어 크로모글리케이트 및 케토티펜), IgE 반응의 생물학적 조절제(예를 들어 오말리주맵), 항히스타민제(예를 들어 세티리진, 신나리진, 펙소페나딘), 및 혈관수축제(예를 들어 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 나파졸린 및 트라마졸린)를 포함한다.

[1570] 추가로, 본 발명의 화합물을 천식 및/또는 COPD에 대한 응급 요법과 함께 투여할 수도 있으며, 상기와 같은 요법은 산소 또는 헬리옥스 투여, 분무된 살부타몰 또는 터부탈린(항콜린제(예를 들어 이프라트로피움)와 임의로 병용됨), 전신 스테로이드(경구 또는 정맥 내, 예를 들어 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 또는 하이드로코르티손), 정맥 내 살부타몰, 비-특이적 베타-작용물질, 주사제 또는 흡입제(예를 들어 에피네프린, 이소에타린, 이소프로테레놀, 메타프로테레놀), 항콜린제(IV 또는 분무형, 예를 들어 글리코피롤레이트, 아트로핀, 이프라트로피움), 메틸잔틴(테오필린, 아미노필린, 바미필린), 기관지확장 효과를 갖는 흡입 마취제(예를 들어 이소플루란, 할로탄, 엔플루란), 케타민, 및 정맥 내 황산 마그네슘을 포함한다.

[1571] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 염증성 장 질병(IBD)의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 글루코코르티코이드(예를 들어 프레드니손, 부테소니드) 합성 질병 변형, 면역조절제(예를 들어 메토티렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 메살라진, 아자티오프린, 6-머캅토프린 및 시클로스포린) 및 생물학적 질병 변형, 면역조절제(인플릭시맵, 아달리뮤맵, 리툽시맵 및 아바타셉트)를

포함한다.

[1572] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 SLE의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 인간 단클론 항체(벨리뮤맵(벤리스타(Benlysta)), 질병-변형 항류마티스 약물(DMARD), 예를 들어 항말라리아약(예를 들어 플라클레닐, 하이드록시클로로퀸), 면역억제제(예를 들어 메토틀렉세이트 및 아자티오프린), 사이클로포스파미드 및 마이코페놀산, 면역억제성 약물 및 진통제, 예를 들어 비스테로이드성 소염 약물, 오피에이트(예를 들어 텍스트로프로폭시펜 및 코-코다몰), 오피오이드(예를 들어 하이드로코돈, 옥시코돈, MS 콘틴, 또는 메타돈), 및 펜타닐 듀라제식 경피 패치를 포함한다.

[1573] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 건선의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 국소 치료제, 예를 들어 입욕액, 보습제, 콜 타르를 함유하는 약물첨가된 크림 및 연고, 디트라놀(안트라린), 코르티코스테로이드 유사 데속시메타손(토피코트(Topicort)<sup>TM</sup>), 플루오시노니드, 비타민 D3 유사체(예를 들어 칼리포트리올), 아르간 오일 및 레티노이드(에트레티네이트, 아시트레틴, 타자로텐), 전신 치료제, 예를 들어 메토틀렉세이트, 사이클로스포린, 레티노이드, 티오구아닌, 하이드록시유레아, 설파살라진, 마이코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 타크로리무스, 푸마르산 에스테르 또는 생물체, 예를 들어 아메비브(Amevive)<sup>TM</sup>, 엔브렐(Enbrel)<sup>TM</sup>, 휴미라(Humira)<sup>TM</sup>, 레미케이드(Remicade)<sup>TM</sup>, 라프티바(Raptiva)<sup>TM</sup> 및 유스테키누맵(IL-12 및 IL-23 차단제)을 포함한다. 추가로, 본 발명의 화합물을 다른 요법들, 예를 들어 비제한적으로 광선요법, 또는 광화학요법(예를 들어 프소랄렌 및 자외선 A 광선요법(PUVA))과 함께 투여할 수 있다.

[1574] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 알러지 반응의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 항히스타민제(예를 들어 세티리진, 디펜하이드라민, 펙소페나딘, 레보세티리진), 글루코코르티코이드(예를 들어 프레드니손, 베타메타손, 베클로메타손, 텍사메타손), 에피네프린, 테오필린 또는 항-류코트리엔(예를 들어 몬테루카스트 또는 자피르류카스트), 항-콜린제 및 울혈완화제를 포함한다.

[1575] 동시 투여는 숙련가에게 자명한 바와 같이 2개 이상의 치료제를 동일한 치료 섭생의 부분으로서 환자에게 전달하는 임의의 수단을 포함한다. 2개 이상의 작용제를 단일 제형으로, 즉 단일 약학 조성물로서 동시에 투여할 수도 있지만, 이는 필수적인 것은 아니다. 작용제를 상이한 제형으로 상이한 시점에서 투여할 수도 있다.

[1576] 화학 합성 과정

[1577] 일반적인 내용

[1578] 본 발명의 화합물을 하기의 일반적인 방법 및 과정을 사용하여 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉 반응 온도, 시간, 반응물들의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 나타내지 않는 한 다른 공정 조건을 또한 사용할 수 있음을 알 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 변할 수 있지만, 상기와 같은 조건은 통상적인 최적화 과정에 의해 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

[1579] 추가로, 당해 분야의 숙련가들에게 자명한 바와 같이, 몇몇 작용기가 바람직하지 못한 반응을 겪지 않도록 하기 위해서 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정 작용기에 적합한 보호기뿐만 아니라 보호 및 탈보호에 적합한 조건의 선택은 당해 분야에 널리 공지되어 있다(Wuts & Greene 2006).

[1580] 하기의 방법을 본 발명에서 상기에 나열한 본 발명의 화합물의 제조에 관한 상세한 내용과 함께 제공한다. 본 발명의 화합물을 유기 합성 분야의 숙련가에 의해 공지되거나 상업적으로 입수할 수 있는 출발 물질 및 시약으로부터 제조할 수 있다.

[1581] 모든 시약은 상업적인 등급의 것이며 달리 나타내지 않는 한 추가의 정제 없이 제공받은 대로 사용된다. 상업적으로 입수할 수 있는 무수 용매를 불활성 분위기 하에서 수행된 반응에 사용한다. 달리 나타내지 않는 한 다른 모든 경우는 시약 등급 용매가 사용된다. 컬럼 크로마토그래피를 실리카젤 60(35 내지 70 μm), 정상 인터킴(Interchim)<sup>®</sup> 15 μm 구형 실리카 컬럼상에서, 또는 바이오테이지(Biotage)<sup>®</sup> SNAP KP-NH 또는 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP 울트라 플래시 크로마토그래피 카트리지로 수행한다. 박층 크로마토그래피를 사전-코팅된 실리카젤 F-254 플레이트(두께 0.25 mm)를 사용하여 수행한다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 브루커(Bruker) DPX 400 NMR 분광계(400 MHz 또는 브루커 어드밴스 300 NMR 분광계(300 MHz) 상에 기록된다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에 대한 화학 이동(δ)은 내부 기준으로서 테트라메틸실란(δ 0.00) 또는 적합한 잔류 용매 피크, 즉 CHCl<sub>3</sub>(δ 7.27)에 대한 백만당 부(ppm)로 보고된다. 다중도는 단일선(s), 이중선(d), 삼중선(t), 사중선(q), 오중선(quin), 다중선(m) 및 브로드(br)로서

제공된다. 전기분무 MS 스펙트럼을 워터스 플랫폼(Waters platform) LC/MS 분광계 또는 워터스 매스(Waters Mass) 검출기 3100 분광계에 커플링된 워터스 액퀴티(Waters Acquity) H-클래스 UPLC 상에서 획득된다. 사용된 컬럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7  $\mu$ m, 2.1 mm ID x 50 mm L, 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7  $\mu$ m, 2.1 mm ID x 30 mm L, 또는 워터스 엑스테라(Xterra) MS 5  $\mu$ m C18, 100 x 4.6 mm. 방법은 ACN/H<sub>2</sub>O 구배(H<sub>2</sub>O는 0.1% TFA 또는 0.1% NH<sub>3</sub>을 함유한다) 또는 MeOH/H<sub>2</sub>O 구배(H<sub>2</sub>O는 0.05% TFA를 함유한다)를 사용한다. 마이크로웨이브 가열을 바이오테이지 이니시에이터(Biotage Initiator)로 수행한다.

[1582] [표 1] 실험 섹션에 사용되는 약어의 목록:

표 1

[1583]

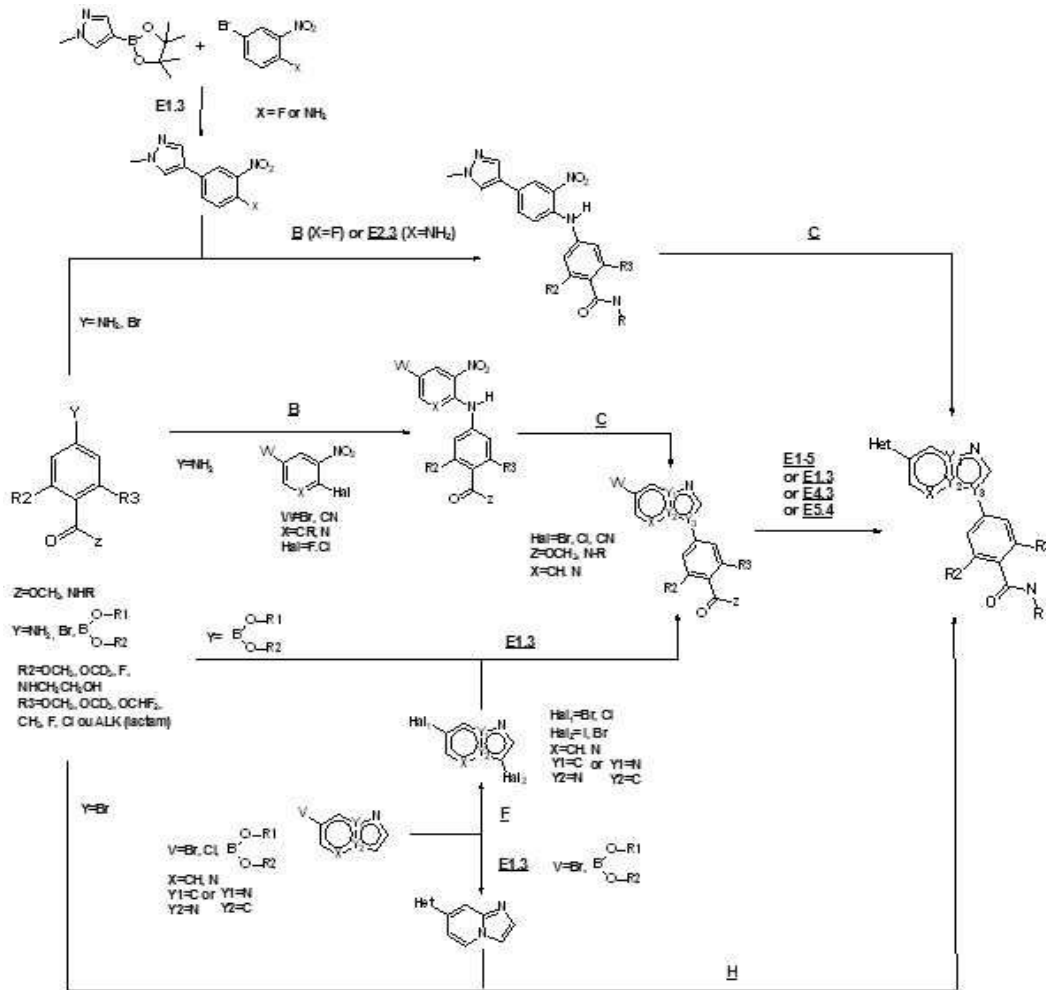
약어	정의
$\mu$ l	마이크로리터
AcOH	아세트산
AcOK	칼륨 아세테이트
ACN	아세토니트릴
aq.	수성
ATP	아데노신 5'-트리포스페이트
BBBPY	4,4'-디-3급-부틸-2,2'-디피리딜
Boc	3급-부틸옥시-카보닐
B <sub>2</sub> Pin <sub>2</sub>	4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3,2-디옥사보로란
broad s	넓은 단일선
BrettPhos	2-(디사이클로헥실포스피노) 3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐
Calcd	계산치
d	이중선
DBU	1,8-디아자비사이클로[5.4.0] 운테크-7-엔
dd	이중선의 이중선
DCM	디클로로메탄
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMAC	디메틸아세트아미드
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭사이드
DPPF	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
Et <sub>2</sub> O	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
eq.	당량
g	그램
h	시간
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
i-PrOH	이소프로판올
[Ir(OMe)(COD)] <sub>2</sub>	(1,5-사이클로옥타디엔)(메톡시) 이리듐(I) 이량체
LiHMDS	리튬 헥사메틸디실라잔
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광분석
m	다중선
MeOH	메탄올
MeONa	나트륨 메톡사이드
mg	밀리그램
min	분

mℓ	밀리리터
mmol	밀리몰
MS	질량 분광분석
MTBE	메틸 3급-부틸 에테르
MW	분자량
MW (obs)	관측된 분자량
MW (calc)	계산된 분자량
NA	입수할 수 없음
<i>n</i> -BuOH	부탄-1-올
NMP	<i>N</i> -메틸-2-피롤리돈
obsd	관측치
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> · DCM	디클로로메탄과 착화된, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클 로로팔라듐(II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	팔라듐(II) 아세테이트
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0)
pdm	백만당 부
q	사중선
RT	실온
s	단일선
sat.	포화된
SM	출발 물질
t	삼중선
<i>t</i> -BuXPhos	2-디-3급-부틸포스피노-2',4',6'-트리 이소프로필비페닐
Et <sub>3</sub> N	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TLC	박층 크로마토그래피
XantPhos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸 잔텐

[1584] 본 발명의 화합물의 합성적 제조

[1585] 실시예 1. 일반적인 합성 방법

[1586] 1.1. 합성 방법 개요



- [1587]
- [1588] 일반적인 방법 B: 할로게노 니트로 페닐 또는 피리딘 유도체상의 삼치환된 아닐린의  $S_NAr$
- [1589] 방법 B1: 할로게노 니트로 페닐 유도체상의 이치환된 아미노 벤조에이트의  $S_NAr$
- [1590] 방법 B2: 할로게노 니트로 페닐 유도체상의 이치환된 아미노 벤즈아미드의  $S_NAr$
- [1591] 방법 B3: 할로게노 니트로 피리딘 유도체상의 이치환된 아미노 벤즈아미드 또는 벤조에이트의  $S_NAr$
- [1592] 일반적인 방법 C: 환원 및 환화 과정
- [1593] 방법 C1:  $SnCl_2, 2H_2O/SnCl_2$ /트리메틸 오소포르메이트
- [1594] 방법 C2:  $Zn/AcOH/HC(OCH_3)_3$
- [1595] 일반적인 방법 E: 펩티드 커플링과 병행되는 아릴 커플링
- [1596] 방법 E1: 스즈키 반응 과정(호환가능한 순서로 3 단계)
- [1597] 방법 E2: 부흐발트 반응 과정(3 단계)
- [1598] 방법 E3: 구리 아민화 과정(3 단계)
- [1599] 방법 E4: 보릴화에 이어서 스즈키 반응(3 단계)
- [1600] 방법 E5: 시안화에 이어서 고리 형성 과정(4 단계)
- [1601] 일반적인 방법 F: 헤테로아릴 화합물의 요오드화

- [1602] 일반적인 방법 H: C-H 활성화
- [1603] 일반적인 방법 I: 페놀 탈보호(탈메틸화)
- [1604] 일반적인 방법 J: 페놀 알킬화
- [1605] 방법 J1:  $K_2CO_3$ /알킬 요오다이드
- [1606] 방법 J2: KOH/디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트
- [1607] 일반적인 방법 K: 아민 탈보호
- [1608] 일반적인 방법 L: 아민 작용화
- [1609] 방법 L1: 환원적 아민화
- [1610] 방법 L2: 아민의 N-알킬화
- [1611] 일반적인 방법 M:  $S_NAr$
- [1612] 방법 M1: 아민 존재하의  $S_NAr$
- [1613] 방법 M2: 알콜 존재하의  $S_NAr$
- [1614] 일반적인 방법 N: 피라졸 알킬화
- [1615] 방법 N1: 알킬 할라이드 존재하의 알킬화
- [1616] 방법 N2: 할로게노아세테이트 존재하의 알킬화
- [1617] 일반적인 방법 O: 아마이드 알킬화
- [1618] 일반적인 방법 P: 3급-부틸 에스테르의 절단
- [1619] 일반적인 방법 Q: 카복실산의 에스테르화
- [1620] 방법 Q1: HATU
- [1621] 방법 Q2:  $SOCl_2$
- [1622] 방법 Q3: 알킬 브로마이드/ $Cs_2CO_3$

[1623] 일반적인 방법 R: 3급-부틸 에스테르의 트랜스에스테르화

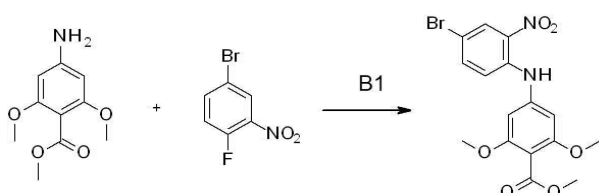
[1624] 1.2. 일반적인 방법

[1625] 1.2.1. 방법 B: 할로게노 니트로 페닐 또는 피리딘 유도체상의 삼치환된 아닐린의  $S_NAr$

[1626] 1.2.1.1. 방법 B1: 할로게노 니트로 페닐 유도체상의 이치환된 아미노 벤조에이트의  $S_NAr$

[1627] THF 중의 메틸 4-아미노-2,6-디메톡시-벤조에이트(1 eq.) 및 4-브로모-1-플루오로-2-니트로-벤젠(1 eq.)의 용액을 0°C에서  $N_2$ 하에서 냉각시킨다. 이어서 LiHMDS(THF 중의 1M 용액, 2.3 eq.)를 2h에 걸쳐 적가한다. 반응물을 물로 급냉시킨다. THF를 증발시키고, 반응 혼합물의 나머지를 3°C에서 밤새 교반 방치한다. 반응 혼합물에 2M HCl을 빠르게 교반하면서 서서히 가하고 혼합물을 3°C에서 1h 동안 교반한다. 침전물을 여과하고 이어서 진공 오븐에서 45°C 및 20 mbar에서 5h 동안 건조시켜 예상된 중간체를 제공한다.

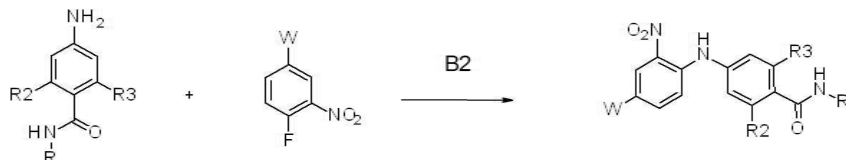
[1628] Int 59의 예시적인 합성



[1629]

[1630] THF(1000 ml) 중의 메틸 4-아미노-2,6-디메톡시-벤조에이트(40 g, 189.4 mmol, 1 eq.) 및 4-브로모-1-플루오로-2-니트로-벤젠(23.3 ml, 189.4 mmol, 1 eq.)의 용액을 0°C에서 N<sub>2</sub>하에서 냉각시킨다. 이어서 LiHMDS(THF 중의 1M 용액, 435.6 ml, 435.6 mmol, 2.3 eq.)를 2h에 걸쳐 적가한다. 반응물을 수(800 ml)로 급냉시킨다. THF를 증발시키고, 반응 혼합물의 나머지를 3°C에서 밤새 교반 방치한다. 반응 혼합물에 2M HCl(600 ml)을 빠르게 교반하면서 서서히 가하고 혼합물을 3°C에서 1h 동안 교반한다. 침전물을 여과하고 이어서 진공 오븐에서 45°C 및 20 mbar에서 5h 동안 건조시켜 예상된 화합물을 제공한다.

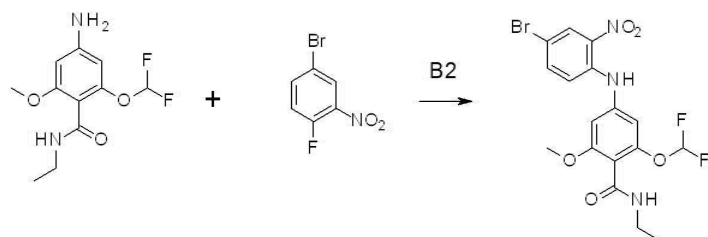
[1631] 1.2.1.2. 방법 B2: 할로게노 니트로 페닐 유도체상의 이치환된 아미노 벤즈아미드의 S<sub>N</sub>Ar



[1632]

[1633] 아르곤 분위기에 놓인, 무수 THF 또는 DMF(CN 치환체의 경우에 사용된 DMF) 중의 이치환된 아미노 벤즈아미드 (1 내지 1.1 eq.)의 용액에 플루오로 니트로 유도체(1 내지 1.7 eq.)를 가한다. 혼합물을 0°C에서 냉각시키고 NaH(3 eq.)를 조금씩 가한다. 혼합물을 0°C에서 10분간, 이어서 RT에서 밤새 교반하거나 3h 동안 100°C로 가열 한다(W = -CN인 경우). 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 수 또는 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 급냉시키고, EtOAc 또는 DCM 및 수, 또는 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액 또는 염수로 희석시키고, EtOAc 또는 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 건조시키거나 또는 염수로 세척하고 이어서 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 또는 MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

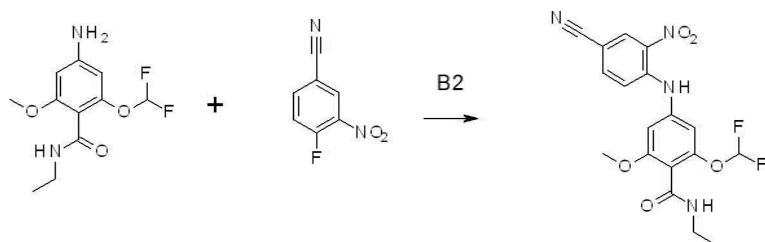
[1634] Int 61의 예시적인 합성



[1635]

[1636] N<sub>2</sub>로 탈기시키고 이어서 아르곤 분위기에 둔, 무수 THF(30 ml) 중의 Int 12(3.90 g, 14.98 mmol, 1 eq.) 용액 에, 4-브로모-1-플루오로-2-니트로-벤젠(3.95 g, 17.97 mmol, 1.2 eq.)을 가한다. 혼합물을 0°C에서 냉각시키고 NaH(1.79 g, 44.94 mmol, 3 eq.)를 조금씩 가한다. 혼합물을 RT로 가온시키고 RT에서 밤새 교반한다. 혼합 물을 0°C로 냉각시키고, 냉수로 급냉시키고, EtOAc, 수 및 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH 95/5로 용출시킴)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[1637] 4-(4-시아노-2-니트로-아닐리노)-2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-벤즈아미드의 예시적인 합성

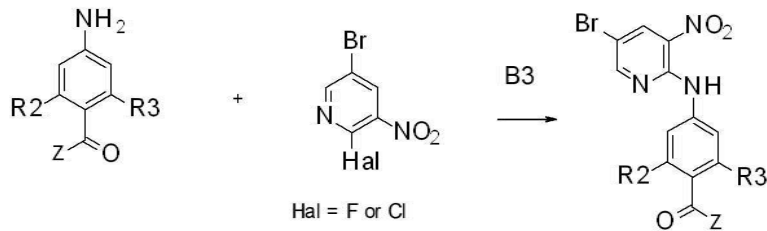


[1638]

[1639] 0°C로 냉각된 무수 DMF(15 ml) 중의 Int 12(1.00 g, 3.84 mmol, 1 eq.) 및 플루오로-니트로 유도체(0.79 g, 4.77 mmol, 1.1 eq)의 교반된 용액에 NaH(0.46 g, 11.52 mmol, 3 eq.)를 가한다. 혼합물을 0°C에서 1h 동안, 이어서 RT에서 1h 동안, 이어서 100°C에서 3h 동안 교반한다. 혼합물을 빙/수 혼합물에 조심스럽게 가한다. 염 수를 가하고 수성층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시

킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 98/2로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다. LCMS: MW (calcd): 406.3; m/z MW (obsd): 407.3 (M+H).

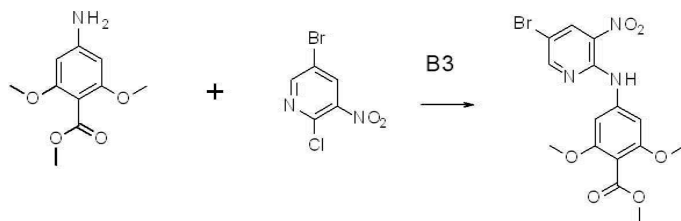
[1640] 1.2.1.3. 방법 B3: 할로게노 니트로 피리딘 유도체상의 이치환된 아미노 벤조아미드 또는 벤조에이트의  $S_NAr$



[1641]

[1642] 무수 DMSO 또는 DMF 중의 아닐린(1 내지 1.2 eq.) 및 클로로 또는 플루오로-니트로 피리딘 유도체(1 내지 1.2 eq.)의 실온 또는 80°C로 가열된 용액에  $Et_3N$ (5 eq.)을 가한다. 혼합물을 80°C로 밤새 교반한다. RT로 냉각시킨 후에, 혼합물을 진공하에서 농축시키고(단지 용매로서 DMF와 반응), EtOAc 또는 DCM, 수 또는 NaCl 용액으로 희석하고, EtOAc 또는 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 건조시키고, 여과하고 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[1643] Int 73의 예시적인 합성



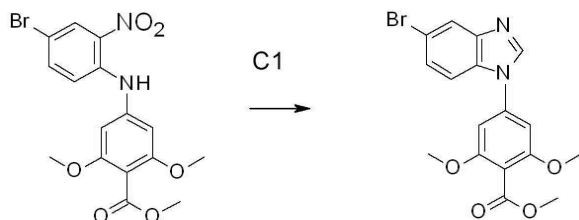
Int-073

[1644]

[1645] 80°C로 5분간 교반된, 무수 DMSO(0.5 ml) 중의 메틸 4-아미노-2,6-디메톡시-벤조에이트(232 mg, 1.1 mmol, 1.2 eq.) 및 5-브로모-2-클로로-3-니트로-피리딘(250 mg, 0.914 mmol, 1 eq.)의 용액에  $Et_3N$ (0.64 ml, 4.57 mmol, 5 eq.)을 가한다. 혼합물을 80°C로 교반하고 이어서 무수 DMSO(1 ml)를 가하고 혼합물을 밤새 80°C로 교반한다. RT로 냉각시킨 후에, 혼합물을 EtOAc, 수 및 염수로 희석한다. 수성층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 80/20으로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[1646] 1.2.2. 방법 C: 환원 및 환화 과정

[1647] 1.2.2.1. 방법 C1:  $SnCl_2 \cdot 2H_2O/SnCl_2$ /트리메틸 오쏘포르메이트

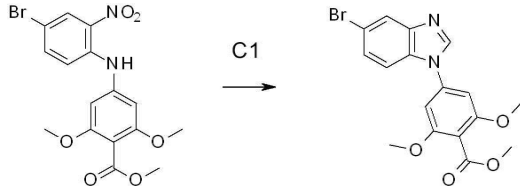


[1648]

[1649] EtOH 중의 니트로아닐린 유도체(1 eq.), 주석(II) 클로라이드 디하이드레이트(2.3 eq.) 및 주석(II) 클로라이드(1.7 eq.)의 혼합물을 2h 동안 환류하에서 교반한다. UPLC 모니터링에 의해 입증된 아민으로의 완전한 환원 후에, 트리메틸 오쏘포르메이트(4 eq.)를 혼합물에 서서히 가하고 교반을 2h 동안 환류하에서 계속한다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 농축 건조시킨다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고 2M NaOH로 세척한다. 형성된 현탁액(주석의 버터)을 여과한다. 층을 분리시킨다. 유기층에 포화된 수성  $NaHCO_3$ 를 가한다. 다시 현탁액이 형성된다. 현탁액

에 20% NaOH를 가한다(발열반응). 층을 밤새 분리되도록 방치시킨다. 유기층을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 상에서 건조시키고 여과한다. 모든 여과 잔사를 EtOAc로 세척하고, 수성층과 합하고, 층을 분리시킨다. 유기층을 합하고 감압하에서 농축 건조시킨다. 잔사를 Et<sub>2</sub>O에 현탁시키고, 30분간 교반하고 여과한다. 케이크를 흡입하에 20분간 깔때기상에 방치하여 예상된 생성물을 제공한다.

[1650] Int 45의 예시적인 합성



[1651]

[1652] EtOH(1800 ml) 중의 Int59(148.2 g, 360.4 mmol, 1 eq.), 주석(II) 클로라이드 디하이드레이트(188 g, 833.1 mmol, 2.3 eq.) 및 주석(II) 클로라이드(116.2 g, 612.8 mmol, 1.7 eq.)의 혼합물을 2h 동안 환류하에서 교반한다. UPLC 모니터링에 의해 입증된 아민으로의 완전한 환원 후에, 트리메틸 오소포르메이트(157.7 ml, 1441.5 mmol, 4 eq.)를 혼합물에 서서히 가하고 교반을 2h 동안 환류하에서 계속한다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 농축 건조시킨다. 잔사를 EtOAc(1400 ml)에 용해시키고 2M NaOH(600 ml)로 세척한다. 형성된 현탁액(주석의 버터)을 여과한다(밤새 여과되게 방치한다). 층을 분리시킨다. 유기층에 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(1000 ml)를 가한다. 다시 현탁액이 형성된다. 현탁액에 20% NaOH(2000 ml)를 가한다(발열반응). 층을 밤새 분리되도록 방치시킨다. 유기층을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 상에서 건조시키고 여과한다. 모든 여과 잔사를 EtOAc로 세척하고, 수성층과 합하고, 층을 분리시킨다. 유기층을 합하고 감압하에서 농축 건조시킨다. 잔사를 Et<sub>2</sub>O(500 ml)에 현탁시키고, 30분간 교반하고 여과한다. 케이크를 흡입하에 20분간 깔때기상에 방치하여 예상된 생성물 Int 45(82.1 g)을 제공한다.

[1653] 1.2.2.2. 방법 C2: Zn/AcOH/HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

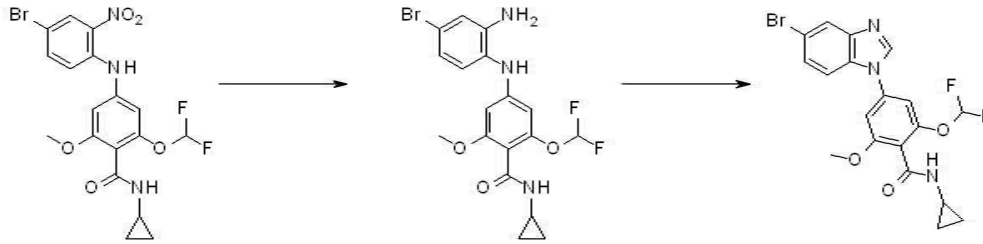


[1654]

[1655] RT에서 또는 환류하에 교반된 빙초산 중의 니트로아미노 유도체(1 eq.)의 용액에 아연 분진(5 내지 11.1 eq.)을 나누어 도입시켰다. 생성 혼합물을 10분 내지 1h 동안 교반한다(75°C 또는 환류). (반응의 완료를 TLC 및/또는 UPLC-MS에 의해 모니터링함). 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, EtOA 또는 톨루엔 중에서 희석 후에 또는 희석시키지 않고 클라셀상에서 여과하고, EtOAc 또는 톨루엔 또는 AcOH 또는 EtOAc 및 톨루엔으로 세정한다. 여액을 증발 건조시키고 디아미노 유도체를 다음 단계에 그대로 사용하거나 또는 잔사를 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고 다음 단계에 사용한다.

[1656] MeOH 중의 디아미노 유도체(1 eq.)의 용액에 p-톨루엔설폰산 또는 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(0.2 내지 0.6 eq.) 또는 AcOH(0.2 eq.) 및 트리메틸 오소포르메이트(3 내지 5 eq.)를 도입시킨다. 생성 혼합물을 75°C-환류(30분 내지 밤새)로 교반하고 RT로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시키거나 또는 수/EtOAc로 추출하고 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[1657] Int 42의 예시적인 합성



[1658]

[1659] 환류로 교반된, 빙초산 중의 Int 60(313 mg, 0.663 mmol, 1 eq.)의 용액에 아연 분진(330 mg, 5.047 mmol, 7.6 eq.)을 나누어 도입시킨다. 생성 혼합물을 교반 환류시키고, 이어서 아연 분진(150 mg, 2.294 mmol, 3.5 eq.)을 다시 가하고 혼합물을 교반 환류시킨다(완료를 TLC에 의해 모니터링한다). 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 클라셀상에서 여과하고, EtOAc 및 톨루엔으로 세정한다. 여액을 진공하에서 농축시키고 4-(2-아미노-4-브로모-아닐리노)-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드, o-페닐렌디아민 유도체를 그대로 다음 단계에 사용한다.

[1660] MeOH(7 ml) 중의 o-페닐렌디아민 유도체(0.663 mmol, 1 eq.)의 용액에 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(25 mg, 0.133 mmol, 0.2 eq.) 및 트리메틸 오쏘포르메이트(218  $\mu$ l, 1.988 mmol, 3 eq.)를 도입시킨다. 생성 혼합물을 90°C로 30분간 및 RT에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고 실리카상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[1661] 1.2.3. 방법 E

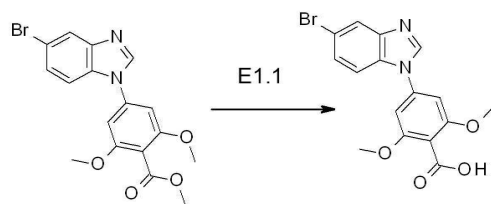
[1662] 1.2.3.1. 방법 E1: 스즈키 반응 과정(호환가능한 순서로 3 단계)

[1663] 방법 E1: 시퀀스 E1.1 + E1.2 + E1.3

[1664] 1.2.3.1.1 E1.1: 에스테르 비누화

[1665] 메틸 에스테르 유도체(1 eq.), MeOH/THF 혼합물 또는 MeOH 및 2M NaOH(2 내지 20 eq)의 혼합물 또는 메틸 에스테르 유도체(1 eq.), MeOH 및 NaOH 펠릿(과잉)의 혼합물을 65-90°C에서 5h 내지 밤새 교반한다. 주변 온도로 냉각 후에, 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 잔사를 수로 희석하고, pH를 산성 pH까지 HCl(2N 또는 6N)로 조절한다. 생성 현탁액을 여과하고, 펜탄 및 Et<sub>2</sub>O 또는 수로 세정하고 진공 오븐에서 건조시키거나 현탁액을 CHCl<sub>3</sub>/n-BuOH 혼합물(9/1)로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[1666] Int 44의 예시적인 합성



[1667]

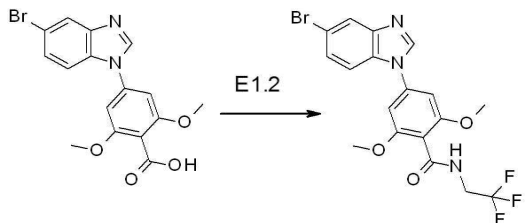
[1668] 메틸 4-(5-브로모벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-벤조에이트(Int 45)(82.1 g, 209.8 mmol, 1 eq.), MeOH(450 ml), THF(550 ml) 및 2M NaOH(550 ml, 1100 mmol, 5.2 eq.)의 혼합물을 75°C에서 밤새 교반한다. 주변 온도로 냉각 후에 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 잔사를 수(800 ml)로 희석한다. pH를 6M 수성 HCl로 12.4에서 1.6으로 조절한다. 생성 현탁액을 2°C에서 30분간 교반하고 이어서 여과한다. 케이크를 수(800 ml)로 세척하고 흡입하에 20분간 깔때기상에 두어 어두운 적색 고체를 제공한다. 고체를 진공 오븐에서 45°C에서 2h 동안 건조시켜 자색 분말 형태의 4-(5-브로모벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-벤조산을 제공한다.

[1669] 1.2.3.1.2 E1.2: 펩티드 커플링

[1670] 플라스크를 카복실산 유도체(1 eq.), 무수 DMF, HATU(1.0 내지 2 eq.), DIPEA(2 내지 10 eq.)로 충전한다. 혼합물을 RT에서 5 내지 20분간 교반하고 이어서 아민 또는 아민 하이드로클로라이드(1.2 내지 4.8 eq.)를

가한다. 혼합물을 RT에서 1h 내지 96h 동안 교반한다. 침전물을 혼합물 중에 수를 첨가한 후에 여과하고 예상된 아마이드 유도체를 제공하거나 또는 혼합물을 진공하에서 임의로 농축시키고 수 또는 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가한 다음 EtOAc, EtOAc/MeOH, EtOAc/i-PrOH 또는 DCM으로 추출한다. 이어서 합한 유기층을 소수성 컬럼상에서 건조시키거나 또는 0.1N HCl, 이어서 염수 또는 염수만으로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(또는 MgSO<sub>4</sub>) 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔 또는 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지가상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시키거나 또는 ACN 또는 DCM 중에서 습성화시켜 예상된 아마이드 유도체를 제공한다. 또 다른 후처리: 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지가상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 아마이드 유도체를 제공한다.

[1671] Int 39의 예시적인 합성



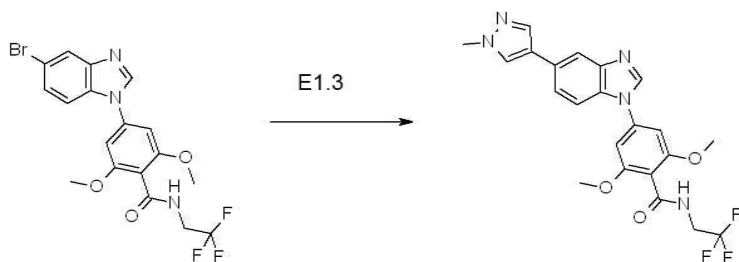
[1672]

[1673] 플라스크를 Int 44(0.3 g, 0.795 mmol, 1 eq.), HATU(332 mg, 0.874 mmol, 1.1 eq.), 무수 DMF(9 ml) 및 DIPEA(0.4 ml, 2.39 mmol, 3 eq.)로 충전한다. 혼합물을 RT에서 10분간 교반하고 이어서 2,2,2-트리플루오로에탄아민 하이드로클로라이드(216 mg, 1.6 mmol, 2 eq.)를 가한다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. DMF의 증발 후에, 잔사를 EtOAc와 수 사이에 분배시킨다. 수성층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 Int 39를 제공한다.

[1674] 1.2.3.1.3 E1.3: 스즈키 반응

[1675] 압력 반응기 또는 응축기가 구비된 개방 환저 플라스크를 헤테로아릴브로마이드 유도체(1 eq.), 보론산 또는 보론산 피나콜 에스테르(1.1 내지 1.5 eq.), 염기(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 또는 KF, 2 내지 3 eq.) 및 디옥산/수 용매 혼합물: 4/1 또는 3/1 또는 DMF/수 용매 혼합물: 4/1 또는 THF/수 혼합물: 9/1 또는 DME/수: 10/1로 충전한다. 혼합물을 50°C 또는 환류로 가열하고, N<sub>2</sub>로 탈기시키고 이어서 Pd 촉매(Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 또는 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 부가물(0.07 내지 0.2 eq.)을 가하거나 또는 촉매의 첨가 전에 RT에서 N<sub>2</sub> 또는 Ar로 탈기시키거나 또는 용매를 혼합물에 가하기 전에 탈기시키고 촉매를 끝으로 가한다. 혼합물을 15분 내지 20h 동안 50°C-110°C로 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고 잔사를 EtOAc 또는 DCM 및 수에 용해시키거나 또는 반응 혼합물을 수 또는 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 급냉시킨다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc 또는 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 임의로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 또는 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시키고 실리카겔 및/또는 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지가상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다. 임의로 화합물을 ACN으로 습성화하고 여과할 수 있다.

[1676] Cpd 25의 예시적인 합성

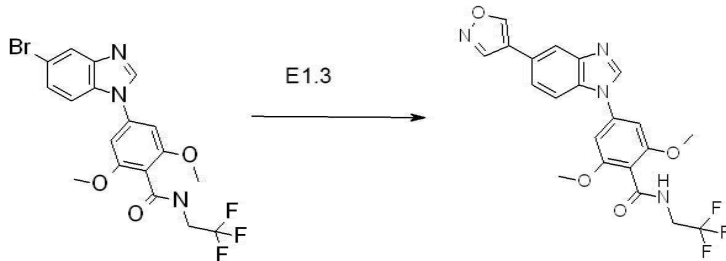


[1677]

[1678] 플라스크를 4-(5-브로모벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드, Int 39(450 mg, 0.982 mmol, 1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(961 mg, 2.95 mmol, 3 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로

란-2-일)피라졸(CAS# 761446-44-0; 306 mg, 1.47 mmol, 1.5 eq.) 및 디옥산/수 용매 혼합물: 4/1(20 ml)로 충전한다. 혼합물을 100°C로 가열하고, 5분간 N<sub>2</sub>로 탈기시킨 후에, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(173 mg, 0.15 mmol, 0.15 eq.)를 가한다. 혼합물을 2h 동안 100°C로 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 EtOAc 및 수에 용해시키고 수성층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

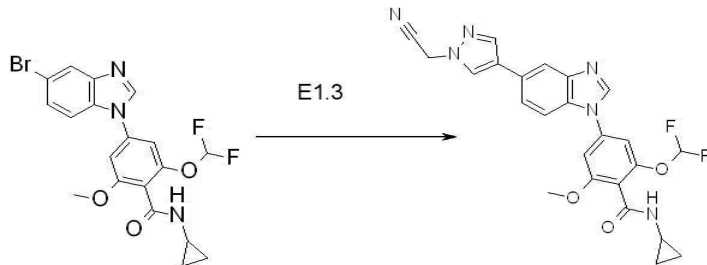
[1679] Cpd 51의 예시적인 합성



[1680]

[1681] 플라스크를 4-(5-브로모벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(Int 39)(40 mg, 0.09 mmol, 1 eq.), KF(16 mg, 0.27 mmol, 3 eq.), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이속사졸(CAS# 928664-98-6; 26 mg, 0.135 mmol, 1.5 eq.) 및 DMF/수 용매 혼합물: 4/1(2 ml)로 충전한다. 혼합물을 50°C로 가열하고, N<sub>2</sub>로 3분간 탈기시킨 후에, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(8 mg, 0.009 mmol, 0.1 eq.)을 가한다. 혼합물을 2h 동안 50°C로 교반한다. 혼합물을 EtOAc와 수 사이에 분배시키고 수성층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 95/5로 용출), 이어서 HPLC에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

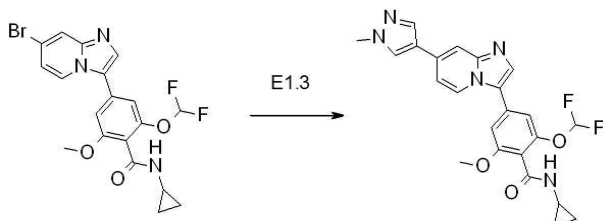
[1682] Cpd 55의 예시적인 합성



[1683]

[1684] 플라스크를 Int 42(50 mg, 0.11 mmol, 1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(107 mg, 0.33 mmol, 3 eq.), 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세트니트릴(CAS# 1093307-35-7; 33 mg, 0.14 mmol, 1.13 eq.) 및 THF/수 용매 혼합물: 9/1(3 ml)로 충전한다. 혼합물을 가열 환류시키고, N<sub>2</sub>로 5분간 탈기시킨 후에, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.)을 가한다. 혼합물을 1h 동안 교반 환류시킨다. 혼합물을 DCM과 수 사이에 분배시키고 수성층을 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 건조시키고, 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 95/5로 용출)에 의해 정제시킨다. 이소프로필 에테르 및 몇 방울의 ACN으로 습성화하고 이어서 여과하여 예상된 화합물을 제공한다.

[1685] Cpd 124의 예시적인 합성

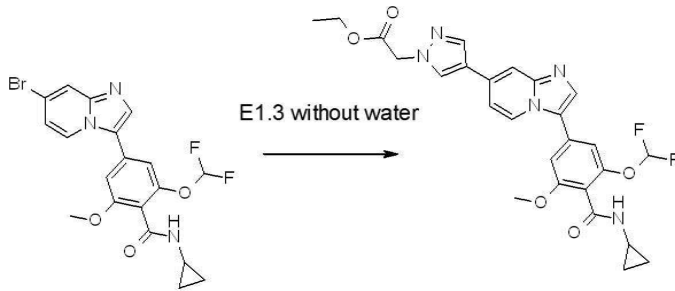


[1686]

[1687] Int 37(90 mg, 0.19 mmol, 1 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸(47 mg, 0.23 mmol, 1.2 eq.)의 앞서 탈기된 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(124 mg, 0.38 mmol, 2 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 착체(15.5 mg, 0.019 mmol, 0.1 eq.)를 가한다. 용액을 105-110℃로 2h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 수 및 염수로 세척한다. 유기층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시키고 이어서 Et<sub>2</sub>O 중 에서 습성화하고 진공하에서 농축시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1688] 1.2.3.1.4 E1.3a: 수 부재하의 스즈키 반응

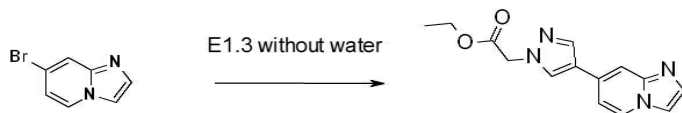
[1689] Cpd 284의 예시적인 합성



[1690]

[1691] 플라스크를 Int 37(50 mg, 0.110 mmol, 1 eq.), 1-(에톡시카보닐메틸)-1H-피라졸-4-보론산, 피나콜 에스테르 (CAS# 864754-16-5; 34 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(72 mg, 0.22 mmol, 2 eq.), N<sub>2</sub>로 탈기된 디옥산(1 ml) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 부가물(6.3 mg, 0.008 mmol, 0.07 eq.)로 충전한다. 플라스크를 밀봉하고 혼합물을 6.5h 동안 90℃로 가열한다. 1-(에톡시카보닐메틸)-1H-피라졸-4-보론산, 피나콜 에스테르(CAS# 864754-16-5; 10 mg, 0.04 mmol, 0.3 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 부가물(6.3 mg, 0.008 mmol, 0.07 eq.)을 가하고 혼합물을 90℃로 2h 동안 교반한다. 용매를 증발시키고 잔사를 EtOAc 및 수에 용해시키고, EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 100/0에서 0/100 이어서 EtOAc/MeOH 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시킨다. 증발 후에, ACN을 잔사에 가하고 수득된 생성 고체를 여과하여 예상된 화합물을 제공한다.

[1692] Int 3의 예시적인 합성



[1693]

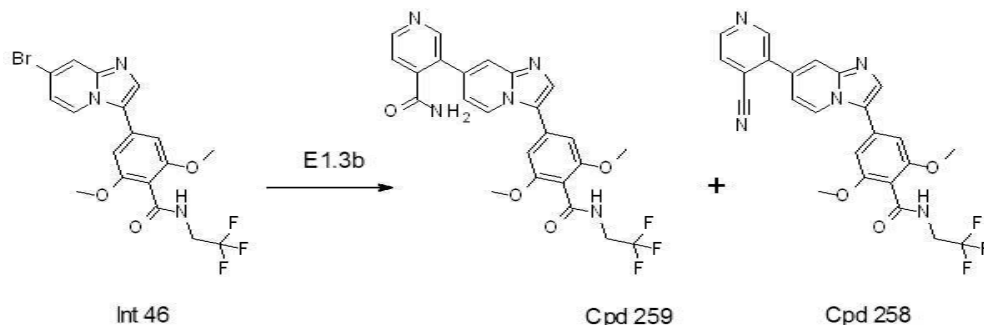
[1694] 플라스크를 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘(476 mg, 2.42 mmol, 1 eq.), N<sub>2</sub>로 탈기된 디옥산(15 ml), 1-(에톡시카보닐메틸)-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(CAS# 864754-16-5; 745 mg, 2.66 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.58 g, 4.84 mmol, 2 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 부가물(138 mg, 0.17 mmol, 0.07 eq.)로 충전한다. 플라스크를 밀봉하고, N<sub>2</sub>로 퍼징시키고, 혼합물을 3h 동안 90℃로 가열한다. EtOAc, 수 및 염수를 혼합물에 가한 다음, EtOAc에 이어서 DCM으로 추출한다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 유기층을 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 별도로 건조시키고 이어서 합하고, 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 100/0에서 0/100 이어서 DCM/MeOH 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[1695] 1.2.3.1.5 E1.3b: 니트릴 가수분해와 병용된 스즈키 반응

[1696] 일반적인 방법: 플라스크를 적합한 중간체(1 eq.) 및 디옥산/수 용매 혼합물 4/1로 충전한다. 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고 이어서 보론산 에스테르(1.2 내지 1.5 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 eq.) 및 Pd 촉매(Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 0.1 eq., 또는 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 0.15 eq.)를 가한다. 플라스크를 밀봉하고 혼합물을 1h-1.5h 동안 90℃-100℃로 가열한다. 반응 혼합물을 수 또는 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 급냉시키고, EtOAc 또는 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 무수

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하거나 또는 염수로 세척하고 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 건조시키고 이어서 진공하에서 농축시키고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시키고 DCM에 임의로 용해시키고 SPM32 3-머캡토프로필 에틸 셀파이드 실리카 처리를 가하여 예상된 화합물을 제공한다.

[1697] Cpd 259 및 Cpd 258의 예시적인 합성



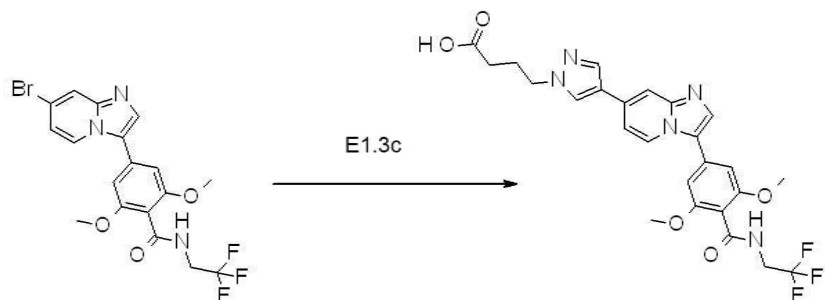
[1698]

[1699] 플라스크를 Int 46(50 mg, 0.110 mmol, 1 eq.), N<sub>2</sub>로 탈기시킨 디옥산/수 용매 혼합물: 4/1(1 ml), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-4-카보닐트릴(CAS# 878194-91-3; 38 mg, 0.164 mmol, 1.5 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(83 mg, 0.218 mmol, 2 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(9 mg, 0.011 mmol, 0.1 eq.)로 충전한다. 플라스크를 밀봉하고 혼합물을 1h 동안 90℃로 가열한다. 반응 혼합물을 수로 급냉시키고, EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 99/1에서 97/3으로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 니트릴 화합물(Cpd 258)을 제공한다. LCMS: MW (calcd): 481.4; m/z MW (obsd): 482.0 (M+H). 용출을 97/3에서부터 90/10으로 추구하여 예상된 카복스아미드 화합물(Cpd 259)을 제공한다.

[1700] LCMS: MW (calcd): 499.4; m/z MW (obsd): 500.2 (M+H)

[1701] 1.2.3.1.6 E1.3c: 에스테르 절단과 병용된 스템키 반응

[1702] Cpd 255의 예시적인 합성



[1703]

[1704] 플라스크에 Int 46(100 mg, 0.218 mmol, 1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(142 mg, 0.44 mmol, 2 eq.), 메틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸-1-일]부타노에이트(Int 72)(71 mg, 0.24 mmol, 1.1 eq.) 및 N<sub>2</sub>로 탈기시킨 디옥산/수 용매 혼합물: 4/1(4 ml)을 충전한다. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(12 mg, 0.015 mmol, 0.07 eq.)을 플라스크 밀봉 전에 가하고 혼합물을 2h 동안 90℃, 이어서 50℃로 밤새 가열한다. 1 ml의 수를 가하고 혼합물을 4h 동안 90℃로 교반한다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고 잔사를 Et<sub>2</sub>O와 수 사이에 분배시킨다. 유기층을 수로 추출한다. 합한 수성층을 2N HCl로 pH 5-6으로 산성화하고 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시키고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제한다. 분획의 증발 중에 형성된 침전물을 여과하고, Et<sub>2</sub>O로 세정하여 예상된 화합물을 제공한다.

[1705] 1.2.3.2. 방법 E1: 시퀀스 E1.1 + E1.3 + E1.2

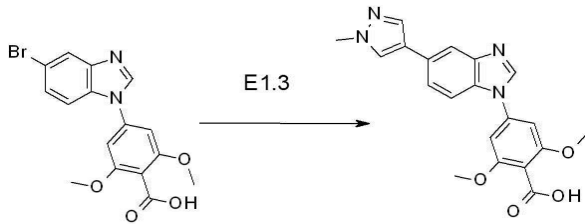
[1706] 1.2.3.2.1 E1.1: 에스테르 비누화

[1707] 시퀀스 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.1 참조

[1708] 1.2.3.2.2 E1.3: 스템키 커플링

[1709] 플라스크를 적합한 중간체(1 eq.), 보론산 에스테르(1.3 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3 eq.) 및 디옥산/수 용매 혼합물: 4/1로 충전한다. 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시킨 후에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.15 eq.)를 가한다. 혼합물을 2h 동안 교반 환류시키고 이어서 진공하에서 농축시키고, EtOAc 및 수로 희석하고, NaOH(2N)로 pH 9-10으로 염기화한다. 수성상을 분리시키고, HCl(1N)로 pH 2-3으로 산성화하고, 이어서 클로로포름/n-BuOH 혼합물: 4/1을 가한다. 형성된 고체를 여과하고, DCM/MeOH 혼합물: 50/50에 용해시킨다. 용액을 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 이소프로필 에테르 및 ACN에서 습성화시키고, 이어서 진공하에서 농축시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1710] Int 50의 예시적인 합성



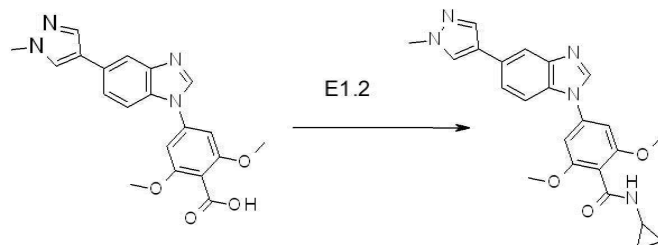
[1711]

[1712] 플라스크를 Int 44(2.5 g, 6.62 mmol, 1 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸 (CAS# 761446-44-0; 1.79 g, 8.61 mmol, 1.3 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.5 g, 19.9 mmol, 3 eq.) 및 디옥산/수 용매 혼합물: 4/1(100 ml)로 충전한다. 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시킨 후에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.14 g, 0.99 mmol, 0.15 eq.)를 가한다. 혼합물을 2h 동안 교반 환류시키고 이어서 진공하에서 농축시키고, EtOAc 및 수로 희석하고, NaOH(2N)로 pH 9-10으로 염기화한다. 수성상을 분리시키고, HCl(1N)로 pH 2-3으로 산성화하고, 이어서 CHCl<sub>3</sub>/n-BuOH 4/1 혼합물을 가한다. 형성된 고체를 여과하고, DCM/MeOH 혼합물: 50/50에 용해시킨다. 용액을 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 이소프로필 에테르 및 ACN에서 습성화시키고, 이어서 진공하에서 농축시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1713] 1.2.3.2.3 E1.2: 펩티드 커플링

[1714] 플라스크를 카복실산 유도체(1 eq.), HATU(1.1 내지 1.2 eq), 무수 DMF 또는 DMSO 및 DIPEA(3 eq.)로 충전한다. 혼합물을 RT에서 5분간 교반하고 이어서 아민(3 eq.)을 가한다. 혼합물을 RT에서 1h 내지 밤새 교반한다. 혼합물을 예비 LCMS(용매로서 DMSO 및 DMF 중에서 반응)에 의해 정제시켜 목적하는 아미드를 제공하거나 또는 진공하에서 농축시키고, EtOAc 및 수 중에 용해시키고, EtOAc(DMF 중에서 반응)로 추출하거나, 또는 DCM 또는 EtOAc에서 희석시키고, 수 및/또는 염수(DMF 중에서 반응)로 세척한다. 이어서 합한 유기층을 건조시키고 여과하거나 또는 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 건조시키고, 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 아미드를 제공한다.

[1715] Cpd 86의 예시적인 합성

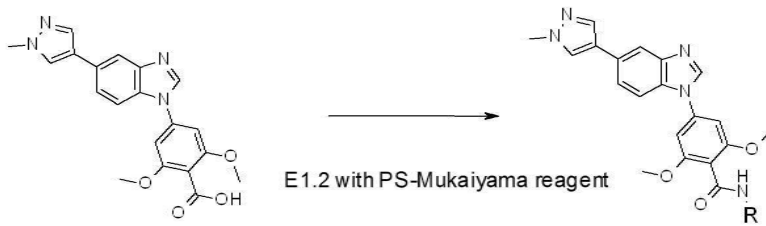


[1716]

[1717] 플라스크를 Int 50(1.4 g, 3.69 mmol, 1 eq.), HATU(1.54 g, 4.06 mmol, 1.1 eq), 무수 DMF(4 ml) 및 DIPEA(1.92 ml, 11.07 mmol, 3 eq.)로 충전한다. 혼합물을 RT에서 5분간 교반하고 이어서 사이클로프로필아민 (유리염기)(632 mg, 11.07 mmol, 3 eq.)을 가한다. 혼합물을 RT에서 2h 동안 교반한다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 잔사를 EtOAc 중에 용해시키고, 수에 이어서 염수로 세척한다. 수성층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 건조시키고 여과하고, 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에

서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 아마이드 유도체를 제공한다.

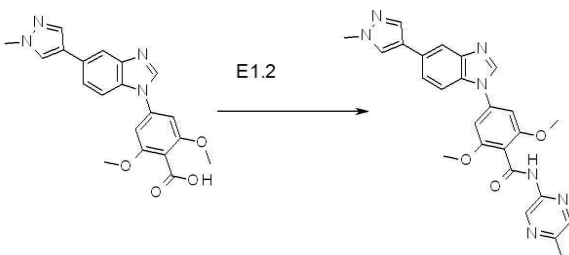
[1718] 1.2.3.2.4 중합체-지지된 무카이야마(Mukaiyama) 시약 존재하의 E1.2



[1719]

[1720] 플라스크를 카복실산 유도체(1 eq.), 중합체-지지된 무카이야마 시약(2 eq.), 아민(0.9 eq.), 무수 DCM 및 Et<sub>3</sub>N(3 eq.)으로 충전한다. 혼합물을 RT에서 40-48h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시키고 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 아마이드 화합물을 제공한다.

[1721] Cpd 70의 예시적인 합성



[1722]

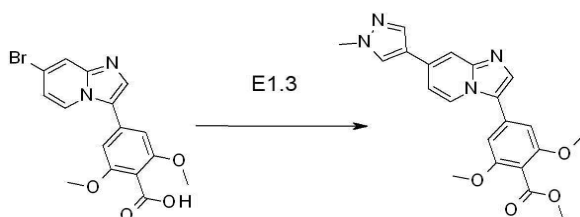
[1723] 플라스크를 Int 50(50 mg, 0.131 mmol, 1 eq.), PS-무카이야마 시약(Aldrich, Cat# 657182; 223 mg, 1.7-2.5 eq.), 5-메틸피라진-2-아민(CAS# 5521-58-4; 13 mg, 0.118 mmol, 0.9 eq.), Et<sub>3</sub>N(55 μl, 0.393 mmol, 3 eq.) 및 무수 DCM(3 ml)으로 충전한다. 혼합물을 RT에서 40h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시키고 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 아마이드 화합물을 제공한다.

[1724] 1.2.3.3. 방법 E1: 시퀀스 E1.3 + E1.1 + E1.2

[1725] 1.2.3.3.1 E1.3: 스킴 커플링

[1726] 시퀀스 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.1 참조

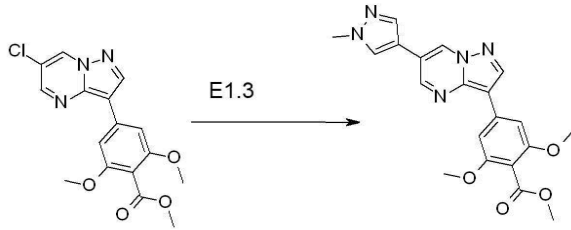
[1727] Int 51의 예시적인 합성



[1728]

[1729] 플라스크를 Int 35(2.26 g, 0.006 mmol, 1 eq.), 디옥산/수 용매 혼합물: 4/1(25 ml), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸(CAS# 761446-44-0; 1.44 g, 0.007 mmol, 1.2 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.76 g, 0.012 mol, 2 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(0.47 g, 0.001 mol, 0.1 eq.)으로 충전한다. 혼합물을 3h 동안 80°C로 교반하고 이어서 수로 급냉시킨다. DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하고, 수성층을 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액 이어서 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 91/9로 용출)에 의해 정제시킨다.

[1730] Int 27의 예시적인 합성

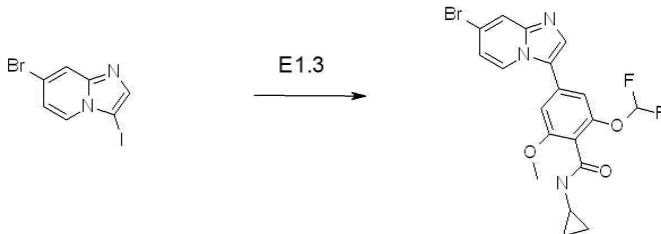


[1731]

[1732] 플라스크를 Int 26(99 mg, 0.285 mmol, 1 eq.), 디옥산/수 용매 혼합물: 4/1(25 ml)로 충전하고, N<sub>2</sub>를 발포시키고, 이어서 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸(CAS# 761446-44-0; 71 mg, 0.342 mmol, 1.2 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(186 mg, 0.570 mol, 2 eq.) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(49 mg, 0.043 mol, 0.15 eq.)을 가한다. 혼합물을 3h 동안 100°C, 이어서 RT에서 밤새 교반하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 급냉시키고, DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 소수성 컬럼상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시키고 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 96/4로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 중간체를 제공한다.

[1733] 1.2.3.3.2 삼치환된 벤조에이트 또는 벤즈아미드 도입을 위한 방법 E1.3

[1734] Int 37의 예시적인 합성

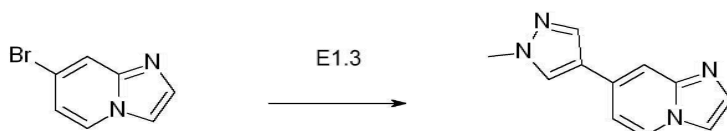


[1735]

[1736] 플라스크를 7-브로모-3-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘(2 g, 6.19 mmol, 1 eq.), N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드(2.37 g, 6.19 mmol, 1 eq.)(Int 17), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.04 g, 12.39 mmol, 2 eq.)로 충전하고 N<sub>2</sub> 디옥산/수 용매 혼합물: 4/1(70 ml)로 탈기시킨다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(537 ml, 0.46 mmol, 0.075 eq.)를 가하고 시스템을 N<sub>2</sub>로 퍼징하고 이어서 혼합물을 20h 동안 90°C로 교반한다. 디옥산을 증발시키고, 수를 가하고 혼합물을 EtOAc 또는 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 수 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 약 100 ml의 EtOAc가 남을 때까지(이때 고체가 침전된다) 진공하에서 농축시킨다. 고체를 여과하고, EtOAc에 이어서 Et<sub>2</sub>O로 세정하여 예상된 브로모유도체를 제공한다.

[1737] 1.2.3.3.3 헤테로아릴의 도입을 위한 방법 E1.3

[1738] Int 1의 예시적인 합성

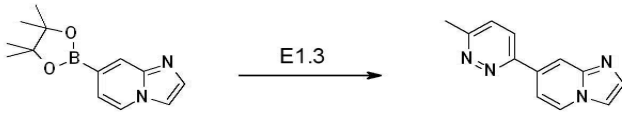


[1739]

[1740] 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘(100 g, 507.54 mmol, 1 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸(CAS# 761446-44-0; 116.18 g, 558.29 mmol, 1.1 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(161.37 g, 1522.61 mmol, 3 eq.)를 디옥산/수 용매 혼합물: 3/1(1 L)에 가한다. 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고, 이어서 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 부가물(2.07 g, 2.54 mmol, 0.005 eq.)을 가하고 혼합물을 100°C로 6h 동안 교반한다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 셀라이트® 상에서 여과하고, DCM으로 세정하고 여액을 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 DCM/n-BuOH 혼합물(9/1, 1 L)에 용해시키고 수(1 L)를 가한다. 유기층을 분리시키고 수성층을 DCM(1 L)에 이어서 DCM/n-BuOH 혼합물(9/1,

0.5 L)로 추출한다. 합한 유기층을 염수(0.5 L)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 RT에서 MTBE(0.3 L)에서 습성화시키고, 현탁액을 여과하고 고체를 MTBE로 세척하고 이어서 진공하에서 건조시켜 예상된 중간체를 제공한다.

[1741] Int 2의 예시적인 합성



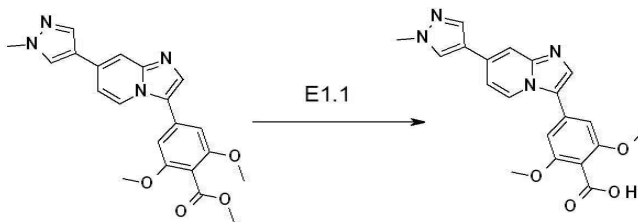
[1742]

밀봉된 튜브에 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘(CAS# 908268-52-0; 0.5 g, 2.05 mmol, 1 eq.), 3-클로로 6-메틸 피리다진(CAS# 1121-79-5; 316 mg, 2.46 mmol, 1.2 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.34 g, 4.10 mmol, 2 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(167 mg, 0.20 mmol, 0.1 eq.)를 충전하고 N<sub>2</sub> 디옥산/수 용매 혼합물: 4/1(10ml)로 탈기시킨다. 시스템을 N<sub>2</sub>로 퍼징시키고, 이어서 혼합물을 90°C로 1h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, EtOAc에서 희석시키고, 셀라이트® 상에서 여과한다. 여액을 진공하에서 농축시키고 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용한다.

[1744] 1.2.3.3.4 E1.1: 에스테르의 비누화

[1745] 시퀀스 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.1 참조

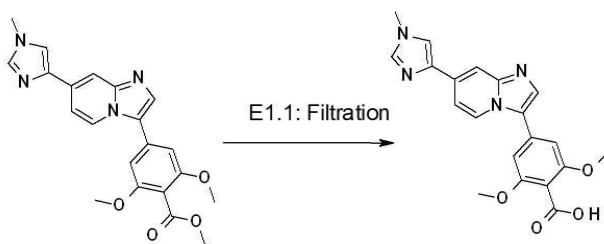
[1746] Int 52의 예시적인 합성



[1747]

[1748] Int 51(1.92 g, 0.005 mol, 1 eq.), MeOH(10 ml), THF(10 ml) 및 2M NaOH(15 ml, 0.029 mol, 6 eq.)의 혼합물을 70°C에서 18h 동안 교반한다. 주변 온도로 냉각시킨 후에 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 2N HCl을 잔사에 가한 다음 수 및 ACN을 가하고, 현탁액을 습성화시키고, 여과하고 수, 이어서 ACN, 이어서 ACN/DCM 혼합물로 세정하여 Int 52를 제공한다.

[1749] 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조산의 예시적인 합성

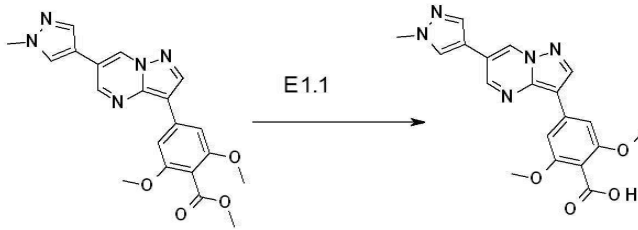


[1750]

[1751] 메틸 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조에이트(116 mg, 0.296 mmol, 1 eq.), MeOH(5 ml), THF(5 ml) 및 2N NaOH(0.89 ml, 1.774 mmol, 6 eq.)의 혼합물을 70°C에서 16h 동안 교반한다. 이어서 2M NaOH(45 μl, 0.090 mmol, 0.3 eq.)를 가하고 혼합물을 90°C에서 4h 동안, 이어서 RT에서 48h 동안 교반한다. 주변 온도로 냉각시킨 후에 유기 용매를 감압하에서 제거하고 2N HCl을 잔사에 가한 다음 수를 가한다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, DCM 및 소량의 MeOH에 용해시키고, 여과한다. 여액을 진공하에서 농축시켜 카복실산 화합물을 제공한다.

[1752] LCMS: MW (calcd): 378.4; m/z MW (obsd): 379.3 (M+H).

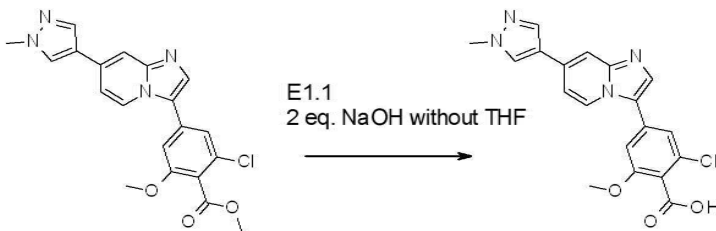
[1753] Int 28의 예시적인 합성



[1754]

[1755] Int 27(43 mg, 0.109 mmol, 1 eq.), MeOH(4 ml), THF(2 ml) 및 2M NaOH(2 ml, 1.088 mmol, 10 eq.)의 혼합물을 70°C에서 3.5h, 이어서 90°C에서 3h, 이어서 RT에서 밤새 교반한다. 혼합물을 DCM 및 수에 용해시킨다. 수성 층을 DCM으로 세척하고, 이어서 2N HCl로 산성화하고, DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 소수성 컬럼상에서 건조시키고 농축시켜 카복실산 화합물을 제공한다.

[1756] 2-클로로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조산의 예시적인 합성

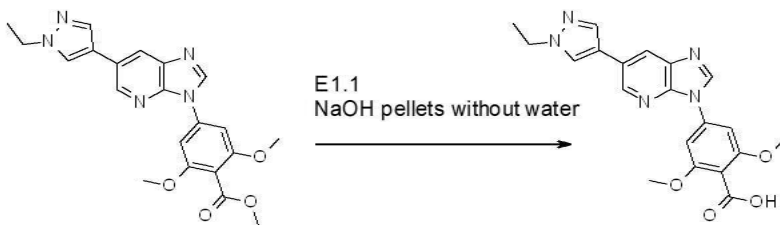


[1757]

[1758] 메틸 2-클로로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조에이트(80 mg, 0.20 mmol, 1 eq.), MeOH(2 ml) 및 2N NaOH(200 μl, 0.40 mmol, 2 eq.)의 혼합물을 48h 동안 교반 환류시킨다. RT로 냉각시킨 후에, 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 잔사를 수로 희석시킨다. pH를 2N 수성 HCl로 6으로 조절한다. 생성 현탁액을 여과하고 진공하에서 건조시켜 카복실산 유도체를 제공한다.

[1759] LCMS: MW (calcd): 382.8; m/z MW (obsd): 383.3-385.2 (M+H).

[1760] 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤조산의 예시적인 합성



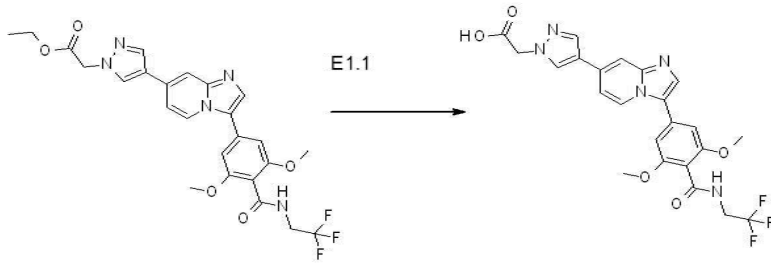
[1761]

[1762] 메틸 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤조에이트(150 mg, 0.368 mmol, 1 eq.), MeOH(5 ml) 및 NaOH(5 펠릿, 과잉)의 혼합물을 밤새 65°C로 교반한다. 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 잔사를 수로 희석시킨다. pH를 2N 수성 HCl로 1-2로 조절한다. 생성 혼합물을 n-BuOH/MeOH 혼합물(9/1)로 추출하고, 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 카복실산 유도체를 제공한다.

[1763] LCMS: MW (calcd): 393.4; m/z MW (obsd): 394.4 (M+H).

[1764] 1.2.3.3.5 방법 E1.1(피라졸 아세테이트 비누화)

[1765] Cpd 228의 예시적인 합성



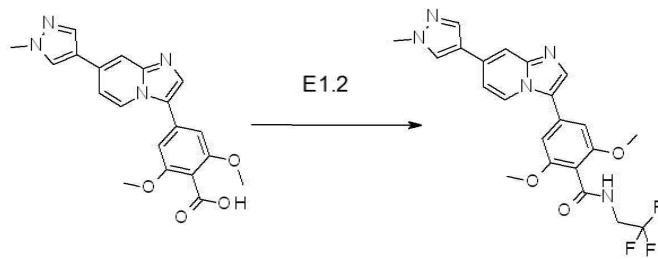
[1766]

[1767] Cpd 230(80 mg, 0.151 mmol, 1 eq.), EtOH(2.4 ml) 및 2N NaOH(90.3  $\mu$ l, 0.18 mmol, 1.2 eq.)의 혼합물을 60 °C에서 20분간 교반한다. 유기 용매를 진공하에서 제거한다. 잔사를 수 및 Et<sub>2</sub>O로 희석시킨다. 수층을 분리시키고, 2N 수성 HCl로 pH 5로 산성화한다. 형성된 현탁액을 교반하고, 여과하고 수득된 고체를 예비 HPLC에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1768] 1.2.3.3.6 E1.2: 펩티드 커플링

[1769] 방법 E1: 시퀀스 E1.1 + E1.2 + E1.3으로부터의 E1.2 참조

[1770] Cpd 88의 예시적인 합성



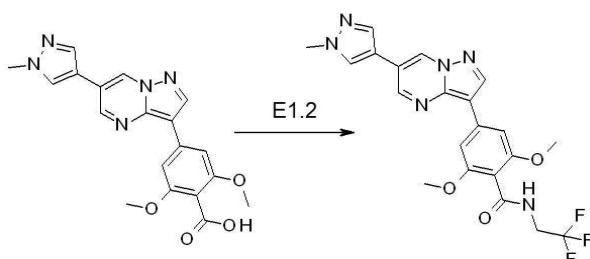
[1771]

[1772] Int 52(4.66 g, 0.012 mol, 1 eq.)를 무수 DMF(45 ml)에 현탁시키고 이어서 HATU(5.62 g, 0.015 mol, 1.2 eq.) 및 DIPEA(6.44 ml, 0.037 mol, 3 eq.)를 가한다. 혼합물을 RT에서 5분간 교반하고 이어서 2,2,2-트리플루오로에탄아민(CAS# 753-90-2; 1.93 ml, 0.025 mol, 2 eq.)을 용액에 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 16h 동안 교반하고, 수로 급냉시킨다. EtOAc 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하고, 수성층을 EtOAc로 추출한다. 염수를 합한 유기층에 가하고 형성된 고체를 여과하고, EtOAc 및 디클로로메탄으로 세정한다.

[1773] 수성층을 분리시키고, 다시 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층 및 앞의 것을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 잔사를 ACN 중에 용해시키고, 습성화시키고, 초음파 처리하고 여과한다. 수득된 2개의 고체를 합하고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 96/4로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 아미드 유도체를 제공한다.

[1774] LCMS: MW (calcd): 459.4; m/z MW (obsd): 460.4 (M+H).

[1775] Cpd 52의 예시적인 합성

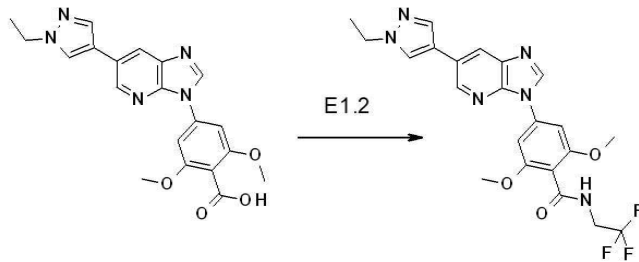


[1776]

[1777] 바이알을 Int 28(18.5 mg, 0.049 mmol, 1 eq.), 무수 DMF(1.5 ml), 이어서 DIPEA(26  $\mu$ l, 0.146 mmol, 3 eq.) 및 HATU(20 mg, 0.054 mmol, 1.1 eq.)로 충전한다. 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반하고 이어서 2,2,2-트리플루오로에탄아민 하이드로클로라이드(13 mg, 0.098 mol, 2 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 16h 동안 교반

하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 소수성 컬럼상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 초음파 처리하고, 여과하고, Et<sub>2</sub>O로 세정하여 목적하는 화합물을 제공한다.

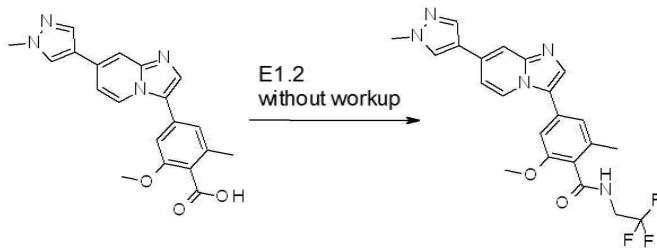
[1778] Cpd 29의 예시적인 합성



[1779]

[1780] 바이알을 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤조산(58 mg, 0.147 mmol, 1 eq.), HATU(61 mg, 0.161 mmol, 1.1 eq.), 무수 DMF(3 ml) 및 DIPEA(77  $\mu$ l, 0.441 mmol, 3 eq.)로 충전한다. 혼합물을 RT에서 10분 동안 교반하고 이어서 2,2,2-트리플루오로에탄아민 하이드로클로라이드(60 mg, 0.441 mmol, 3 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 16h 동안 교반한다. EtOAc 및 염수를 가하고, 수성층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시키고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 이어서 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 아마이드 유도체를 제공한다.

[1781] Cpd 206의 예시적인 합성



[1782]

[1783] 바이알을 2-메톡시-6-메틸-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조산(60 mg, 0.16 mmol, 1 eq.), HATU(69 mg, 0.18 mmol, 1.1 eq.), 무수 DMF(1 ml) 및 DIPEA(56  $\mu$ l, 0.32 mmol, 2 eq.)로 충전한다. 혼합물을 RT에서 10분 동안 교반하고 이어서 2,2,2-트리플루오로에탄아민(15  $\mu$ l, 0.19 mmol, 1.2 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 96h 동안 교반한다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 98/2로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 아마이드 유도체를 제공한다.

[1784] 1.2.3.4. 방법 E2: 부흐발트 반응 과정(3 단계)

[1785] 1.2.3.4.1 E2.1: 에스테르의 비누화

[1786] 방법 E1 섹션 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.1 참조

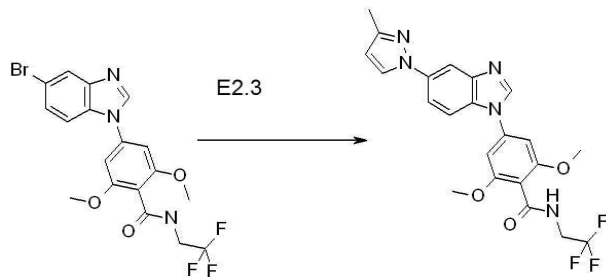
[1787] 1.2.3.4.2 E2.2: 펩티드 커플링

[1788] 방법 E1 섹션 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.2 참조

[1789] 1.2.3.4.3 E2.3: 부흐발트 반응

[1790] 앞서 N<sub>2</sub>로 탈기된 디옥산 중의 할로게노 아릴 유도체(1 eq.) 및 아민 유도체(1.5 eq.)의 교반된 용액에 t-BuOK(3 eq.), t-BuXPhos(0.2 eq.) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.1 eq.)를 가한다. 혼합물을 밤새 110°C로 가열하고, 이어서 96h 동안 120°C로 가열하고, 이어서 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1791] Cpd 154의 예시적인 합성



[1792]

[1793] 앞서 N<sub>2</sub>로 탈기된 디옥산(2 ml) 중의 Int 39(46 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) 및 3-메틸피라졸(CAS# 1453-58-3; 12 μl, 0.15 mmol, 1.5 eq.)의 교반된 용액에 t-BuOK(34 mg, 0.30 mmol, 3 eq.), t-BuXPhos(9 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq.) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.)를 가한다. 혼합물을 밤새 110°C로 가열하고, 이어서 96h 동안 120°C로 가열하고, 이어서 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1794] 1.2.3.5. 방법 E3: 구리 아민화 과정(3 단계)

[1795] 1.2.3.5.1 E3.1: 에스테르 비누화

[1796] 방법 E1 섹션 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.1 참조

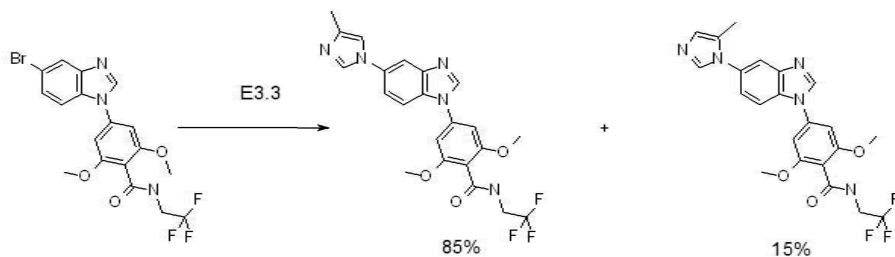
[1797] 1.2.3.5.2 E3.2: 펩티드 커플링

[1798] 방법 E1 섹션 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.2 참조

[1799] 1.2.3.5.3 E3.3: 구리 아민화

[1800] 앞서 N<sub>2</sub>로 탈기된 DMF 중의 할로게노 아릴 유도체(1 eq.) 및 아민 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.5 eq.), CuI(0.4 eq.) 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민(CAS# 110-70-3; 0.2 eq.)을 가한다. 혼합물을 20h 동안 140°C로 가열하고, 이어서 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1801] Cpd 155의 예시적인 합성



[1802]

[1803] 앞서 N<sub>2</sub>로 탈기된 DMF(1 ml)중의 Int 39(92 mg, 0.20 mmol, 1 eq.) 및 4(5)-메틸이미다졸(CAS# 822-36-6; 17 mg, 0.20 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(163 mg, 0.50 mmol, 2.5 eq.), CuI(15 mg, 0.08 mmol, 0.4 eq.) 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민(CAS# 110-70-3; 5 μl, 0.04 mmol, 0.2 eq.)을 가한다. 혼합물을 20h 동안 140°C로 가열하고, 이어서 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 85/15 위치이성질체 혼합물로서 제공한다.

[1804] 1.2.3.6. 방법 E4: 보릴화에 이은 스즈키 반응(3 단계)

[1805] 1.2.3.6.1 E4.1: 에스테르 비누화

[1806] 방법 E1 섹션 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.1 참조

[1807] 1.2.3.6.2 E4.2: 펩티드 커플링

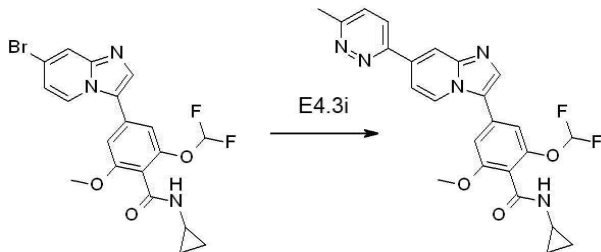
[1808] 방법 E1 섹션 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.2 참조

[1809] 1.2.3.6.3 E4.3: 보릴화에 이은 스즈키 반응

[1810] 1.2.3.6.3.1. E4.3i: 하나로 2 단계(단일 용기):

[1811] 플라스크를 할로게노 아릴 유도체(1 eq.), 앞서 N<sub>2</sub>로 탈기된 디옥산, B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(1.1 내지 1.5 eq.), 칼륨 아세테이트(3 내지 4 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(0.1 내지 0.12 eq.)로 충전한다. 혼합물을 1.5h-20h 동안 90°C-110°C로 가열하고, RT 또는 50°C로 냉각시키고 그대로 스즈키 커플링에 사용한다(0.9 내지 1.4 eq.의 아릴브로마이드 또는 아릴클로라이드를 사용하는 E1.3 참조).

[1812] Cpd 273의 예시적인 합성



[1813]

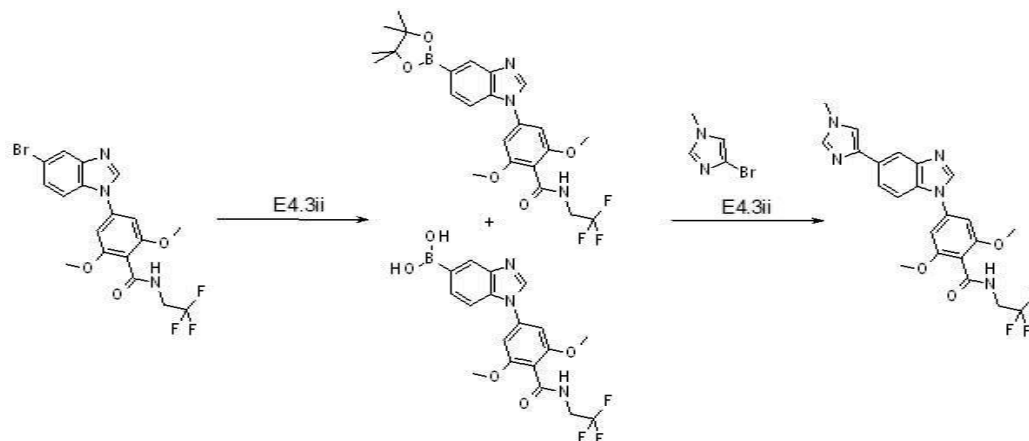
[1814] 플라스크를 Int 37(100 mg, 0.22 mmol, 1 eq.), 앞서 N<sub>2</sub>로 탈기된 디옥산(4 ml), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(67 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq.), 칼륨 아세테이트(65 mg, 0.66 mmol, 3 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(11 mg, 0.013 mmol, 0.6 eq.)로 충전한다. 혼합물을 20h 동안 90°C로 가열한다. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(11 mg, 0.013 mmol, 0.6 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(17 mg, 0.065 mmol, 0.3 eq.), 칼륨 아세테이트(22 mg, 0.22 mmol, 1 eq.)를 가하고, 혼합물을 3h 동안 90°C로 교반하고, RT로 냉각시키고 그대로 다음 단계에 사용한다.

[1815] 스즈키 커플링(E1.3 단계와 동등함): 적합한 양의 보론산 에스테르/보론산 혼합물의 선행 용액(2.1 ml, 0.11 mmol, 1 eq.)을 취하여 플라스크에 넣고, 디옥산 및 수(C=0.037 M, 디옥산/수 혼합물: 4/1)에 이어서 6-메틸클로로피리다진(13 mg, 0.099 mmol, 0.9 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(72 mg, 0.22 mmol, 2 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(4.5 mg, 0.006 mmol, 0.05 eq.)을 가한다. 혼합물을 3h 동안 90°C로 교반한다. 디옥산을 증발시키고, 남은 수성층을 SPE 분리기를 통해 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 진공하에서 농축시키고, 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1816] 1.2.3.6.3.2. E4.3ii: 2 단계

[1817] 플라스크를 할로게노 아릴 유도체(1 eq.), 앞서 N<sub>2</sub>로 탈기된 디옥산, B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(1.5 내지 2 eq.), 칼륨 아세테이트(3 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(0.1 내지 0.2 eq.)로 충전한다. 혼합물을, 앞서 탈기되지 않은 경우 N<sub>2</sub>로 탈기시킨다. 혼합물을 밤새 100-110°C로 교반하고, RT로 냉각시키고, 직접 진공하에서 농축시키거나 또는 클라셀<sup>®</sup> 상에서 여과하고, EtOAc/MeOH로 세정하고 여액을 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 EtOAc 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 또는 DCM 및 수 중에 용해시킨다. 혼합물을 EtOAc 또는 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고; 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시키거나 또는 그대로 스즈키 커플링에 사용한다(1 내지 1.1 eq.의 보론산 에스테르 및 보론산 혼합물 및 1 eq.의 아릴브로마이드 또는 아릴클로라이드를 사용하는 E1.3 참조).

[1818] Cpd 137의 예시적인 합성



[1819]

[1820] 보릴화: 플라스크를 Int 39(458 mg, 1 mmol, 1 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(381 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.), 앞서 N<sub>2</sub>로 탈기된 디옥산(5 ml), 칼륨 아세테이트(295 mg, 3 mmol, 3 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(82 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq.)로 충전한다. 혼합물을 밤새 100℃로 교반하고, 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 DCM 및 수에서 회석시킨다. 유기층을 분리시키고 진공하에서 농축시키고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 보론산 에스테르 및 보론산 혼합물을 제공한다.

[1821] LCMS: MW (calcd): 505.3; m/z MW (obsd): 506.3 (M+H).

[1822] LCMS: MW (calcd): 423.1; m/z MW (obsd): 424.1 (M+H).

[1823] 스즈키 커플링: 디옥산(2 ml) 중의 보론산 에스테르 및 보론산 혼합물(51 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) 및 4-브로모-1-메틸-이미다졸(CAS# 25676-75-9; 10 μl, 0.10 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 수(0.5 ml) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(65 mg, 0.20 mmol, 2 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(12 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.)를 가한다. 혼합물을 1h 동안 90℃로 가열하고 이어서 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 DCM 및 수 중에서 회석시킨다. 유기층을 분리시키고, 진공하에서 농축시키고, 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지가상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 98/2로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1824] 1.2.3.7. 방법 E5: 시안화에 이은 고리 형성 과정

[1825] 1.2.3.7.1 E5.1: 에스테르의 비누화

[1826] 방법 E1 섹션 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.1 참조

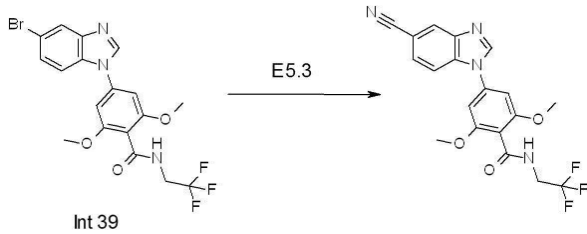
[1827] 1.2.3.7.2 E5.2: 펩티드 커플링

[1828] 방법 E1 섹션 E1.1 + E1.2 + E1.3의 E1.2 참조

[1829] 1.2.3.7.3 E5.3: 시안화

[1830] 탈기된 N,N-디메틸아세트아미드 중의 아릴 브로마이드 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 ZnCN<sub>2</sub>(2 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.03 eq.), DPPF(0.07 eq.) 및 Zn 분진(0.04 eq.)을 가한다. 혼합물을 아르곤으로 5분간 탈기시키고 125℃에서 3h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과한다. DCM 및 수를 가한다. 유기층을 분리시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 니트릴 중간체를 제공한다.

[1831] 4-(5-시아노벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드의 예시적인 합성



[1832]

[1833] 탈기된 N,N-디메틸아세트아미드(5 ml) 중의 Int 39(458 mg, 1.00 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 ZnCN<sub>2</sub>(235 mg, 2.00 mmol, 2 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(27 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq.), DPPF(39 mg, 0.07 mmol, 0.07 eq.) 및 Zn 분진(3 mg, 0.04 mmol, 0.04 eq.)을 가한다. 혼합물을 아르곤으로 5분간 탈기시키고 125°C에서 3h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과한다. DCM 및 수를 가한다. 유기층을 분리시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 96/4로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 니트릴 중간체를 제공한다.

[1834]

LCMS: MW (calcd): 404.3; m/z MW (obsd): 405.3 (M+H).

[1835]

1.2.3.7.4 E5.4: 고리 형성

[1836]

1.2.3.7.4.1. E5.4i: 1,2,4-옥사디아졸 고리 형성

[1837]

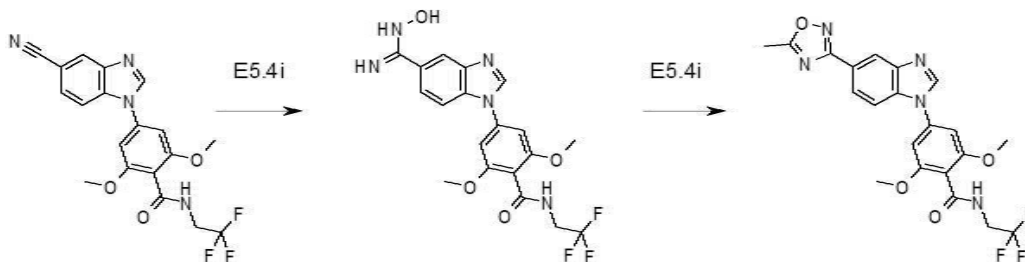
EtOH 중의 니트릴 유도체(1.0 eq.)의 교반된 용액에 Et<sub>3</sub>N(3.0 eq.) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.1 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 80°C에서 교반하고(4 내지 5h) 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하거나 또는 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지에서 정제시켜 N-하이드록시카복스이미드아미드 중간체를 제공한다.

[1838]

아세트산 무수물을 N-하이드록시카복스이미드아미드 중간체(1 eq.)에 가하고 생성 혼합물을 100°C에서 1h 내지 2h 동안 교반하고 이어서 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해, 이어서 예비 LCMS에 의해 정제시키거나 또는 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지에서 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1839]

Cpd 126의 예시적인 합성



[1840]

[1841] EtOH(2 ml) 중의 4-(5-시아노벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(37 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq.)의 교반된 용액에 Et<sub>3</sub>N(37 μl, 0.27 mmol, 3.0 eq.) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(7 mg, 0.10 mmol, 1.1 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 80°C로 5h 동안 교반하고 진공하에서 농축시킨다. N-하이드록시카복스이미드아미드 중간체를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용한다.

[1842]

아세트산 무수물(1 ml)을 N-하이드록시카복스이미드아미드 중간체(39 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq.)에 가하고 생성 혼합물을 1h 동안 100°C로 교반하고 이어서 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 97/3으로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

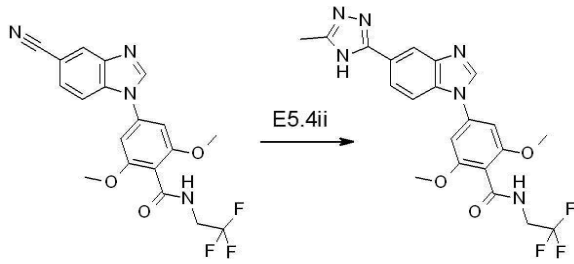
[1843]

1.2.3.7.4.2. E5.4ii: 1,2,4-트리아졸 고리 형성

[1844]

DMSO 중의 니트릴 유도체(1.0 eq.)의 교반된 용액에 구리(I) 브로마이드(0.05 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.0 eq.) 및 아세트아미딘 하이드로클로라이드(CAS# 124-42-5; 1.5 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 125°C에서 밤새 교반하고 이어서 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1845] Cpd 127의 예시적인 합성



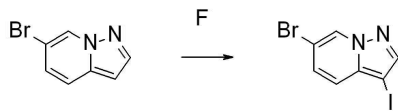
[1846]

[1847] DMSO(0.5 ml) 중의 4-(5-시아노벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(41 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.)의 교반된 용액에 구리(I) 브로마이드(1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(98 mg, 0.30 mmol, 3.0 eq.) 및 아세트아미딘 하이드로클로라이드(CAS# 124-42-5; 14 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 125°C에서 밤새 교반하고 이어서 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1848] 1.2.4. 방법 F: 브로모 헤테로아릴 화합물의 요오드화

[1849] N<sub>2</sub> 분위기하에 ACN 중의 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘(CAS# 1264193-11-4; 1 eq.)의 용액에 N-요오도숙신이미드(1.05 eq.)를 도입시킨다. 생성 용액을 RT에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 수 밀리리터의 ACN으로 세척하여 예상된 브로모 요오도 헤테로아릴 화합물을 제공한다.

[1850] Int 15의 예시적인 합성



[1851]

[1852] N<sub>2</sub> 분위기하에 ACN 중의 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘(CAS# 1264193-11-4; 650 mg, 3.3 mmol, 1 eq.)의 용액에 N-요오도숙신이미드(780 mg, 3.46 mmol, 1.05 eq.)를 도입시킨다. 생성 용액을 RT에서 밤새 교반한다.

[1853] 반응 혼합물을 여과하고 고체를 수 밀리리터의 ACN으로 세척하여 6-브로모-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리딘을 제공하고, 이를 다음 단계에 그대로 사용한다.

[1854] 1.2.5. 방법 H: C-H 활성화

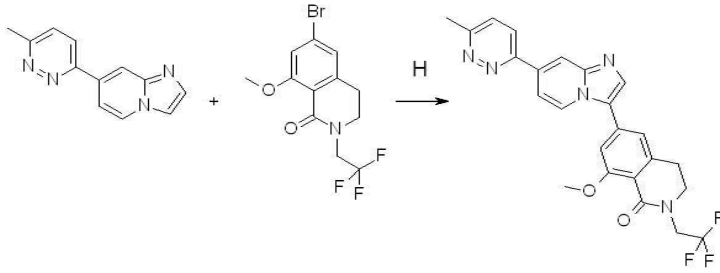
[1855] 질소 헤테로사이클(1 eq.)을 앞서 N<sub>2</sub>로 탈기된 DMAC에 용해시킨다. 아릴 브로마이드(1.0 내지 1.6 eq.) 및 칼륨 아세테이트(2 내지 3 eq.)를 가한다. 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고 이어서 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(0.005 내지 0.05 eq.)을 가한다. 혼합물을 2.5h 내지 밤새 105-130°C로 가열한다.

[1856] 후처리: 혼합물을 RT로 냉각시키고 이어서 DCM/MeOH 혼합물 중에 희석시키고, 셀라이트<sup>®</sup> 상에서 여과하고, 여액을 농축시키거나 또는 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출하고, 이어서 합한 유기층을 건조시키거나(무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 또는 수 및 이어서 염수로 세척하고 건조시키고(무수 MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 하나 또는 다른 방식으로 수득된 잔사를 실리카젤상에서 또는 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리리지상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[1857] 대안의 후처리 1: 혼합물을 RT로 냉각시키고 이어서 셀라이트<sup>®</sup> 상에서 여과한다. 고체를 EtOAc 및 n-BuOH 중에서 습성화하고 조 화합물의 첫 번째 배치를 제공한다. 여액에 수를 가하고 혼합물을 DCM으로 추출한다. 합한 유기층에 수를 가하고 형성된 고체를 여과하여 조 화합물의 두 번째 배치에 이른다. 2개의 배치를 합하고 ACN으로 습성화하여 예상된 화합물에 이른다.

[1858] 대안의 후처리 2: 혼합물을 RT로 냉각시키고, 이어서 여과한다. 여액에 수를 가하고 현탁액을 여과한다. 고체를 수로 세척하고, 여과하고, 이어서 MTBE로 습성화한다. 고체를 수 및 DCM에 용해하고 혼합물을 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 수로 세척하고, 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

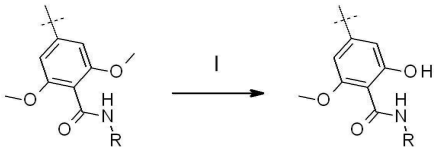
[1859] Cpd 275의 예시적인 합성



[1860]

[1861] Int 2(47 mg, 0.22 mmol, 1 eq.)를 DMAC(2 ml)에 용해시키고, Int 7(113 mg, 0.34 mmol, 1.5 eq.), 칼륨 아세테이트(66 mg, 0.67 mmol, 3 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(9 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq.)을 가하고 혼합물을 110℃로 밤새 교반한다. 이어서 혼합물을 RT로 냉각시키고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지가상에서 플래시 크로마토그래피(먼저 DCM/EtOAc 100/0에서 90/10으로, 이어서 헵탄/EtOAc 90/10에서 0/100으로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

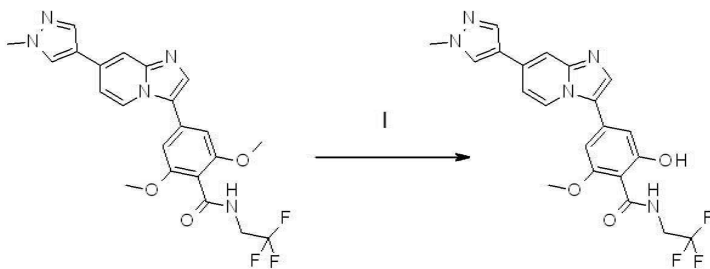
[1862] 1.2.6. 방법 I: 페놀 탈보호(탈메틸화)



[1863]

[1864] 0℃ 내지 -15℃로 냉각된 DCM 중의 메톡시 유도체(1 eq.)의 교반된 혼합물에 DCM 용액(2.2 eq.) 중의 1M BCl<sub>3</sub>를 적가한다. 혼합물을 0℃에서 2h 동안 또는 0℃로 45분 동안 및 RT에서 3h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 빙/수 혼합물에 붓고 HCl(2N)로 산성화하거나 또는 HCl(0.1N)/빙 혼합물에 부은 다음 DCM 및 몇 방울의 MeOH 또는 DCM에 이어서 EtOAc에 이어서 CHCl<sub>3</sub>/n-BuOH(90/10 또는 80/20 혼합물)로 추출한다. 합한 유기층을 건조시키고(소수성 컬럼 또는 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 여과) 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 다음 단계에 그대로 사용하거나 또는 실리카 젤상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 페놀 화합물을 제공한다.

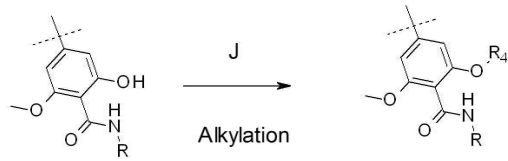
[1865] Cpd 233의 예시적인 합성



[1866]

[1867] 0℃로 냉각된 DCM(3 ml) 중의 Cpd 88(100 mg, 0.218 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼합물에 DCM 용액(479 μl, 0.479 mmol, 2.2 eq.) 중의 1M BCl<sub>3</sub>를 적가한다. 혼합물을 0℃에서 2h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 0.1N HCl 및 얼음 혼합물에 붓고, DCM 및 몇 방울의 MeOH로 추출하고, 이어서 합한 유기층을 소수성 컬럼상에서 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1868] 1.2.7. 방법 J: 페놀 알킬화

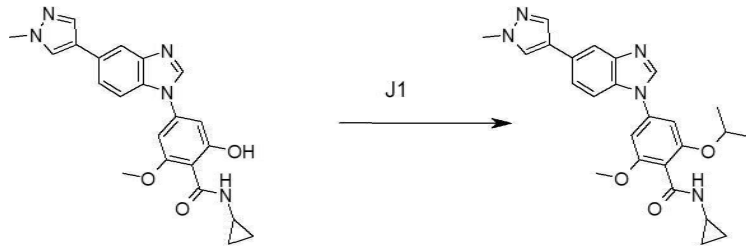


[1869]

[1870] 1.2.7.1. 방법 J1: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/알킬 요오다이드

[1871] ACN/THF 1/1 혼합물 중의 페놀 유도체(1 eq.)의 교반된 혼합물에 알킬 할라이드(1.3 eq.)를 적가한다. 혼합물을 80℃에서 50h 동안 교반한다. 혼합물을 DCM에 용해시키고 유기층을 수로 세척하고, 소수성 컬럼상에서 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 예비 HPLC에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1872] Cpd 119의 예시적인 합성



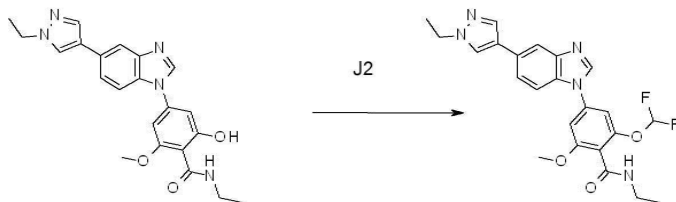
[1873]

[1874] ACN/THF 1/1 혼합물(4 ml) 중의 N-사이클로프로필-2-하이드록시-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드(30 mg, 0.074 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼합물에 2-요오도프로판(16.3 mg, 0.096 mmol, 1.3 eq.)을 가한다. 혼합물을 80℃에서 50h 동안 교반한다. 혼합물을 DCM에 용해시키고 유기층을 수로 세척하고, 소수성 컬럼상에서 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 예비 HPLC에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1875] 1.2.7.2. 방법 J2: KOH/디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트

[1876] ACN/수 1/1 혼합물(2 ml) 중의 페놀 유도체(1 eq.)의 교반된 혼합물에 KOH 펠릿(10 eq.)을 가한다. 혼합물을 -40℃로 15분간 교반하고 이어서 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(CAS# 65094-22-6; 3 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 -40℃로 1h 동안 교반하고 이어서 RT로 가온시키고 밤새 RT에서 교반한다. 추가의 KOH(과잉) 및 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트를 가하고(3 eq.) 혼합물을 RT에서 4h 동안, 이어서 90℃ 2h 동안, 이어서 RT 48h 동안 교반한다. 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 급냉시키고, DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1877] Cpd 17의 예시적인 합성



[1878]

[1879] ACN/수 1/1 혼합물(2 ml) 중의 Cpd 23(36 mg, 0.089 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼합물에 KOH 펠릿(50 mg, 0.888 mmol, 10 eq.)을 가한다. 혼합물을 -40℃에서 15분간 교반하고 이어서 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(47 μl, 0.266 mmol, 3 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 -40℃로 1h 동안 교반하고 이어서 RT로 가온시키고 밤새 RT에서 교반한다. 추가의 KOH(과잉) 및 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트를 가하고(47 μl, 0.266 mmol, 3 eq.) 혼합물을 RT에서 4h 동안, 이어서 90℃ 2h 동안, 이어서 RT 48h 동안 교반한다. 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 급냉시키고, DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0)에

서 96/4로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

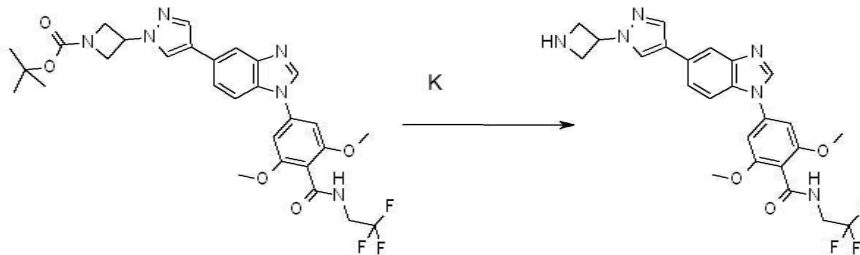
[1880] 1.2.8. 방법 K: 아민 탈보호



[1881]

[1882] DCM 중의 N-Boc 보호된 아민 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 TFA(DCM/TFA 혼합물: 90/10에서 50/50)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 18 내지 72h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 0℃로 냉각시키고, 수로 희석시키고, NaOH(2N)로 염기화하고(pH 10-11), 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 예상된 화합물을 제공하거나 또는 반응 혼합물을 톨루엔 중에서 희석시키고, 진공하에서 농축시키고, DCM, 몇 방울의 MeOH 및 포화된 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 희석시키고 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시키고, 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지가상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공하거나 또는 반응 혼합물을 증발 건조시키고 이어서 DCM 및 포화된 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 희석시키고 이어서 유기층을 분리하고, 진공하에서 농축시키고, 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지가상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 활성화된 목탄 처리를 가하고, 여과하여, 진공하에서 농축 후에 예상된 화합물을 제공하거나 또는 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 수에 용해시키고, 수성층을 EtOAc로 세척하고 이어서 NaOH(1N)로 pH 10으로 염기화하고, EtOAc로 추출하고 합한 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시킨다. 수득된 잔사를 Et<sub>2</sub>O에서 습성화하고 여과하여 예상된 화합물을 제공한다.

[1883] Cpd 94의 예시적인 합성

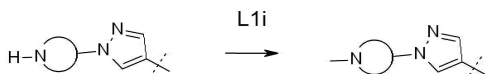


[1884]

[1885] DCM(4 ml) 중의 3급-부틸 3-[4-[1-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]벤즈이미다졸-5-일]피라졸-1-일]아세트딘-1-카복실레이트(235 mg, 0.39 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 TFA(0.4 ml)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 72h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 이어서 DCM 및 포화된 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 희석시킨다. 유기층을 분리하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지가상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 97/3으로 용출)에 의해 정제시키고, 활성화된 목탄 처리(50 mg)를 가하고, 여과하여, 진공하에서 농축후에 예상된 화합물을 제공한다.

[1886] 1.2.9. 방법 L: 아민 작용화

[1887] 1.2.9.1. 방법 L1: 환원적 아민화



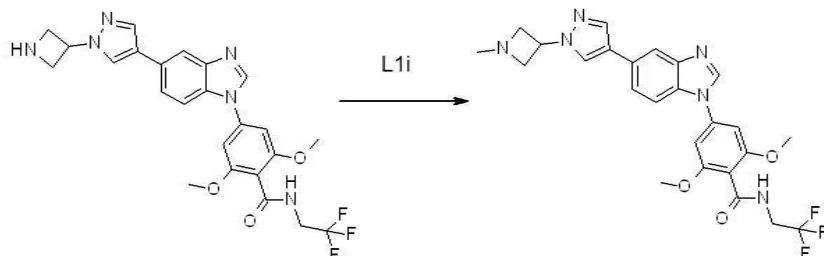
[1888]

[1889] 1.2.9.1.1 방법 L1i: 포름알데히드/NaBH(OAc)<sub>3</sub>/AcOH를 사용하는 환원적 아민화

[1890] ACN 또는 DCM 중의 아민 또는 아민, TFA 염 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 포름알데히드(수 중 37%)(3 eq.) 및 AcOH(0.1 내지 1 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 교반하고 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(3 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 이를 진공하에서 농축시키고, DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 희석시키고, 이어서 유기

층을 분리하고, 진공하에서 농축시키고 잔사를 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공하거나, 또는 반응 혼합물을 포화된 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액의 첨가에 의해 급냉시키고, DCM 및 수 ml의 MeOH로 추출하고, 이어서 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시키고 잔사를 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1891] Cpd 98의 예시적인 합성



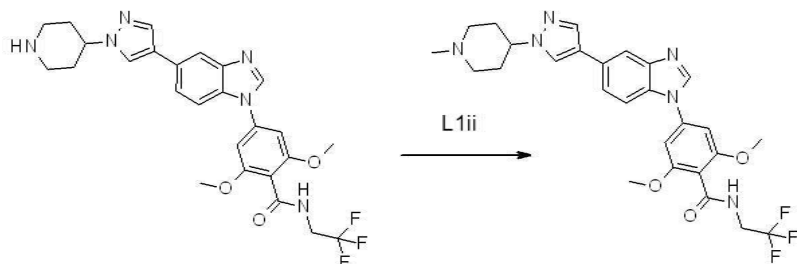
[1892]

[1893] ACN(2 ml) 중의 Cpd 94(50 mg, 0.10 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 포름알데히드(수 중 37%)(24  $\mu$ l, 0.30 mmol, 3 eq.) 및 AcOH(12  $\mu$ l, 0.01 mmol, 0.1 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 5분간 교반하고 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(64 mg, 0.30 mmol, 3 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 진공하에서 농축시키고, DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 희석시킨다. 유기층을 분리하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 카트리지에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 97/3으로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1894] 1.2.9.1.2 방법 L1ii: 포름알데히드/NaBH<sub>4</sub>를 사용하는 환원적 아민화

[1895] 0°C에서 N<sub>2</sub> 분위기하에 MeOH 중의 아민 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 포름알데히드(수 중 37%)(11 eq.), 이어서 NaBH<sub>4</sub>(20 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT로 가온하고 1h 동안 교반한다. NaOH(2N)의 용액을 가하고, 형성된 고체를 여과하고 이어서 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1896] Cpd 46의 예시적인 합성



[1897]

[1898] 0°C에서 N<sub>2</sub> 분위기하에 MeOH(3 ml) 중의 Cpd 42(60 mg, 0.11 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 포름알데히드(수 중 37%)(47  $\mu$ l, 1.24 mmol, 11 eq.), 이어서 NaBH<sub>4</sub>(85 mg, 2.26 mmol, 20 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT로 가온하고 1h 동안 교반한다. NaOH(2N)의 용액을 가하고, 형성된 고체를 여과하고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

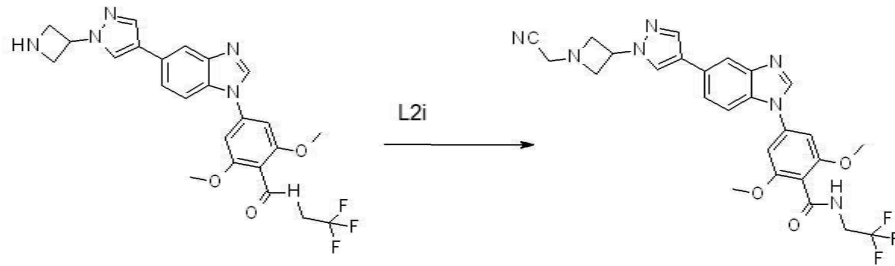
[1899] 1.2.9.2. 방법 L2: 아민의 N-알킬화

[1900] 1.2.9.2.1. 방법 L2i: 2-브로모아세토니트릴을 사용하는 알킬화

[1901] ACN 중의 아민 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 eq.) 및 2-브로모아세토니트릴(1.1 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 내지 72h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, DCM 및 수로 희석하고 유기층을 분리하고, 진공하에서 농축시키거나 또는 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하고,

합한 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 하나 또는 다른 방식에 의해 수득된 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1902] Cpd 100의 예시적인 합성



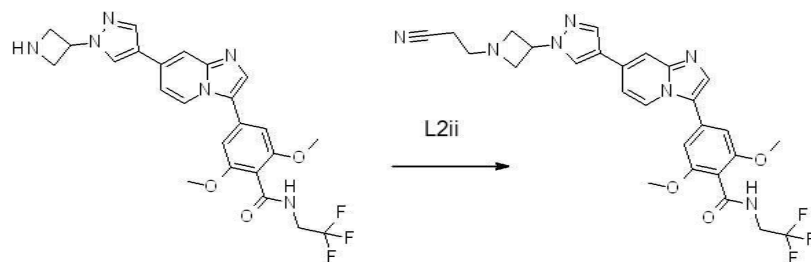
[1903]

[1904] ACN(2 ml) 중의 Cpd 94(41 mg, 0.08 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(22 mg, 0.16 mmol, 2 eq.) 및 2-브로모아세토니트릴(6 μl, 0.09 mmol, 1.1 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 72h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, DCM 및 수로 희석한다. 유기층을 분리하고, 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1905] 1.2.9.2.2 방법 L2ii: 프로프-2-엔니트릴을 사용하는 알킬화

[1906] MeOH 중의 아민 유도체(1 eq.)의 교반된 혼합물에 DIPEA(5 eq.) 및 프로프-2-엔니트릴(1.1 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반하고 이어서 ACN을 가하고 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 포화된 NaHCO<sub>3</sub>의 용액을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시키고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

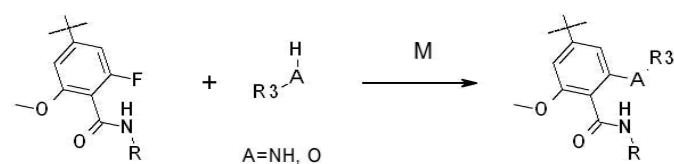
[1907] Cpd 264의 예시적인 합성



[1908]

[1909] MeOH(0.5 ml) 중의 4-[7-[1-(아세트딘-3-일)피라졸-4-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(50 mg, 0.10 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼합물에 DIPEA(83 μl, 0.50 mmol, 5 eq.) 및 프로프-2-엔니트릴(7 μl, 0.11 mmol, 1.1 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반하고 이어서 ACN(0.2 ml)을 가하고 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 포화된 NaHCO<sub>3</sub>의 용액을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시키고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 99/1에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1910] 1.2.10. 방법 M: S<sub>N</sub>Ar



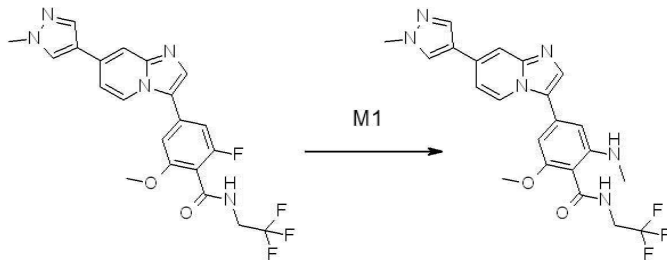
[1911]

[1912] 1.2.10.1. 방법 M1: 아민 존재하의 S<sub>N</sub>Ar

[1913] 밀봉된 바이알에서, THF 중의 아릴 플루오라이드 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 칼륨 카보네이트(3 eq.) 및 아민 유도체(20 내지 50 eq.)를 가한다. 혼합물을 90°C에서 48h 동안 교반한다. 이 단계에서 완료에 도달하지 않

으면, 칼륨 카보네이트(3 eq.) 및 아민 유도체(50 eq.)를 가하고 혼합물을 90℃에서 교반하고, 이어서 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 아민 유도체를 가하고(과잉), 혼합물을 90℃에서 18h 동안 교반하고, 아민 유도체(과잉)를 다시 3번째 가하고, 혼합물을 65℃에서 32h 동안 및 75℃에서 3일 동안 교반한다. 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 또는 예비 LCMS에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

[1914] Cpd 204의 예시적인 합성



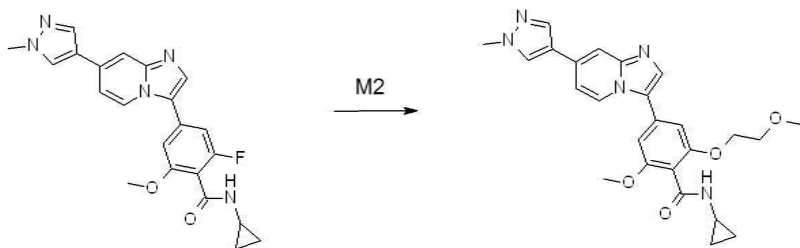
[1915]

[1916] 밀봉된 바이알에서, THF(3 ml) 중의 Cpd 203(55 mg, 0.12 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 칼륨 카보네이트(50 mg, 0.36 mmol, 3 eq.) 및 THF(1.2 ml, 2.40 mmol, 20 eq.) 중의 2M 메틸아민 용액을 가한다. 혼합물을 90℃에서 48h 동안 교반한다. 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 3% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

[1917] 1.2.10.2. 방법 M2: 알콜 존재하의  $S_NAr$

[1918] RT에서 5분간 교반된 t-BuOK(3 eq.) 및 알콜(과잉)의 혼합물에 아릴 플루오라이드 유도체(1 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 80℃(2h 내지 26h) 및 RT에서 48h 동안 교반한다. 이 단계에서 완료에 도달하지 않으면, t-BuOK(3 eq.) 및 알콜(과잉)을 가하고 혼합물을 80℃로 18h, 이어서 110℃로 3h 동안 교반한다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1919] Cpd 278의 예시적인 합성



[1920]

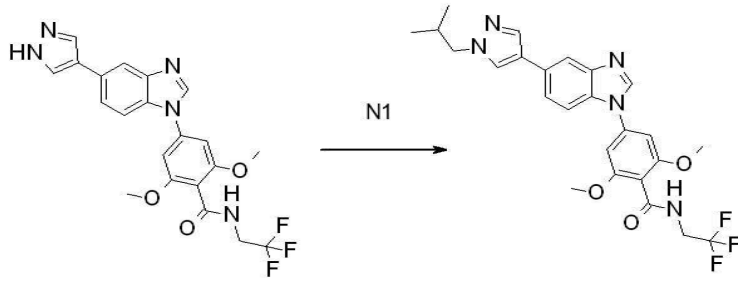
[1921] RT에서 5분간 교반된 t-BuOK(33 mg, 0.30 mmol, 3 eq.) 및 2-메톡시에탄올(0.5 ml, 과잉)의 혼합물에 N-사이클로프로필-2-플루오로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드(Cpd 276)(40 mg, 0.10 mmol, 1 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 80℃로 2h 및 RT로 48h 동안 교반하고, DCM으로 추출하고 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1922] 1.2.11. 방법 N: 피라졸 알킬화

[1923] 1.2.11.1. 방법 N1: 알킬 할라이드 존재하의 알킬화

[1924] 밀봉된 바이알에서, ACN(2 ml) 중의 피라졸 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에  $K_2CO_3$ (2 eq.) 및 알킬 할라이드(1.3 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 60℃에서 2h 및 90℃에서 밤새 또는 90℃로 밤새 교반한다. 추가의 알킬 할라이드(3.0 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 100℃(3h 내지 밤새)에서 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, DCM 및 수로 희석시킨다. 유기층을 분리시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1925] Cpd 110의 예시적인 합성



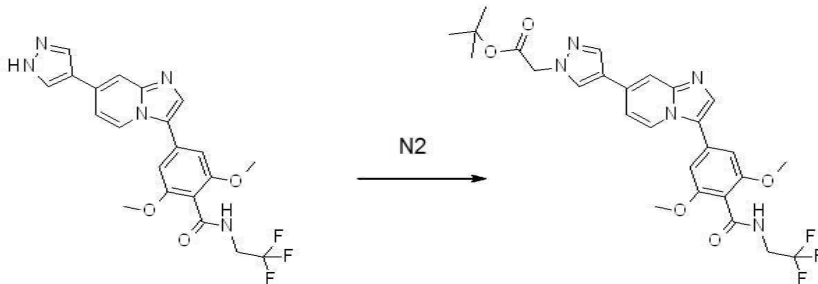
[1926]

[1927] 밀봉된 바이알에서, ACN(2 ml) 중의 Cpd 47(36 mg, 0.08 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에  $K_2CO_3$ (22 mg, 0.16 mmol, 2 eq.) 및 1-브로모-2-메틸-프로판(12  $\mu$ l, 0.10 mmol, 1.3 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 60°C에서 2h 및 90°C에서 밤새 교반한다. 추가의 1-브로모-2-메틸-프로판(3.0 eq.)을 가하고 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, DCM 및 수로 희석시킨다. 유기층을 분리시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1928] 1.2.11.2. 방법 N2: 할로게노아세테이트 존재하의 알킬화

[1929] DMF 중의 피라졸 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에  $K_2CO_3$ (1.5 eq.) 및 할로게노아세테이트 유도체(1.05 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 50°C에서 3h 및 60°C에서 2h 동안 교반한다. 반응물을 RT로 냉각시키고 수를 가한다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 합한 유기층을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카 케이크상에서 여과에 의해 정제시키고 이어서 예비 LCMS에 의해 정제시키고 이어서 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

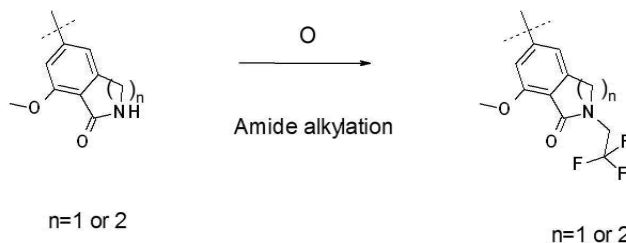
[1930] Cpd 229의 예시적인 합성



[1931]

[1932] DMF(10 ml) 중의 Cpd 227(262 mg, 0.588 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에  $K_2CO_3$ (122 mg, 0.882 mmol, 1.5 eq.) 및 3급-부틸 2-클로로아세테이트(88  $\mu$ l, 0.618 mmol, 1.05 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 50°C에서 3h 및 60°C에서 2h 동안 교반한다. 반응물을 RT로 냉각시키고 수를 가한다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 합한 유기층을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카 케이크상에서 여과(DCM/MeOH 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시키고 이어서 예비 LCMS에 의해 정제시키고 이어서 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

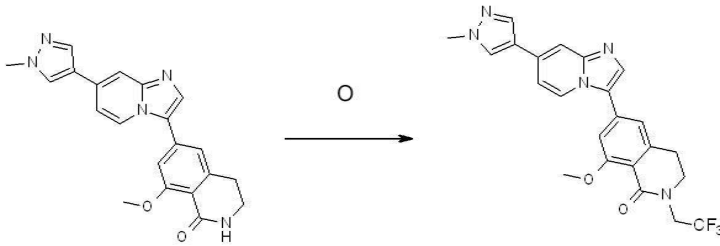
[1933] 1.2.12. 방법 O: 아마이드 알킬화



[1934]

[1935] NMP/THF 혼합물(1/1) 또는 DMAC 중의 아마이드 유도체(1 eq.)의 교반된 혼합물에 0°C에서 THF(1.4 내지 1.7 eq.) 중의 1N LiHMDS 용액을 적가한다. 15분의 교반 후에, 트리플루오로메탄설포네이트 유도체(1.4 내지 1.7 eq.)를 0°C에서 가하고 반응 혼합물을 RT로 가온시키고 이어서 RT에서 밤새 교반하고 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하여 급냉시키거나, 또는 100°C로 1h 동안, 이어서 120°C로 30분 동안 교반한다. 상기 마지막의 경우, THF(1.7 eq.) 중의 1N LiHMDS의 추가 용액을 가하고, 반응 혼합물을 15분간 교반하고, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(3.4 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 120°C로 30분간 교반하고 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하여 급냉시킨다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 또는 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시키고 고온 ACN에서 결정화시키거나 또는 Et<sub>2</sub>O 중에 침전시켜 예상된 화합물을 제공한다.

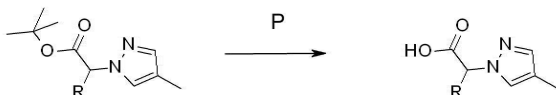
[1936] Cpd 225의 예시적인 합성



[1937]

[1938] NMP(2 ml) 및 THF(1.9 ml) 중의 Int 76(20 mg, 0.054 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼합물에 0°C에서 THF(92 μl, 0.093 mmol, 1.7 eq.) 중의 1N LiHMDS 용액을 적가한다. 15분의 교반 후에, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(13.5 μl, 0.093 mmol, 1.7 eq.)를 0°C에서 가하고 반응 혼합물을 RT로 가온시키고 이어서 100°C로 1h 동안, 이어서 120°C로 30분 동안 교반한다. THF(92 μl, 0.093 mmol, 1.7 eq.) 중의 1N LiHMDS의 추가 용액을 가하고, 반응 혼합물을 15분간 교반하고, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(27 μl, 0.19 mmol, 3.4 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 120°C로 30분간 교반한다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하여 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 2회 정제시키고 이어서 고온 ACN에서 결정화시켜 예상된 화합물을 제공한다.

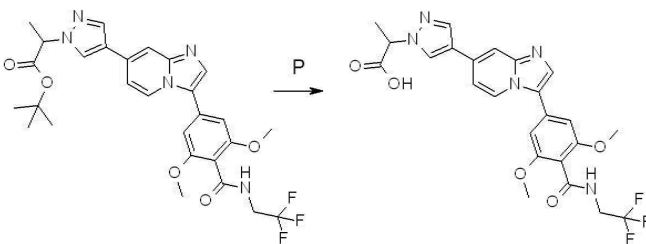
[1939] 1.2.13. 방법 P: 3급-부틸 에스테르의 절단



[1940]

[1941] DCM 중의 3급-부틸 에스테르 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 디옥산(20 eq.) 중의 4N HCl의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 48h 동안 교반하고 진공하에서 농축시킨다. 고체를 Et<sub>2</sub>O에 용해시키고, 여과하고, Et<sub>2</sub>O로 세정하여 예상된 화합물을 제공한다.

[1942] Cpd 254의 예시적인 합성

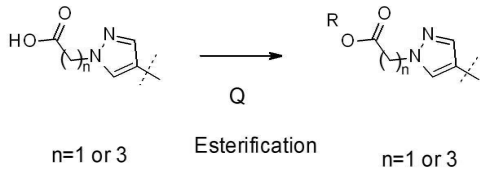


[1943]

[1944] DCM(4 ml) 중의 Cpd 243(29 mg, 0.050 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 디옥산(0.25 ml, 0.996 mmol, 20 eq.) 중의 4N HCl의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 48h 동안 교반하고 진공하에서 농축시킨다. 고체를 Et<sub>2</sub>O에

용해시키고, 여과하고, Et<sub>2</sub>O로 세정하여 예상된 화합물을 제공한다.

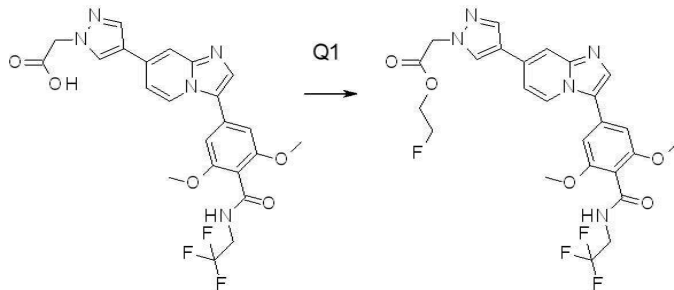
[1945] 1.2.14. 방법 Q: 카복실산의 에스테르화



[1946] 1.2.14.1. 방법 Q1: HATU

[1948] DMF 중의 카복실산 또는 나트륨 카복실레이트 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 HATU(1.1 eq.) 및 알콜 유도체(2.4 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 이어서 50°C로 1.5h 동안 교반한다. HATU(1.1 eq.) 및 DIPEA(2 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 50°C로 4h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1949] Cpd 235의 예시적인 합성



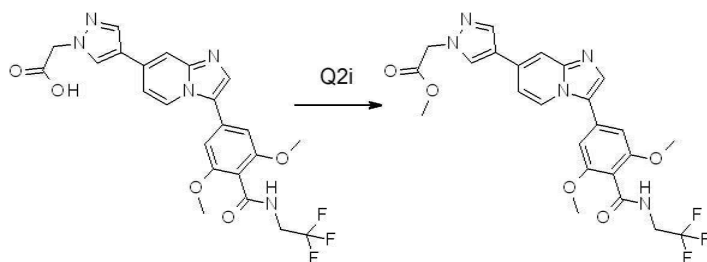
[1950] DMF(1 ml) 중의 Cpd 228(0.054 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 HATU(23 mg, 0.06 mmol, 1.1 eq.) 및 2-플루오로에탄올(8 μl, 0.13 mmol, 2.4 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 이어서 50°C로 1.5h 동안 교반한다. HATU(23 mg, 0.06 mmol, 1.1 eq.), DIPEA(19 μl, 0.11 mmol, 2 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 50°C로 4h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1952] 1.2.14.2. 방법 Q2: SOCl<sub>2</sub>

[1953] 1.2.14.2.1. 방법 Q2i: SOCl<sub>2</sub>/RT

[1954] 알콜 유도체(1 ml) 중의 카복실산 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 SOCl<sub>2</sub>(1.5 내지 6 eq. 18h에 걸쳐 1 또는 2회)를 가하고 반응 혼합물을 RT에서 교반한다(18h 내지 70h). 혼합물을 진공하에서 농축시키고, DCM/MeOH 혼합물에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub>로 중화시키고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공하거나 또는 수 및 NaHCO<sub>3</sub>를 가하고, 휘발성 물질을 진공하에서 농축시키고, 혼합물을 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 DCM으로 추출하고, 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공하거나 또는 ANC를 완전한 증발 전에 가하고, 소량의 용매가 남을 때까지 증발을 계속하고 고체를 여과하여 예상된 화합물을 제공한다.

[1955] Cpd 236의 예시적인 합성



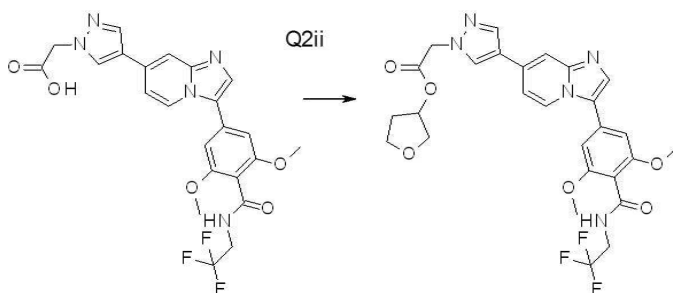
[1956]

[1957] MeOH(1 ml) 중의 Cpd 228(23 mg, 0.046 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에  $\text{SOCl}_2$ (5  $\mu\text{l}$ , 0.068 mmol, 1.5 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다.  $\text{SOCl}_2$ (5  $\mu\text{l}$ , 0.068 mmol, 1.5 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 RT에서 48h 동안 교반하고, 진공하에서 농축시키고, DCM/MeOH 혼합물에 용해시키고,  $\text{NaHCO}_3$ 로 중화시키고, 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1958] 1.2.14.2.2 방법 Q2ii:  $\text{SOCl}_2/60^\circ\text{C}$

[1959] 스크류 캡 바이알에서, DCM 중의 카복실산 유도체(1 eq.)의 교반된 혼합물에  $\text{SOCl}_2$ (3 eq.) 및 알콜 유도체(2 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 추가의 알콜 유도체(과잉)를 가하고 반응 혼합물을  $40^\circ\text{C}$ 로 1h 동안 교반한다. DCM을 증발시키고  $\text{SOCl}_2$ (6 eq.)를  $60^\circ\text{C}$ 로 교반하면서 5.5일에 걸쳐 4회로 가한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고,  $\text{NaHCO}_3$ 로 중화시키고, 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시키고, DCM/ $\text{Et}_2\text{O}$  혼합물 중에서 임의로 결정화시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1960] Cpd 237의 예시적인 합성



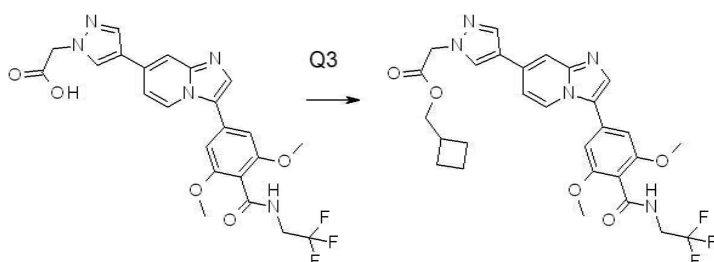
[1961]

[1962] 스크류 캡 바이알에서, DCM(1 ml) 중의 Cpd 228(20 mg, 0.040 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼합물에  $\text{SOCl}_2$ (8.6  $\mu\text{l}$ , 0.12 mmol, 3 eq.) 및 테트라하이드로퓨란-3-올(6.4  $\mu\text{l}$ , 0.08 mmol, 2 eq.)을 가하고 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 추가의 테트라하이드로퓨란-3-올(0.2 ml, 과잉)을 가하고 반응 혼합물을  $40^\circ\text{C}$ 로 1h 동안 교반한다. DCM을 증발시키고  $\text{SOCl}_2$ (4.3  $\mu\text{l}$ , 0.06 mmol, 1.5 eq.)를 가하고 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 로 24h 동안 교반한다.  $\text{SOCl}_2$ (4.3  $\mu\text{l}$ , 0.06 mmol, 1.5 eq.)를 가하고 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 에서 24h 및 RT에서 3일간 교반한다.  $\text{SOCl}_2$ (4.3  $\mu\text{l}$ , 0.06 mmol, 1.5 eq.)를 가하고 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 로 4h 동안 교반한다.  $\text{SOCl}_2$ (4.3  $\mu\text{l}$ , 0.06 mmol, 1.5 eq.)를 가하고 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 로 3h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고,  $\text{NaHCO}_3$ 로 중화시키고, 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시키고, DCM/ $\text{Et}_2\text{O}$  혼합물 중에서 결정화시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1963] 1.2.14.3. 방법 Q3: 알킬 브로마이드/ $\text{Cs}_2\text{CO}_3$

[1964] DMF 중의 카복실산 유도체(1 eq.)의 교반된 혼합물에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2 eq.) 및 알킬 브로마이드 유도체(1.2 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 로 2h 동안 교반한다. 알킬 브로마이드 유도체(1.8 eq.) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1 eq.)를 가하고 반응 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 로 20h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 예비 LCMS에 의해서 및 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

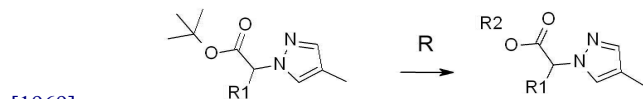
[1965] Cpd 238의 예시적인 합성



[1966]

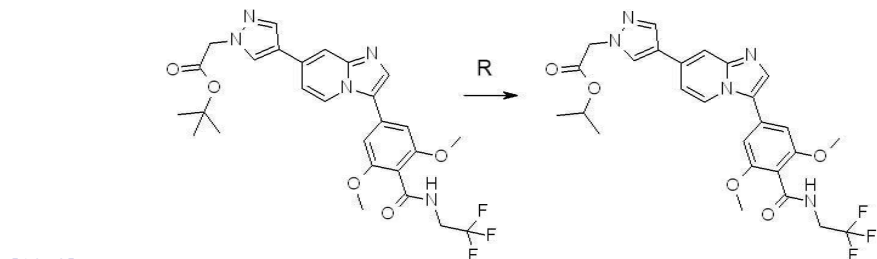
[1967] DMF(1 ml) 중의 Cpd 228(24 mg, 0.048 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼합물에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(31 mg, 0.095 mmol, 2 eq.) 및 브로모메틸사이클로부탄(6.4 μl, 0.057 mmol, 1.2 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 60℃로 2h 동안 교반한다. 브로모메틸사이클로부탄(9.6 μl, 0.087 mmol, 1.8 eq.) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15 mg, 0.047 mmol, 1 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 60℃로 20h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 예비 LCMS에 의해서, 이어서 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해서 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[1968] 1.2.15. 방법 R: 3급-부틸 에스테르의 트랜스에스테르화



[1970] 알콜 유도체 중의 3급-부틸 에스테르 유도체(1 eq.)의 교반된 용액에 디옥산(100 eq.) 중의 4N HCl을 가하고 반응 혼합물을 RT에서 24h 동안 또는 60℃(0.5 내지 1.5h)에서 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고 DMSO에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub>에 의해 중화시키고, 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공하거나 또는 DCM 및 NaHCO<sub>3</sub>의 수용액에 용해시키고, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 건조시키고, 진공하에서 농축시키고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공하거나 또는 DCM 및 NaHCO<sub>3</sub>의 수용액에 용해시키고, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 건조시키고, Et<sub>2</sub>O 첨가후에 진공하에서 농축시키고 수득된 고체를 Et<sub>2</sub>O에 용해시키고 여과하여 예상된 화합물을 제공한다.

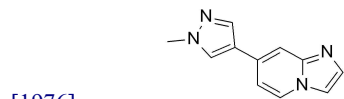
[1971] Cpd 231의 예시적인 합성



[1973] 프로판-2-올(1 ml) 중의 Cpd 229(20 mg, 0.036 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 디옥산(0.89 ml, 3.6 mmol, 100 eq.) 중의 4N HCl을 가하고 반응 혼합물을 1.5h 동안 60℃로 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, DMSO에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub>에 의해 중화시키고, 예비 LCMS에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

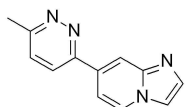
[1974] 실시예 2. 본 발명의 화합물의 제조.

[1975] 2.1. Int 1



[1977] 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘(CAS# 808744-34-5; 100 g, 507.54 mmol, 1 eq.), 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(CAS# 761446-44-0; 116.18 g, 558.29 mmol, 1.1 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(161.37 g, 1522.61 mmol, 3 eq.)를 디옥산/수 용매 혼합물: 3/1(1 L)에 가한다. 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고 이어서 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 부가물(2.07 g, 2.54 mmol, 0.005 eq.)을 가하고 혼합물을 100℃로 6h 동안 교반한다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 셀라이트<sup>®</sup> 상에서 여과하고, DCM으로 세정하고, 여액을 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 DCM/n-BuOH 혼합물(9/1, 1 L)에 용해시키고 수(1 L)를 가한다. 유기층을 분리시키고 수성층을 DCM(1 L), 이어서 DCM/n-BuOH 혼합물(9/1, 0.5 L)로 추출한다. 합한 유기층을 염수(0.5 L)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 MTBE(0.3 L) 중에서 RT에서 습성화하고, 현탁액을 여과하고 고체를 MTBE로 세척하고, 이어서 진공하에서 건조시켜 예상된 중간체를 제공한다.

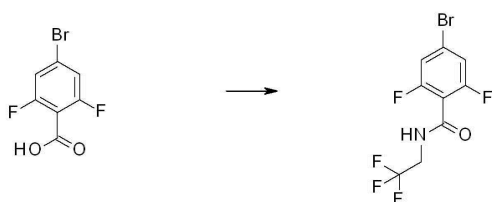
[1978] 2.2. Int 2



[1979]

[1980] 밀봉된 튜브에 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘(CAS# 908268-52-0; 0.5 g, 2.05 mmol, 1 eq.), 3-클로로-6-메틸 피리다진(CAS# 1121-79-5; 316 mg, 2.46 mmol, 1.2 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.34 g, 4.10 mmol, 2 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(167 mg, 0.20 mmol, 0.1 eq.) 및 N<sub>2</sub>로 탈기된 디옥산/수 4/1 용매 혼합물(10 ml)을 충전한다. 시스템을 N<sub>2</sub>로 퍼징하고 이어서 혼합물을 90°C에서 1h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, EtOAc에서 희석시키고, 셀라이트® 상에서 여과한다. 여액을 진공하에서 농축시키고 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용한다.

[1981] 2.3. Int 4

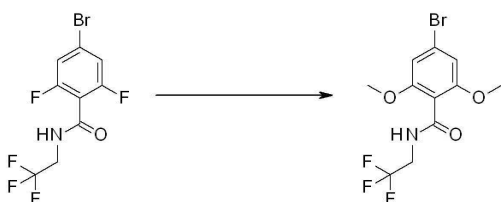


[1982]

[1983] 4-브로모-2,6-디플루오로벤조산(90.5 g, 381.86 mmol, 1.0 eq.)을 SOCl<sub>2</sub>(181 ml, 2 부피, 6.5 eq.)에 가한다. 반응 혼합물을 환류하에서 교반한다. 6h의 환류 후에, 가열을 정지시키고 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 이어서 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 톨루엔(181 ml, 2 부피)로 희석시키고 농축시켜 잔류 염화 티오닐을 제거한다.

[1984] 액체 잔사를 DCM(453 ml, 5 부피)으로 희석시킨다. 트리플루오로 에틸아민 하이드로클로라이드(54.34 g, 400.95 mmol, 1.05 eq.)를 N<sub>2</sub> 분위기하에서 반응 혼합물에 가하고 후자를 5°C로 냉각시킨다. 이어서 Et<sub>3</sub>N(117.09 ml, 840.08 mmol, 2.2 eq.)을, 반응 혼합물의 온도를 27°C 아래에서 유지시키면서 적가한다. 이어서 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 RT에서 14h 동안 교반한다. 현탁액을 DCM(1000 ml, 10 부피)으로 희석시킨다. 유기상을 수(500 ml, 5 부피) 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(500 ml, 5 부피)로 세척한다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100 g)상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 헵탄(500 ml, 6 부피)으로 습성화한다. 현탁액을 여과하고 헵탄(500 ml, 6 부피)으로 세척하고 고체를 감압하에서 건조시켜 Int 4를 제공한다.

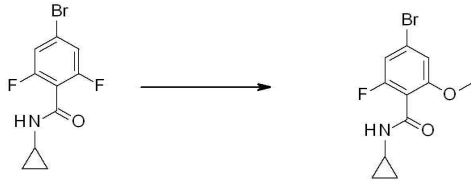
[1985] 2.4. Int5



[1986]

[1987] N<sub>2</sub> 하에 NMP(551 ml, 5 부피) 중의 Int4, 4-브로모-2,6-디플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(110.20 g, 346.50 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 나트륨 메톡사이드(56.15 g, 1.04 mol., 3 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 90°C로 가열한다. 90°C에서 1.5h 후에, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 수(1100 ml, 10 부피)를 가하고 침전이 발생한다. 현탁액을 여과하고 케이크를 수(3\*1100 ml)로 세척한다. 고체를 진공하에 55°C(3일)에서 건조시켜 Int 5를 제공한다.

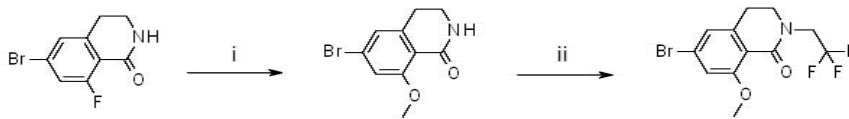
[1988] 2.5. Int 6



[1989]

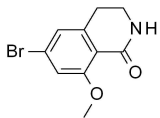
[1990] DMSO(5 ml) 중의 Int 62(1 g, 3.62 mmol, 1 eq.) 및 나트륨 메톡사이드(0.23 g, 4.35 mmol, 1.2 eq.)의 혼합물을 60°C에서 24h 동안 가열한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 수(50 ml)에 붓는다. 형성된 고체를 여과하고, 수로 세척하고, 건조시켜 예상된 화합물 Int 6을 제공한다.

[1991] 2.6. Int 7



[1992]

[1993] 2.6.1. 단계 i: 6-브로모-8-메톡시-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온

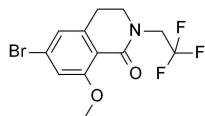


[1994]

[1995] THF(30 ml) 중의 6-브로모-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온(CAS# 1242157-15-8; 3 g, 12.29 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 MeOH(3.35 ml, 14.75 mmol, 1.2 eq.) 중의 25 중량% MeONa 용액을 적가한다. 추가의 THF(10 ml)를 나트륨 메틸레이트 용액의 첨가 중에 첨가한다. 반응 혼합물을 RT에서 2h 동안 교반하고, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 급냉시키고, THF를 증발시킨다. 남은 수 중에서 수득된 고체를 여과하여 목적하는 화합물을 제공한다.

[1996] LCMS: MW (calcd): 256.1; m/z MW (obsd): 256.1-258.1.

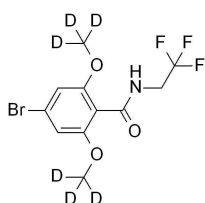
[1997] 2.6.2. 단계 ii: 6-브로모-8-메톡시-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온



[1998]

[1999] 0°C에서 THF(45 ml) 중의 6-브로모-8-메톡시-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온(1.95 g, 7.61 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 THF(11.4 ml, 11.4 mmol, 1.5 eq.) 중의 1N LiHMDS의 용액을 적가한다. 생성 혼합물을 0°C에서 15분간 교반하고 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(1.64 ml, 11.4 mmol, 1.5 eq.)를 0°C에서 가한다. 반응 혼합물을 RT로 서서히 가온시키고 RT에서 밤새 이어서 65°C로 2.5 h 동안, 이어서 80°C로 2h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 수로 급냉시킨다. THF를 증발시키고 수성층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 Int 7을 제공한다.

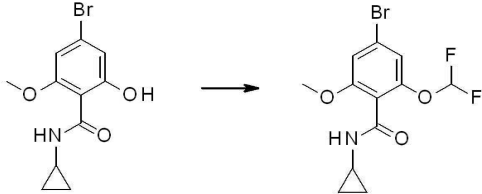
[2000] 2.7. Int 8



[2001]

[2002] N<sub>2</sub> 하에 NMP(26.35 ml, 5 부피) 중의 CD<sub>3</sub>OD(2.36 ml, 58.00 mmol, 3.0 eq.)의 용액에 병용으로 0℃로 냉각시키고 NaH(1.99 g, 오일 중 60%, 3 eq.) 분취량을 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 30분간 교반하고 이어서 Int 4(5.27 g, 16.57 mmol, 1.0 eq.)를 혼합물에 가한다. 반응 혼합물을 90℃로 1.5h 동안 가열한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 수(60 ml, 10 부피)를 가한다. 현탁액을 여과하고 케이크를 수(3\*60 ml) 및 헵탄(3\*60 ml, NaH로부터의 오일때문에)으로 세척한다. 고체를 진공하에 40℃에서 건조시켜 Int 8을 제공한다.

[2003] 2.8. Int 9



[2004]

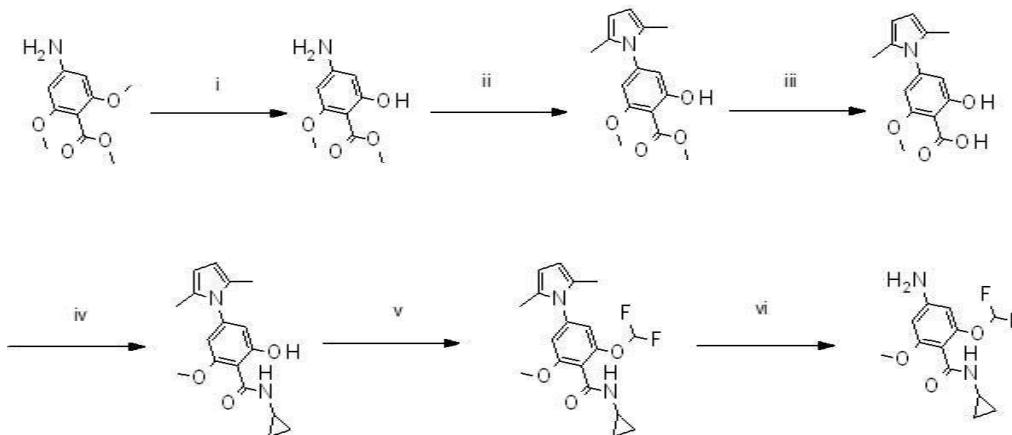
[2005] 15 L 단일 재킷 공정 반응기에서, 수산화 칼륨(10 eq., 243 g)을 ACN/수(ACN/H<sub>2</sub>O 1/1, 10 V, 1240 ml) 중의 Int 64(1 eq., 124 g)의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 5℃(40분간 재킷 온도 20℃에서 0℃까지)로 냉각시킨다. 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(2 eq., 154 ml)를, 반응 온도를 18℃ 미만으로 유지시키면서, 5℃(재킷 온도 0℃로 설정됨)에서 1h에 걸쳐 용액에 순수하게 가한다. 첨가의 끝에서, 반응 혼합물을 20℃로 가온하고 20℃에서 30분간 교반한다.

[2006] 수성상을 EtOAc(3\*650 ml, 3\*5 V)로 3회 추출한다. 유기상을 합하고 20% NaCl(5 V, 650 ml)로 1회 세척하고 농축시킨다.

[2007] 조 물질을 20℃에서 30분간 MTBE(3 V/이론적인 질량, 400 ml)에 재-슬러리화한다. 현탁액을 여과하고 고체를 MTBE(140 ml)로 세척한다. 고체를 건조시켜 Int 9를 제공한다.

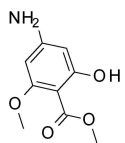
[2008] Int 9 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.31 (1H, broad s), 7.34-6.98 (3H, m), 3.84 (3H, s), 2.74 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.43 (2H, m).

[2009] 2.9 Int 10



[2010]

[2011] 2.9.1. 단계 i: 메틸 4-아미노-2-하이드록시-6-메톡시-벤조에이트



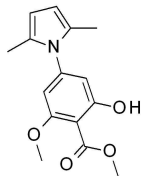
[2012]

[2013] N<sub>2</sub> 분위기하에 무수 DCM(230 ml) 중의 메틸 4-아미노-2,6-디메톡시-벤조에이트(CAS# 3956-34-1; 8.75 g, 41 mmol, 1 eq.)의 용액에 0℃에서 DCM(91 ml, 91 mmol, 2.2 eq.) 중의 1M BCl<sub>3</sub>를 적가하고 45분간 및 RT에서 밤

새 교반한다. 2N HCl 및 빙-수를 가하고 혼합물을 DCM으로 2회 추출한다. 합한 유기층을 수, 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

[2014] LCMS: MW (calcd): 197.1; m/z MW (obsd): 198.2 (M+H).

[2015] 2.9.2. 단계 ii: 메틸 4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-2-하이드록시-6-메톡시-벤조에이트

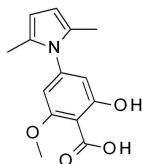


[2016]

[2017] AcOH(100 ml) 중의 메틸 4-아미노-2-하이드록시-6-메톡시-벤조에이트(4.72 g, 24 mmol, 1 eq.)의 용액에 2,5-헥사디온(5.62 ml, 48 mmol, 2 eq.)을 가하고 110℃에서 15분 동안 이어서 RT에서 1.5h 동안 교반한다. 혼합물을 진공하에서 증발시키고 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc, 50/50 v/v)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

[2018] LCMS: MW (calcd): 275.3; m/z MW (obsd): 276.3 (M+H).

[2019] 2.9.3. 단계 iii: 4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-2-하이드록시-6-메톡시-벤조산

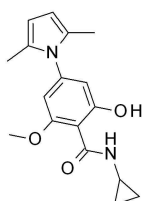


[2020]

[2021] MeOH(100 ml) 중의 메틸 4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-2-하이드록시-6-메톡시-벤조에이트(6.10 g, 22 mmol)의 용액에 2N NaOH(133 ml, 266 mmol, 12 eq.)의 용액을 가한다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 18h 동안 교반한다. MeOH를 진공하에서 농축시키고 이어서 수성층을 2N HCl(140 ml)로 산성화하고 DCM으로 3회 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2022] LCMS: MW (calcd): 261.2; m/z MW (obsd): 262.2 (M+H).

[2023] 2.9.4. 단계 iv: N-사이클로프로필-4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드

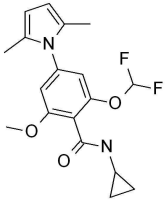


[2024]

[2025] 무수 DMF(200 ml) 중의 4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-2-하이드록시-6-메톡시-벤조산(10 g, 38.27 mmol, 1 eq.) 및 HATU(16.01 g, 42.10 mmol, 1.1 eq.)의 교반된 용액에 DIPEA(13.34 ml, 76.54 mmol, 2 eq.)를 가한다. 혼합물을 RT에서 10분간 교반하고 사이클로프로필아민(3.18 ml, 45.92 mmol, 1.2 eq.)을 가한다. 생성 혼합물을 RT에서 2h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 이어서 EtOAc 및 수로 희석시킨다. 유기층을 분리시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 헵탄 중 0-30% EtOAc로 용출시키면서 실리카겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제시킨다. 생성물 분획을 합하고 증발 건조시켜 표제 화합물을 제공한다.

[2026] LCMS: MW (calcd): 300.3; m/z MW (obsd): 301.3 (M+H).

[2027] 2.9.5. 단계 v: N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-6-메톡시-벤즈아미드



[2028]

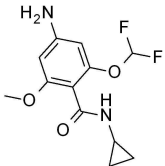
[2029] -10°C에서 ACN(100 ml) 중의 N-사이클로프로필-4-(2,5-디메틸피롤-2-일)-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드 (6.33 g, 21.07 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 H<sub>2</sub>O(100 ml) 중의 KOH(23.65 g, 421.40 mmol, 20 eq.)를 적가한다. 생성 혼합물을 -10°C에서 25분간 교반하고 ACN(15 ml) 중의 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트 (7.49 ml, 44.14 mmol, 2 eq.)를 적가한다. 혼합물을 빙/H<sub>2</sub>O로 급냉시키고 DCM으로 2회 추출한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 DCM 중의 0-2% MeOH로 용출시키면서 2x 100g HP 컬럼(Biotage)상에서 정제시킨다. 생성물 분획을 합하고 증발 건조시켜 표제 화합물을 제공한다.

[2030]

LCMS: MW (calcd): 350.3; m/z MW (obsd): 351.5 (M+H).

[2031]

2.9.6. 단계 vi: Int 10



[2032]

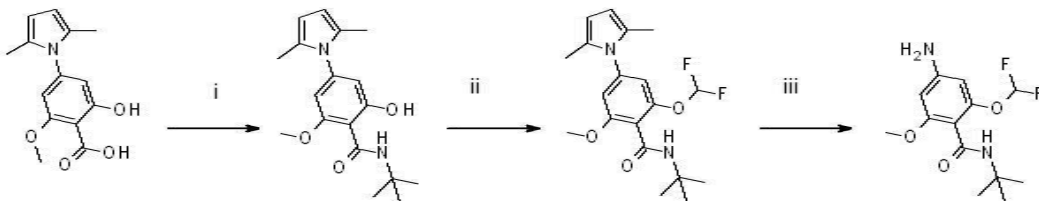
[2033] RT에서 EtOH(100 ml) 중의 N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-6-메톡시-벤즈아미드(6.78 g, 19.35 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 H<sub>2</sub>O(50 ml) 중의 하이드록실아민 하이드로클로라이드(13.45 g, 193.51 mmol, 10 eq.)를 가한다. 생성 혼합물을 110°C에서 밤새 교반한다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (5 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(2 eq.)을 가한다. 생성 혼합물을 110°C에서 3h 30분 동안 교반한다. EtOH를 진공하에서 농축시킨다. 수성상을 2N NaOH로 pH 9로 만들고 EtOAc로 2회 추출한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 DCM 중의 0-5% MeOH로 용출시키면서 실리카겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제시킨다. 생성물 분획을 합하고 진공하에서 농축시킨다. 고체를 Et<sub>2</sub>O로 습윤시키고, 여과하여 표제 화합물을 제공한다.

[2034]

LCMS: MW (calcd): 272.2; m/z MW (obsd): 273.2 (M+H).

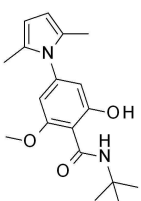
[2035]

2.10. Int 11



[2036]

[2037] 2.10.1. 단계 i: N-3급-부틸-4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드

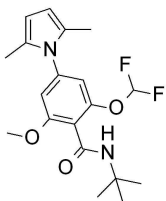


[2038]

[2039] 무수 DMF(25 ml) 중의 4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-2-하이드록시-6-메톡시-벤조산(Int 10 합성, 실시예 2.9.3 참조)(5.6 g, 21.4 mmol, 1.0 eq.) 및 HATU(10.6 g, 27.8 mmol, 1.3 eq.)의 교반된 용액에 DIPEA(7.3 ml, 42.8 mmol, 2.0 eq.)를 가한다. 혼합물을 RT에서 10분간 교반하고 3급-부틸아민(4.5 ml, 42.8 mmol, 2.0 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 증발건조시키고 이어서 EtOAc 및 수로 희석한다. 유기층을 분리시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/헵탄 2/1; 4/1; 9/1로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

[2040] LCMS: MW (calcd): 316.4; m/z MW (obsd): 317.7 (M+H).

[2041] 2.10.2. 단계 ii: N-3급-부틸-2-(디플루오로메톡시)-4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-6-메톡시-벤즈아미드

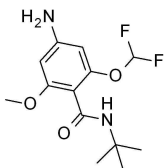


[2042]

[2043] -10℃에서 ACN(20 ml) 중의 N-3급-부틸-4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드의 교반된 용액에 H<sub>2</sub>O(20 ml) 중의 KOH(5.3 g, 94.8 mmol, 20 eq.)를 적가한다. 생성 혼합물을 -10℃에서 10분간 교반하고 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(1.5 ml, 9.5 mmol, 2.0 eq.)를 적가한다. 혼합물을 0℃에서 30분 교반한다. 혼합물을 빙/H<sub>2</sub>O로 급냉시키고 DCM으로 2회 추출한다. ACN을 감압하에서 농축시킨다. 예상된 생성물을 여과하고 수로 세척한다.

[2044] LCMS: MW (calcd): 366.4; m/z MW (obsd): 367.8 (M+H).

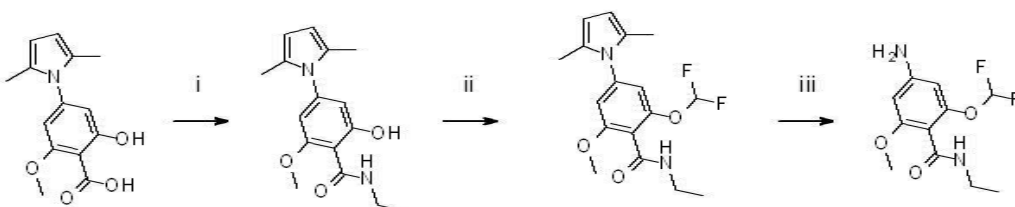
[2045] 2.10.3. 단계 iii: Int 11



[2046]

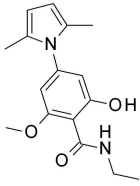
[2047] RT에서 EtOH(50 ml) 및 H<sub>2</sub>O(25 ml) 중의 N-3급-부틸-2-(디플루오로메톡시)-4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-6-메톡시-벤즈아미드(1.5 g, 4.1 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 Et<sub>3</sub>N(1.2 ml, 8.2 mmol, 2.0 eq.) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(2.9 g, 41 mmol, 10 eq.)를 가한다. 생성 혼합물을 100℃에서 밤새 교반한다. EtOH를 증발시킨다. 수성상을 2N NaOH로 pH 9로 만들고 DCM으로 2회 추출한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에서 증발시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM에 이어서 DCM/MeOH 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

[2048] 2.11. Int 12



[2049]

[2050] 2.11.1. 단계 i: 4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-N-에틸-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드

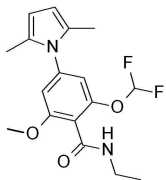


[2051]

[2052] 무수 DMF(50 ml) 중의 4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-2-하이드록시-6-메톡시-벤조산(Int 10 합성, 실시예 2.9.3 참조)의 용액에 HATU(8.92 g, 23 mmol, 1.1 eq.) 및 DIPEA(29.71 ml, 171 mmol, 8 eq.)를 가한다. 혼합물을 RT에서 30분 교반하고 이어서 에틸암모늄 클로라이드(10.43 g, 128 mmol, 6 eq.)를 가하고 RT에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>의 용액으로 급냉시키고 EtOAc로 2회 추출한다. 합한 유기층을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압하에서 증발시킨다. 조 물질을 실리카젤 컬럼 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 80/20)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2053] LCMS: MW (calcd): 288.3; m/z MW (obsd): 289.4 (M+H)

[2054] 2.11.2. 단계 ii: 2-(디플루오로메톡시)-4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-N-에틸-6-메톡시-벤즈아미드

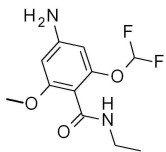


[2055]

[2056] -15°C에서 냉각된 ACN(100 ml) 중의 4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-N-에틸-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드(4.78 g, 17 mmol, 1 eq.)의 용액에 수(100 ml) 중 KOH(18.60 g, 332 mmol, 20 eq.)를 가한다. 이어서 ACN 중에 용해된 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(5.89 ml, 33 mmol, 2 eq.)를 혼합물에 서서히 가하고 -10°C에서 45분간 교반한다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 빙-수로 급냉시키고 DCM으로 2회 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압하에서 증발시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2057] LCMS: MW (calcd): 338.3; m/z MW (obsd): 339.4 (M+H)

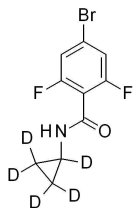
[2058] 2.11.3. 단계 iii: Int 12



[2059]

[2060] RT에서 EtOH(200 ml) 중의 2-(디플루오로메톡시)-4-(2,5-디메틸피롤-1-일)-N-에틸-6-메톡시-벤즈아미드(17 g, 50.2 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 H<sub>2</sub>O(100 ml) 및 Et<sub>3</sub>N(13.9 ml, 100.5 mmol, 2 eq.) 중의 하이드록실아민 하이드로클로라이드(34.9 g, 502.4 mmol, 10 eq.)를 가한다. 생성 혼합물을 110°C에서 밤새 교반한다. EtOH를 증발시킨다. 수성상을 2N NaOH로 pH 9로 만들고 DCM으로 2회 추출한다. 수성상을 포화된 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액으로 pH 10으로 만들고 DCM으로 추출한다. 유기층을 합하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 고체를 DCM 및 Et<sub>2</sub>O로 습성화시키고 여과한다. DCM 중의 0-5% MeOH로 용출시키면서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2061] 2.12. Int 13

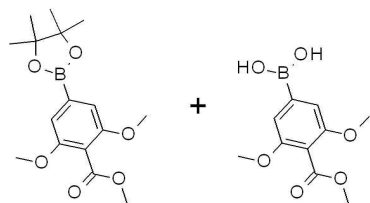


[2062]

[2063] 톨루엔(5 ml, 2 부피) 중의 4-브로모-2,6-디플루오로벤조산(2 g, 8.44 mmol, 1.0 eq.)의 현탁액에 SOCl<sub>2</sub>(3.08 ml, 42.19 mmol, 5 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 환류하에서 교반한다. 4h의 환류후에, 반응은 완전한 전환을 보인다. 가열을 멈추고 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 이어서 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 톨루엔(20 ml, 10 부피)으로 희석시키고 농축시켜 잔류 염화 티오닐을 제거한다.

[2064] 황색 잔류 액체를 N<sub>2</sub> 분위기하에서 DCM(5 ml, 5 부피)으로 희석시킨다. 반응 혼합물을 빙욕으로 냉각시킨다. Et<sub>3</sub>N을 서서히 가한 다음 사이클로프로필아민-d<sub>5</sub>를 가한다. 이어서 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 RT에서 밤새 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고 수를 가한다. 유기상을 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 20% NaCl 용액으로 연속 세척한다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 잔사를 헵탄(500 ml, 6 부피)으로 습성화시킨다. 현탁액을 여과하고 RT에서 30분간 헵탄(20 ml, 10 부피)으로 세척한다. 현탁액을 여과하고 케이크를 최소의 헵탄으로 세척하여 Int 13을 수득한다.

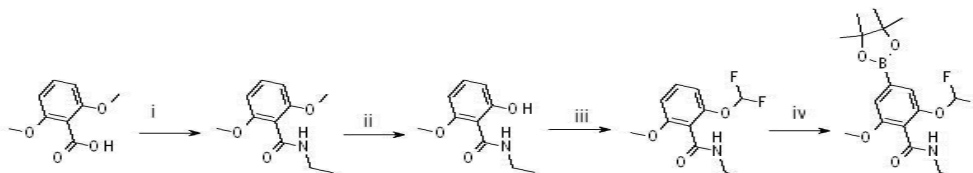
[2065] 2.13. Int 14: 메틸 2,6-디메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤조에이트/(3,5-디메톡시-4-메톡시카보닐-페닐)보론산의 혼합물



[2066]

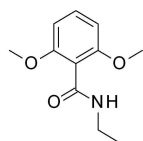
[2067] 메틸 2,6-디메톡시벤조에이트(CAS# 2065-27-2; 96.6 g, 492 mmol, 1 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(312.6 g, 1.23 mol, 2.5 eq.), [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>(6.5 g, 9.8 mmol, 0.02 eq.) 및 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-펜안트롤린(Activate Scientific, Cat# AS21433; 4.7 g, 20 mmol, 0.04 eq.)을 THF(1 L)에 용해시킨다. 혼합물을 질소로 탈기시키고 이어서 가열 환류시킨다. 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 교반 방치한다. 용매를 진공하에서 농축시키고 잔사를 디이소프로필 에테르(400 ml) 중에서 습성화시킨다. 수득된 고체를 진공 오븐에서 40°C에서 밤새 건조시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

[2068] 2.14. Int 16



[2069]

[2070] 2.14.1. 단계 i: N-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드

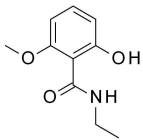


[2071]

[2072] 불활성 분위기하에, 2,6-디메톡시벤조산(2 g, 11 mmol, 1 eq.)을 DMF(200 ml)에 용해시키고, 이어서 Et<sub>3</sub>N(31 ml, 220 mmol, 20 eq.) 및 HATU(6.3 g, 16.47 mmol, 1.5 eq.)를 가하고, RT에서 30분간 교반하고, 이어서 에틸 암모늄 클로라이드(9 g, 111 mmol, 10 eq.)를 가한다. 반응 시간: RT에서 18h. 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 수 및 EtOAc를 가한다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고 이어서 유기상을 합하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 99/1에서 97/3)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

[2073] LCMS: MW (calcd): 209.2; m/z MW (obsd): 210.4 (M+H)

[2074] 2.14.2. 단계 ii: N-에틸-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드

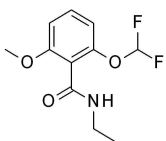


[2075]

[2076] 0°C에서 DCM(40 ml) 중의 N-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드(2.3, 11 mmol, 1 eq.)의 용액에 붕소 트리클로라이드(DCM 중의 1M, 25 ml, 24.15 mmol, 2.2 eq.)를 적가한다. 혼합물을 0°C에서 30분간 교반한다. 조 혼합물을 빙, 수 및 농축된 수산화 암모늄에 붓는다. 생성물을 DCM으로 3회 추출한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 수득된 조 물질을 수성 2N HCl 중에서 1h 동안 환류시킨다. 화합물을 EtOAc로 3회 추출한다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 90/10에서 85/15로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

[2077] LCMS: MW (calcd): 195.2; m/z MW (obsd): 196.4 (M+H)

[2078] 2.14.3. 단계 iii: 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-벤즈아미드

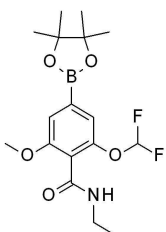


[2079]

[2080] ACN(1.5 ml) 중의 N-에틸-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드(300 mg, 1.53 mmol, 1 eq.)의 용액에 수(1.5 ml) 및 KOH(861 mg, 15.3 mmol, 10 eq.)를 가한다. -40°C에서, 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(CAS# 65094-22-6; 0.546 ml, 3.06 mmol, 2 eq.)를 적가한다. 혼합물을 10분 동안 -40°C, 이어서 RT에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 -40°C로 냉각시키고 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(0.546 ml, 3.06 mmol, 2 eq.)를 적가한다. 혼합물을 -40°C에서 10분, 이어서 RT에서 밤새 교반한다. 수를 가하고 화합물을 EtOAc로 3회 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 90/10에서 60/40으로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

[2081] LCMS: MW (calcd): 245.2; m/z MW (obsd): 246.3 (M+H)

[2082] 2.14.4. 단계 iv: Int 16

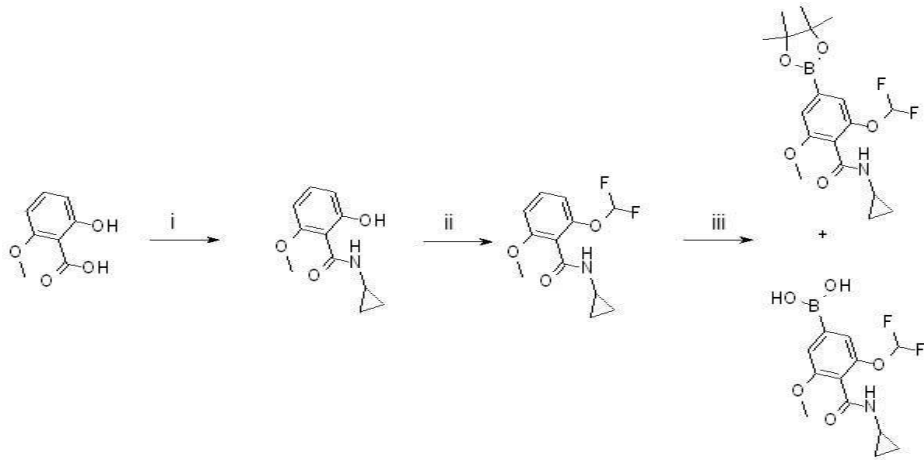


[2083]

[2084] 불활성 분위기하에서, 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-벤즈아미드(690 mg, 2.8 mmol, 1 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(2.15 g, 8.4 mol, 3 eq.), [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>(93 mg, 0.1 mmol, 0.05 eq.) 및 BBBPY(30 mg; 0.11 mmol, 0.04 eq.)를 THF(12 ml)에 용해시킨다. 혼합물을 70°C에서 밤새 교반한다. 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 실

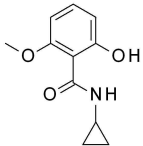
리카젤상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜(헵탄/EtOAc 90/10에서 30/70으로 용출) 목적하는 화합물을 제공한다.

[2085] 2.15. Int 17



[2086]

[2087] 2.15.1. 단계 i: N-사이클로프로필-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드

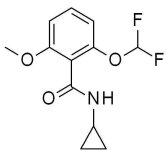


[2088]

[2089] 6-메톡시살리실산(CAS# 3147-64-6; 10 g, 0.06 mmol, 1 eq.)을 DMF(50 ml)에 용해시키고, HATU(33.93 g, 0.09 mmol, 1.5 eq.)를 가한 다음 15분 후에 사이클로프로필아민(CAS# 765-30-0; 10.18 g, 0.18 mmol, 3 eq.) 및 DIPEA(34.55 g, 0.26 mmol, 4.5 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 18h 동안 교반하고; 이어서 1 eq.의 HATU, 2 eq.의 사이클로프로필아민 및 2 eq.의 DIPEA를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 68h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 정제를 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 100/0에서 50/50으로 용출)에 의해 수행한다. 수집된 분획을 진공하에서 농축시키고 MeOH/Et<sub>2</sub>O로 2회 습성화시킨다. 여액을 진공하에서 농축시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

[2090] LCMS: MW (calcd): 207.2; m/z MW (obsd): 208.4 (M+H)

[2091] 2.15.2. 단계 ii: N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드

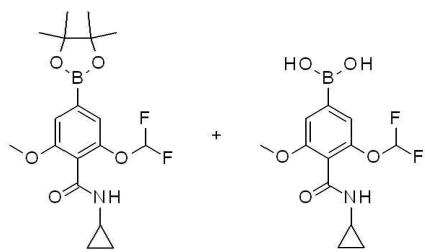


[2092]

[2093] 불활성 분위기하에서, N-사이클로프로필-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드(2.80 g, 0.013 mmol, 1 eq.)를 ACN(20 ml)에 용해시키고 -20℃로 냉각시킨다. 수(20 ml) 중의 KOH(7.57 g, 0.13 mmol, 10 eq.)의 용액을 가하고 혼합물을 10분간 교반하고, 이어서 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(CAS# 65094-22-6; 10.9 g, 0.04 mmol, 3.1 eq.)를 서서히 가한다. 반응 혼합물을 -20℃에서 30분, 이어서 RT에서 추가로 30분간 교반한다. 수를 가하고 EtOAc에 의한 추출을 3회 수행한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 100/0에서 0/100 구배로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2094] LCMS: MW (calcd): 257.2; m/z MW (obsd): 258.4 (M+H)

[2095] 2.15.3. 단계 iii: N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드 및 4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시페닐보론산의 혼합물



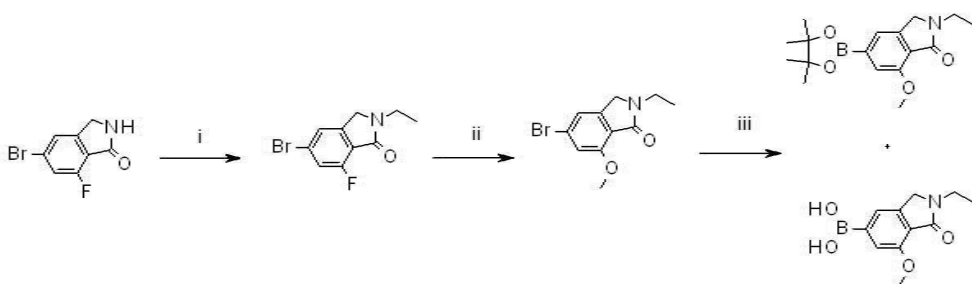
[2096]

[2097]

불활성 분위기하에서, N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드(2.80 g, 10.89 mmol, 1 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(8.30 g, 32.68 mmol, 3 eq.), [Ir(OCH<sub>3</sub>)(COD)](360 mg, 0.54 mmol, 0.05 eq.) 및 BBBPY(120 mg, 0.45 mmol, 0.04 eq.)를 탈기된 THF(70 ml)에 용해시킨다. 반응 혼합물을 70°C에서 N<sub>2</sub> 하에 3h, 이어서 RT에서 밤새 교반한다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜(헵탄/EtOAc 100/0에서 30/70 구배로 용출) 상응하는 보론산과의 혼합물로 예상된 생성물을 제공한다.

[2098]

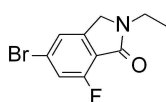
2.16. Int 18



[2099]

[2100]

2.16.1. 단계 i: 5-브로모-2-에틸-7-플루오로-이소인돌린-1-온:



[2101]

[2102]

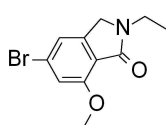
THF(2 ml) 및 DMF(25 ml) 중의 5-브로모-7-플루오로-이소인돌린-1-온(CAS# 957346-37-1; 0.8 g, 3.48 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 오일 중 60% NaH(153 mg, 3.83 mmol, 1.1 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 45분간 교반하고 요오도에탄(308 μl, 3.83 mmol, 1.1 eq.)을 가하고, 반응 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반한다. 이어서 상기를 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 급냉시키고, DMF 및 THF를 농축시키고, 수를 다시 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 100/0에서 50/50으로 용출)에 의해 정제시켜 5-브로모-2-에틸-7-플루오로-이소인돌린-1-온을 제공한다.

[2103]

LCMS: MW (calcd): 258.1; m/z MW (obsd): 258.1-260.1

[2104]

2.16.2. 단계 ii: 5-브로모-2-에틸-7-메톡시-이소인돌린-1-온



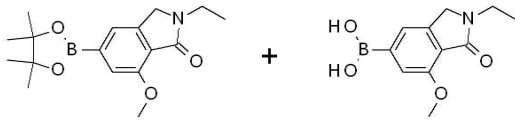
[2105]

[2106]

THF(1 ml) 중의 5-브로모-2-에틸-7-플루오로-이소인돌린-1-온(100 mg, 0.387 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 MeOH(106 μl, 0.465 mmol, 1.2 eq.) 중의 25 중량% MeONa의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 5분간 교반하고, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 급냉시킨다. 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 5-브로모-2-에틸-7-메톡시-이소인돌린-1-온을 제공한다.

[2107] LCMS: MW (calcd): 270.1; m/z MW (obsd): 270.1-272.1

[2108] 2.16.3. 단계 iii: Int 18: 2-에틸-7-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소인돌린-1-온 / (2-에틸-7-메톡시-1-옥소-이소인돌린-5-일)보론산의 혼합물



[2109]

[2110] 바이알을 5-브로모-2-에틸-7-메톡시-이소인돌린-1-온(0.387 mmol, 1 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(118 mg, 0.46 mmol, 1.2 eq.), AcOK(114 mg, 1.16 mmol, 3 eq.), 탈기된 디옥산(2 ml), 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 착체(19 mg, 0.02 mmol, 0.06 eq.)로 충전한다. 바이알을 밀봉시키고 반응 혼합물을 90°C에서 1h 동안 교반한다. 수 및 NaHCO<sub>3</sub>를 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 2-에틸-7-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소인돌린-1-온/(2-에틸-7-메톡시-1-옥소-이소인돌린-5-일)보론산 혼합물을 제공한다.

[2111] 2.17. Int 19

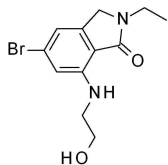


[2112]

[2113] 2.17.1. 단계 i: 5-브로모-2-에틸-7-플루오로-이소인돌린-1-온

[2114] Int 18, 단계 i 참조.

[2115] 2.17.2. 단계 ii: 5-브로모-2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)이소인돌린-1-온

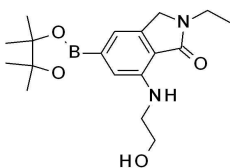


[2116]

[2117] DMAC(2 ml) 중의 5-브로모-2-에틸-7-플루오로-이소인돌린-1-온(100 mg, 0.387 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 2-아미노에탄올(70 μl, 1.16 mmol, 3 eq.) 및 DIPEA(202 μl, 1.16 mmol, 3 eq.)를 가한다. 혼합물을 RT에서 1h 동안, 이어서 100°C에서 40h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 수를 가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 5-브로모-2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)이소인돌린-1-온을 제공한다.

[2118] LCMS: MW (calcd): 299.2; m/z MW (obsd): 299.3-301.2.

[2119] 2.17.3. 단계 iii: Int 19

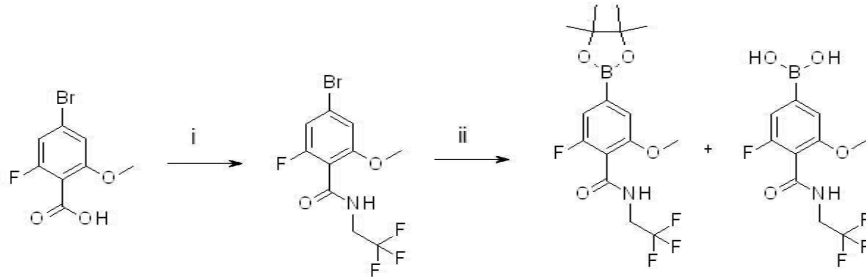


[2120]

[2121] 바이알을 5-브로모-2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노) 이소인돌린-1-온(120 mg, 0.387 mmol, 1 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(118 mg, 0.46 mmol, 1.2 eq.), AcOK(114 mg, 1.16 mmol, 3 eq.), 탈기된 디옥산(2 ml), 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 착체(19 mg, 0.023 mmol, 0.06 eq.)로 충전한다. 바이알을 밀봉시키고 반응 혼합물을 90°C에서 1h 동안

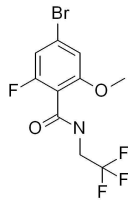
교반한다. 수 및 NaHCO<sub>3</sub>를 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소인돌린-1-온을 제공한다.

[2122] 2.18. Int 20



[2123]

[2124] 2.18.1. 단계 i: 4-브로모-2-플루오로-6-메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드

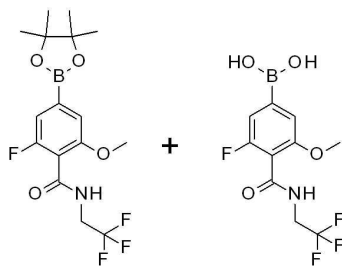


[2125]

[2126] 무수 DMF(5 ml) 중의 4-브로모-2-플루오로-6-메톡시-벤조산(500 mg, 2 mmol, 1 eq.) 및 HATU(841 mg, 2.2 mmol, 1.1 eq.)의 교반된 용액에 DIPEA(701 μl, 4 mmol, 2 eq.)를 가한다. 혼합물을 RT에서 10분간 교반하고 트리플루오로에틸아민(189 μl, 2.4 mmol, 1.2 eq.)을 가한다. 생성 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고 DCM 및 수로 희석시킨다. 생성물을 DCM으로 추출하고 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM으로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

[2127] LCMS: MW (calcd): 330.1; m/z MW (obsd): 330.1 - 332.1 (M+H)

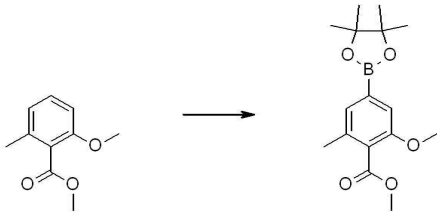
[2128] 2.18.2. 단계 ii: Int 20: 2-플루오로-6-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드 및 3-플루오로-5-메톡시-4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)카바모일]페닐보론산의 혼합물



[2129]

[2130] 탈기된 디옥산(2.5 ml) 중의 4-브로모-2-플루오로-6-메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(165 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) 및 B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(190 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq.)의 교반된 용액에, KOAc(147 mg, 1.5 mmol, 3 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(41 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 90°C에서 2h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고 이어서 DCM 및 수로 희석시킨다. 유기층을 분리시키고 감압하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0-2% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 상응하는 보론산과의 혼합물로 목적하는 화합물을 제공한다.

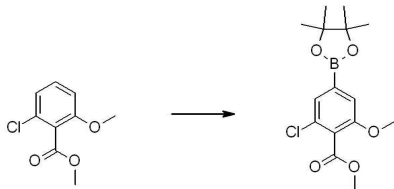
[2131] 2.19. Int 21



[2132]

[2133] 탈기된 THF(3 ml) 중의 메틸 2-메톡시-6-메틸-벤조에이트(180 mg, 1 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>(33 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.), BBBPY(13 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.) 및 B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(330 mg, 1.3 mmol, 1.3 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 70°C에서 2h 동안 교반한다. 추가의 [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>(33 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.), BBBPY(13 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 70°C에서 4h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 교반한다. 추가의 [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>(33 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.), BBBPY(13 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.) 및 B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(120 mg, 0.47 mmol, 0.5 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 70°C에서 4h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0-1% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

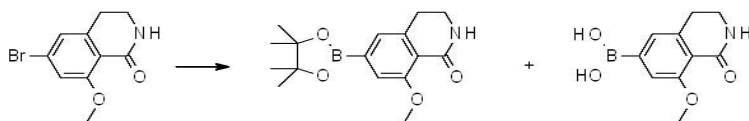
[2134] 2.20. Int 22



[2135]

[2136] 탈기된 THF(3 ml) 중의 메틸 2-클로로-6-메톡시-벤조에이트(201 mg, 1 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(330 mg, 1.3 mmol, 1.3 eq.), BBBPY(13 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.) 및 [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>(33 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 70°C에서 1h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM으로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

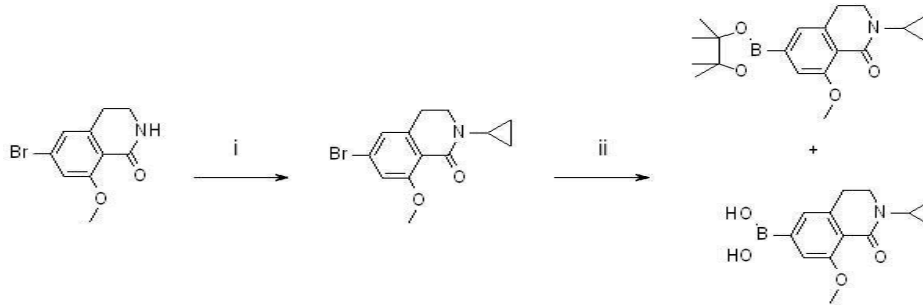
[2137] 2.21. Int 23: 8-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온 및 (8-메톡시-1-옥소-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-6-일)보론산의 혼합물



[2138]

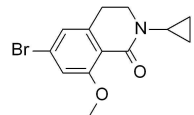
[2139] 플라스크를 6-브로모-8-메톡시-3,4-디하이드로-2H-이소인돌린-1-온(100 mg, 0.39 mmol, 1 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(119 mg, 0.47 mmol, 1.2 eq.), AcOK(115 mg, 1.17 mmol, 3 eq.), 탈기된 디옥산(2 ml), 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 착체(19 mg, 0.023 mmol, 0.06 eq.)로 충전한다. 플라스크를 밀봉시키고 반응 혼합물을 90°C로 1h 동안, RT 밤새 및 90°C에서 추가로 1h 동안 교반한다. 이어서 상기를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH + 1%의 AcOH 100/0/1%에서 80/20/1%로 용출)에 의해 정제시켜 8-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온/(8-메톡시-1-옥소-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-6-일)보론산 혼합물을 제공한다.

[2140] 2.22. Int 24



[2141]

[2142] 2.22.1. 단계 i: 6-브로모-2-사이클로프로필-8-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온



[2143]

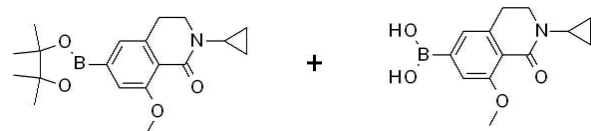
[2144] 0°C에서 THF(5 ml) 중의 6-브로모-8-메톡시-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온(223 mg, 0.87 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 THF(1.25 ml, 1.25 mmol, 1.4 eq.) 중의 1N LiHMDS 용액을 적가한다. 15분의 교반후에, 사이클로프로필 트리플루오로메탄설포네이트(0.15 ml, 1.25 mmol, 1.4 eq.)를 0°C에서 가하고 반응 혼합물을 RT에서 밤새, 이어서 100°C에서 8h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 100/0에서 0/100으로 용출)에 의해 정제시켜 6-브로모-2-사이클로프로필-8-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온을 제공한다.

[2145]

LCMS: MW (calcd): 296.2; m/z MW (obsd): 296.1-298.1.

[2146]

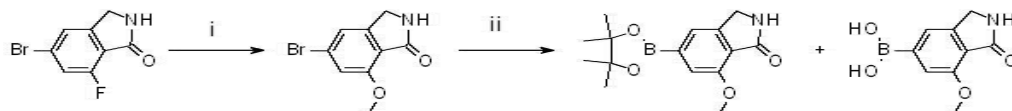
2.22.2. 단계 ii: 2-사이클로프로필-8-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온 및 (2-사이클로프로필-8-메톡시-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-6-일)보론산의 혼합물



[2147]

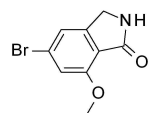
[2148] 플라스크를 6-브로모-2-사이클로프로필-8-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온(106 mg, 0.358 mmol, 1 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(109 mg, 0.429 mmol, 1.2 eq.), AcOK(105 mg, 1.074 mmol, 3 eq.), 탈기된 디옥산(2 ml), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 착체(17 mg, 0.021 mmol, 0.06 eq.)로 충전한다. 플라스크를 밀봉시키고 반응 혼합물을 90°C에서 2h 동안 교반한다. 이어서 상기를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 2-사이클로프로필-8-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온/(2-사이클로프로필-8-메톡시-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-6-일)보론산 혼합물을 제공한다.

[2149] 2.23. Int 25



[2150]

[2151] 2.23.1. 단계 i: 5-브로모-7-메톡시-이소인돌린-1-온

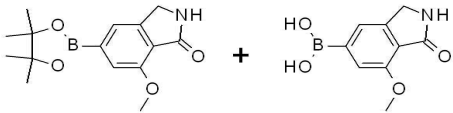


[2152]

[2153] THF(5 ml) 중의 5-브로모-7-플루오로-이소인돌린-1-온(CAS# 957346-37-1; 0.5 g, 2.17 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 MeOH(0.6 ml, 2.61 mmol, 1.2 eq.) 중의 25 중량% MeONa 용액을 적가한다. 추가로 THF(5 ml)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 24h 동안, 이어서 60℃로 30분간 교반하고, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 100/0에서 0/100, 이어서 EtOAc/[DCM/MeOH(90/10)] 100/0에서 0/100으로 용출)에 의해 정제시켜 5-브로모-7-메톡시-이소인돌린-1-온을 제공한다.

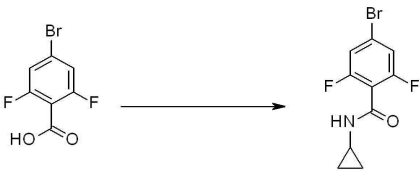
[2154] LCMS: MW (calcd): 242.1; m/z MW (obsd): 242.1-244.1

[2155] 2.23.2. 단계 ii: Int 25: 7-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소인돌린-1-온 및 (7-메톡시-1-옥소-이소인돌린-5-일)보론산의 혼합물



[2156] 바이알을 5-브로모-7-메톡시-이소인돌린-1-온(90 mg, 0.37 mmol, 1 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(113 mg, 0.45 mmol, 1.2 eq.), AcOK(109 mg, 1.12 mmol, 3 eq.), 탈기된 디옥산(2 ml), 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 착체(18 mg, 0.022 mmol, 0.06 eq.)로 충전한다. 바이알을 밀봉시키고 반응 혼합물을 90℃에서 1h 동안 및 RT에서 밤새 교반한다. 이어서 상기를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 80/20 이어서 DCM/MeOH/AcOH 80/20/2%로 용출)에 의해 정제시켜 7-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소인돌린-1-온/(7-메톡시-1-옥소-이소인돌린-5-일)보론산 혼합물을 제공한다.

[2158] 2.24. Int 62



[2159] 15 L 재킷 반응기에서 4-브로모-2,6-디플루오로벤조산(900 g, 3.80 mol, 1 eq.)을 20℃(재킷 온도)에서 N<sub>2</sub> 흐름 하에 톨루엔(2 V, 1800 ml) 중의 SOCl<sub>2</sub>(5 eq., 1358 ml, 19.07 mol, 5 eq.)에 가한다. 이어서 현탁액을 80℃로 17h 동안 가열한다(재킷 온도 80℃에서 설정).

[2161] 반응 혼합물을 40℃로 냉각시키고 농축시킨다(200 ml의 톨루엔을 사용하여 반응기를 세척한다). 톨루엔(1 V, 900 ml)을 잔사에 가하고 용액을 농축시킨다.

[2162] 액체 잔사(940 g)를 N<sub>2</sub> 하에서 DCM(5 V, 4.5 L)에 용해시키고 15 L 반응기에 넣는다. 반응 혼합물을 13℃(재킷 온도: 5℃)로 냉각시키고 Et<sub>3</sub>N(582.22 ml, 4.18 mol, 1.1 eq.) 및 사이클로프로필아민(276.21 ml, 3.99 mol, 1.1 eq.)의 혼합물을, 온도를 25℃ 아래에서 유지시키면서(재킷 온도를 첨가 중에 5℃에서 설정함) 1.3h에 걸쳐 가한다. 반응 혼합물을 20℃에서 14h 동안 N<sub>2</sub> 하에서 교반한다.

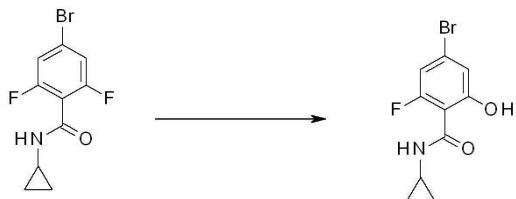
[2163] 수(2.2 V, 2 L)를 현탁액에 가한다. 2상 용액을 15분간 교반한다(200 rpm). 이어서 유기상을 5% NaHCO<sub>3</sub>(1.1 V, 1 L) 및 20% NaCl 용액(1.1 V, 1 L)으로 연속적으로 세척한다. DCM 층을 수집하고 15 L 반응기에 넣는다.

[2164] 용매 교환을 15 L 반응기에서 수행한다: DCM 층에 1 L의 헵탄을 가한다. 혼합물을, 재킷 온도를 65℃에서 설정하여 점진적으로 가열하고 DCM을 43℃ 내지 50℃에서 제거한다. 2 L의 DCM 제거후에, 1 L의 헵탄을 가한다. 총 4 L의 용매 제거후에, 1 L의 헵탄을 가하고 혼합물을 20분간 20℃로 냉각시킨다. 최종적으로 1 L의 헵탄(총 4 L의 헵탄을 가한다)을 가하고 혼합물을 20℃에서 45분간 교반한다.

[2165] 현탁액을 여과하고 케이크를 1.5 L의 헵탄으로 세척한다.

[2166] 고체를 진공하에서 밤새 50℃에서 건조시켜 Int 62를 제공한다.

[2167] 2.25. Int 63



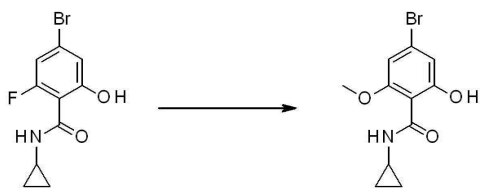
[2168]

[2169] 15 L 재킷 반응기에서, 4N NaOH(2155 ml, 8.62 mol, 2.5 eq.)를 DMSO(2 V, 1.9 L) 중의 Int 62(952 g, 3.45 mol, 1 eq.)의 용액에 한 번에 가한다. 현탁액을 90℃로 가열한다(재킷 온도 20분에 걸쳐 50℃에서 90℃로, 이어서 90℃에서 2h 동안 유지).

[2170] 이어서 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고(재킷 온도 45분에 걸쳐 90℃에서 5℃로) 2N HCl(2.7 L, 5.4 mol, 0.63 eq./NaOH)을 pH 3에 도달할 때까지 가한다. 온도를 HCl 첨가(20분에 걸쳐 첨가 재킷 온도 5℃에서 설정) 동안 30℃ 아래에서 유지시킨다. 현탁액을, 온도를 20℃(재킷 온도 5℃에서 설정)로 감소시키면서 200 rpm에서 2h 동안 교반한다. 이어서 현탁액을 여과한다. 습윤 케이크를 수(2 L로 2회, 2\*2 V)로 세척하고 고체를 프릿화된 깔때기상에서 밤새 건조시킨다.

[2171] 고체를 진공 오븐에서 50℃에서 3일간 건조시켜 Int 63을 제공한다.

[2172] 2.26. Int 64



[2173]

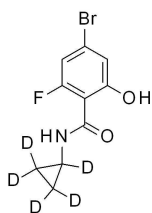
[2174] 15 L 단일 재킷 공정 반응기에서, NaOMe(717 g, 13.27 mol, 3.5 eq.)를 20분에 걸쳐 N<sub>2</sub> 분위기하에 DMSO(5 V, 5200 ml) 중의 Int 63(1040 g, 3.79 mol, 1 eq.)의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 100℃로 가열하고(재킷 온도 30분에 걸쳐 20℃에서 100℃로) 250 rpm에서 밤새 교반한다.

[2175] 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고(재킷 온도; 45분에 걸쳐 100℃에서 10℃로 경사) 2N HCl(5.3 L, 10.6 mol, 0.8 eq./NaOMe)을, 내부 온도를 30℃ 미만으로 유지시키면서 2h 동안 가한다. 현탁액을 20℃로 냉각시키고 15분 간 교반하고 여과한다. 케이크를 수(2\*2 L, 2\*2 V)로 세척한다. 고체를 진공 오븐에서 50℃에서 건조시킨다.

[2176] 15 L 반응기에서, 조 고체(1040 g)를 아세톤(3 L, 3 V)에 용해시킨다. 용액을 15℃에서 냉각시키고(재킷 온도 20분간 20℃에서 10℃로) 수(3 L, 3 V)를 30분에 걸쳐 점진적으로 가한다. 결정화는 800 ml의 수 첨가 후 시작된다. 첨가의 끝에서, 현탁액을 15℃로 냉각시키고 15분간 교반한다. 현탁액을 여과하고 케이크를 수(2\*3 L, 2\*3 V)로 세척한다. 고체를 진공 오븐에서 50℃에서 건조시켜 Int 64를 제공한다.

[2177] Int 64 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.14 (1H, broad s), 8.38 (1H, broad s), 6.72 (2H, m), 3.86 (3H, s), 2.81 (1H, m), 0.70 (2H, m), 0.59 (2H, m).

[2178] 2.27. Int 65

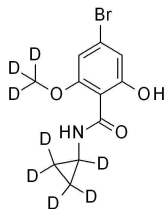


[2179]

[2180] DMSO(4 ml, 2 부피) 중의 Int 13(2 g, 7 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 수성 4M NaOH 용액(4.4 ml)을 한 번에 가한

다. 반응 혼합물을 90℃에서 교반한다. 90℃에서 4h 후에, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고 수성 2M HCl 용액 (5.7 ml, 11.34 mmol, 0.63 eq./NaOH)을, 온도를 30℃ 미만에서 유지시키면서 pH가 대략 3일때까지 가한다(첨가 1분). 현탁액을, 온도를 20℃로 감소시키면서 30분간 교반한다. 이어서 현탁액을 여과한다. 습윤 케이크를 수(2\*4 ml, 2\*2 부피)로 세척하고 고체를 프릿화된 깔때기상에서 밤새 건조시켜 Int 65를 제공한다.

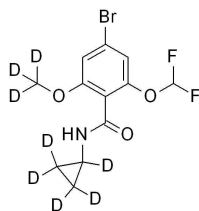
[2181] 2.28. Int 66



[2182]

N<sub>2</sub> 하에서 DMSO(2 ml, 2.5 부피) 중의 CD<sub>3</sub>OD(0.52 ml, 13.00 mmol, 4.5 eq.)의 용액을 빙욕으로 0℃로 냉각시키고 NaH를 조금씩 가한다(0.310 g, 오일 중 60%, 4.5 eq.). 반응 혼합물을 RT에서 30분간 교반한다. 이어서 DMSO(2 ml, 2.5 부피) 중의 Int 65(0.8 g, 2.9 mmol, 1.0 eq.)의 용액을 혼합물에 서서히 가한다. 반응 혼합물을 100℃로 2.5h 동안 가열한다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고 수성 2M HCl 용액(5.2 ml, 10.4 mmol, 0.8 eq./NaOMe)을 가한다. 현탁액을 20℃에서 15분간 교반하고 이어서 여과한다. 케이크를 수(2\*2 ml, 2\*2 부피)로 세척하여 조 물질을 제공하고 이를 아세톤에 용해시킨다. 반응 혼합물을 10℃(빙욕)에서 냉각시키고 수를 가한다. 현탁액을 방치하여 10℃로 냉각시키고 이 온도에서 15분간 교반한다. 현탁액을 여과하고 수로 세척하여 Int 66을 제공한다.

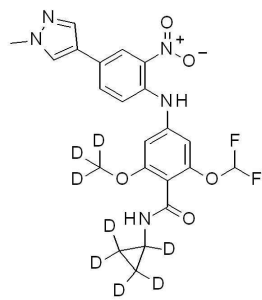
[2184] 2.29. Int 67



[2185]

Int 66(1.59 g, 5.40 mmol, 1.0 eq.)을 5℃에서 ACN(8 ml, 5 부피)에 현탁시킨다. 빙수(8 ml, 5 부피) 중의 KOH(3.03 g, 54.05 mmol, 10.0 eq.) 용액을 2분간 가한다. 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(CAS# 65094-22-6; 1.34 ml, 7.57 mmol, 1.14 eq.)를, 온도를 20℃ 미만으로 조절함으로써 5℃에서 1.5h 동안 용액에 가한다. 첨가의 끝에서(2.2h), 반응 혼합물의 온도를 10분간 20℃로 상승시킨다. EtOAc(8 ml, 5 부피)를 반응 혼합물에 가하고 이어서 수성상을 추출한다. 또 다른 추출을 EtOAc(2 ml, 2 부피)로 수행한다. 유기상을 합하고 용액 중의 20% NaCl(6 ml, 5 부피)로 1회 세척하고 농축시킨다. 상기 조 물질을 RT에서 30분간 MTBE(6 ml, 3 부피) 중에 슬러리화한다. 현탁액을 여과하고 고체를 MTBE(2 ml, 1 부피)로 세척한다. 고체를 40℃에서 진공 오븐에서 건조시켜 Int 67을 제공한다.

[2187] 2.30. Int 68

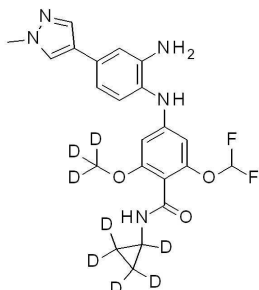


[2188]

N<sub>2</sub> 하에서 디옥산(9 ml, 6 부피) 중의 Int 67(1.45 g, 4.21 mmol, 1.0 eq.) 및 Int 56(1.01 g, 4.63 mmol, 1.1 eq.)의 용액에 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.79 g, 8.43 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub>(9.5 mg, 0.04 mmol, 0.010 eq.) 및

XantPhos(48.8 mg, 0.08 mmol, 0.020 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 100℃에서 1h 동안 가열한다. 이어서 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨다. 수(6 ml, 4 부피)를 가하여 반응을 급냉시키고 이어서 추가의 수(12 ml, 총 18 ml, 12 부피)를, 반응 온도가 감소하는 동안 서서히 가한다. 현탁액을 1h 동안 교반한다. 현탁액을 여과하고 케이크를 수(9 ml, 6 부피)로 세척한다. 케이크를, 100% DCM에서 98/2 DCM/MeOH의 구배를 사용하여, SiO<sub>2</sub> 컬럼상에서 정제시켜(25 g 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP 울트라, 고체 기탁물) Int 68을 제공한다.

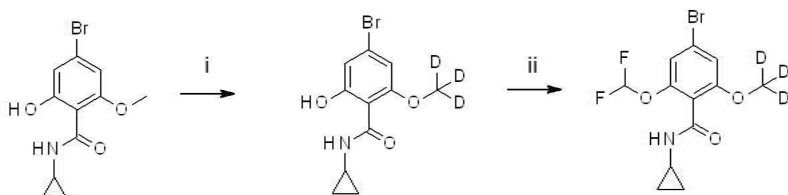
[2190] 2.31. Int 69



[2191]

[2192] 20℃에서 THF/MeOH(4/4 ml, 6 부피) 중의 Int 68(1.2 g, 2.49 mmol, 1.0 eq.) 및 NH<sub>4</sub>Cl(0.8 g, 14.95 mmol, 6.0 eq.)의 용액에 Zn(0.65 g, 9.97 mmol, 4.0 eq.)을 나누어 가한다. 반응 혼합물을 1h 동안 60℃로 가열하고, 이어서 NH<sub>4</sub>Cl(70 mg, 1.31 mmol, 0.5 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고 디칼라이트(Dicalite) 4158 RE(Carlo Erba Reagents, Cat# P8880017)상에서 여과한다. 케이크를 THF(10 ml)로 세척한다. 여액을 농축시킨다. 조 물질을 EtOAc(6 ml)에서 RT에서 10분간 습성화시키고 여과한다. 케이크를 EtOAc(3 ml)로 세척한다. 고체를 진공 오븐하에 45℃에서 건조시켜 Int 69를 제공한다.

[2193] 2.32. Int 70

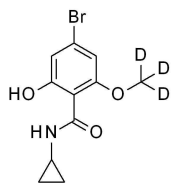


Int 63

Int 70

[2194]

[2195] 2.32.1. 단계 i: 4-브로모-N-사이클로프로필-2-(4-(2,2,2-트리듀테리오메톡시)-6-(트리듀테리오메톡시)벤즈아미드

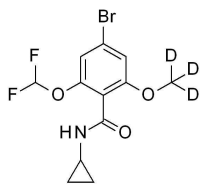


[2196]

[2197] N<sub>2</sub> 분위기하에서 오븐 건조된 플라스크(25 ml)를 MeOH-d<sub>4</sub>(10 g, 12.63 ml)로 충전하고 나트륨(1.452 g, 63.15 mmol)을 헵탄 중에 칭량하고 대략 6개의 균등한 부분으로 분할한다. MeOH-d<sub>4</sub>를 빙육상에서 냉각시키고 나트륨을 40분 기간에 걸쳐 조금씩 가한다. 혼합물을 수 시간의 기간에 걸쳐 RT에 도달하게 하고 후속적으로 밤새 교반 방치한다. 용액을 임의의 추가의 분석 없이 그대로 사용한다.

[2198] Int 63(1.55 g, 1 eq.)을 DMSO(8 ml)에 용해시킨다. NaOMe-d<sub>3</sub>(3.96 ml, 5M, 3.5 eq.)를 주사기를 통해 혼합물에 가하고 혼합물을 100℃로 3h 동안 가열한다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 2M HCl(7.92 ml, 2.8 eq.)을 10분의 기간에 걸쳐 가한다. 혼합물을 1h 동안 교반하고 여과한다. 필터 케이크를 수(2\*6 ml)로 세척하고 진공하에 40℃에서 밤새 건조시켜 4-브로모-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-(트리듀테리오메톡시)벤즈아미드를 제공한다.

[2199] 2.32.2. 단계 ii: Int 70



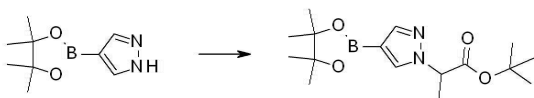
[2200]

[2201]

4-브로모-N-사이클로프로필-2-하이드록시-6-(트리듀테리오메톡시)벤즈아미드(1.386 g, 1 eq.)를 ACN(7 ml)에 용해시키고 0-5℃로 냉각시킨다. 수(7 ml) 중 KOH(3.13 ml, 10 eq.)의 용액을 제조하고, 냉각시키고 혼합물에 가하여 2상 혼합물을 생성시킨다. 교반하에서, 온도를 10℃ 미만으로 15분간 유지시키면서, 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(CAS# 65094-22-6; 1.192 ml, 1.4 eq.)를 가한다. 혼합물을 추가로 15분간 교반하고 이어서 RT에 도달하게 한다. EtOAc(14 ml)를 가하고, 상을 분리시키고 수성상을 EtOAc(5 ml)로 추출한다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시킨다. 고체를 MTBE(4 ml)로 1h 동안 습성화하고, 여과하고, 필터 케이크를 MTBE(1.4 ml)로 세척하고 진공하에서 건조시켜 Int 70을 제공한다.

[2202]

2.33. Int 72



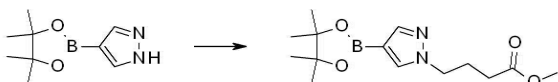
[2203]

[2204]

DMF(6 ml) 중의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(CAS# 269410-08-4; 200 mg, 1.03 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 3급-부틸 2-브로모프로파노에이트(180 μl, 1.08 mmol, 1.05 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(150 mg, 1.08 mmol, 1.05 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 RT에서 4h 동안 교반한다. 3급-부틸 2-브로모프로파노에이트(17 μl, 0.1 mmol, 0.1 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(14 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 RT에서 4일 동안 교반한다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 수 및 DCM을 가한다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 건조시키고 진공하에서 농축시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2205]

2.34. Int 73



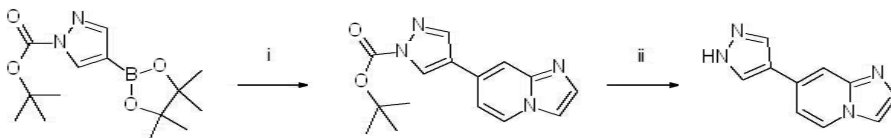
[2206]

[2207]

ACN(5 ml) 중의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(200 mg, 1.03 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 메틸 4-브로모부타노에이트(143 μl, 1.13 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(440 mg, 1.33 mmol, 1.3 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 120℃에서 20분간 교반하고(극초단파 가열) 이어서 130℃에서 10분간 가열한다. 메틸 4-브로모부타노에이트(26 μl, 0.21 mmol, 0.2 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 120℃에서 1h 동안, 이어서 RT에서 밤새 교반한다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 수 및 DCM을 가한다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 소수성 컬럼상에서 여과에 의해 건조시키고 진공하에서 농축시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2208]

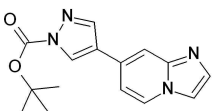
2.35. Int 76



[2209]

[2210]

2.35.1. 단계 i: 3급-부틸 4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-카복실레이트

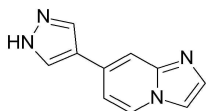


[2211]

[2212] 무수 THF(18 ml) 중의 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸-1-카복실레이트(CAS# 552846-17-0; 1.50 g, 4.99 mmol, 1.10 eq.), 칼륨 포스페이트, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(2.91 g, 3.0 eq.), 7-브로모이미다조 [1,2-a]피리딘(CAS# 808744-34-5; 920 mg, 1.0 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 착체(190 mg, 0.23 mmol, 0.05 eq.) 의 탈기된 용액을 아르곤 분위기하에 두고 70°C에서 3h 동안 교반한다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 100 ml의 EtOAc로 희석시킨다. 이어서 유기층을 200 ml의 수, 이어서 100 ml의 염수로 세척한다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과후에, 용매를 증발시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(EtOAc 중의 0에서 50%(EtOAc 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 3급-부틸 4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-카복실레이트를 제공한다.

[2213] LCMS: MW (calcd): 284.3; m/z MW (obsd): 285.6

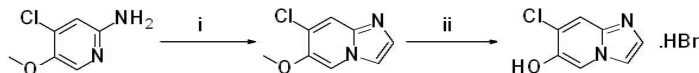
[2214] 2.35.2. 단계 ii: Int 76



[2215]

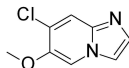
[2216] 40 ml의 무수 DCM 중의 3급-부틸 4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-카복실레이트(0.88 g, 2.94 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 TFA(4.55 ml, 20.0 eq.)를 가한다. 생성 혼합물을 RT에서 16h 동안 교반한다. 휘발성 물질을 증발시키고 잔사를 20 g MeOH-컨디셔닝된 에이질런트(Agilent)<sup>®</sup> Mega BOND-ELUT SCX 컬럼상에서 DCM 중에 놓고, NH<sub>4</sub>OH/MeOH 용액으로 용출시키고 생성물을 유리 얹기로서 단리시킨다. 휘발성 물질을 증발시키고 잔사를 Et<sub>2</sub>O로 습성화시켜 Int 76을 제공한다.

[2217] 2.36. Int 77



[2218]

[2219] 2.36.1. 단계 i: 7-클로로-6-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘

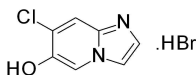


[2220]

[2221] EtOH(8 ml) 중의 4-클로로-5-메톡시-피리딘-2-아민(CAS# 867131-26-8; 1.0 g, 6.1 mmol, 1 eq.) 및 NaHCO<sub>3</sub>(1.04 g, 12.2 mmol, 2 eq.)를 60°C로 가열하고 클로로아세트알데히드(수 중 50 중량% 용액, 1.17 ml, 9.2 mmol, 1.5 eq.)를 적가한다. 이어서 반응 혼합물을 1h 동안 80°C로 가열한다. 반응 매질을 RT로 냉각시키고 농축 건조시킨다. 잔사를 수에 붓고 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 증발 건조시킨다. 잔사를 20 ml의 수/수성 HCl(3N) 혼합물에 용해시킨다. 수성층을 Et<sub>2</sub>O로 세척한 후에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 염기 화하고 EtOAc로 추출한다. EtOAc 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 증발 건조시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2222] LCMS: MW (calcd): 182.6; m/z MW (obsd): 183.0 (M+H)

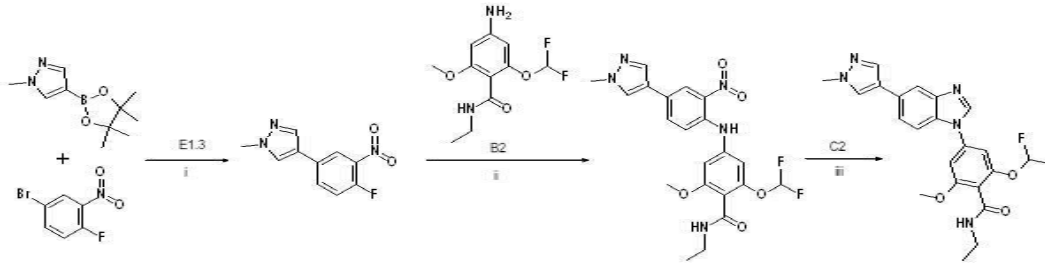
[2223] 2.36.2. 단계 ii: Int 77



[2224]

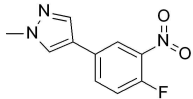
[2225] -15°C에서 CHCl<sub>3</sub>(15 ml) 중의 7-클로로-6-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘(445 mg, 2.3 mmol, 1 eq.)의 용액에 BBr<sub>3</sub>(1N DCM 용액, 11.55 ml, 11.5 mmol, 5 eq.)을 적가한다. 혼합물을 RT로 가온되게 하고 6h 동안 교반한다. 이어서 반응 매질을 0°C로 냉각시키고, MeOH(10 ml)를 가하고 혼합물을 RT에서 2h 동안 교반한다. 휘발성 물질을 농축시키고 잔사를 EtOH(10 ml)에 용해시킨다. 용매를 증발 건조시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2226] 2.37. Cpd 48



[2227]

[2228] 2.37.1. 단계 i: 방법 E1.3, Int 58

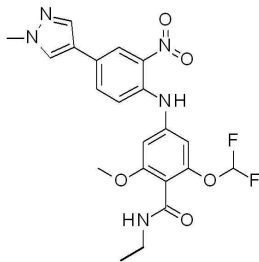


[2229]

[2230] 환저 플라스크에 1-브로모-4-플루오로-3-니트로벤젠(CAS# 364-73-8; 10 g, 45.45 mmol, 1 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸(CAS# 761446-44-0; 11.34 g, 54.54 mmol, 1.2 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(5.3 g, 4.54 mmol, 1.0 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(44.5 g, 136.4 mmol, 3 eq.) 및 디옥산(100 ml) 및 수(25 ml)의 탈기된 용액을 도입시킨다. 혼합물을 100°C에서 2h 동안 교반한다. 혼합물을 RT로 냉각되게 하고 용매를 진공하에서 증발시킨다. 수(200 ml) 및 염수(50 ml)를 가한다. 혼합물을 DCM(200 ml, 100 ml, 100 ml)으로 3회 추출한다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. DCM에 이어서 DCM/AcOEt 4/1로 용출시키면서 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2231]

2.37.2. 단계 ii: 방법 B2, Int 57

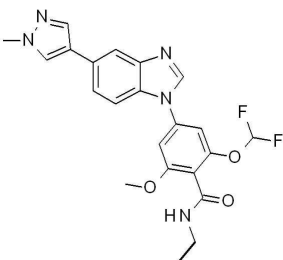


[2232]

[2233] 무수 DMF(75 ml) 중의 Int 12(7.66 g, 29.4 mmol, 1 eq.) 및 Int 58(7.15 g, 32.37 mmol, 1.1 eq.)의 교반된 용액에 0°C에서 수소화 나트륨(무기 오일 중의 60% 분산액; 3.53 g, 88.29 mmol, 3 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 0°C에서 1h 및 RT에서 1.5h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 빙/H<sub>2</sub>O 혼합물상에 조심스럽게 가하고 생성 고체를 남은 Int 12 및 DMF의 제거를 위해 여과한다. 잔사를 EtOAc로 희석시키고 H<sub>2</sub>O 및 염수로 연속 세척한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 2% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공하고 이를 아세톤/Et<sub>2</sub>O로 습성화시키고 여과하여 표제 Int 57을 제공한다.

[2234]

2.37.3. 단계 iii: 방법 C2, Cpd 48



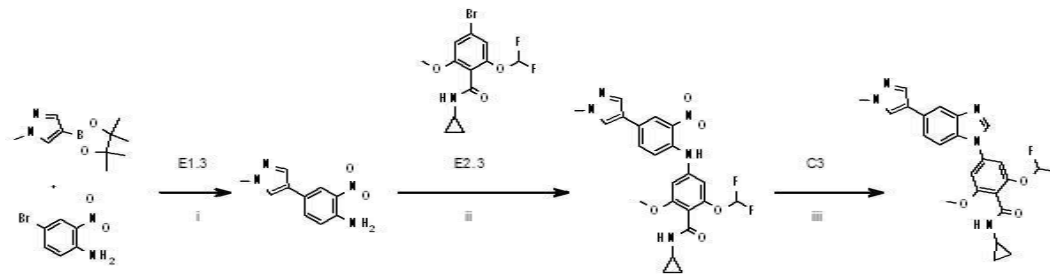
[2235]

[2236] RT에서 AcOH(40 ml) 중의 Int 57(4 g, 8.66 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 아연 분진(2.83 g, 43.3 mmol, 5 eq.)을 가한다. 생성 혼합물을 75°C에서 1h 교반한다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 EtOAc와 함께 디칼라이트 4158 RE(Carlo Erba Reagents, Cat# P8880017)의 패드상에서 여과한다. 여액을 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 2% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

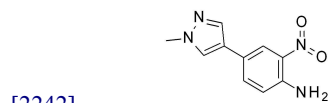
[2237] LCMS: MW (calcd): 431.4; m/z MW (obsd): 432.3 (M+H).

[2238] 수득된 화합물(2.91 g, 6.74 mmol, 1 eq.)을 MeOH(30 ml)에 용해시킨다. 이어서 아세트산(50 μl) 및 트리메틸 오쏘포르메이트(3.68 ml, 33.70 mmol, 5 eq.)를 가한다. 생성 혼합물을 75°C에서 1h 교반한다. 반응물을 진공하에서 농축시킨다. 바이오테이지® SNAP KP-NH 컬럼상에서 플래시 크로마토그래피(DCM으로 용출)에 의해 정제시켜 잔사를 제공하고 이를 다시 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 5% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다. Et<sub>2</sub>O(및 몇 방울의 MeOH)로 습성화시키고 여과하여 진공하에서 건조후에 표제 화합물을 제공한다.

[2239] 2.38. Cpd 53



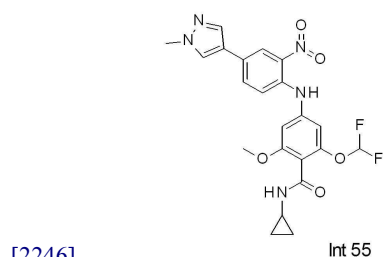
[2240] 2.83.1. 단계 i: 방법 E1.3: 4-(4-플루오로-3-니트로-페닐)-1-메틸-피라졸, Int 56



[2242] 15 L 단일 재킷 공정 반응기에서, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(488 g, 2.0 eq.)를 탈기된 디옥산/수 4:1(4 L, 8 V)에 가한다. 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸(CAS# 761446-44-0; 550 g, 1.15 eq.) 및 4-브로모-2-니트로-아닐린(CAS# 875-51-4; 500 g, 1.0 eq.)을 연속해서 반응 혼합물에 가한다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(26.6 g, 1.0 mol %)를 한 번에 가하고 반응 혼합물을 40분에 걸쳐 20°C에서 95°C까지 가열하고 이어서 3h 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 농축시켜 디옥산을 제거하고 조 잔사를 수/빙(4 L, 8 V)에 붓는다. 현탁액을 RT에서 18h 동안 교반하고 이어서 여과한다. 케이크를 수(2\*2 L, 2\*4 V)로 세척한다. 조 잔사를 i-PrOH(1.5 L, 3 V)에서 습성화시킨다. 현탁액을 여과하고 고체를 i-PrOH(500 ml, 1 V)로 세척한다. 고체를 진공 오븐에서 50°C에서 건조시켜 Int 56을 제공한다.

[2244] Int 56 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.08 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.64 (1H, dd), 7.41 (2H, broad s), 7.04 (1H, d), 3.84 (3H, s).

[2245] 2.38.2. 단계 ii: 방법 E2.3: 2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[4-(1-메틸피라졸-4-일)-2-니트로-아닐리노]벤즈아미드, Int 55



[2246]

[2247] 15 L 단일 재킷 공정 반응기에서, Pd(OAc)<sub>2</sub>(3.6 g, 1.0 mol%) 및 XantPhos(18.6 g, 2.0 mol%)를 N<sub>2</sub> 분위기하에서 디옥산(2.7 L, 5 V) 중의 Int 9(540 g, 1.0 eq.), Int 56(385 g, 1.1 eq.) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(682 g, 2.0 eq.)의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 환류하에서 가열한다(재킷 온도 1h 동안 20°C에서 100°C로, 이어서 유지).

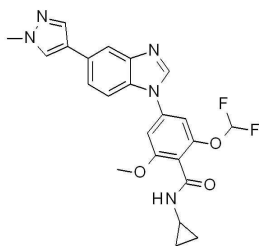
[2248] 98-101°C에서 1h 20분 후에, 재킷 온도를 1h에 걸쳐 100°C에서 15°C로 냉각시킨다. 냉각 초기에, 수(2 L, 3.7 V)를 가하여 반응을 급냉시킨다.

[2249] 이어서 남은 수(3.4 L, 총 5.4 L, 10 V)를, 반응 온도를 60°C에서 20°C로 감소시키면서 2h에 걸쳐 서서히 가한다. 침전이 3.5h의 수 첨가후에 시작된다. 침전의 대부분은 온도가 25°C 미만으로 감소할 때 발생한다. 첨가의 종료시에, 현탁액을 30분간 숙성시킨다. 현탁액을 여과하고 고체를 수(2 L, 4 V)로 세척한다. 고체를 진공 오븐에서 60°C에서 2일간 건조시킨다.

[2250] 조 고체(740 g)를 1h 동안 EtOAc/MTBE(1500/1500 ml, 2 V/2 V)에서 습성화시킨다. 현탁액을 여과하고 고체를 700 ml의 MTBE(1 V)로 세척한다. 고체를 진공하에 50°C에서 4일간 건조시켜 Int 55를 제공한다.

[2251] Int 55 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.20 (1H, broad s), 8.24 (3H, broad s), 7.93 (1H, s), 7.82 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 7.24 (0.4 H, s), 7.06 (0.6H, s), 6.87 (1H, s), 6.70 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.77 (1H, m), 0.67 (2H, m), 0.46 (2H, m).

[2252] 2.38.3. 단계 iii: 방법 C3: N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드(Cpd 53)



[2253]

[2254] 배플이 장착된 5 L 단일 재킷 공정 반응기에서 Int 55(525 g, 1.0 eq.) 및 염화 암모늄(326 g, 5.5 eq.)을 N<sub>2</sub> 분위기하에서 테트라하이드로퓨란/MeOH 1:1(2.5 L, 5 V)의 용액에 가한다. 교반을 300 rpm으로 설정하고 아연 분진(<10 μm, 290 g, 4.0 eq.)을, 반응 온도를 50°C 미만으로 유지시키면서 나누어(15 내지 40 g) 가한다(재킷 온도를 첨가 동안 20°C로 설정한다). 첨가를 1시간의 기간에 걸쳐 수행한다.

[2255] 반응 혼합물을 60°C(재킷 온도)에서 15분간 가열한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 디칼라이트 4158 RE(Carlo Erba Reagents, Cat# P8880017)상에서 여과한다. 케이크를 THF(1500 ml, 3 V)로 세척하고 여액을 농축시킨다. 2 L가 제거되었을 때, EtOAc(2 L, 4 V)를 가하여 MeOH를 공-증발시킨다. 증발의 끝에서, 1 L의 EtOAc를 가한다.

[2256] 현탁액을 RT에서 30분간 습성화시키고 여과한다. 케이크를 EtOAc(200 ml)로 세척한다. 고체를 진공하에 45°C에서 밤새 건조시켜 4-[2-아미노-4-(1-메틸피라졸-4-일)아닐리노]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드를 제공한다.

[2257] LCMS: MW (calcd): 443.4; m/z MW (obsd): 444.6 (M+H)

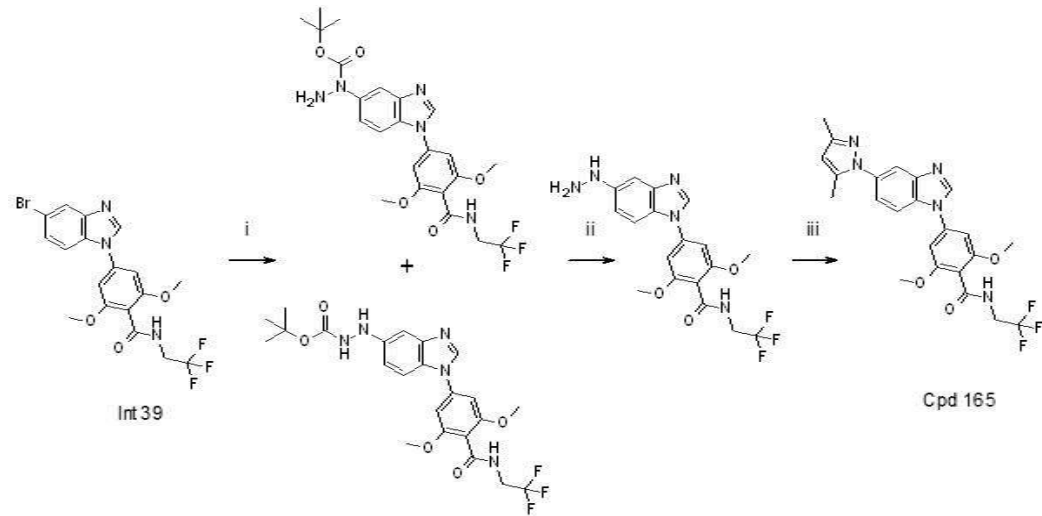
[2258] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.04 (1H, d), 7.96 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.06-6.69 (3H, m), 6.78 (1H, dd), 6.23 (1H, s), 6.06 (1H, s), 4.79 (2H, broad s), 3.86 (3H, s), 3.66 (3H, s), 2.72 (1H, m), 0.63 (2H, m), 0.44 (2H, m).

[2259] 5 L 단일 재킷 공정 반응기에서, 4-[2-아미노-4-(1-메틸피라졸-4-일)아닐리노]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드(660 g, 1.0 eq.)를 트리메틸 오쏘포르메이트(2640 ml, 4 V) 중에 현탁시킨다. 이어서 반응 혼합물을 1.5h 동안 환류시킨다(재킷 온도를 110°C로 설정한다). 반응기에는 용매 환류 헤드가 장착되어 있으며 반응 혼합물의 용매의 절반을 제거한다(1350 ml의 용매가 2.5h 동안 제거된다). 반응 온도가 87°C에서 100°C로 증가하며 MeOH가 제거될 때 침전이 발생한다. 재킷 온도를 1h 동안 110°C에서 20°C까지 감소하도

록 프로그래밍한다. 반응 온도가 60°C에 도달하면, MTBE(1.35 L, 2 V, 1 eq./트리메틸 오소포르메이트)를 서서히 가한다. 현탁액을 RT에서 밤새 교반한다.

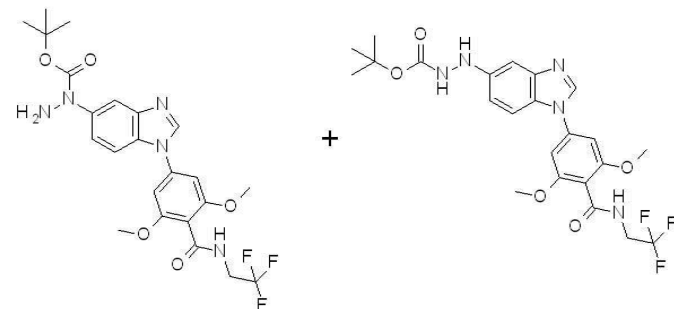
[2260] 현탁액을 여과한다. 케이크를 MTBE(1 L)로 세척한다. 고체를 진공하에 45°C에서 건조시켜 Cpd 53을 제공한다.

[2261] 2.39. Cpd 165



[2262]

[2263] 2.39.1. 단계 i: 3급-부틸 N-아미노-N-[1-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)카바모일]페닐]벤즈이미다졸-5-일]카바메이트 및 3급-부틸 N-[[1-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)카바모일]페닐]벤즈이미다졸-5-일]아미노]카바메이트의 혼합물



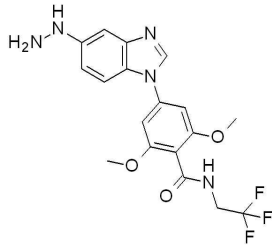
[2264]

[2265] 탈기된 디옥산(2 ml) 중의 Int 39(92 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) 및 3급-부틸 카바제이트(CAS# 870-46-2; 40 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.)의 교반된 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(196 mg, 0.6 mmol, 3 eq.), BrettPhos(11 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(19 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 110°C에서 3h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고 이어서 EtOAc 및 수로 희석시킨다. 유기상을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0-5% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물(2개의 위치이성질체 모두의 혼합물)을 제공한다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0-3% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 위치이성질체를 제공한다.

[2266] LCMS: Rt= 0.64 min , MW (calcd): 509.5; m/z MW (obsd): 510.3 (M+H).

[2267] LCMS: Rt= 0.58 min, MW (calcd): 509.5; m/z MW (obsd): 510.3 (M+H).

[2268] 2.39.2. 단계 ii: 4-(5-하이드라지노벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



[2269]

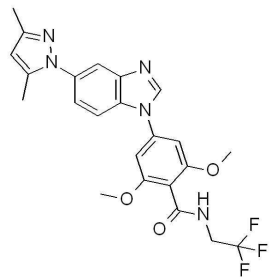
[2270] 디옥산(2 ml) 중의 N-Boc 보호된 아릴히드라진(Rt = 0.64 분, 단계 i)(40 mg, 0.078 mmol, 1 eq.)의 하나의 위치성질체의 교반된 용액에 12N HCl(65  $\mu$ l, 0.78 mmol, 10 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 잔사를 진공하에서 농축시키고 하이드로클로라이드 염으로서 예상된 생성물을 제공한다.

[2271]

LCMS: MW (calcd): 409.4; m/z MW (obsd): 410.3 (M+H).

[2272]

2.93.3. 단계 iii: Cpd 165



[2273]

[2274] EtOH(1 ml) 중의 4-(5-하이드라지노벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(32 mg, 0.078 mmol, 1 eq.)의 용액을 RT에서 아세틸아세톤(CAS# 123-54-2; 8  $\mu$ l, 0.078 mmol, 1 eq.)으로 처리하고 환류하에서 1h 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0-1% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2275]

2.40. Cpd 166

[2276]

2.40.1. 에탄이미도티오산, 메틸 에스테르의 제조:

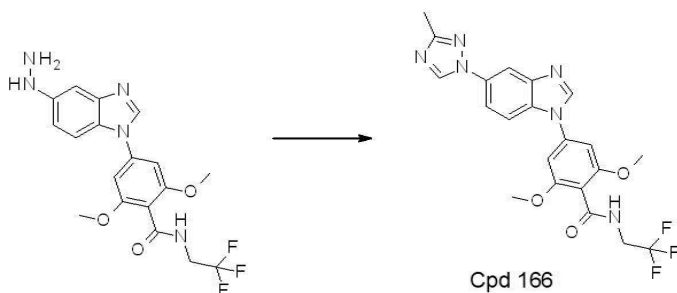


[2277]

[2278] 메틸 요오다이드(249  $\mu$ l, 4 mmol, 2 eq.)를 0°C에서 아세톤(3 ml) 중의 티오아세트아미드(150 mg, 2 mmol, 1 eq.)의 용액에 적가한다. 반응 혼합물을 RT에서 3h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고 잔사를 여과하고 Et<sub>2</sub>O로 세척하여 표제 화합물을 제공한다.

[2279]

2.40.2. Cpd 166

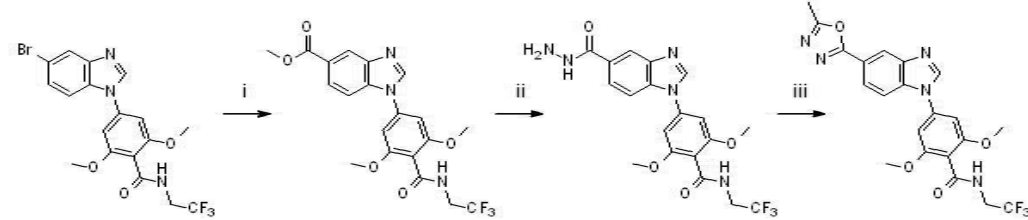


[2280]

[2281] MeOH(1 ml) 중의 4-(5-하이드라지노벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드 (Cpd 165, 실시예 2.39, 단계 ii의 합성 참조)(30 mg, 0.074 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 새로 제조된 에탄이미도티오산, 메틸 에스테르를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 30분간 교반하고 용매를 감압하에서 제거한다.

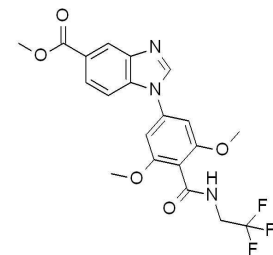
톨루엔(1 ml), 트리메틸 오쏘포르메이트(41  $\mu$ l, 0.370 mmol, 5 eq.) 및 피리딘(1 ml)을 가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 희석시키고 바이오테이지® ISOLUTE® 상 분리기상에서 DCM으로 추출한다. 유기층을 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0-8% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2282] 2.41. Cpd 167



[2283]

[2284] 2.41.1. 단계 i: 메틸 1-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]벤즈이미다졸-5-카복실레이트

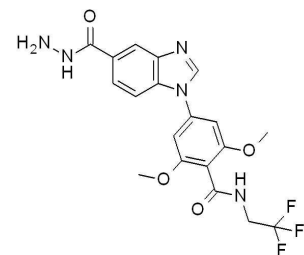


[2285]

[2286] 탈기된 디옥산/MeOH 1/1(2 ml) 중의 Int 39(92 mg, 0.2 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 Mo(CO)<sub>6</sub>, [(t-Bu)<sub>3</sub>PH]BF<sub>4</sub>(12 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.), 헤르만 촉매(CAS# 172418-32-5; 19 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) 및 DBU(45  $\mu$ l, 0.3 mmol, 0.1 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 극초단파 조사하에 150°C에서 1h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0-4% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2287] LCMS: MW (calcd): 437.4; m/z MW (obsd): 438.5 (M+H)

[2288] 2.41.2. 단계 ii: 4-[5-(히드라진카보닐)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드

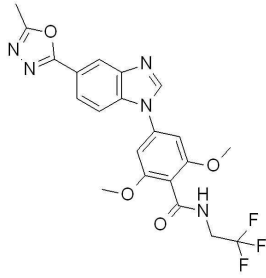


[2289]

[2290] EtOH(2 ml) 중의 메틸 1-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]벤즈이미다졸-5-카복실레이트 (100 mg, 0.23 mmol, 1 eq.)의 용액을 RT에서 히드라진 하이드레이트(112  $\mu$ l, 2.3 mmol, 10 eq.)로 처리하고 120°C에서 4h 교반한다. 반응 혼합물을 극초단파 조사하에 150°C에서 2h 동안 2회 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 DCM으로 세척하고 이어서 MeOH로 희석시킨다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에서 농축시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2291] LCMS: MW (calcd): 437.4; m/z MW (obsd): 438.2 (M+H)

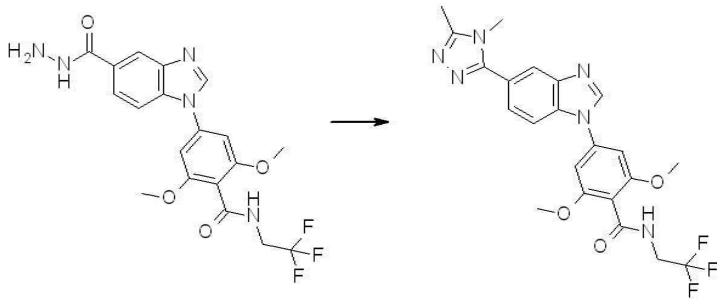
[2292] 2.41.3. 단계 iii: Cpd 167



[2293]

[2294] AcOH(1 방울)를 트리메틸 오쏘아세테이트(1 ml) 중의 4-[5-(히드라진카보닐)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(50 mg, 0.11 mmol, 1 eq.)의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 밀봉된 바이알 중에서 110°C에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0-5% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

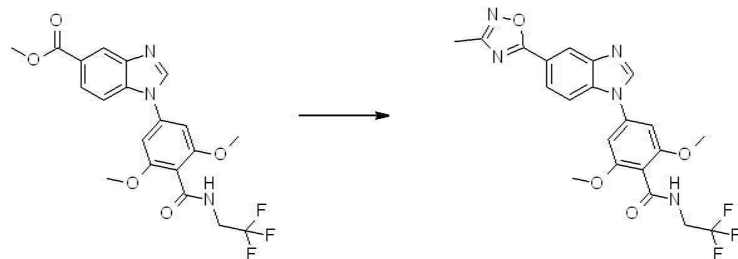
[2295] 2.42. Cpd 168



[2296]

[2297] AcOH를 디옥산(1 ml) 중의 4-[5-(히드라진카보닐)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(실시예 2.41 Cpd 167, 단계 ii 참조; 50 mg, 0.11 mmol, 1 eq.), 트리메틸 오쏘아세테이트(44 μl, 0.35 mmol, 1.5 eq.) 및 THF(345 μl, 0.69 mmol, 3 eq.) 중의 2M 메틸아민의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 120°C에서 밀봉된 바이알 중에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 바이오테이지® SNAP KP-NH상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0-2% MeOH)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

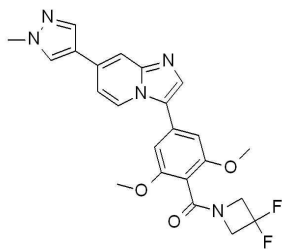
[2298] 2.43. Cpd 169



[2299]

[2300] 아르곤하에 무수 THF(1 ml) 중의 N-하이드록시아세트아미딘(CAS# 22059-229; 6 mg, 0.082 mmol, 1.2 eq.)의 교반된 용액에 RT에서 수소화 나트륨(무기 오일 중의 60% 분산액)(3 mg, 0.082 mmol, 1 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 60°C에서 1h 동안 교반하고 0°C로 냉각시킨 후에 무수 THF(1 ml) 중의 메틸 1-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]벤즈이미다졸-5-카복실레이트(실시예 2.41 Cpd 167, 단계 i 참조; 30 mg, 0.068 mmol, 1 eq.)의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 60°C에서 1h 동안 교반한다. 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 가하고 수성층을 바이오테이지® ISOLUTE® 상 분리기상에서 DCM으로 2회 추출한다. 유기층을 진공하에서 농축시킨다. 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0-3% MeOH로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

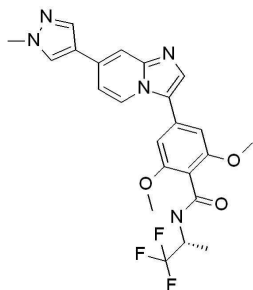
[2301] 2.44. Cpd 173



[2302]

[2303] DMF(1.5 ml) 중의 Int 52(160 mg, 0.42 mmol, 1 eq.)의 현탁액에 HATU(239 mg, 0.63 mmol, 1.5 eq.), 이어서 DIPEA(220  $\mu$ l, 1.26 mmol, 3 eq.) 및 3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드(CAS# 288315-03-7; 66 mg, 0.51 mmol, 1.2 eq.)를 가한다. 용액을 RT에서 밤새 교반한다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 수 및 염수로 세척한다. 유기상을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 5% MeOH로 용출)에 의해 정제시킨다. 바이오테이지<sup>®</sup> SNAP KP-NH 컬럼상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 5% MeOH로 용출)에 의해 2차 정제시켜 목적하는 화합물을 제공한다.

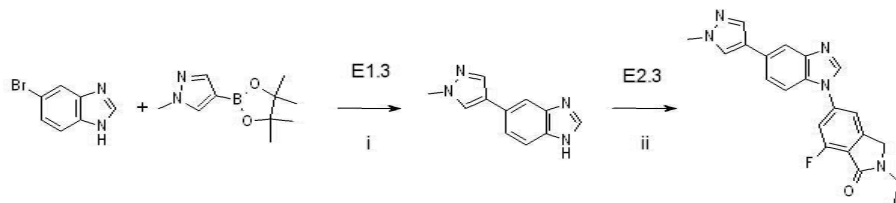
[2304] 2.45. Cpd 174(방법 E1.2)



[2305]

[2306] DMF(5 ml) 중의 Int 52(650 mg, 1.72 mmol, 1 eq.)의 현탁액에 DIPEA(955  $\mu$ l, 6.87 mmol, 4 eq.), (2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민(CAS# 779303-24-1; 514 mg, 3.44 mmol, 2 eq.) 및 HATU(718 mg, 1.89 mmol, 1.1 eq.)를 가한다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. HATU(460 mg, 0.6 eq.) 및 (2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민(0.7 eq.)을 가하고 혼합물을 RT에서 3h 동안 교반한다. NaHCO<sub>3</sub> 및 수의 포화된 용액을 가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 2회 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[2307] 2.46. Cpd 175



[2308]

[2309] 2.46.1. 단계 i: 방법 E1.3: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤즈이미다졸

[2310] 공기 응축기가 장착된 플라스크를 5-브로모-1H-벤즈이미다졸(CAS# 4887-88-1; 1.052 g, 5.34 mmol, 0.95 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸(CAS# 761446-44-0; 1.17 g, 5.62 mmol, 1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.67 g, 11.26 mmol, 2 eq.) 및 N<sub>2</sub>로 탈기된 디옥산/수 용매 혼합물 4/1(50 ml)로 충전한다. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(344 mg, 0.42 mmol, 0.075 eq.)을 가하고 시스템을 N<sub>2</sub> 분위기하에 둔다. 반응 혼합물을 115°C에서 2h 동안, 이어서 RT에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고, 이어서 디옥산/수 탈기된 용매 혼합물 4/1(10 ml), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸(CAS# 761446-44-0; 117

mg, 0.562 mmol, 0.1 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(162 mg, 0.198 mmol, 0.035 eq.)을 가하고 혼합물을 115℃에서 3.5h 동안 교반한다. 최종적으로 동일한 프로토콜을 사용하여, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸(CAS# 761446-44-0; 117 mg, 0.562 mmol, 0.1 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(162 mg, 0.198 mmol, 0.035 eq.)을 가하고 혼합물을 115℃로 3h 동안 교반한다. 혼합물을 셀라이트®상에서 여과한다. 여액을 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤즈이미다졸을 제공한다.

[2311] LCMS: MW (calcd): 198.2; m/z MW (obsd): 199.2 (M+H)

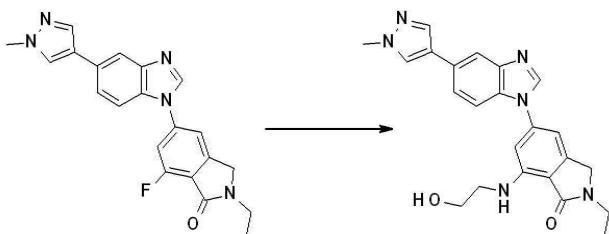
[2312] 2.46.2. 단계 ii: 방법 E2.3: Cpd 175

[2313] 극초단파 바이알을 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤즈이미다졸(80 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(171 mg, 0.81 mmol, 2 eq.)로 충전한다. 바이알을 밀봉시키고, 이어서 흡기하고, 아르곤으로 충전한다(이 과정을 3회 반복한다). 무수 톨루엔 및 무수 디옥산의 탈기된 용액(5/1, 0.4 ml)을 주사기를 통해 가한다.

[2314] 두 번째 바이알을 Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(22 mg, 0.024 mmol, 6% mol.) 및 Me<sub>4</sub>t-BuXPhos(CAS# 857356-94-6; 23 mg, 0.048 mmol, 12% mol.)로 충전한다. 바이알을 밀봉시키고, 이어서 흡기하고 아르곤으로 충전한다(이 과정을 3회 반복한다). 무수 톨루엔 및 무수 디옥산의 탈기된 용액(5/1, 0.4 ml)을 주사기를 통해 가한다. 생성 혼합물을 5분간 120℃로 교반한다. 이어서 5-브로모-2-에틸-7-플루오로-이소인돌린-1-온(Int 19 합성, 실시예 2.17, 단계 i 참조; 104 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) 및 예비혼합된 촉매 용액을 첫 번째 바이알에 가한다. 반응 혼합물을 18h 동안 120℃로 가열한다.

[2315] 수를 가하고 혼합물을 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/EtOAc/EtOH 60/35/5 이어서 60/30/10으로 용출) 및 예비 TLC(DCM/EtOAc/EtOH 60/30/10으로 용출)에 의해 정제시켜 Cpd 175를 제공한다.

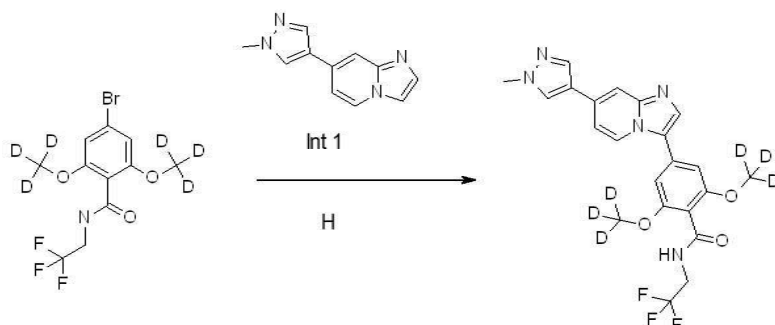
[2316] 2.47. Cpd 202



[2317]

[2318] 극초단파 바이알을 Cpd 175(39 mg, 0.104 mmol, 1 eq.), DMAC(0.9 ml), 에탄올아민(19 μl, 0.311 mmol, 3 eq.) 및 DIPEA(54 μl, 0.311 mmol, 3 eq.)로 충전한다. 반응 혼합물을 100℃로 30h 동안 교반한다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 수 및 NaHCO<sub>3</sub>를 가하고 혼합물을 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 Cpd 202를 제공한다.

[2319] 2.48. Cpd 266(방법 H)

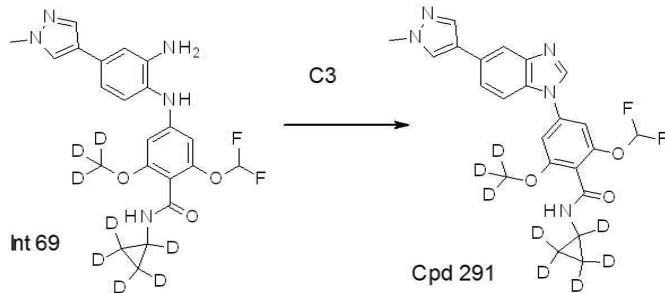


[2320]

[2321] Int 1(2.5 g, 12.61 mmol, 1.0 eq.), Int 8(4.32 g, 12.61 mmol, 1.0 eq.), KOAc(2.5 g, 25.22 mmol, 2.0

eq.) 및 DMAC(25 ml, 10 부피)를 로딩한다. 반응 혼합물을 교반하에서 N<sub>2</sub>로 탈기시킨다. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(0.051 g, 0.063 mmol, 0.005 eq.)을 가한다. 혼합물을 21h 동안 130℃로 가열한다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 이어서 여과한다. 수(60 ml, 24 부피)를 여액에 가하고 형성된 현탁액을 여과한다. 고체를 수(60 ml, 24 부피)로 세척하고, 여과하고 MTBE(60 ml, 24 부피)로 습성화시킨다. 고체를 수 및 DCM에 용해시키고 혼합물을 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 수로 세척하고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 95/05로 용출)에 의해 정제시켜 Cpd 266을 제공한다.

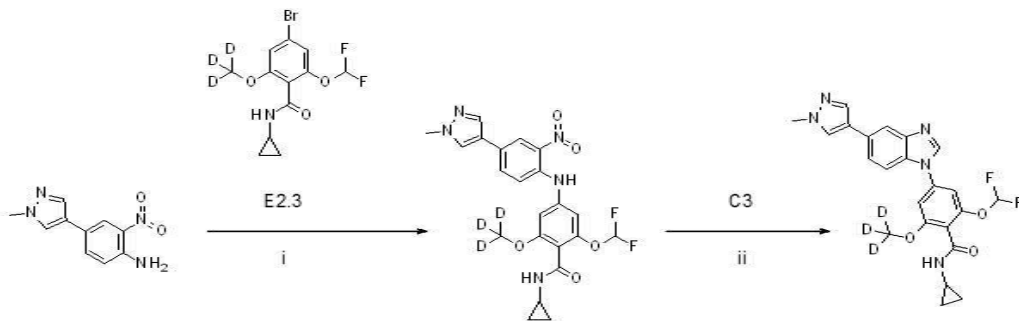
[2322] 2.49. Cpd 291



[2323]

[2324] Int 69(0.787 g, 1.74 mmol, 1.0 eq.)를 트리메틸 오소포르메이트(3 ml, 4 부피)에 현탁시킨다. 반응 혼합물을 50분간 환류시킨다(110℃). 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고 이어서 MTBE(3 ml)를 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반한다. 현탁액을 여과한다. 케이크를 MTBE(5 ml)로 세척한다. 고체를 DCM/ACN에서 100% ACN이 될 때까지 용출시키면서 실리카겔 컬럼상에서 정제시켜 Cpd 291을 제공한다.

[2325] 2.50. Cpd 292



[2326]

[2327] 2.50.1. 단계 i: 방법 E2.3: N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[4-(1-메틸피라졸-4-일)-2-니트로-아닐리노]-6-(트리테리오페톡시)벤즈아미드

[2328] 실험을 산소 및 무수 분위기하에서(글러브박스) 수행한다. Int 70(1.4 g, 4.13 mmol, 1 eq.), Int 56(0.99 g, 4.54 mmol, 1.1 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.75 g, 8.26 mmol, 2 eq.), XantPhos(48 mg, 0.083 mmol, 0.02 eq.) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub>(9 mg, 0.041 mmol, 0.01 eq.)를 디옥산(5 V)에 현탁시킨다. 혼합물을 100℃로 90분간 가열한다. 혼합물을 RT로 냉각시킨다. 냉각 중에, 수를 혼합물에 가한다. 혼합물을 1h 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 수, 이어서 MTBE로 세척한다. 생성되는 필터 케이크를 진공하에서 건조시키고 이어서 MTBE(10 ml)에 현탁시키고 밤새 습성화시킨다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 MTBE(2\*5 ml)로 세척한다. 생성되는 고체를 진공하에 50℃에서 3h 동안 건조시켜 목적하는 니트로 아닐리노 화합물을 제공한다.

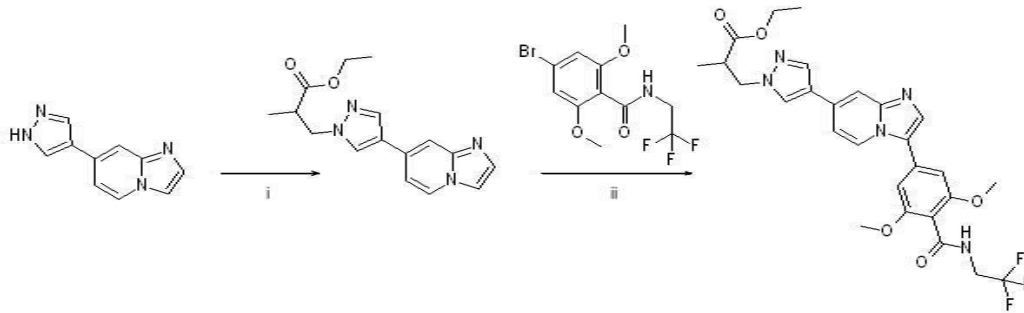
[2329] LCMS: MW (calcd): 476.5; m/z MW (obsd): 477.2

[2330] 2.50.2. 단계 ii: 방법 C3: Cpd 292

[2331] N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[4-(1-메틸피라졸-4-일)-2-니트로-아닐리노]-6-(트리테리오페톡시)벤즈아미드(1.68 g, 1 eq.)를 THF(9 ml) 및 MeOH(9 ml)에 용해시킨다. NH<sub>4</sub>Cl(2.075 g, 11 eq.)을 가한 다음 아연(2.075 g, 9 eq.)을 가한다. 혼합물을 30℃로 가열하고 아연을, 온도를 30-40℃로 유지시키면서 15분에 걸쳐 ~0.1 g 분취량으로 가한다. 추가적인 Zn(0.231 g, 1 eq.) 및 NH<sub>4</sub>Cl(0.207 g, 1.1 eq.)을 가한다. 혼합물을,

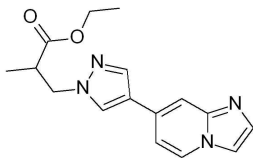
오렌지색 현탁액이 담갈색 현탁액으로 변할 때까지 50°C에서 교반한다. 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup> 상에서 여과하고 필터 케이크를 THF(3\*5 ml)로 세정하고 여액을 진공하에서 농축시킨다. 생성 고체를 트리메틸 오소포르메이트(7.72 ml, 20 eq.)에 현탁시키고 40분간 가열 환류시킨다. 혼합물을 50°C로 냉각시키고, 이어서 MTBE(15 ml)를 가하고 혼합물을 교반하에서 RT로 추가로 냉각시킨다. EtOAc를 가하고 교반을 계속한다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 잔사를 증발시키고, 생성 고체를 MTBE에서 30분간 습성화시킨다. 혼합물을 여과하고 고체를 진공하에서 건조시킨다. 고체를 환류하에서 i-PrOH 및 사이클로헥산 1:1(40 ml)에 추가로 용해시킨다. 냉각시에 혼합물을 1h 동안 정치시키고 여과한다. 여액을 수집하고 72h 동안 정치시킨다. 혼합물을 여과하고 고체를 진공하에 40°C에서 건조시켜 Cpd 292를 제공한다.

[2332] 2.51. Cpd 293



[2333]

[2334] 2.51.1. 단계 i: 에틸 3-(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-일)-2-메틸-프로파노에이트

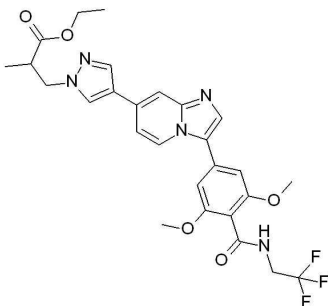


[2335]

[2336] 3 ml의 무수 ACN 중의 Int 76(100 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq.)의 현탁액에 에틸 메트아크릴레이트(327 μl, 5.0 eq.)에 이어서 DBU(40 μl, 0.5 eq.)를 가한다. 생성 혼합물을 밀봉된 바이알 중에서 80°C에서 16h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 20 ml의 EtOAc로 희석시킨다. 유기층을 2 x 30 ml의 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 수용액에 이어서 30 ml의 염수로 세척한다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 후에 용매를 증발시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(EtOAc 중의 5에서 100%(EtOAc 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 에틸 3-(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-일)-2-메틸-프로파노에이트를 제공한다.

[2337] LCMS: MW (calcd): 298.3; m/z MW (obsd): 299.6 (M+H)

[2338] 2.51.2. 단계 ii: Cpd 293

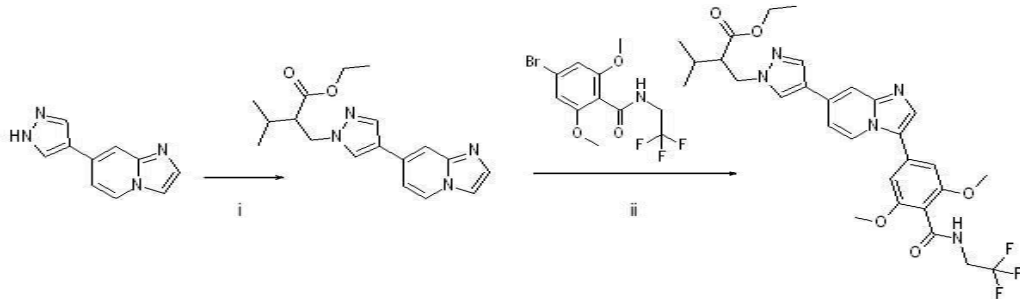


[2339]

[2340] 무수 DMAC(2.0 ml) 중의 Int 5(262 mg, 1.62 eq.), KOAc(138 mg, 3.0 eq.), 에틸 3-(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-일)-2-메틸-프로파노에이트(140 mg, 0.464 mmol, 1.0 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(19 mg, 0.05 eq.)의 탈기된 용액을 아르곤 분위기하에 두고 115°C에서 8h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RT에서 냉각시키고 30 ml의 수에 붓는다. 5 ml의 포화된 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액을 가한다. 3 x 15 ml의 EtOAc에 의한 추출을 수행한다. 합

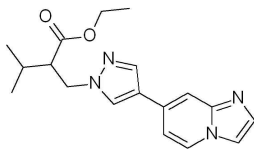
한 유기층을 20 ml의 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨다. 여과후에 용매를 증발시킨다. 잔사를 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 80%(DCM 중의 10% MeOH), 이어서 100%의 (DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시킨다. 모은 분획으로부터 용매를 증발시킨 후에, 잔사를 10 ml의 DCM에 용해시킨다. 증발에 의해 예상된 생성물을 제공한다.

[2341] 2.52. Cpd 294



[2342]

[2343] 2.52.1. 단계 i: 에틸 2-[(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)프로판-1-일]메틸]-3-메틸-부타노에이트

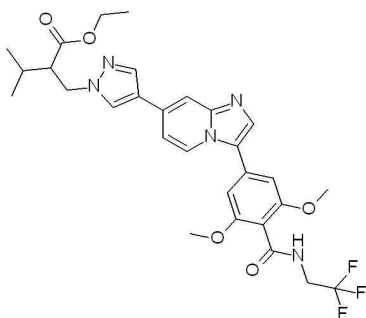


[2344]

[2345] 3 ml의 무수 ACN 중의 Int 76(100 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq.)의 현탁액에 에틸 3-메틸-2-메틸렌-부타노에이트 (327  $\mu$ l, 5.0 eq.)에 이어서 DBU(40  $\mu$ l, 0.5 eq.)를 가한다. 생성 혼합물을 밀봉된 바이알에서 80°C에서 16h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 30 ml의 EtOAc로 희석한다. 유기층을 2 x 30 ml의 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 수용액에 이어서 30 ml의 염수로 세척한다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조후에, 용매를 증발시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(EtOAc 중의 5에서 100%(EtOAc 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 에틸 2-[(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)프로판-1-일]메틸]-3-메틸-부타노에이트를 제공한다.

[2346] LCMS: MW (calcd): 326.4; m/z MW (obsd): 327.2 (M+H)

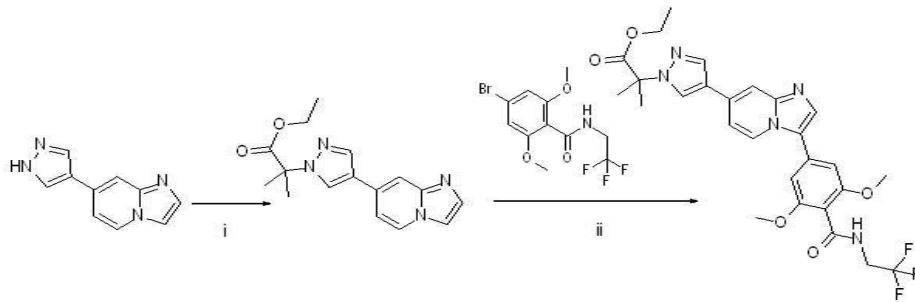
[2347] 2.52.2. 단계 ii: Cpd 294



[2348]

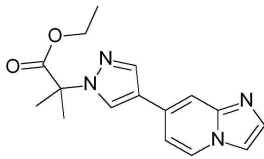
[2349] 무수 DMAC(2.0 ml) 중의 Int 5(238 mg, 1.6 eq.), KOAc(138 mg, 3.0 eq.), 에틸 2-[(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)프로판-1-일]메틸]-3-메틸-부타노에이트(145 mg, 0.464 mmol, 1.0 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(18 mg, 0.05 eq.)의 탈기된 용액을 아르곤 분위기하에 두고 115°C에서 8h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RT에서 냉각시키고 30 ml의 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 수용액에 붓는다. 3 x 15 ml의 EtOAc에 의한 추출을 수행한다. 합한 유기층을 2 x 20 ml의 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 20 ml의 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨다. 여과후에 용매를 증발시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 45%(DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시킨다. 모은 분획으로부터 용매의 증발 후에, 잔사를 10 ml의 DCM에 용해시킨다. 증발시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2350] 2.53. Cpd 295



[2351]

[2352] 2.53.1. 단계 i: 에틸 2-(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-일)-2-메틸-프로파노에이트



[2353]

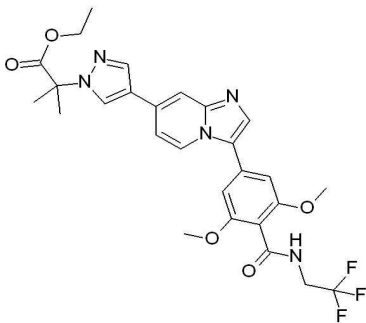
[2354] 2 ml의 무수 ACN 중의 Int 76(120 mg, 0.585 mmol, 1.0 eq.) 및 에틸 2-브로모-2-메틸-프로파노에이트(114  $\mu$ l, 1.3 eq.)의 현탁액에  $K_2CO_3$ (139 mg, 1.7 eq.)를 가한다. 생성 혼합물을 90°C에서 밀봉된 바이알 중에서 16h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 30 ml의 포화된  $NaHCO_3$  수용액에 붓는다. 2 x 20 ml의 EtOAc에 의한 추출을 수행한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 용매를 증발시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(EtOAc/10% MeOH(DCM), 5-100%의 10% MeOH(DCM)으로 용출)에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-일)-2-메틸-프로파노에이트를 제공한다.

[2355]

LCMS: MW (calcd): 298.3; m/z MW (obsd): 299.1 (M+H)

[2356]

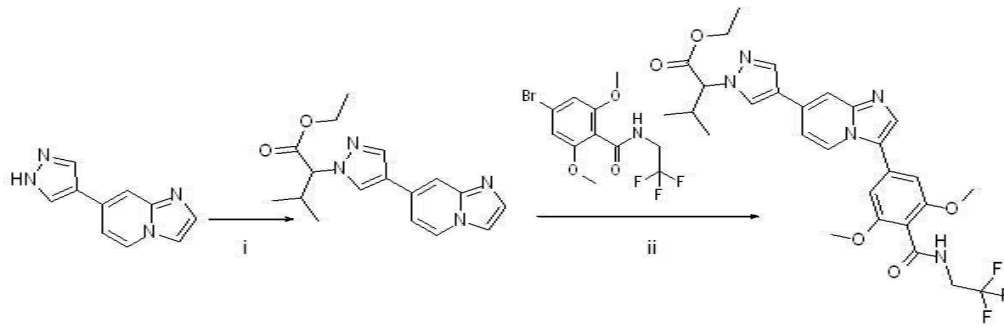
2.53.2. 단계 ii: Cpd 295



[2357]

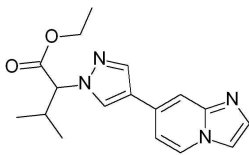
[2358] 무수 DMAC(2.0 ml) 중의 Int 5(187 mg, 0.55 mmol, 1.6 eq.), KOAc(98 mg, 3.0 eq.), 에틸 2-[(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-일)-2-메틸-프로파노에이트(101 mg, 0.331 mmol, 1.0 eq.) 및  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (15 mg, 0.05 eq.)의 탈기된 용액을 아르곤 분위기하에 두고 115°C에서 4h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RT에서 냉각시키고 30 ml의 포화된  $NaHCO_3$  수용액에 붓는다. 3 x 15 ml의 EtOAc에 의한 추출을 수행한다. 합한 유기층을 2 x 20 ml의 포화된  $NaHCO_3$  수용액, 20 ml의 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시킨다. 여과후에 용매를 증발시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 45%(DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시킨다. 모은 분획으로부터 용매의 증발 후에, 잔사를 10 ml의 DCM에 용해시킨다. 증발시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2359] 2.54. Cpd 296



[2360]

[2361] 2.54.1. 단계 i: 에틸 2-(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-일)-3-메틸-부타노에이트

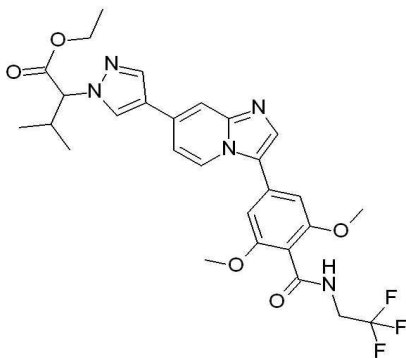


[2362]

[2363] 2 ml의 무수 DMF 중의 Int 76(120 mg, 0.585 mmol, 1.0 eq.) 및 에틸 2-브로모-3-메틸-부타노에이트(127  $\mu$ l, 1.3 eq.)의 현탁액에  $K_2CO_3$ (139 mg, 1.7 eq.)를 가한다. 생성 혼합물을 70°C에서 8h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 30 ml의 포화된  $NaHCO_3$  수용액에 붓는다. 2 x 20 ml의 EtOAc에 의한 추출을 수행한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 용매를 증발시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 85%의 (DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-일)-3-메틸-부타노에이트를 제공한다.

[2364] LCMS: MW (calcd): 312.4; m/z MW (obsd): 313.2 (M+H)

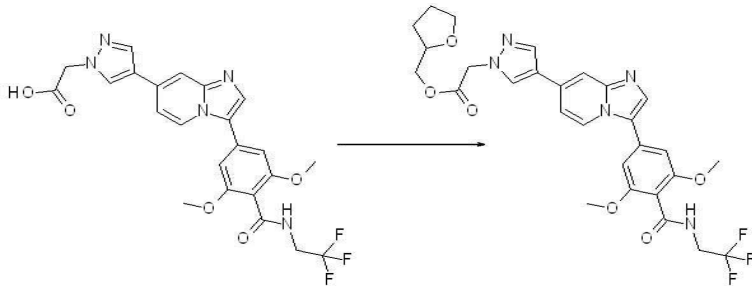
[2365] 2.54.2. 단계 ii: Cpd 296



[2366]

[2367] 무수 DMAC(2.0 ml) 중의 Int 5(187 mg, 0.55 mmol, 1.6 eq.), KOAc(98 mg, 3.0 eq.), 에틸 2-(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-일)-3-메틸-부타노에이트(105 mg, 0.331 mmol, 1.0 eq.) 및  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (15 mg, 0.05 eq.)의 탈기된 용액을 아르곤 분위기하에 두고 115°C에서 4h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RT에서 냉각시키고 30 ml의 포화된  $NaHCO_3$  수용액에 붓는다. 3 x 15 ml의 EtOAc에 의한 추출을 수행한다. 합한 유기층을 2 x 20 ml의 포화된  $NaHCO_3$  수용액, 20 ml의 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시킨다. 여과후에 용매를 증발시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 45%의 (DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시킨다. 모은 분획으로부터 용매의 증발 후에, 잔사를 10 ml의 DCM에 용해시킨다. 증발시켜 예상된 생성물을 제공한다.

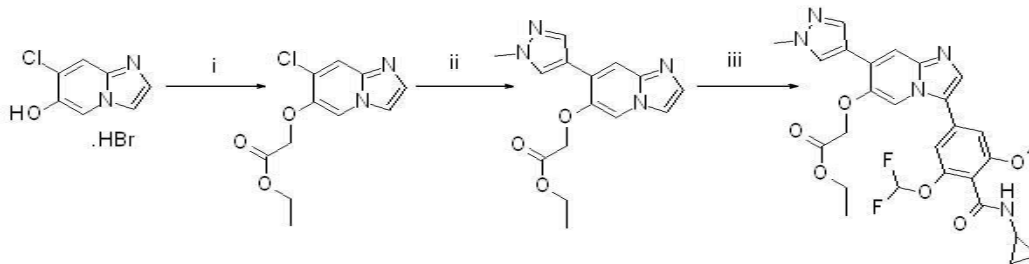
[2368] 2.55. Cpd 297



[2369]

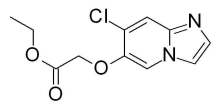
[2370] 1.2 ml의 무수 DMF 중의 Cpd 228(100 mg, 0.196 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 1,1'-카보닐디이미다졸(49 mg, 1.5 eq.)을 가하고 혼합물을 50°C에서 1h 동안 교반한다. 400 μl의 무수 DMF 중의 테트라하이드로퓨란-2-일메탄올(39 μl, 2.0 eq.) 및 DBU(45 μl, 1.5 eq.)의 혼합물을 적가한다. 혼합물을 50°C에서 2h 동안 교반하고 RT로 냉각시킨다. 혼합물을 25 ml의 5% NaHCO<sub>3</sub> 수용액에 붓는다. 3 x 15 ml의 DCM(10% 이소프로판올)에 의한 추출을 수행한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과후에 용매를 증발시킨다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 55%의 (DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2371] 2.56. Cpd 298



[2372]

[2373] 2.56.1. 단계 i: 에틸 2-(4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일피라졸-1-일)-3-메틸-부타노에이트

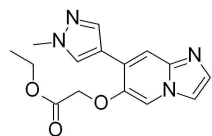


[2374]

[2375] Int 77(575 mg, 2.3 mmol, 1 eq.) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(370 mg, 2.8 mmol, 1.15 eq.)를 DMF(9 ml)에 현탁시키고 혼합물을 60°C로 가열한다. 이 온도에서 DMF(1 ml) 중의 에틸 브로모아세테이트(272 μl, 2.43 mmol, 1.05 eq.)의 용액을 적가한다. 첨가의 끝에서 현탁액을 60°C에서 90분 동안 가열하고, 이어서 반응 매질을 RT로 냉각시키고 120 ml의 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 붓는다. 혼합물을 EtOAc(3회)로 추출하고 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(MeOH 중의 0에서 50%(EtOAc 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[2376] LCMS: MW (calcd): 254.7; m/z MW (obsd): 255.3 (M+H)

[2377] 2.56.2. 단계 ii: 에틸 2-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시아세테이트



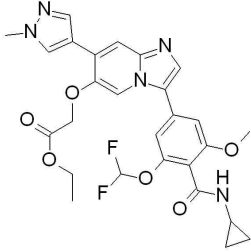
[2378]

[2379] 무수 1,4-디옥산 및 EtOH(2 ml/2 ml)의 혼합물 중의 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(CAS# 761446-44-0; 105 mg, 0.49 mmol, 1.25 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(250 mg, 1.2 mmol, 3 eq.), 에틸 2-(7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)옥시아세테이트(100 mg, 0.39 mmol, 1 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(33 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.)의 탈기된

용액을 아르곤하에 80℃에서 4h 동안 밀봉된 플라스크에서 교반한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 50 ml의 DCM으로 희석시킨다. 수득된 현탁액을 셀라이트상에서 여과하고 여액을 농축시킨다. 잔사를 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 80%(DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2380] LCMS: MW (calcd): 300.3; m/z MW (obsd): 301.1 (M+H)

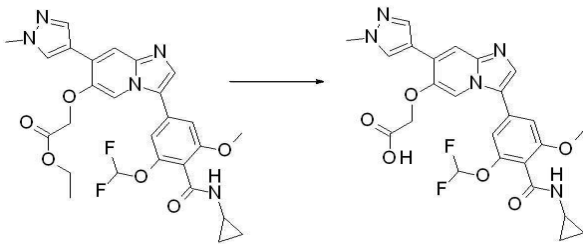
[2381] 2.56.3. 단계 iii: Cpd 298



[2382]

[2383] 무수 DMAC(1.5 ml) 중의 Int 9(128 mg, 0.37 mmol, 1.6 eq.), KOAc(69 mg, 0.69 mmol, 3.0 eq.), 에틸 2-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시아세이트(73 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(13 mg, 0.02 mmol, 0.07 eq.)의 혼합물을 아르곤하에 115℃에서 4h 동안 교반한다. 이어서 반응 매질을 RT로 냉각시키고 20 ml의 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 붓는다. 혼합물을 EtOAc(3회)로 추출하고 합한 유기층을 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(2회) 및 염수로 세척한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 조 혼합물을 실리카젤상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 80%(DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 잔사를 제공하고 이를 10 ml의 DCM에 용해시킨다. 농축 건조시켜 예상된 화합물을 제공한다.

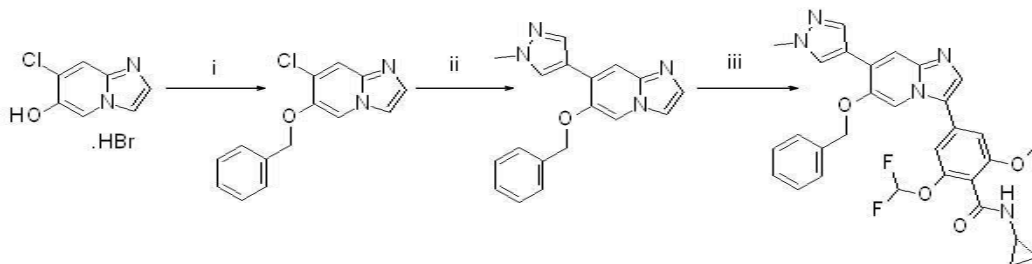
[2384] 2.57. Cpd 299



[2385]

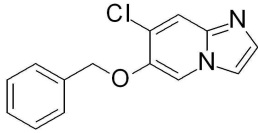
[2386] THF/H<sub>2</sub>O(2 ml/0.5 ml) 용매 혼합물 중의 Cpd 298(30 mg, 0.054 mmol, 1 eq.)의 용액에 수산화 리튬(6.5 mg, 0.27 mmol, 5 eq.)을 가하고 반응 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반한다. 휘발성 물질을 증발시키고 잔사를 10 ml의 수 및 1.5 ml의 1N 수성 NaOH 용액에 용해시킨다. 수득된 현탁액을 15분간 교반하고 pH를 4N HCl 수용액을 사용하여 ~3으로 조절한다. 침전이 발생하며, 고체를 여과에 의해 수집하고 pH = 3에서 3 ml의 HCl 용액으로 세척한다. 진공 오븐에서 40℃에서 3h 동안 고체를 건조시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2387] 2.58. Cpd 300



[2388]

[2389] 2.58.1. 단계 i: 6-벤질옥시-7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘



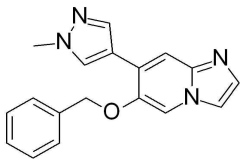
[2390]

[2391] DMF(3 ml) 중의 Int 77(250 mg, 1 mmol, 1 eq.) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(653 mg, 2 mmol, 2 eq.)의 현탁액에 5분 교반후에 염화 벤질(117 μl, 1 mmol, 1 eq.)을 가하고 혼합물을 RT에서 3h 동안 교반한다. 반응 매질을 120 ml의 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시킨다. 조 혼합물을 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(EtOAc 중의 0에서 50%(EtOAc 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2392]

LCMS: MW (calcd): 258.7; m/z MW (obsd): 259.1 (M+H)

[2393] 2.58.2. 단계 ii: 6-벤질옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘



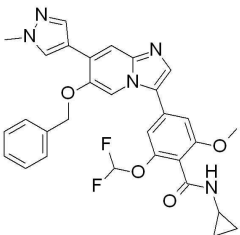
[2394]

[2395] 무수 1,4-디옥산 및 EtOH(2 ml/2 ml)의 혼합물 중의 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(CAS# 761446-44-0; 96 mg, 0.45 mmol, 1.25 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(231 mg, 1.1 mmol, 3 eq.), 6-벤질옥시-7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘(105 mg, 0.36 mmol, 1 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(30 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.)의 탈기된 용액을 아르곤하에 80°C에서 4h 동안 밀봉된 플라스크 중에서 교반한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 50 ml의 DCM으로 희석시킨다. 수득된 현탁액을 셀라이트상에서 여과하고 여액을 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 80%(DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2396]

LCMS: MW (calcd): 304.4; m/z MW (obsd): 305.2 (M+H)

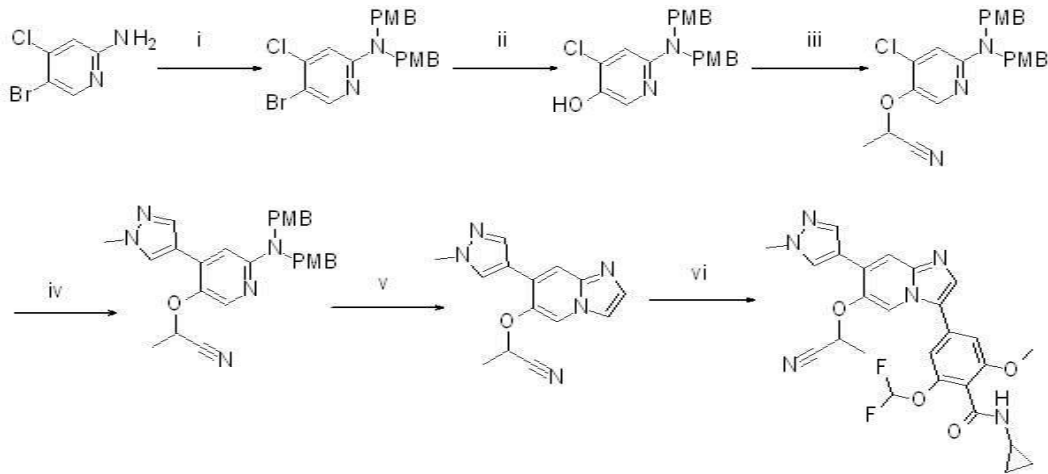
[2397] 2.58.3. 단계 iii: Cpd 300



[2398]

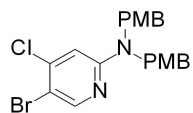
[2399] 무수 DMAC(1 ml) 중의 Int 9(81 mg, 0.24 mmol, 1.6 eq.), KOAc(44 mg, 0.44 mmol, 3 eq.), 6-벤질옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘(47 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(8 mg, 0.01 mmol, 0.07 eq.)의 탈기된 혼합물을 아르곤하에 115°C에서 4h 동안 교반한다. 이어서 반응 매질을 RT로 냉각시키고 20 ml의 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 붓는다. 혼합물을 EtOAc(3회)로 추출하고 합한 유기층을 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(2회) 및 염수로 세척한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 조 혼합물을 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 80%(DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 잔사를 제공하고 이를 10 ml의 DCM에 용해시킨다. 농축 건조시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[2400] 2.59. Cpd 301



[2401]

[2402] 2.59.1. 단계: 5-브로모-4-클로로-N,N-비스[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘-2-아민

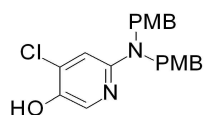


[2403]

[2404] 무수 DMF(30 ml) 중의 5-브로모-4-클로로-피리딘-2-아민(CAS# 942947-94-6; 3.0 g, 14 mmol, 1 eq.)의 용액에 0°C에서 수소화 나트륨(무기 오일 중의 60% 분산액, 1.46 g, 36.5 mmol, 2.6 eq.)을 가하고 생성 혼합물을 0°C에서 15분간 교반한다. 이어서 1-(클로모메틸)-4-메톡시-벤젠(4.08 ml, 29.5 mmol, 2.2 eq.)을 가하고 혼합물을 0°C에서 90분간 교반한다. 반응 매질을 Et<sub>2</sub>O(300 ml)/수(400 ml) 혼합물에 붓고 층들을 분리시킨다. 수성상을 Et<sub>2</sub>O(2회)로 추출하고 합한 유기층을 수 및 염수로 세척한 후에 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨다. 여과후에, 용매를 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산 중의 0에서 15% EtOAc로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2405] LCMS: MW (calcd): 447.8; m/z MW (obsd): 447.1/449.1 (M+H)

[2406] 2.59.2. 단계 ii: 6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-클로로-피리딘-3-올

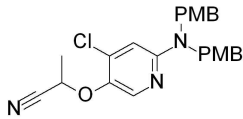


[2407]

[2408] -78°C에서 무수 THF(80 ml) 중의 5-브로모-4-클로로-N,N-비스[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘-2-아민(3.2 g, 7.07 mmol, 1 eq.)의 용액에 n-부틸 리튬(헥산 중 2.5M, 3.54 ml, 8.84 mmol, 1.25 eq.)을 적가한다. 혼합물을 -78°C에서 90분간 교반하고, 이어서 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(CAS# 61676-62-8, 2.94 ml, 14.14 mmol, 2.0 eq.)을 가하고 반응물을 -78°C에서 45분간 교반한다. 혼합물을 30분간 -10°C까지 가온되게 방치하고 과산화 수소(30% 수용액, 2.89 ml, 28.28 mmol, 4.0 eq.)를 가한다. 이어서 반응물을 RT에서 30분간 교반한 후에 250 ml의 EtOAc로 희석시키고 250 ml의 수/염수 혼합물에 붓는다. 층을 분리시키고 수성상을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 잔사를 400 ml의 1N NaOH 수용액에 현탁시키고 수성상을 Et<sub>2</sub>O로 세척한다. 수층의 pH를 농 HCl을 사용하여 ~6으로 조절한 다음 EtOAc(3회)로 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2409] LCMS: MW (calcd): 384.9; m/z MW (obsd): 385.2 (M+H)

[2410] 2.59.3. 단계 iii: 2-[[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-클로로-3-피리딜]옥시]프로판니트릴



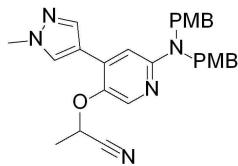
[2411]

[2412] 무수 DMF(7 ml) 중의 6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-클로로-피리딘-3-올(500 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq.) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(612 mg, 1.86 mmol, 1.5 eq.)의 현탁액에 2-브로모프로피오니트릴(133 μl, 1.5 mmol, 1.2 eq.)을 가한다. 생성 혼합물을 75°C에서 45분간 교반하고 RT로 냉각시킨 후에 EtOAc(70 ml)/수(45 ml)/염수(45 ml) 혼합물에 붓는다. 층을 분리시키고 수성상을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 50 ml의 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산 중의 0에서 25% EtOAc로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2413]

LCMS: MW (calcd): 437.9; m/z MW (obsd): 438.2 (M+H)

[2414] 2.59.4. 단계 iv: 2-[[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-(1-메틸피라졸-4-일)-3-피리딜]옥시]프로판니트릴



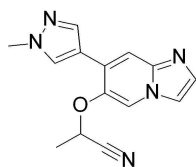
[2415]

[2416] 무수 1,4-디옥산(6 ml) 중의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸(CAS# 761446-44-0; 271 mg, 1.26 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(541 mg, 2.52 mmol, 3 eq.), 2-[[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-클로로-3-피리딜]옥시]프로판니트릴(372 mg, 0.84 mmol, 1 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(70.8 mg, 0.084 mmol, 0.1 eq.)을 아르곤하에 115°C에서 16h 동안 밀봉된 플라스크에서 교반한다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 50 ml의 EtOAc, 70 ml의 수 및 50 ml의 염수로 희석시킨다. 층을 분리시키고 수성상을 EtOAc(2 x 30 ml)로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 셀라이트상에서 여과하고 여액을 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 35% EtOAc로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2417]

LCMS: MW (calcd): 483.6; m/z MW (obsd): 484.3 (M+H)

[2418] 2.59.5. 단계 v: 2-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시프로판니트릴



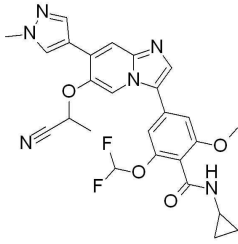
[2419]

[2420] 무수 DCM(7 ml) 중의 2-[[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-(1-메틸피라졸-4-일)-3-피리딜]옥시]프로판니트릴(270 mg, 0.54 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 TFA(1.25 ml, 16.1 mmol, 30 eq.)를 가하고 혼합물을 RT에서 16h 동안 교반한다. 이어서 용매를 증발시키고, 잔사를 DCM(30 ml)에 용해시키고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(30 ml)을 가한다. 생성 혼합물을 5분간 격렬히 교반하고 층을 분리시킨다. 수성상을 DCM으로 추출하고 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 증발시킨다. 잔사를 EtOH(6 ml)에 현탁시키고, 혼합물을 60°C로 가열하고 2-클로로아세트알데히드(50% 수용액, 0.12 ml, 0.97 mmol, 1.8 eq.)를 적가한다. 반응 매질을 환류하에서 3.5h 동안 교반하고 이어서 휘발성 물질을 증발시키고 잔사를 DCM(40 ml) 및 포화된 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(30 ml)에 용해시킨다. 층을 분리시키고 수성상을 DCM(2회)으로 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 35%(DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 예상된 생성물을 제공한다.

[2421]

LCMS: MW (calcd): 267.3; m/z MW (obsd): 268.1 (M+H)

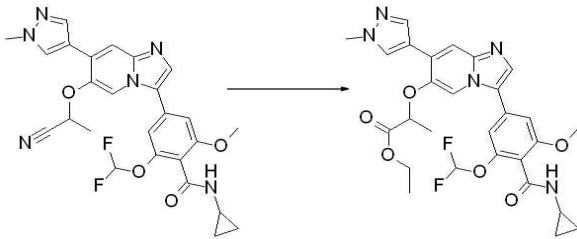
[2422] 2.59.6. 단계 vi: Cpd 301



[2423]

[2424] 무수 DMAC(1.2 ml) 중의 Int 9(99 mg, 0.29 mmol, 1.6 eq.), KOAc(53 mg, 0.54 mmol, 3 eq.), 2-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시프로판니트릴(50 mg, 0.18 mmol, 1 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(11 mg, 0.01 mmol, 0.07 eq.)의 탈기된 혼합물을 아르곤하에 119°C에서 2h 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 20 ml의 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 붓는다. 혼합물을 EtOAc(3회)로 추출하고 합한 유기층을 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(2회) 및 염수로 세척한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 조 혼합물을 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 80%(DCM 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 잔사를 제공하고 이를 2 ml의 DCM에 용해시킨다. 농축 건조시켜 예상된 화합물을 제공한다.

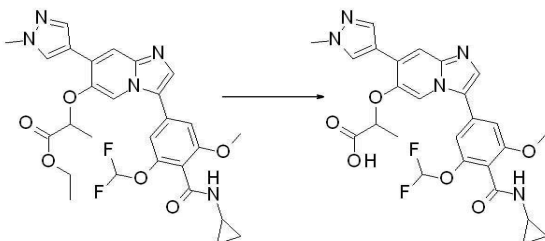
[2425] 2.60. Cpd 302



[2426]

[2427] -5°C에서 무수 1,4-디옥산(2 ml) 중의 Cpd 301(122 mg, 0.22 mmol, 1 eq.)의 용액에 HCl(EtOH 중의 1.25M, 1.08 ml, 1.34 mmol, 6 eq.)을 적가한다. 생성 혼합물을 밀봉된 바이알에서 90°C에서 60h 동안 교반하고 이어서 100 ml의 빙상에 붓는다. 혼합물을 15분간 교반하고, 50 ml의 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 희석시키고, 2 x 40 ml의 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 조 혼합물을 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(EtOAc 중의 0에서 100%(EtOAc 중의 10% MeOH)로 용출)에 의해 정제시켜 잔사를 제공하고 이를 DCM/Et<sub>2</sub>O 혼합물에 용해시킨다. 용매를 농축시켜 예상된 화합물을 제공한다.

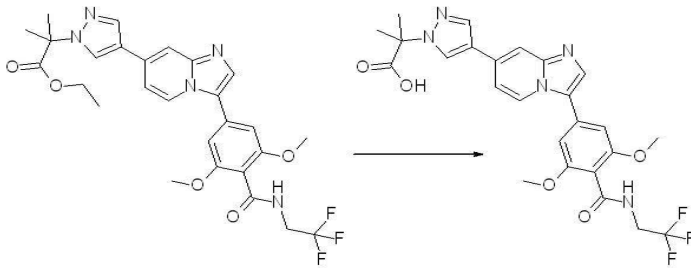
[2428] 2.61. Cpd 303



[2429]

[2430] THF/H<sub>2</sub>O(2 ml/0.7 ml) 용매 혼합물 중의 Cpd 302(30 mg, 0.05 mmol, 1 eq.)의 용액에 수산화 리튬(6.1 mg, 0.25 mmol, 5 eq.)을 가하고 반응 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반한다. 휘발성 물질을 증발시키고 잔사를 20 ml의 수 및 1 ml의 1N 수성 NaOH에 용해시킨다. 용액을 Et<sub>2</sub>O로 세척한다. 이어서 교반시 수성상의 pH를 4N HCl 수용액을 사용하여 ~3으로 조절한다. 수득된 용액을 DCM(3 x 15 ml) 중의 20% 이소프로판올로 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 상 분리기 카트리지를 통과시키고 농축시켜 예상된 화합물을 제공한다.

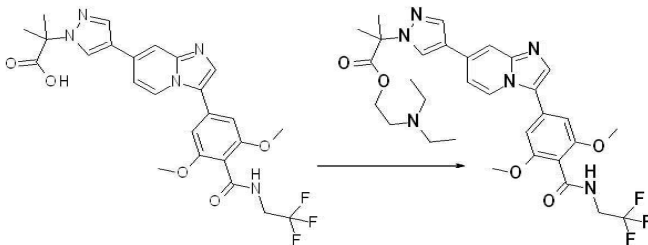
[2431] 2.62. Cpd 304



[2432]

[2433] 1,4-디옥산(2.0 ml) 중의 Cpd 295(22.0 mg, 0.0381 mmol)의 교반된 현탁액에 1N NaOH 수용액(3.00 ml, 3.00 mmol)을 가하고 혼합물을 RT에서 2h 동안 교반한다. 혼합물을 플라스크로 옮기고 1,4-디옥산을 증발시킨다. 잔사를 3 ml의 수로 희석시킨다. 4N HCl 수용액을 사용하여, 용액의 pH를 ~4로 조절한다. 침전물이 형성되며, 이를 여과에 의해 수집하고 2 x 3 ml의 HCl 수용액(pH ~4)으로 세척한다. 진공 오븐에서 40℃에서 3h 동안 건조시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[2434] 2.63. Cpd 305



[2435]

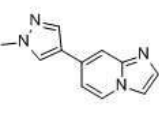
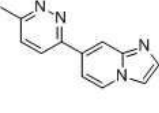
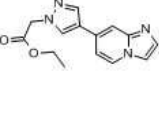
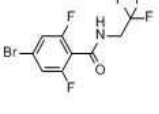
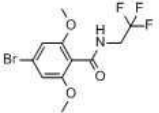
[2436] Cpd 304(40.0 mg, 0.0730 mmol), KOAc(50.4 mg, 0.365 mmol) 및 2-클로로에틸(디에틸)암모늄 클로라이드(62.8 mg, 0.365 mmol)의 반응 혼합물을 밀봉된 바이알에서 RT에서 16h 동안 격렬히 교반한다. 반응 혼합물을 5 ml의 EtOAc로 희석시킨 다음 5 ml의 수로 희석시키고 격렬히 진탕시킨 후에 2개의 층으로 분리되게 방치한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨다. 여과후에, 용매를 증발시켜 조 물질을 제공하고 이를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 10% 이소프로판올, 이어서 1,4-디옥산 중의 10% 이소프로판올로 용출)에 의해 정제시킨다. 모은 분획으로부터 용매를 증발시켜 잔사를 제공하고 이를 DCM/Et<sub>2</sub>O 혼합물에 용해시킨다. 용매를 농축시켜 예상된 화합물을 제공한다.

[2437] [표 II]

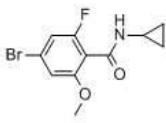
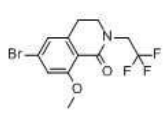
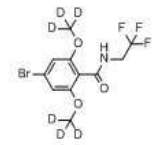
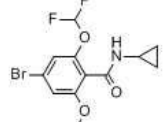
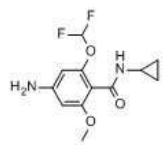
[2438] 본 발명의 화합물에 대해 사용된 중간체.

[2439]

SM = 출발 물질, Mtd = 방법, MS Mes'd = 측정된 질량

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
1		7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘	CAS# 808744-34-5 + CAS# 761446-44-0	E1.3	198.2	199.0
2		7-(6-메틸피리다진-3-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘	CAS# 908268-52-0 + CAS# 1121-79-5	E1.3	210.2	211.2
3		에틸 2-(4-이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-7-일)피라졸-1-일)아세트이트	CAS# 6188-23-4 + CAS# 864754-16-5	E1.3a	270.3	271.9
4		4-브로모-2,6-디플루오로- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	CAS# 183065-68-1	Ex. 2.3	318.0	317.8 + 319.8
5		4-브로모-2,6-디메톡시- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 4	Ex. 2.4	342.1	341.8 + 343.8

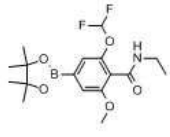
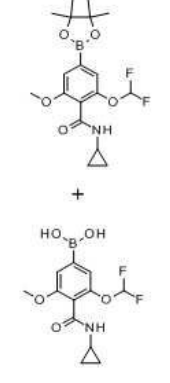
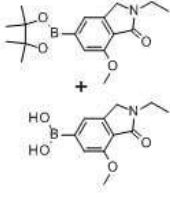
[2440]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
6		4-브로모-N-사이클로프로필-2-(4-브로모-2-플루오로-6-메톡시-벤즈아미드	Int 62	Ex. 2.5	288.1	287.8 + 289.8
7		6-브로모-8-메톡시-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디하이드로인돌린-1-온	CAS# 1242157-15-8	Ex. 2.6	338.1	338.1 + 340.1
8		4-브로모-N-(2,6-비스(트리플루오로메톡시)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 4	Ex. 2.7	348.1	347.9 + 349.9
9		4-브로모-N-사이클로프로필-2-(4-브로모-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드	CAS# 183065-68-1	Ex. 2.8	336.1	336.3 + 338.3
10		4-아미노-N-사이클로프로필-2-(4-아미노-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드	CAS# 3956-34-1	Ex. 2.9	272.2	273.2

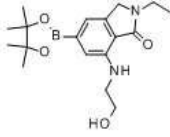
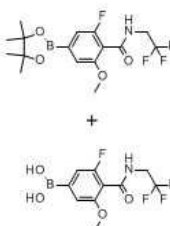
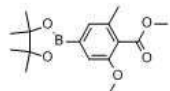
[2441]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
11		4-아미노-N-(3급-부 틸)-2-(디플루오로메 톡시)-6-메톡시-벤 즈아미드	CAS# 3956-34-1	Ex. 2.10	288.3	289.6
12		4-아미노-2-(디플루 오로메톡시)-N-에 틸-6-메톡시-벤즈아 미드	CAS# 3956-34-1	Ex. 2.11	260.2	261.2
13		4-브로모-2,6-디플 루오로-N- (1,2,2,3,3-펜타듀테 리오사이클로프로 필)벤즈아미드	CAS# 183065-68-1	Ex. 2.12	281.1	281.3 + 283.3
14		메틸 2,6-디메톡시- 4-(4,4,5,5-테트라메 틸-1,3,2-디옥사보 로란-2-일)벤조에이 트 / (3,5-디메톡시 -4-메톡시카보닐-페 닐)보론산 혼합물	CAS# 2065-27-2	Ex. 2.13	322.2 + 240.0	323.1 + 241.1
15		6-브로모-3-요오도- 피라졸로[1,5-a]피 리딘	CAS# 1264193-11- 4	F	322.9	NA

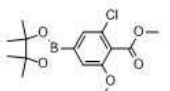
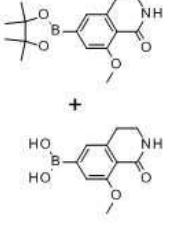
[2442]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
16		2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드	CAS# 1466-76-8	Ex. 2.14	371.2	372.4
17		4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드) / 4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시페닐보론산	CAS# 3147-64-6	Ex. 2.15	383.2 + 301.1	384.4 + 302.2
18		2-에틸-7-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소인돌린-1-온 / (2-에틸-7-메톡시-1-옥소-이소인돌린-5-일)보론산 혼합물	CAS# 957346-37-1	Ex. 2.16	317.2 + 235.1	318.4 + 236.3

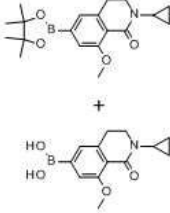
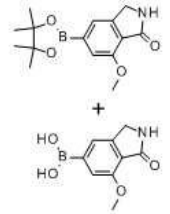
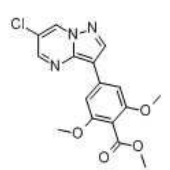
[2443]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
19		2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소인돌린-1-온	CAS# 957346-37-1	Ex. 2.17	346.2	347.5
20		2-플루오로-6-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드 / 3-플루오로-5-메톡시-4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)카바모일]페닐보론산	CAS# 1472104-49-6	Ex. 2.18	377.1 + 295.0	378.4 + 296.1
21		메틸 2-메톡시-6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤조에이트	CAS# 79383-44-1	Ex. 2.19	306.2	307.3

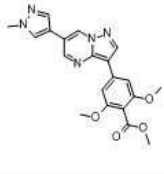
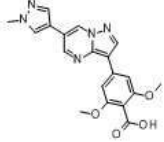
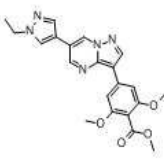
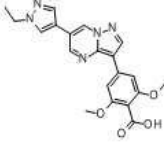
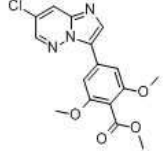
[2444]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
22		메틸 2-클로로-6-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤조에이트	CAS# 936479-46-8	Ex. 2.20	326.6	327.2
23		8-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온 / (8-메톡시-1-(1-옥소-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-6-일)보론산) 혼합물	CAS# 1242157-15-8	Ex. 2.21	303.2 + 221.0	304.4 + 222.3

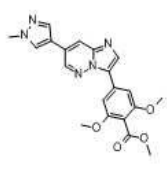
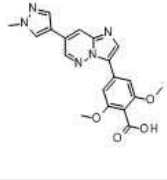
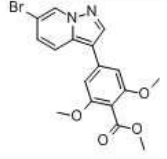


[2445]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
24		2-사이클로프로필- 8-메톡시-6- (4,4,5,5-테트라메틸 -1,3,2-디옥사보로 란-2-일)-3,4-디하이 드로이소퀴놀린-1- 온 / (2-사이클로프 로필-8-메톡시-1-옥 소-3,4-디하이드로 이소퀴놀린-6-일)보 론산 혼합물	CAS# 1242157-15- 8	Ex. 2.22	343.2 + 261.1	344.3 + 262.2
25		7-메톡시-5- (4,4,5,5-테트라메틸 -1,3,2-디옥사보로 란-2-일)이소인돌린 -1-온 / (7-메톡시- 1-옥소-이소인돌린- 5-일)보론산 혼합물	CAS# 957346-37-1	Ex. 2.23	289.1 + 207.0	290.3 + 208.3
26		메틸 4-(6-클로로피 라졸로[1,5-a]피리 미딘-3-일)-2,6-디메 톡시-벤조에이트	CAS# 1314893-92- 9 + Int 14	E1.3	347.8	348.3 + 350.3

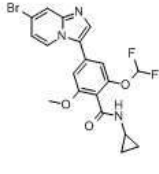
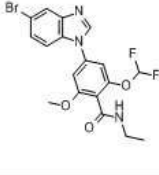
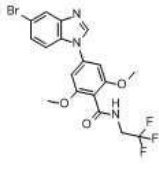
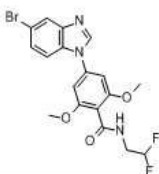
[2446]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
27		메틸 2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]벤조에이트	CAS# 761446-44-0 + Int 26	E1.3	393.4	394.2
28		2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]벤조산	Int 27	E1.1	379.4	380.4
29		4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤조산	CAS# 847818-70-6 + Int 26	E1.3	407.4	408.4
30		4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤조산	Int 29	E1.1	393.4	394.4
31		메틸 4-(7-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-2,6-디메톡시-벤조에이트	CAS# 1383481-13-7	E1.3	347.8	348.2 + 350.2

[2447]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
32		메틸 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]벤조에이트	CAS# 761446-44-0 + Int 31	E1.3	393.4	394.4
33		2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]벤조산	Int 32	E1.1	379.4	NA
34		메틸 4-(6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-2,6-디메톡시-벤조에이트	Int 15 + Int 14	E1.3	391.2	391.1 + 393.0
35		메틸 4-(7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-2,6-디메톡시-벤조에이트	CAS# 1246184-55-3 + Int 14	E1.3	391.2	391.2 + 393.2
36		4-(7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-벤즈아미드	CAS# 1246184-55-3 + Int 16	E1.3	440.2	NA

[2448]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
37		4-(7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시벤즈아미드	CAS# 1246184-55-3 + Int 17	E1.3	452.2	452.1 + 454.1
38		4-(5-브로모벤즈이미다졸-1-일)-2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시벤즈아미드	CAS# 364-73-8 + Int 12	B2 + C2	440.2	NA
39		4-(5-브로모벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 44	E1.2	458.2	458.3 + 460.2
40		4-(5-브로모벤즈이미다졸-1-일)-N-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시벤즈아미드	Int 44	E1.2	440.2	438.1 + 440.1

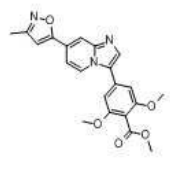
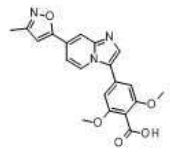
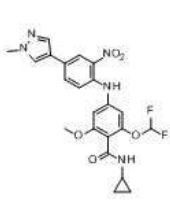
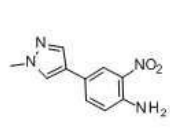
[2449]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
41		4-(5-브로모벤즈이 미다졸-1-일)-N-사 이클로프로필-2,6- 디메톡시-벤즈아미 드	Int 44	E1.2	416.3	416.1 + 417.9
42		4-(7-브로모이미다 조[1,2-a]피리딘-3- 일)-N-사이클로프 로필-2-(디플루오로 메톡시)-6-메톡시- 벤즈아미드	Int 60	C2	452.2	452.4 + 454.4
43		4-(5-브로모벤즈이 미다졸-1-일)-N-에 틸-2,6-디메톡시-벤 즈아미드	Int 44	E1.2	404.3	404.3 + 406.2
44		4-(5-브로모벤즈이 미다졸-1-일)-2,6-디 메톡시-벤조산	Int 45	E1.1	377.2	377.0 + 379.0
45		메틸 4-(5-브로모벤 즈이미다졸-1-일)- 2,6-디메톡시-벤조 에이트	Int 59	C1	391.2	391.1 + 393.1

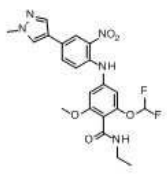
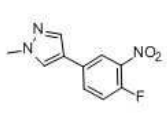
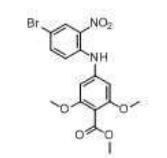
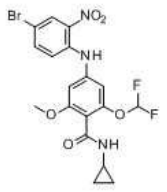
[2450]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
46		4-(7-브로모이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 48	E1.2	458.2	458.4 + 460.3
48		4-(7-브로모이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일)-2,6-디메톡시벤조산	Int 35	E1.1	377.2	377.2 + 379.2
50		2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤조산	Int 44	E1.3	378.4	379.5
51		메틸 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]벤조에이트	Int 35	E1.3	392.4	393.9
52		2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤조산	Int 51	E1.1	378.4	379.3

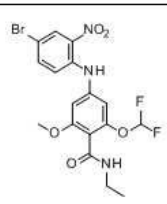
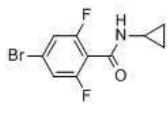
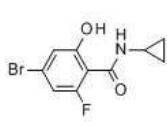
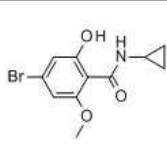
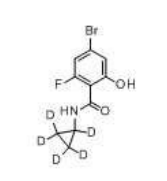
[2451]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
53		메틸 2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이소자졸-5-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]벤조에이트	CAS# 1346808-44-3 + Int 35	E1.3	393.4	394.3
54		2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이소자졸-5-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]벤조산	Int 53	E1.1	379.4	380.3
55		<i>N</i> -사이클로프로필-2-(디클로로메톡시)-6-메톡시-4-[4-(1-메틸피라졸-4-일)-2-니트로-아닐리노]벤즈아미드	Int 9 + Int 56	E2.3	473.4	474.4
56		4-(1-메틸피라졸-4-일)-2-니트로-아닐린	CAS# 875-51-4 + CAS# 761446-44-0	E1.3	218.2	219.0

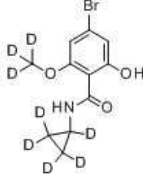
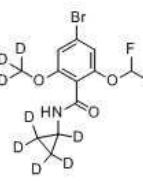
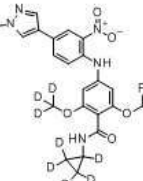
[2452]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
57		2-(4-(1-클루오로메톡시)-N-메틸-6-메톡시-4-[4-(1-메틸피라졸-4-일)-2-니트로-아닐리노]벤즈아미드	Int 58 + Int 12	B2	461.4	462.2
58		4-(4-(3-클루오로-5-니트로-피라졸-1-메틸-피라졸	CAS# 364-73-8 + CAS# 761446-44-0	E1.3	221.2	222.2
59		메틸 4-(4-(브로모-2-니트로-아닐리노)-2,6-디메톡시-벤조에이트	CAS# 364-73-8 + CAS# 3956-34-1	B1	411.2	411.1 + 413.0
60		4-(4-(브로모-2-니트로-아닐리노)-N-사아클로프로필-2-(2-(4-(1-클루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드	CAS# 364-73-8 + Int 10	B2	472.3	472.1 + 474.0

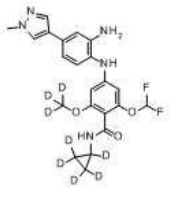
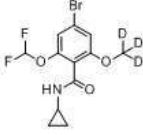
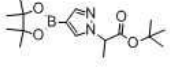
[2453]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
61.		4-(4-브로모-2-니트로-아닐리노)-N-사이클로프로필-2-(2,6-디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드	CAS# 364-73-8 + Int 12	B2	460.2	460.1 + 462.1
62.		4-브로모-N-사이클로프로필-2,6-디플루오로-벤즈아미드	CAS# 183065-68-1	Ex. 2.24	276.1	276.1 + 278.1
63.		4-브로모-N-사이클로프로필-2-플루오로-6-하이드록시-벤즈아미드	Int 62	Ex. 2.25	274.1	273.8 + 275.8
64.		4-브로모-N-사이클로프로필-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드	Int 63	Ex. 2.26	286.1	286.3 + 288.2
65.		4-브로모-2-플루오로-6-하이드록시-N-(1,2,2,3,3-펜타듀테리오사이클로프로필)벤즈아미드	Int 13	Ex. 2.27	279.1	279.3 + 281.1

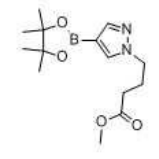

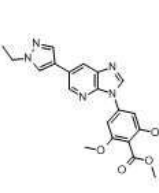
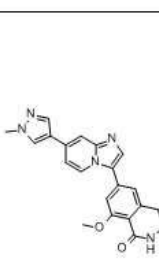
[2454]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
66		4-브로모-2-하이드록시-N-(1,2,2,3,3-펜타듀테리오사이클로프로필)-6-(트리듀테리오메톡시)벤즈아미드	Int 65	Ex. 2.28	294.1	293.9 + 295.9
67		4-브로모-2-(디플루오로메톡시)-N-(1,2,2,3,3-펜타듀테리오사이클로프로필)-6-(트리듀테리오메톡시)벤즈아미드	Int 66	Ex. 2.29	344.2	343.9 + 345.9
68		2-(디플루오로메톡시)-4-[4-(1-메틸피라졸-4-일)-2-니트로-아닐리노]-N-(1,2,2,3,3-펜타듀테리오사이클로프로필)-6-(트리듀테리오메톡시)벤즈아미드	Int 56 + Int 67	E2.3	481.5	482.1

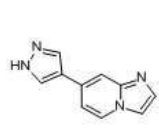
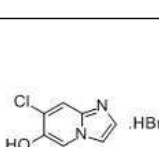
[2455]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
69		4-[2-아미노-4-(1-메틸피라졸-4-일)아닐리노]-2-(디클루오로메톡시)-N-(1,2,2,3,3-펜타데uter리옥사이클로프로필)-6-(트리데uter리오메톡시)벤즈아미드	Int 68	Ex. 2.31	451.5	452.1
70		4-브로모-N-사이클로프로필-2-(디클루오로메톡시)-6-(트리데uter리오메톡시)벤즈아미드	Int 63	Ex. 2.32	339.1	339.0 + 341.0
71		3급-부틸 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸-1-일]프로파노에이트	CAS# 269410-08-4 + CAS# 39149-80-9	Ex. 2.33	322.2	323.4

[2456]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
72		메틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸-1-일]부타노에이트	CAS# 269410-08-4 + CAS# 4897-84-1	Ex. 2.34	294.2	NA
73		메틸 4-[(5-브로모-3-니트로-2-피리딜)아미노]-2,6-디메톡시-벤조에이트	CAS# 67443-38-3 + CAS# 3956-34-1	B3	412.2	412.3 + 414.3
74		메틸 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤조에이트	Int 74 + CAS# 847818-70-6	C2 + E1.3	407.4	408.6
75		8-메톡시-6-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-3,4-다하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온	CAS# 1246184-55-3 + Int 23 + CAS# 761446-44-0	E1.3 + E1.3	373.4	374.3

[2457]

Int#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
76		7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	CAS# 552846-17-0 + CAS# 808744-34-5	Ex. 2.35	184.2	185.5
77		7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-올, 하이드로브로마이드 염	CAS# 867131-26-8	Ex. 2.36	158.6	NA

[2458]

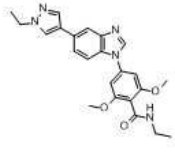
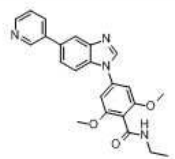
[2459]

[표 III]

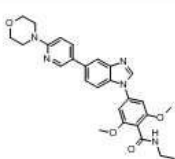
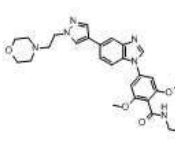
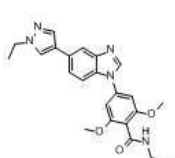
[2460]

본 발명의 예시적인 화합물

[2461] SM = 출발 물질, Mtd = 방법, MS Mes'd = 측정된 질량

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
1		N-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 43 + CAS# 847818-70-6	E1.3	419.5	420.5
2		N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 43 + CAS# 1692-25-7	E1.3	402.4	403.3

[2462]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
3		N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(6-모르폴리노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 43 + CAS# 485799-04-0	E1.3	487.6	488.4
4		N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 43 + CAS# 864754-18-7	E1.3	504.6	505.4
5		4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2-하이드록시에틸)-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 141-43-5 + CAS# 847818-70-6	E1.2 + E1.3	435.5	436.4

[2463]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
6		4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-에틸-벤즈아미드	Int 44 + 메틸아민 + CAS# 847818-70-6	E1.2 + E1.3	405.4	406.5
7		N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 43 + CAS# 761446-44-0	E1.3	405.4	406.6
8		4-[5-(1,3-디메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 43 + CAS# 1046832-21-6	E1.3	419.5	420.5
9		N-에틸-4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 30 + CAS# 557-66-4	E1.2	420.5	421.3

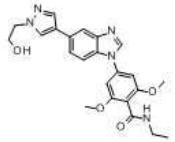
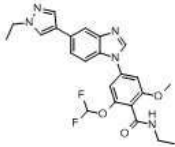
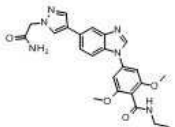
[2464]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
10		4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2-플루오로에틸)-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 460-08-2 + CAS# 847818-70-6	E1.2 + E1.3	437.5	438.5
11		N-(2,2-디플루오로에틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 40 + CAS# 847818-70-6	E1.3	455.5	456.4
12		4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 44 + CAS# 373-88-6 + CAS# 847818-70-6	E1.2 + E1.3	473.4	474.6

[2465]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
13		N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 43 + CAS# 847818-71-7	E1.3	449.5	450.7
14		N-에틸-2,6-디메톡시-4-[5-(1-(테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 43 + CAS# 1040377-03-4	E1.3	475.5	476.3
15		4-[5-(1-(시아노메틸)피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 43 + CAS# 1093307-35-7	E1.3b	430.5	431.2

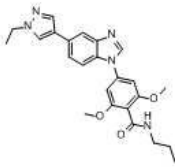
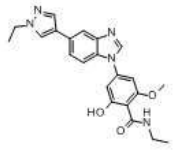
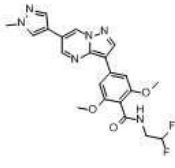
[2466]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
16		N-에틸-4-[5-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 43 + CAS# 1040377-08-9	E1.3	435.5	436.3
17		2-(디플루오르메톡시)-N-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-6-메톡시-벤즈아미드	Cpd 23	J2	455.5	456.2
18		4-[5-[1-(2-아미노-2-옥소-에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-에틸-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 43 + CAS# 1093307-35-7	E1.3b	448.5	449.2

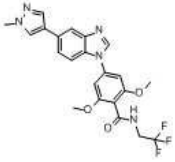
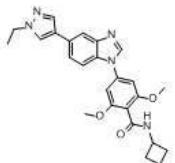
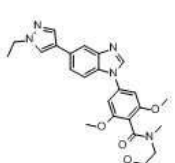
[2467]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
19		<i>N</i> -사이클로프로필-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 41 + CAS# 847818-70-6	E1.3	431.5	432.6
20		4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 30 + CAS# 373-88-6	E1.2	474.4	475.4
21		<i>N</i> -(2,2-디플루오로에틸)-4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 30 + CAS# 430-67-1	E1.2	456.4	457.2

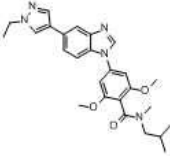
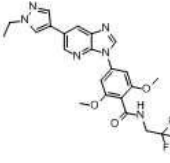
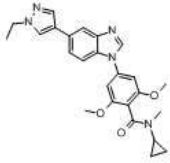
[2468]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
22		4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-프로필-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 107-10-8 + CAS# 847818-56-8	E1.2 + E1.3	433.5	434.5
23		N-에틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2-하이드록시-6-메톡시-벤즈아미드	Cpd 1	I	405.4	406.3
24		N-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]벤즈아미드	Int 28 + CAS# 430-67-1	E1.2	442.4	443.3

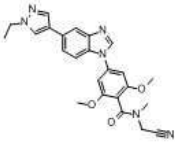
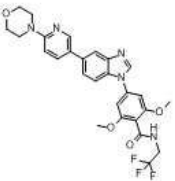
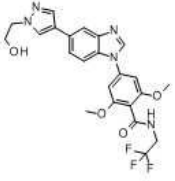
[2469]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
25		2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 761446-44-0	E1.3	459.4	460.6
26		N-사이클로부틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 2516-34-9 + CAS# 847818-70-6	E1.2 + E1.3	445.5	446.7
27		4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 38256-93-8 + CAS# 847818-70-6	E1.2 + E1.3	463.5	464.7

[2470]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
28		4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-이소부틸-2,6-디메톡시-N-메틸-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 625-43-4 + CAS# 847818-70-6	E1.2 + E1.3	461.6	462.7
29		4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 74 + CAS# 373-88-6	E1.1 + E1.2	474.4	475.3
30		N-사이클로프로필-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-메틸-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 5163-20-2 + CAS# 847818-70-6	E1.2 + E1.3	445.5	446.6

[2471]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
31		N-(시아노메틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-메틸-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 25808-30-4 + CAS# 847818-70-6	E1.2 +	444.5	445.5
32		2,6-디메톡시-4-[5-(6-모르폴리노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 485799-04-0	E1.3	541.5	542.5
33		4-[5-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1040377-08-9	E1.3	489.4	490.3

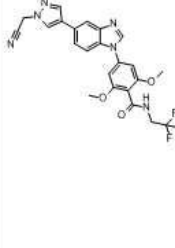
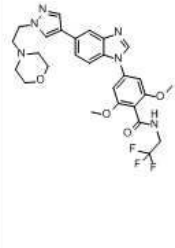
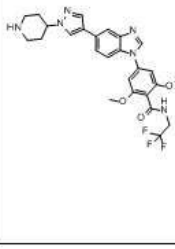
[2472]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
34		2,6-디메톡시-4-[5-(6-피롤리딘-1-일-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 933986-97-1	E1.3	525.5	526.6
35		2,6-디메톡시-4-[5-(5-메톡시-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 445264-60-8	E1.3	486.4	487.6
36		4-[5-(6-시아노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 741709-63-7	E1.3	481.4	482.5

[2473]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
37		4-[5-(6-(디메틸아미노)-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1036991-24-8	E1.3	499.5	500.6
38		4-[5-(6-아미노-3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 827614-64-2	E1.3	471.4	472.4
39		2,6-디메톡시-4-[5-(3-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 329214-79-1	E1.3	456.4	457.6

[2474]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
40		4-[5-[1-(시아노메틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1093307-35-7	E1.3	484.4	485.6
41		2,6-디메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 864754-18-7	E1.3	558.6	559.5
42		2,6-디메톡시-4-[5-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 877399-74-1	E1.3 + K	528.5	529.4

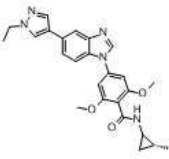
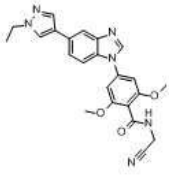
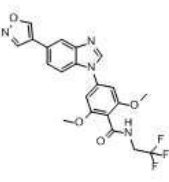
[2475]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
43		N-(3급-부틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 75-64-9 + CAS# 847818-70-6	E1.2 +E1.3	447.5	448.6
44		4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)벤즈아미드	Int 44 + CAS# 460-39-9 + CAS# 847818-70-6	E1.2 +E1.3	487.5	488.5
45		N-(사이클로펜틸-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 1003-03-8 + CAS# 847818-70-6	E1.2 +E1.3	459.5	460.6

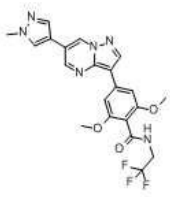
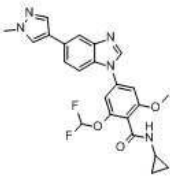
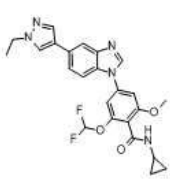
[2476]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
46		2,6-디메톡시-4-[5-[1-(1-메틸-4-피페리딜)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Cpd 42	L1ii	542.6	543.4
47		2,6-디메톡시-4-[5-(1H-피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 269410-08-4	E1.3	445.4	446.5
48		2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 57	C2	441.4	442.3

[2477]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
49		4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-[(2R)-2-메틸사이클로프로필]벤즈아미드	Int 44 + CAS# 97291-66-2 + CAS# 847818-70-6	E1.2 + E1.3	445.5	446.4
50		N-(시아노메틸)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-벤즈아미드	Int 44 + CAS# 540-61-4 + CAS# 847818-70-6	E1.2 + E1.3	430.5	431.5
51		4-(5-이소자졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일)-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 928664-98-6	E1.3	446.4	447.3

[2478]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
52		2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-3-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아מיד	Int 28 + CAS# 373-88-6	E1.2	460.4	461.3
53		<i>N</i> -사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아מיד	Int 55	C3	453.4	454.5
54		<i>N</i> -사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-6-메톡시-벤즈아מיד	Int 42 + CAS# 847818-70-6	E1.3	467.5	468.5

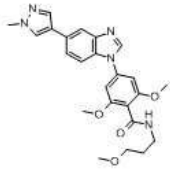
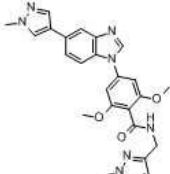
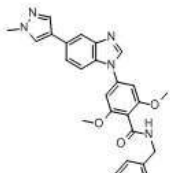
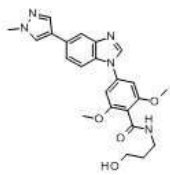
[2479]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
55		4-[5-[1-(시아노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드	Int 42 + CAS# 1093307-35-7	E1.3	478.5	479.3
56		N-(사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 42 + CAS# 864754-18-7	E1.3	552.6	553.4

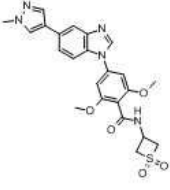
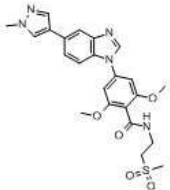
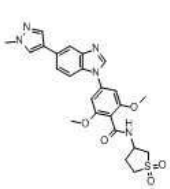
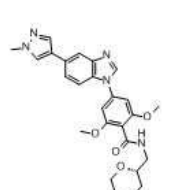
[2480]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
57		2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[5-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 38 + CAS# 864754-18-7	E1.3	540.6	541.3
58		2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 125278-10-6	E1.2	473.4	474.6
59		N-(2-시아노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 151-18-8	E1.2	430.5	431.4

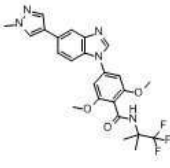
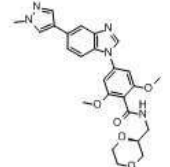
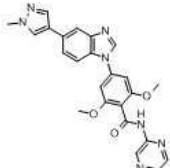
[2481]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
60		2,6-디메톡시- <i>N</i> -(3- 메톡시프로필)-4- [5-(1-메틸피라졸- 4-일)벤즈이미다졸- 1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 5332-73-0	E1.2	449.5	450.4
61		2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]- <i>N</i> -(1- 메틸피라졸-3- 일)메틸]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 612511-81-6	E1.2	471.5	472.4
62		2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]- <i>N</i> -(2- 피리딜메틸)벤즈아 미드	Int 50 + CAS# 3731-51-9	E1.2	468.5	469.3
63		<i>N</i> -(3- 하이드록시프로필)- 2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 156-87-6	E1.2	435.5	436.5

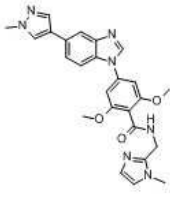
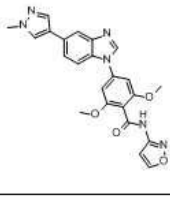
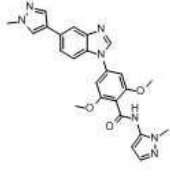
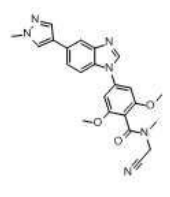
[2482]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
64		N-(1,1- 디옥소티에탄-3- 일)-2,6-디메톡시-4- [5-(1-메틸피라졸- 4-일)벤즈이미다졸- 1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 88511-13-1	E1.2	481.5	482.5
65		2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]-N-(2- 메틸설폴닐에틸)벤 즈아미드	Int 50 + CAS# 49773-20-8	E1.2	483.5	484.6
66		N-(1,1- 디옥소티올란-3- 일)-2,6-디메톡시-4- [5-(1-메틸피라졸- 4-일)벤즈이미다졸- 1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 6338-70-1	E1.2	495.6	496.6
67		N-[[[(2R)-1,4- 디옥산-2-일]메틸]- 2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 1449010-18- 7	E1.2	477.5	478.4

[2483]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
68		2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)벤즈아미드	Int 50 + CAS# 812-18-0	E1.2	487.5	488.7
69		N-(((2S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 1337470-52-6	E1.2	477.5	478.4
70		2,6-디메톡시-N-(5-메틸피라진-2-일)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 5521-58-4	E1.2	469.5	470.3

[2484]

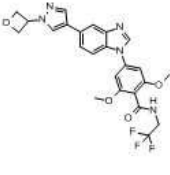
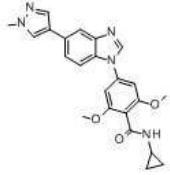
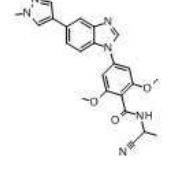
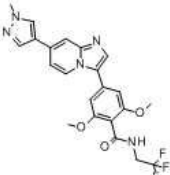
Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
71		2,6-디메톡시- <i>N</i> - [(1-메틸이미다졸- 2-일)메틸]-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 124312-73-8	E1.2	471.5	472.3
72		<i>N</i> -이소속사졸-3-일- 2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 1750-42-1	E1.2	444.4	445.4
73		2,6-디메톡시- <i>N</i> -(2- 메틸피라졸-3-일)- 4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 1192-21-8	E1.2	457.5	458.2
74		<i>N</i> -(시아노메틸)- 2,6-디메톡시- <i>N</i> - 메틸-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 5616-32-0	E1.2	430.5	431.3

[2485]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
75		N-(시아노메틸)- 2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 540-61-4	E1.2	416.4	417.3
76		N-3급-부틸-2,6- 디메톡시-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 75-64-9	E1.2	433.5	434.4
77		N-사이클로부틸- 2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 2516-34-9	E1.2	431.5	432.4
78		N-(2,2- 디플루오로에틸)- 2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 430-67-1	E1.2	441.4	442.3

[2486]



Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
85		2,6-디메톡시-4-[5- [1-(옥세탄-3- 일)피라졸-4- 일]벤즈이미다졸-1- 일]-N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1339890-99- 1	E1.3	501.5	502.3
86		N-(사이클로프로필- 2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 765-30-0	E1.2	417.5	418.3
87		N-(1-시아노에틸)- 2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 72187-91-8	E1.2	430.5	431.3
88		2,6-디메톡시-4-[7- (1-메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-N- (2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 52 + CAS# 753-90-2	E1.2	459.4	460.4

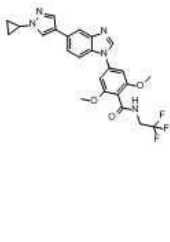
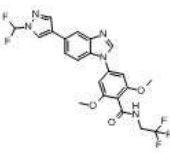
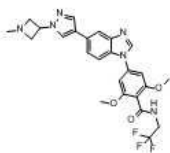
[2489]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
89		2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1020174-04-2	E1.3	459.4	460.3
90		<i>N</i> -(2,2-디클로루오로사이클로펜틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 921753-24-4	E1.2	481.5	482.3
91		<i>N</i> -(2,2-디클로루오로-1-에틸-에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 1384427-90-0	E1.2	455.5	456.3
92		2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]- <i>N</i> -(옥세탄-3-일)벤즈아미드	Int 50 + CAS# 21635-88-1	E1.2	433.5	434.3

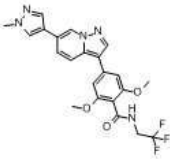
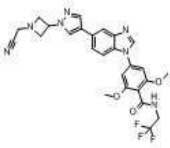
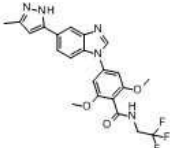
[2490]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
93		2,6-디메톡시-4-(5- 피리다진-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]-N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 39 + CAS# 863422-41-7	E1.3	457.4	458.4
94		4-[5-(1-(아제티딘- 3-일)피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]-2,6-디메톡시- N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 39 + CAS# 877399-35-4	E1.3 + K	500.5	501.3
95		4-[5-(1- 이소프로필피라졸- 4-일)벤즈이미다졸- 1-일]-2,6-디메톡시- N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 39 + CAS# 879487-10-2	E1.3	487.5	488.5

[2491]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
96		4-[5-(1-사이클로프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1151802-22-0	E1.3	485.5	486.4
97		4-[5-(1-(디플루오로에틸)피리다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1206640-82-5	E1.3	495.4	496.5
98		2,6-디메톡시-4-[5-[1-(1-메틸아제티딘-3-일)피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Cpd 94	L1i	514.5	515.3

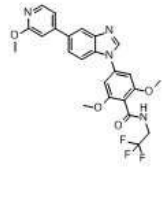
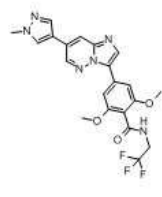
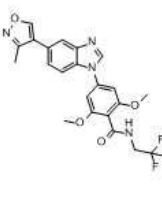
[2492]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
99		2,6-디메톡시-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 34 + CAS# 761446-44-0 + CAS# 753-90-2	E1.3 + E1.1 + E1.2	459.4	460.3
100		4-[5-[1-(1-(시아노에틸)azole)azole-2-일]피라졸-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Cpd 94 + CAS# 590-17-0	L2i	539.5	540.5
101		2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1888441-67-5	E1.3	459.4	460.3

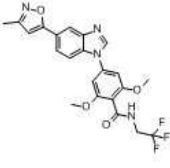
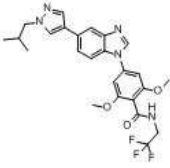
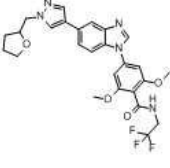
[2493]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
102		N-사이클로프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 765-30-0	E1.2	417.5	418.3
103		2,6-디메톡시-4-[5-(1-프로필피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 827614-69-7	E1.3	487.5	488.6
104		2,6-디메톡시-4-[5-피리미딘-5-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 109299-78-7	E1.3	457.4	458.6
105		2,6-디메톡시-4-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 628692-15-9	E1.3	487.4	488.3

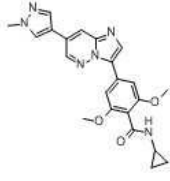
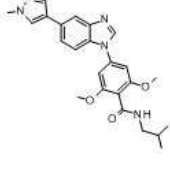
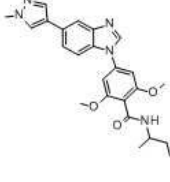
[2494]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
106		2,6-디메톡시-4-[5-(2-메톡시-4-피리딜)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 762262-09-9	E1.3	486.4	487.3
107		2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 33 + CAS# 753-90-2	E1.2	460.4	461.2
108		2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이소사졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1421846-79-8 + CAS# 1346808-44-3	E1.3	460.4	461.3

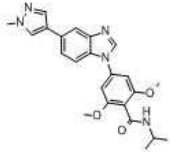
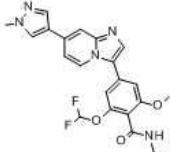
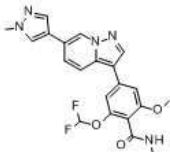
[2495]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
109		2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이소자졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1346808-44-3	E1.3	460.4	461.4
110		4-[5-(1-이소부틸피리azol-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Cpd 47 + CAS# 78-77-3	N1	501.5	502.3
111		2,6-디메톡시-4-[5-[1-(테트라하이드로퓨란-2-일메틸)피리azol-4-일]벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Cpd 47 + CAS# 1192-30-9	N1	529.5	530.4

[2496]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
112		N-사이클로프로필- 2,6-디메톡시-4-[7- (1-메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- b]피리다진-3- 일]벤즈아미드	Int 33 + CAS# 765-30-0	E1.2	418.4	419.3
113		N-이소부틸-2,6- 디메톡시-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 44 + CAS# 78-81-9 + CAS# 761446-44-0	E1.2 + E1.3	433.5	434.7
114		2,6-디메톡시-4-[5- (1-메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]-N-2급-부틸- 벤즈아미드	Int 44 + CAS# 13952-84-6 + CAS# 761446-44-0	E1.2 + E1.3	433.5	434.7

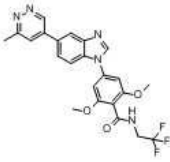
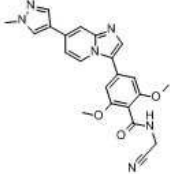
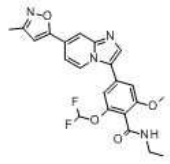
[2497]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
115		N-이소프로필-2,6- 디메톡시-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 44 + CAS# 75-31-0 + CAS# 761446-44-0	E1.2 +	419.5	420.7
116		2- (디플루오로메톡시) -N-에틸-6-메톡시- 4-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3- 일]벤즈아미드	Int 36 + CAS# 761446-44-0	E1.3	441.4	442.6
117		2- (디플루오로메톡시) -N-에틸-6-메톡시- 4-[6-(1- 메틸피라졸-4- 일)피라졸로[1,5- a]피리딘-3- 일]벤즈아미드	Int 15 + Int 16 + CAS# 761446-44-0	E1.3 + E1.3	441.4	442.5

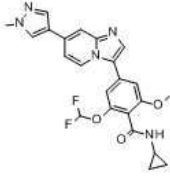
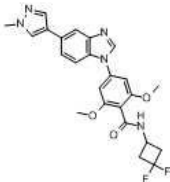
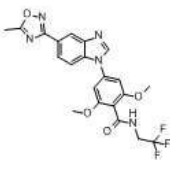
[2498]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
118		2-( (디플루오로메톡시) -N-에틸-6-메톡시- 4-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조(1,2- b)피리다진-3- 일]벤즈아미드	Int 16 + CAS# 1383481-13- 7 + CAS# 761446-44-0	E1.3 + E1.3	442.4	443.2
119		N-사이클로프로필- 2-이소프로폭시-6- 메톡시-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Cpd 86 + CAS# 75-30-9	I + J1	445.5	446.8
120		2,6-디메톡시-4-[5- [2-(4- 메틸피페라진-1- 일)-4- 피리딜]벤즈이미다 졸-1-일]-N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 39 + CAS# 832114-09-7	E1.3	554.6	555.4

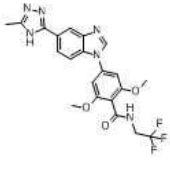
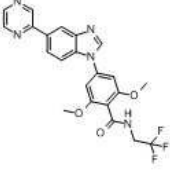
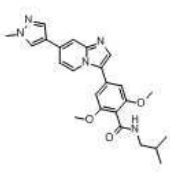
[2499]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
121		2,6-디메톡시-4-[5-(6-메틸피리다진-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1350543-95-1	E1.3	471.4	472.6
122		N-(시아노에틸)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 6011-14-9	E1.2	416.4	417.5
123		2-(디에틸아미노옥시)-4-[7-(3-(4-(3-메틸이속사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 36 + CAS# 1346808-44-3	E1.3	442.4	443.3

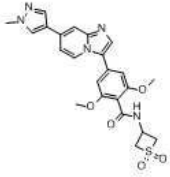
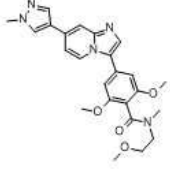
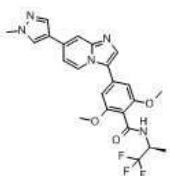
[2500]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
124		N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 37 + CAS# 761446-44-0	E1.3	453.4	454.3
125		N-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 44 + CAS# 637031-93-7 + CAS# 761446-44-0	E1.2 + E1.3	467.5	468.3
126		2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39	E5.3 + E5.4i	461.4	462.2

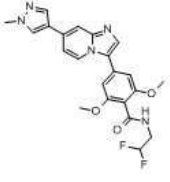
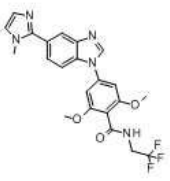
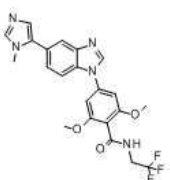
[2501]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
127		2,6-디메톡시-4-(5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39	E5.3 + E5.4ii	460.4	461.3
128		2,6-디메톡시-4-(5-피라진-2-일)벤즈이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 762263-64-9	E1.3	457.4	458.3
129		N-이소부틸-2,6-디메톡시-4-(7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)벤즈아미드	Int 52 + CAS# 78-81-9	E1.2	433.5	434.4

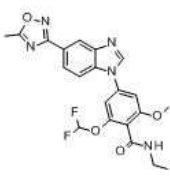
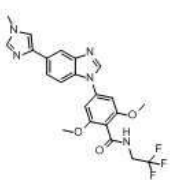
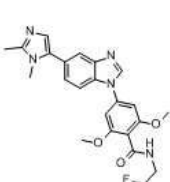
[2502]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
130		N-(1,1- 디옥소티에탄-3- 일)-2,6-디메톡시-4- [7-(1-메틸피라졸- 4-일)이미다조[1,2- a]피리딘-3- 일]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 151-18-8	E1.2	481.5	482.3
131		2,6-디메톡시-N-(2- 메톡시에틸)-N-( 메틸-4-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3- 일]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 38256-93-8	E1.2	449.5	450.4
132		2,6-디메톡시-4-[7- (1-메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-N- [(1S)-2,2,2- 트리플루오로-1- 메틸- 에틸]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 125278-10-6	E1.2	473.4	474.3

[2503]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
133		N-(2,2-디플루오로에틸)-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 79667-91-7	E1.2	441.4	442.4
134		2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸이미다졸-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 16681-59-7	E4.3ii	459.4	460.3
135		2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1003-21-0	E4.3ii	459.4	460.3

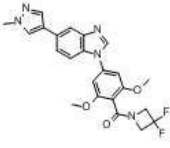
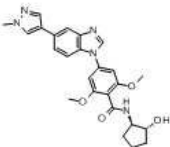
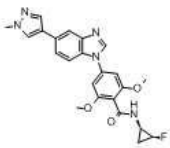
[2504]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
136		2-(디플루오로메톡시)-N-에틸-6-메톡시-4-[5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 12 + CAS# 1009-35-4	B2 + C2 + E5.4i	443.4	444.5
137		2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 25676-75-9	E4.3ii	459.4	460.3
138		4-[5-(2,3-디메틸이미다졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 24134-09-6	E4.3ii	473.4	474.3

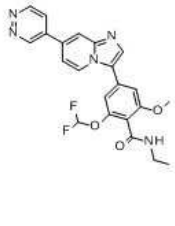
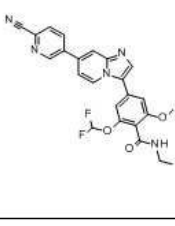
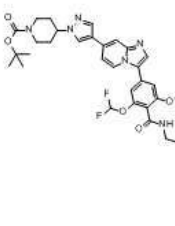
[2505]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
139		N-[(1R,2R)-2-아미노사이클로헥실]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤조이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 21436-03-3	E1.2	474.6	475.4
140		N-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤조이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 31775-67-4	E1.2	461.5	462.3
141		N-[(1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤조이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 137254-03-6	E1.2	461.5	462.3

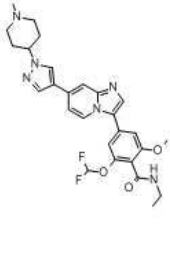
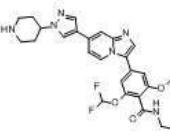
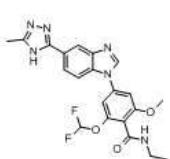
[2506]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
142		(3,3- 디플루오로아제티 딘-1-일)-(2,6- 디메톡시-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]페닐)메탄	Int 50 + CAS# 288315-03-7	E1.2	453.4	454.4
143		N-[(1R,2R)-2- 하이드록시사이클 로펜틸]-2,6- 디메톡시-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 68327-11-7	E1.2	461.5	462.4
144		N-[(1R,2S)-2- 클루오로사이클로 프로필]-2,6- 디메톡시-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 143062-84-4	E1.2	435.5	436.4

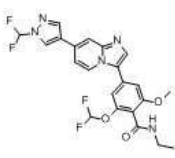
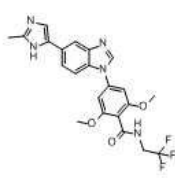
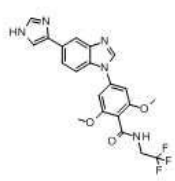
[2507]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
145		2-( (디플루오로메톡시) -N-에틸-6-메톡시- 4-(7-피리다진-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3- 일)벤즈아미드	Int 36 + CAS# 863422-41-7	E1.3	439.4	440.4
146		4-(7-(6-시아노-3- 피리딜)이미다조[1, 2-a]피리딘-3-일)-2- (디플루오로메톡시) -N-에틸-6-메톡시- 벤즈아미드	Int 36 + CAS# 741709-63-7	E1.3	463.4	464.4
147		3-(3-부틸 4-[4-[3- [3- (디플루오로메톡시) -4-(에틸카바모일)- 5-메톡시- 페닐]이미다조[1,2- a]피리딘-7- 일]피라졸-1- 일]피페리딘-1- 카복실레이트	Int 36 + CAS# 877399-74-1	E1.3	610.7	611.3

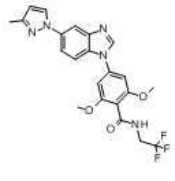
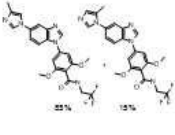
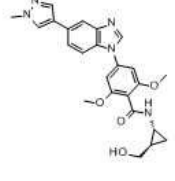
[2508]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
148		2- (디플루오로메톡시) -N-에틸-6-메톡시- 4-[7-[1-(1-메틸-4- 피페리딜)피라졸-4- 일]이미다조[1,2- a]피리딘-3- 일]벤즈아미드	Cpd 149	L1i	524.6	525.3
149		2- (디플루오로메톡시) -N-에틸-6-메톡시- 4-[7-[1-(4- 피페리딜)피라졸-4- 일]이미다조[1,2- a]피리딘-3- 일]벤즈아미드	Cpd 147	K	510.5	511.3
150		2- (디플루오로메톡시) -N-에틸-6-메톡시- 4-[5-(5-메틸-4H- 1,2,4-트리아졸-3- 일]벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 12 + CAS# 1009-35-4	B2 + C2 + E5.4ii	442.4	443.6

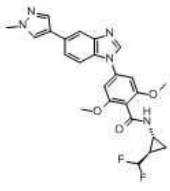
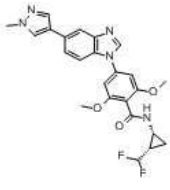
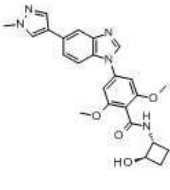
[2509]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
151		2- (디플루오로메톡시) -4-[7-[1- (디플루오로메틸)피 라졸-4- 일]이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-N- 에틸-6-메톡시- 벤즈아미드	Int 36 + CAS# 1206640-82- 5	E1.3	477.4	478.6
152		2,6-디메톡시-4-[5- (2-메틸-1H- 이미다졸-5- 일)벤즈아미다졸-1- 일]-N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 39 + CAS# 16265-11-5	E4.3ii	459.4	460.2
153		4-[5-(1H-이미다졸- 4-일)벤즈아미다졸- 1-일]-2,6-디메톡시- N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 39 + CAS# 2302-25-2	E4.3ii	445.4	446.3

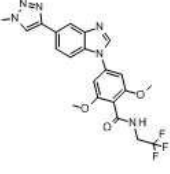
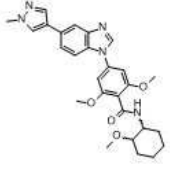
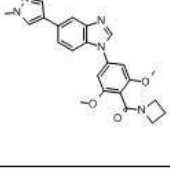
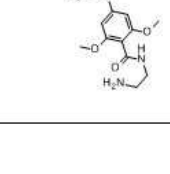
[2510]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
154		2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸피라졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 1453-58-3	E2.3	459.4	460.3
155		2,6-디메톡시-4-[5-(4-메틸이미다졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 822-36-6	E3.3	459.4	460.3
156		N-[(1R,2R)-2-(1-클로로프로필)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 873537-21-4	E1.2	447.5	448.4

[2511]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
157		N-[(1R,2R)-2-( (디플루오로메틸)사 이클로프로필]-2,6- 디메톡시-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 2059915-48- 7	E1.2	467.5	468.1
158		N-[(1R,2S)-2-( (디플루오로메틸)사 이클로프로필]-2,6- 디메톡시-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 1909288-67- 0	E1.2	467.5	468.7
159		N-[(1R,2R)-2-( 하이드록시사이클 로부틸]-2,6- 디메톡시-4-[5-(1- 메틸피라졸-4- 일)벤즈이미다졸-1- 일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 1609406-69- 0	E1.2	447.5	448.7

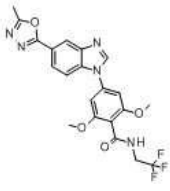
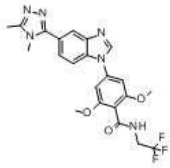
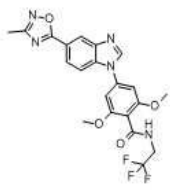
[2512]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
160		2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸트리아졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39 + CAS# 13273-53-5	E4.3ii	460.4	461.5
161		2,6-디메톡시-N-(2-메톡시사이클로헥실)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 4342-43-2	E1.2	489.6	490.8
162		아제티딘-1-일-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메탄올	Int 50 + CAS# 503-29-7	E1.2	417.5	418.7
163		N-(2-아미노에틸)-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 107-15-3	E1.2	420.5	421.5

[2513]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
164		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-하이드록시사이클로헥실]-2,6-로렉실]-2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 50 + CAS# 13374-30-6	E1.2	475.5	476.8
165		4-[5-(3,5-디메틸피라졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39	Ex. 2.39	473.4	474.3
166		2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)벤즈이미다졸-1-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39	Ex. 2.40	460.4	461.3

[2514]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
167		2,6-디메톡시-4-[5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39	Ex. 2.41	461.4	462.7
168		4-[5-(4,5-디메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈이미다졸-1-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39	Ex. 2.42	474.4	475.7
169		2,6-디메톡시-4-[5-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 39	Ex. 2.43	461.4	462.6

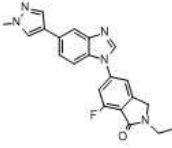
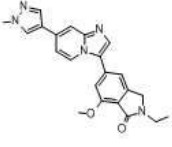
[2515]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
170		N-[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로부틸]-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 1820572-14-2	E1.2	447.5	448.3
171		N-이소프로필-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 75-31-0	E1.2	419.5	420.4
172		N-[(1S,2S)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 2059915-48-7	E1.2	467.5	468.3

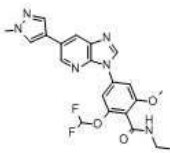
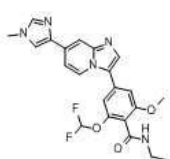
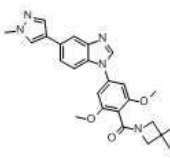
[2516]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
173		(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]페닐]메탄논	Int 52 + CAS# 288315-03-7	E1.2	453.4	454.3
174		2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]-N-[[1R]-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 779303-24-1	E1.2	473.4	474.3

[2517]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
175		2-에틸-7-플루오로-5-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]이소인돌린-1-온	CAS# 4887-88-1 + CAS# 761446-44-0 + 5-브로모-2-에틸-7-플루오로-이소인돌린-1-온 (cf. Ex. 2.16.1)	Ex. 2.46	375.4	376.7
176		2-에틸-7-메톡시-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]이소인돌린-1-온	CAS# 1246184-55-3 + Int 18 + CAS# 761446-44-0	E1.3 + E1.3	387.4	388.8

[2518]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
177		2-( (디플루오로메톡시) -N-에틸-6-메톡시- 4-[6-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[4,5- b]피리딘-3- 일]벤즈아미드	CAS# 886372-98-1 + Int 12 + CAS# 761446-44-0	B3 + C2 + E1.3	442.4	443.7
178		2-( (디플루오로메톡시) -N-에틸-6-메톡시- 4-[7-(1- 메틸이미다졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3- 일]벤즈아미드	CAS# 1246184-55- 3 + Int 16 + CAS# 1083180-01- 1	E1.3 + E1.3	441.4	443.3
179		[2,6-디메톡시-4-[5-( 1-메틸피라졸-4- 일]벤즈아미다졸-1- 일]페닐]-[3,3- 디메틸아제티딘-1- 일]메탄	Int 50 + CAS# 89381-03-3	E1.2	445.5	446.4

[2519]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
180		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]피리딘]-[3-페닐아제티딘-1-일]메탄	Int 50 + CAS# 4363-13-7	E1.2	493.6	495.0
181		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]피리딘]-[2,4-디메틸아제티딘-1-일]메탄	Int 50 + CAS# 1803606-22-5	E1.2	445.5	447.0
182		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]피리딘]-[2-메틸아제티딘-1-일]메탄	Int 50 + CAS# 1152113-37-5	E1.2	431.5	432.9
183		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]피리딘]-[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]메탄	Int 50 + CAS# 928038-44-2	E1.2	447.5	449.0

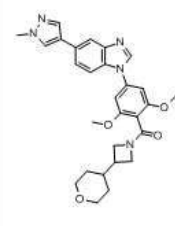
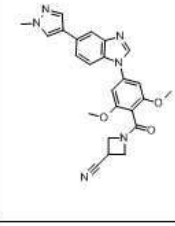
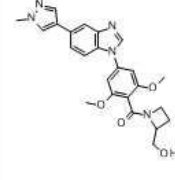
[2520]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
184		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-3-하이드록시아제티딘-1-일메탄논	Int 50 + CAS# 18621-18-6	E1.2	433.5	434.9
185		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일메탄논	Int 50 + CAS# 935670-07-8	E1.2	460.5	461.9
186		(3-벤질옥시아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메탄논	Int 50 + CAS# 897086-95-2	E1.2	523.6	525.1

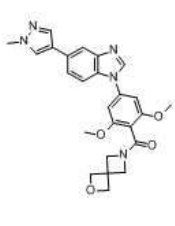
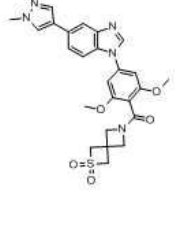
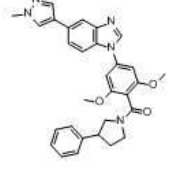
[2521]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
187		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-2-페닐아제티딘-1-일)메탄	Int 50 + CAS# 22610-18-0	E1.2	493.6	495.0
188		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-3-모르폴리노아제티딘-1-일)메탄	Int 50 + CAS# 302355-79-9	E1.2	502.6	503.9
189		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-2,2,4-트리메틸아제티딘-1-일)메탄	Int 50 + CAS# 1197627-45-4	E1.2	459.5	461.0
190		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-3-메톡시아제티딘-1-일)메탄	Int 50 + CAS# 110925-17-2	E1.2	447.5	448.9

[2522]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
191		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-3-테트라하이드로피란-4-일아제티딘-1-일]메탄올	Int 50 + CAS# 550369-51-2	E1.2	501.6	503.1
192		1-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤조일]아제티딘-3-카보닐리드	Int 50 + CAS# 345954-83-8	E1.2	442.5	443.3
193		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-2-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]메탄올	Int 50 + CAS# 250274-91-0	E1.2	447.5	448.9

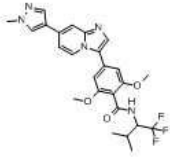
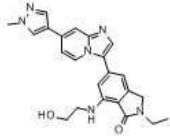
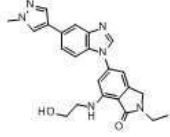
[2523]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
194		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄올	Int 50 + CAS# 1045709-32-7	E1.2	459.5	461.0
195		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-2,2-디옥소-2λ <sup>6</sup> -티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄올	Int 50 + CAS# 1427388-39-3	E1.2	507.6	509.0
196		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-3-페닐피롤리딘-1-일]메탄올	Int 50 + CAS# 857281-02-8	E1.2	507.6	509.0

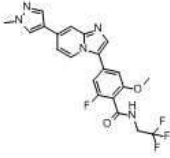
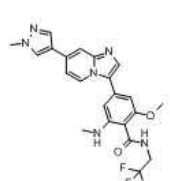
[2524]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
197		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-[4-플루오로-1-피페리딜]메탄	Int 50 + CAS# 57395-89-8	E1.2	463.5	464.9
198		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-[4-(트리플루오로메톡시)-1-피페리딜]메탄	Int 50 + CAS# 1612172-50-5	E1.2	529.5	531.0
199		N-3급-부틸-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 58 + Int 11	B2 + C2	469.5	470.8

[2525]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
200		2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- <i>N</i> -[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]벤즈아미드	Int 52 + CAS# 1582-18-9	E1.2	501.5	502.8
201		2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)-5-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]이소인돌린-1-온	CAS# 1246184-55-3 + Int 19 + CAS# 761446-44-0	E1.3 + E1.3	416.5	417.4
202		2-에틸-7-(2-하이드록시에틸아미노)-5-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈아미다졸-1-일]이소인돌린-1-온	Cpd 175 + CAS# 141-43-5	Ex. 2.47	416.5	417.4

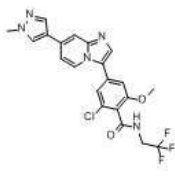
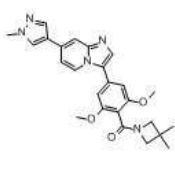
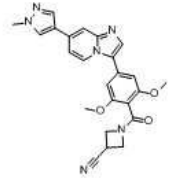
[2526]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
203		2-플루오로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	CAS# 1246184-55-3 + Int 20 + CAS# 761446-44-0	E1.3 + E1.3	447.4	448.3
204		2-메톡시-6-(메틸아미노)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Cpd 203 + CAS# 74-89-5	M1	458.4	459.4

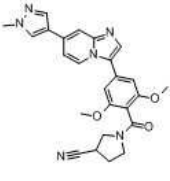
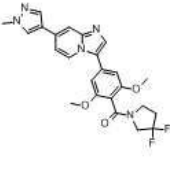
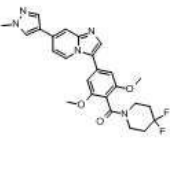
[2527]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
205		2-(2-하이드록시에틸아미노)-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Cpd 203 + CAS# 141-43-5	M1	488.5	489.4
206		2-메톡시-6-메틸-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	CAS# 1246184-55-3 + Int 21 + CAS# 761446-44-0 + CAS# 753-90-2	E1.3 + E1.3 + E1.1 + E1.2	443.4	444.4

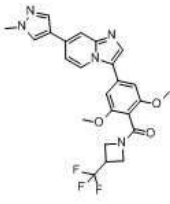
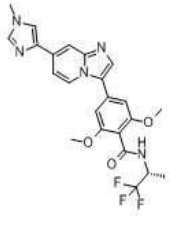
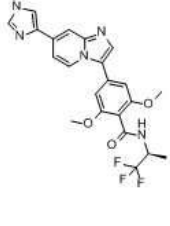
[2528]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
207		2-클로로-6-메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	CAS# 1246184-55-3 + Int 22 + CAS# 761446-44-0 + CAS# 753-90-2	E1.3 + E1.3 + E1.1 + E1.2	463.8	464.3
208		[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)메탄올	Int 52 + CAS# 89381-03-3	E1.2	445.5	446.4
209		1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]아제티딘-3-카보닐리드	Int 52 + CAS# 345954-83-8	E1.2	442.5	443.4

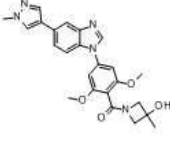
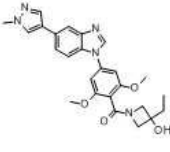
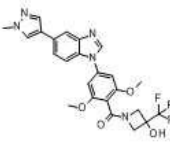
[2529]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
210		1-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조일]피롤리딘-3-카보닐리틸	Int 52 + CAS# 1187930-86-4	E1.2	456.5	457.4
211		(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]메탄	Int 52 + CAS# 163457-23-6	E1.2	467.5	468.4
212		(4,4-디플루오로-1-피페리딜)-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]메탄	Int 52 + CAS# 144230-52-4	E1.2	481.5	482.4

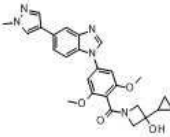
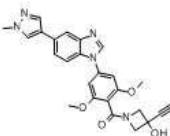
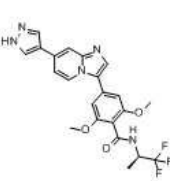
[2530]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
213		2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]페닐-[3-에틸-1-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메탄	Int 52 + CAS# 1221272-90-7	E1.2	485.5	486.8
215		2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- <i>N</i> -[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드	Int 35 + CAS# 1083180-01-1 + CAS# 779303-24-1	E1.3 + E1.1 + E1.2	473.4	474.3
216		2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- <i>N</i> -[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드	Int 35 + CAS# 1083180-01-1 + CAS# 125278-10-6	E1.3 + E1.1 + E1.2	473.4	474.3

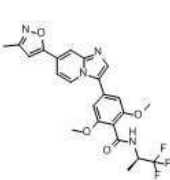
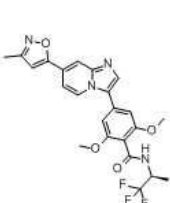
[2531]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
217		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-[3-하이드록시-3-메틸-아제티딘-1-일]메탄논	Int 50 + CAS# 124668-46-8	E1.2	447.5	448.3
218		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-[3-에틸-3-하이드록시-아제티딘-1-일]메탄논	Int 50 + CAS# 935668-00-1	E1.2	461.5	462.4
219		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-[3-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메탄논	Int 50 + CAS# 848192-96-1	E1.2	501.5	502.3

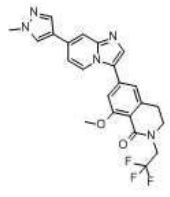
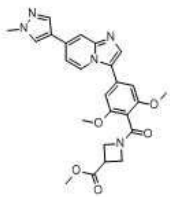
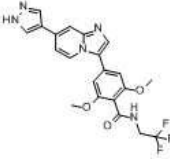
[2532]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
220		(3-사이클로프로필-3-하이드록시-아제티딘-1-일)-[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]메탄	Int 50 + CAS# 848192-93-8	E1.2	473.5	474.4
221		[2,6-디메톡시-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]페닐]-[3-에틸닐-3-하이드록시-아제티딘-1-일]메탄	Int 50 + CAS# 1408076-23-2	E1.2	457.5	458.3
222		2,6-디메톡시-4-[7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드	Int 35 + CAS# 269410-08-4 + CAS# 779303-24-1	E1.3 + E1.1 + E1.2	459.4	460.3

[2533]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
223		2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사플-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드	Int 54 + CAS# 779303-24-1	E1.2	474.4	475.4
224		2,6-디메톡시-4-[7-(3-메틸이속사플-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드	Int 54 + CAS# 125278-10-6	E1.2	474.4	475.3

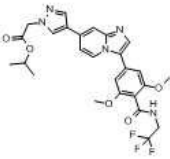
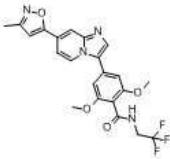
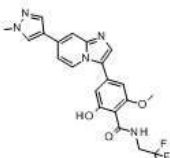
[2534]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
225		8-메톡시-6-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-2- (2,2,2- 트리플루오로에틸)- 3,4- 디하이드로이소퀴 놀린-1-온	Int 76 + CAS# 6226-25-1	O	455.4	456.4
226		메틸 1-[2,6- 디메톡시-4-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3- 일]벤조일]아제티딘 -3-카복실레이트	Int 52 + CAS# 100202-39-9	E1.2	475.5	476.4
227		2,6-디메톡시-4-[7- (1H-피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-N- (2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 46 + CAS# 269410-08-4	E1.3	445.4	446.3

[2535]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
228		2-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클로루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]아세트산	Cpd-230	E1.1	503.4	504.4
229		3급-부틸 2-[4-[3- [3,5-디메톡시-4- (2,2,2- 트리클로루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]아세테이트	Cpd 227 + CAS# 107-59-5	N2	559.5	560.4
230		에틸 2-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클로루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]아세테이트	Int 3 + Int 5	H	531.5	532.5

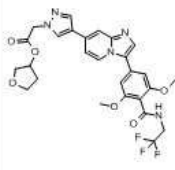
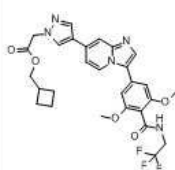
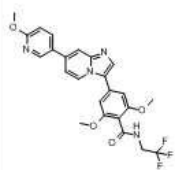
[2536]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
231		이소프로필 2-[4- [3-[3,5-디메톡시-4- (2,2,2- 트리플루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]아세테이트	Cpd 229 + CAS# 67-63-0	R	545.5	546.4
232		2,6-디메톡시-4-[7- (3-메틸이속사졸-5- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-N-( (2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 54 + CAS# 753-90-2	E1.2	460.4	461.3
233		2-하이드록시-6- 메톡시-4-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-N-( (2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Cpd 88	I	445.4	446.3

[2537]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
234		사이클로프로필 2- [4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]아세테이트	Cpd 228 + CAS# 16545-68-9	Q1	543.5	544.4
235		2-플루오로에틸 2- [4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]아세테이트	Cpd 228 + CAS# 371-62-0	Q1	549.5	550.3
236		메틸 2-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]아세테이트	Cpd 228 + MeOH	Q2i	517.5	518.3

[2538]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
237		테트라하이드로퓨 란-3-일 2-[4-[3- [3,5-디메톡시-4- (2,2,2- 트리플루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]아세테이트	Cpd 228 + CAS# 453-20-3	Q2ii	573.5	574.4
238		사이클로부틸메틸 2-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리플루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]아세테이트	Cpd 228 + CAS# 17247-58-4	Q3	571.5	572.4
239		2,6-디메톡시-4-[7- (6-메톡시-3- 피리딜)이미다조[1, 2-a]피리딘-3-일]- N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 46 + CAS# 163105-89-3	E1.3	486.4	487.6

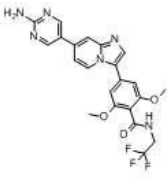
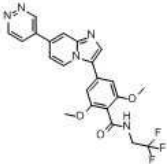
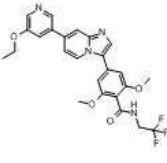
[2539]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
240		4-[7-(6-시아노-3- 피리딜)이미다조[1, 2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- 2,6-디메톡시- <i>N</i> - (2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 46 + CAS# 741709-63-7	E1.3	481.4	482.8
241		2,6-디메톡시-4-[7- (2-메톡시피리미딘- 5-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- <i>N</i> - (2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 46 + CAS# 628692-15-9	E1.3	487.4	488.7
242		2,6-디메톡시-4-[7- 피리미딘-5- 일]이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- <i>N</i> - (2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 46 + CAS# 109299-78-7	E1.3	457.4	458.8

[2540]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
243		3-(tert-부틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸 카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로파노에이트	Int 46 + Int 71	E1.3	573.6	574.4
244		메틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸 카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]프로파노에이트	Cpd 243 + MeOH	R	531.5	532.9
245		2,6-디메톡시-4-[7-(5-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 850991-69-4	E1.3	486.4	487.3

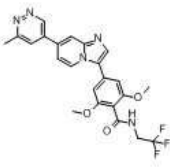
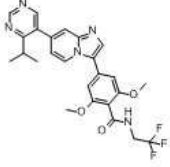
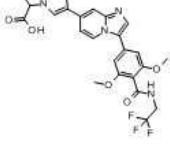
[2541]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
246		4-[7-(2-아미노피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 936250-22-5	E1.3	472.4	473.3
247		2,6-디메톡시-4-(7-피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 863422-41-7	E1.3	457.4	458.2
248		4-[7-(5-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 1224436-34-3	E1.3	500.5	501.3

[2542]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
249		2,6-디메톡시-4-(7-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일]이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일)- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 1218790-53-4	E1.3	527.4	528.3
250		2,6-디메톡시-4-(7-(2-메톡시-3-피리딜)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일)- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 163105-90-6	E1.3	486.4	487.3
251		2,6-디메톡시-4-(7-(6-모르폴리노-3-피리딜)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일)- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 904326-93-8	E1.3	541.5	542.7

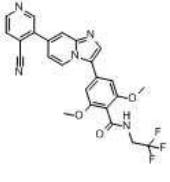
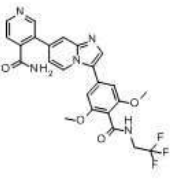
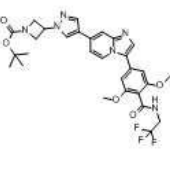
[2543]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
252		2,6-디메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 1350543-95-1	E1.3	471.4	472.6
253		4-[7-(4-이소프로필피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 913835-27-5	E1.3	499.5	500.8
254		2-[4-{3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸 카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}피라졸-1-일]프로판산	Cpd 243	P	517.5	518.3

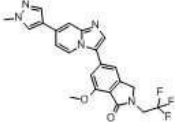
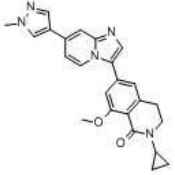
[2544]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
255		4-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클로루오에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]부탄산	Int 46 + Int 72	E1.3c	531.5	532.3
256		메틸 4-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클로루오에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]부타노에이트	Cpd 255 + MeOH	Q2i	545.5	546.3
257		에틸 4-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클로루오에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]부타노에이트	Cpd 255 + EtOH	Q2i	559.5	560.3

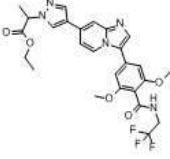
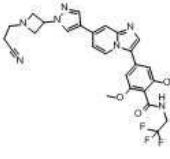
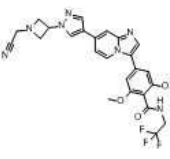
[2545]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
258		4-[7-(4-시아노-3-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 878194-91-3	E1.3b	481.4	482.0
259		3-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸 카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피리딘-4-카복사미드	Int 46 + CAS# 878194-91-3	E1.3b	499.4	500.2
260		3-부틸 3-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸 카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아제티딘-1-카복실레이트	Int 46 + CAS# 877399-35-4	E1.3	600.6	601.4

[2546]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
261		7-메톡시-5-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-2- (2,2- 트리플루오로에틸) 이소인돌린-1-온	CAS# 1246184-55- 3 + Int 25 + CAS# 761446-44-0 + CAS# 6226-25-1	E1.3 + E1.3 + O	441.4	442.3
262		2-사이클로프로필- 8-메톡시-6-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-3,4- 다하이드로이소퀴 놀린-1-온	CAS# 1246184-55- 3 + Int 24 + CAS# 761446-44-0	E1.3 + E1.3 + O	413.5	414.3

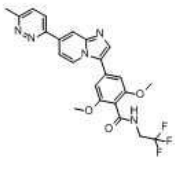
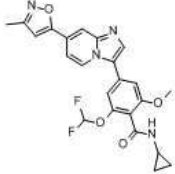
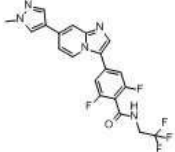
[2547]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
263		에틸 2-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리플루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2-a]피리딘- 7-일]피라졸-1- 일]프로파노에이트	Cpd 243 + EtOH	R	545.5	546.3
264		4-[7-[1-[1-(2- 시아노에틸)아제티 딘-3-일]피라졸-4- 일]이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-2,6- 디메톡시-N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Cpd 260	K + L2ii	553.5	554.3
265		4-[7-[1-[1- (시아노에틸)아제티 딘-3-일]피라졸-4- 일]이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-2,6- 디메톡시-N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Cpd 260	K + L2i	539.5	540.3

[2548]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
266		4-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-2,6- 비스(트리플루오로 메톡시)-N-(2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 1 + Int 8	H	465.5	466.1
267		N-사이클로프로필- 2- (디플루오로메톡시)- 6-메톡시-4-[7-(6- 메톡시-3- 피리딜)이미다조[1, 2-a]피리딘-3- 일]벤즈아미드	Int 37 + CAS# 163105-89-3	E1.3	480.5	481.3
268		4-[7-(2-시아노-3- 피리딜)이미다조[1, 2-a]피리딘-3-일]- 2,6-디메톡시-N- (2,2,2- 트리플루오로에틸) 벤즈아미드	Int 46 + CAS# 55758-02-6	E4.3ii	481.4	482.2

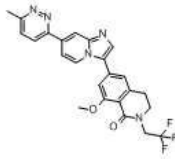
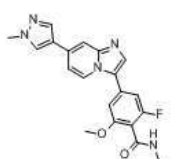
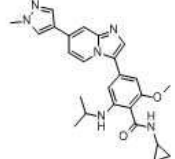
[2549]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
269		2,6-디메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-3-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 46 + CAS# 1121-79-5	E4.3ii	471.4	472.2
270		<i>N</i> -사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이소자졸-5-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 37 + CAS# 1346808-44-3	E1.3	454.4	455.2
271		2,6-디클로로-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-3-일]- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	Int 1 + Int 4	H	435.4	436.1

[2550]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
272		N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 37 + CAS# 1346808-44-3	E1.3	465.5	466.2
273		N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-메틸피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 37 + CAS# 1121-79-5	E4.3i	465.5	466.3
274		N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(3-메틸이미다졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 37 + CAS# 1003-21-0	E4.3i	453.4	454.3

[2551]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
275		8-메톡시-6-[7-(6- 메틸피리다진-3- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3-일]-2- (2,2,2- 트리플루오로에틸)- 3,4- 다하이드로이소퀴 놀린-1-온	Int 2 + Int 7	H	467.4	468.3
276		N-사이클로프로필- 2-클루오로-6- 메톡시-4-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3- 일]벤즈아미드	Int 1 + Int 6	H	405.4	406.2
277		N-사이클로프로필- 2- (이소프로필아미노) -6-메톡시-4-[7-(1- 메틸피라졸-4- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-3- 일]벤즈아미드	Cpd 276 + CAS# 75-31-0	M1	444.5	445.4

[2552]

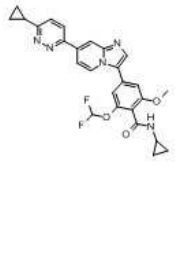
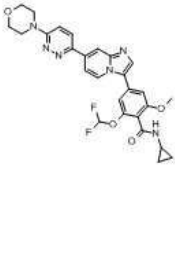


Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
281		N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 37 + CAS# 174607-37-5	E4.3i	519.4	520.4
282		4-[7-[6-시아노피리다진-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드	Int 37 + CAS# 1027513-40-1	E4.3i	476.4	477.4

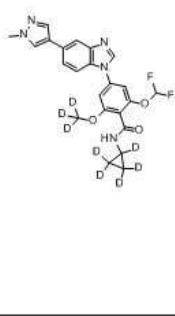
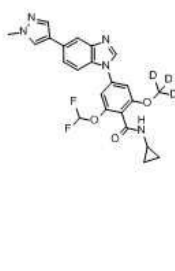
[2554]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
283		N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[7-[6-(디메틸아미노)피리다진-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-메톡시-벤즈아미드	Int 37 + CAS# 14959-33-2	E4.3i	494.5	495.4
284		에틸 2-[4-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]아세테이트	Int 37 + CAS# 864754-16-5	E1.3a	525.5	526.4

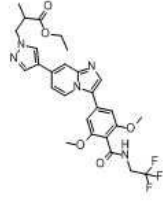
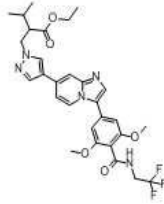
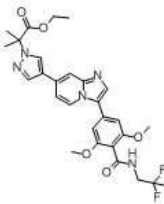
[2555]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
285		N-사이클로프로필-4-[7-(6-사이클로프로필피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드	Int 37 + CAS# 1046816-38-9	E4.3i	491.5	492.4
286		N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(6-모르폴리노피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 37 + CAS# 927673-86-7	E4.3i	536.5	537.4

[2556]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
291		2-(디플루오로메톡시)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-N-(1,2,2,3,3-펜타듀테리오사이클로프로필)-6-(트리듀테리오메톡시)벤즈아미드	Int 69	C3 (cf. Ex.2.49)	461.5	462.1
292		N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-4-[5-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]-6-(트리듀테리오메톡시)벤즈아미드	Int 70 + Int 56	E2.3 + C3 (cf. Ex. 2.50)	456.4	457.2

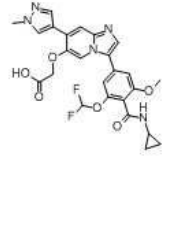
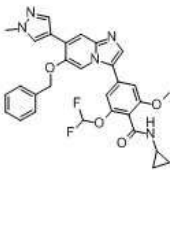
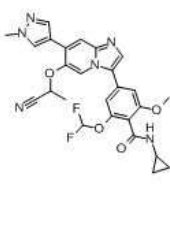
[2557]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
293		에틸 3-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클로루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘- 7-일]피라졸-1-일]- 2-메틸-프로파노에 이트	Int 76	Ex. 2.51	559.5	560.7
294		에틸 2-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클로루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘- 7-일]피라졸-1-일] 메틸]-3-메틸-부타 노에이트	Int 76	Ex. 2.52	587.6	588.3
295		에틸 2-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리클로루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘- 7-일]피라졸-1-일]- 2-메틸-프로파노에 이트	Int 76	Ex. 2.53	559.5	560.2

[2558]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
296		에틸 2-[4-[3-[3,5- 디메톡시-4-(2,2,2- 트리플루오로에틸 카바모일)페닐]이미 다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘- 7-일]피라졸-1-일]- 3-메틸-부타노에이 트	Int 76	Ex. 2.54	573.6	574.2
297		테트라하이드로퓨 란-2-일메틸 2-[4- [3-[3,5-디메톡시-4- (2,2,2-트리플루오로 에틸카바모일)페닐] 이미다조[1,2- <i>a</i> ]피 리딘-7-일]피라졸- 1-일]아세트에이트	Cpd 228	Ex. 2.55	587.5	588.3
298		에틸 2-[3-[4-(사이 클로프로필카바모 일)-3-(디플루오로 메톡시)-5-메톡시- 페닐]-7-(1-메틸피 라졸-4-일)이미다조 [1,2- <i>a</i> ]피리딘-6-일] 옥시아세트에이트	Int 77	Ex. 2.56	555.5	556.3

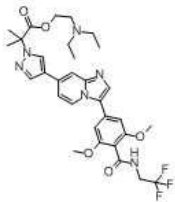
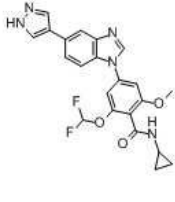
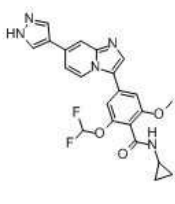
[2559]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
299		2-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디플루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시아세트산	Cpd 298	Ex. 2.57	527.5	528.2
300		4-[6-벤질옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드	Int 77	Ex. 2.58	559.6	560.3
301		4-[6-(1-시아노에톡시)-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-벤즈아미드	CAS# 942947-94-6	Ex. 2.59	522.5	523.2

[2560]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
302		에틸 2-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디클루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시프로파노에이트	Cpd 301	Ex. 2.60	569.6	570.4
303		2-[3-[4-(사이클로프로필카바모일)-3-(디클루오로메톡시)-5-메톡시-페닐]-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시프로판산	Cpd 302	Ex. 2.61	541.5	542.3
304		2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리클로로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-2-메틸-프로판산	Cpd 295	Ex. 2.62	531.5	532.3

[2561]

Cpd #	구조	명칭	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
305		2-(디에틸아미노)에틸 2-[4-[3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피라졸-1-일]-2-메틸-프로파노에이트	Cpd 304	Ex. 2.63	630.7	631.7
306		N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[5-(1H-피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤즈아미드	Int 42 + CAS# 269410-08-4	E1.3	439.4	440.3
307		N-사이클로프로필-2-(디플루오로메톡시)-6-메톡시-4-[7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤즈아미드	Int 37 + CAS# 269410-08-4	E1.3	439.4	440.8

[2562]

[2563]

[표 IV]

[2564]

본 발명의 예시적인 화합물의 NMR 데이터

표 4

[2565]

Cpd#	NMR data
17	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.88-6.46 (m, 1H), 5.98 (t, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 1.57 (t, 3H), 1.29 (t, 3H)
25	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.88 (t, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 6H)
26	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.83 (s, 6H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.42 (t, 3H), 1.31-1.21 (m, 1H)
48	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.33-7.06 (m, 3H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.28-3.14 (m, 2H), 1.10 (t, 3H)
52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.77-8.74 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.16 (t, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 6H)
53	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.62 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.19 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.69-7.59 (2H, m), 7.46-7.10 (2H, m), 7.15 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.88 (3H, s), 2.81 (1H, m), 0.70 (2H, m), 0.48 (2H, m)

86	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (s, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.83-2.77 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.48-0.43 (m, 2H)
88	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.81 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.09-3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 6H)
124	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.27 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 3H), 7.11-6.99 (m, 2H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.86-6.44 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.71-0.62 (m, 2H)
173	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.30 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.31 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 6H)
174	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.69 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.78-4.67 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 1.28 (d, 3H)
203	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.33 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.04 (dd, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.61 (t, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.99 (s, 6H)
204	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.76 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 2.85 (d, 3H)
206	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.97 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)
230	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.80 (t, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.96 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 1.23 (t, 3H)
266	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.81 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)
291	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.46-7.06 (m, 3H), 3.88 (s, 3H)

[2566] 생물학적 실시예

[2567] 실시예 3. 시험관내 분석

[2568] 3.1. 생화학적 분석

[2569] 3.1.1. <sup>33</sup>P 방사성 키나제 분석

[2570] 3.1.1.1. 개요

[2571] <sup>33</sup>P 방사성 키나제 분석의 원리는 키나제 활성화와 상관있는 [<sup>33</sup>P]-g-ATP를 사용하여 SIK1, SIK2 또는 SIK3에 의해 인산화될 때 기질 AMARA 펩티드내에 통합된 <sup>33</sup>P를 측정하는 것이다.

[2572] 3.1.1.2. 프로토콜

[2573] 시험 화합물을 2 mM의 최고 농도로부터 출발하여 100% DMSO 중에서 1/5 희석 단계로 10 포인트 용량 반응의 일련의 희석(수 중 1/20으로 희석됨)으로서 제조하고 5 μl를 분석 플레이트(그레이너(Greiner), Cat# 651201)로 옮긴다.

[2574] 1% DMSO 및 10 μM 스타우로스포린 최종 농도를 음성 및 양성 대조용으로서 사용한다.

[2575] 11 μl의 효소-기질 혼합물을 분석 플레이트에 가한다. 표지되지 않은 및 <sup>33</sup>P-표지된 ATP로 이루어지는 9 μl의 ATP 혼합물을 분석 플레이트에 가하여 반응을 시작한다. 플레이트를 표 V에 표시된 시간 간격 동안 30°C에서 배양한다.

[2576] [표 V]

표 5

[2577]

인간 SIK 키나제 <sup>33</sup> P 방사성 분석에 대한 조건				
키나제, [키나제]	기질, [기질]	ATP	분석 완충제	배양 시간
SIK1 (Carna Biosciences, Cat# 02-131), 0.4 ng/ml	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 7 μM	10 μM ATP + 0.25 μCi/25 μl [γ- <sup>33</sup> P]ATP	25 mM 트리스 pH 7.5 0.01% 트리톤 X-100 0.5 mM EGTA 2.5 mM DTT 10 mM MgCl <sub>2</sub>	120 min
SIK2 (ThermoFisher Scientific, Cat# PV4792), 0.0532 ng/ml	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 5 μM	10 μM ATP + 0.25 μCi/25 μl [γ- <sup>33</sup> P]ATP	25 mM 트리스 pH 7.5 0.01% 트리톤 X-100 0.5 mM EGTA 5 mM MgCl <sub>2</sub> 2.5 mM DTT	120 min
SIK3 (SignalChem, Cat# S12-11G-100), 0.4 ng/ml	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 7 μM	15 μM ATP + 0.50 μCi/25 μl [γ- <sup>33</sup> P]ATP	25 mM MOPS pH 7.5 0.01% 트리톤 X-100 0.5 mM EGTA 5 mM MgCl <sub>2</sub>	80 min

[2578] 25 μl의 인산(150 mM)을 반응에 가하여 반응을 중지시킨다.

[2579] 완전히 종결된 키나제 반응물을 예비-습윤된 유니필터(UniFilter)-96 플레이트(UniFilter-96 GF/B, PerkinElmer Inc., Cat#6005177) 상에 수확기를 사용하여 옮긴다.

[2580] 키나제 반응물 수확후에, 필터 플레이트를 인산(75 mM)으로 6회 세척한다. 유니필터-96 플레이트의 배면을 밀봉하고 40 μl의 마이크로센트(MicroScint)-20(PerkinElmer Inc., Cat#6013621)을 각 웰에 가한다. 플레이트의 상면을 탑셀(TopSeal)-A로 밀봉한다. 탐카운트(TopCount) 장비(PerkinElmer Inc.)로 관독을 수행한다.

[2581] 3.1.1.3. 데이터 분석 및 결과

[2582] 원 데이터를 탐카운트상에서 수행된 관독에 따라 생성시키고, 플롯팅하여 용량 반응 곡선을 생성시켜 각각의 SIK 동족체에 대한 억제 백분율(PIN) 평균 IC<sub>50</sub>을 계산하고 이를 하기 표에 보고한다.

[2583] [표 VI]

[2584] 본 발명의 예시적인 화합물의 <sup>33</sup>P 방사성 SIK 키나제 분석 IC<sub>50</sub>

[2585] \* > 500 nM

[2586] \*\* > 100 - 500 nM

[2587] \*\*\* > 10 - 100 nM

[2588] \*\*\*\* 0.01 - 10 nM

[2589] NA 측정안됨(not measured)

Cpd#	SIK1 IC <sub>20</sub>	SIK2 IC <sub>20</sub>	SIK3 IC <sub>20</sub>
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	***	***	***
34	***	***	***

[2590]

Cpd#	SIK1 IC <sub>50</sub>	SIK2 IC <sub>50</sub>	SIK3 IC <sub>50</sub>
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	***	***	**
61	*	**	*
62	**	**	**
63	**	***	***
64	**	***	***
65	**	***	***
66	**	**	**
67	**	**	**
68	*	*	**
69	**	**	**

[2591]

Cpd#	SIK1 IC <sub>50</sub>	SIK2 IC <sub>50</sub>	SIK3 IC <sub>50</sub>
70	**	***	**
71	**	***	**
72	***	***	***
73	*	**	**
74	**	**	***
75	***	****	****
76	*	*	*
77	***	***	***
78	***	****	****
79	***	****	****
80	***	****	***
81	**	**	**
82	**	**	**
83	**	**	**
84	***	****	****
85	***	****	****
86	***	****	****
87	***	***	***
88	****	****	****
89	***	***	***
90	***	***	***
91	***	***	***
92	***	***	***
93	**	***	***
94	****	****	****
95	***	****	****
96	***	****	****
97	***	****	****
98	***	****	****
99	****	****	****
100	***	****	****
101	***	****	****
102	****	****	****
103	****	****	****
104	*	**	**

[2592]

Cpd#	SIK1 IC <sub>50</sub>	SIK2 IC <sub>50</sub>	SIK3 IC <sub>50</sub>
105	*	*	**
106	**	***	***
107	***	****	****
108	**	**	**
109	***	***	***
110	***	****	****
111	****	****	****
112	****	****	****
113	***	***	***
114	**	**	**
115	***	***	***
116	****	****	****
117	****	****	****
119	**	**	**
120	***	***	***
121	*	**	***
122	****	****	****
123	***	****	****
124	****	****	****
125	***	***	***
126	*	*	*
127	*	**	**
128	*	*	**
129	***	****	****
130	***	****	***
131	*	**	**
132	***	***	***
133	****	****	****
134	*	***	**
135	*	**	**
136	*	*	*
137	***	****	***
138	*	**	**
139	****	****	****
140	***	***	***

[2593]

Cpd#	SIK1 IC <sub>50</sub>	SIK2 IC <sub>50</sub>	SIK3 IC <sub>50</sub>
141	***	***	***
142	***	***	***
143	**	***	***
144	****	****	****
145	***	***	***
146	**	***	***
147	****	****	****
148	****	****	****
149	****	****	****
150	*	*	*
151	****	****	****
152	***	***	***
153	***	***	***
154	**	**	**
155	**	***	***
156	***	***	***
157	***	***	***
158	***	****	****
159	***	***	***
160	***	***	***
161	*	*	*
162	**	**	***
163	***	***	***
164	**	**	*
165	*	*	*
166	*	*	**
167	*	*	**
168	*	*	*
169	*	*	*
170	***	****	****
171	***	***	***
172	***	****	****
173	***	****	****
174	****	****	****
175	*	**	**

[2594]

Cpd#	SIK1 IC <sub>50</sub>	SIK2 IC <sub>50</sub>	SIK3 IC <sub>50</sub>
176	***	***	***
177	***	***	***
178	***	****	****
179	***	***	***
180	***	**	**
181	*	*	*
182	*	*	*
183	**	**	**
184	**	**	**
185	**	**	*
186	***	**	**
187	*	*	*
188	*	*	*
189	*	*	*
190	***	***	**
191	**	**	**
192	***	***	***
193	*	*	*
194	**	***	**
195	**	**	**
196	*	*	*
197	*	*	*
198	**	*	**
199	*	*	*
200	***	***	***
201	*	***	**
202	**	**	*
203	***	****	****
204	****	****	****
205	***	****	****
206	***	***	***
207	***	****	****
208	****	****	****
209	****	****	****
210	***	***	****

[2595]

Cpd#	SIK1 IC <sub>50</sub>	SIK2 IC <sub>50</sub>	SIK3 IC <sub>50</sub>
211	***	***	***
212	**	***	**
213	****	****	****
215	***	****	****
216	**	***	**
217	***	***	***
218	***	***	**
219	****	****	****
220	***	***	***
221	***	***	***
222	****	****	****
223	***	***	***
224	**	**	**
225	***	****	****
226	***	***	***
227	****	****	****
228	****	****	****
229	****	****	****
230	****	****	****
231	****	****	****
232	***	****	****
233	***	****	****
234	****	****	****
235	****	****	****
236	****	****	****
237	****	****	****
238	****	****	****
239	***	****	****
240	**	***	****
241	**	**	***
242	**	**	***
243	****	****	****
244	****	****	****
245	***	***	****
246	***	***	****

[2596]

Cpd#	SIK1 IC <sub>50</sub>	SIK2 IC <sub>50</sub>	SIK3 IC <sub>50</sub>
247	***	***	****
248	***	****	****
249	**	***	***
250	**	***	***
251	****	****	****
252	**	***	****
253	*	*	**
254	****	****	****
255	****	****	****
256	****	****	****
257	****	****	****
258	*	*	**
259	*	*	**
260	****	****	****
261	***	****	****
262	***	****	****
263	****	****	****

[2597]

[2598]

3.1.1.2. ADP-Glo™ 키나제 분석

[2599] 3.1.2.1. 개요

[2600] ADP-Glo™ 키나제 분석은 키나제 반응으로부터 형성된 ADP를 측정하는 발광 기술 분석이다. 이러한 특별한 연구에서, 키나제 반응은 SIK1(Carna Biosciences, Cat# 02-131), SIK2(ThermoFisher Scientific, Cat# PV4792) 또는 SIK3(SignalChem, Cat#S12-11G-100)에 의한 AMARA 퀵티드 기질(SignalChem, Cat#A11-58)의 인산화로 이루어졌다. 두 번째 단계에서 키나제 반응을 종료시키고 남은 APT를 모두 고갈시킨다. 최종 단계에서 ADP는 ATP로 전환되며 이러한 새로 합성된 ATP를 루시페라제/루시페린 반응을 사용하여 측정한다. 생성된 빛을 엔비전(Envision) 플레이트 판독기를 사용하여 측정하고, 여기에서 획득된 발광 신호는 키나제 활성과 양으로 상관된다.

[2601] 3.1.2.2. 프로토콜

[2602] 시험 화합물을 2 mM의 최고 농도로부터 출발하여 100% DMSO 중에서 1/5 희석 단계로 10 포인트 용량 반응의 일련의 희석(수 중 1/20으로 희석됨)으로서 제조하고 1 μl를 분석 플레이트(PerkinElmer Inc., Cat# 6007290)로 옮긴다.

[2603] 1% DMSO 및 10 μM 스타우로스포린 최종 농도를 음성 및 양성 대조용으로서 사용한다.

[2604] 2 μl의 효소-기질 혼합물을 분석 플레이트에 가한다.

[2605] 분석 플레이트에 2 μl의 희석된 ATP를 가하여 반응을 개시시킨다. 플레이트를 수초간 1000 rpm에서 원심분리시키고 2분간 서서히 진탕시킨 다음 RT에서 120분간 배양한다.

[2606] 반응을 정지시키고 소비되지 않은 ATP를, 5 μl ADP-Glo 시약(Promega, Cat# V912B)을 반응에 가하여 고갈시킨다. 플레이트를 수초간 1000 rpm에서 원심분리시키고 RT에서 40분간 배양한다(ATP 고갈).

[2607] ADP가 ATP로 전환되며 루시페라제 및 루시페린을 도입시켜, 10 μl의 키나제 검출 시약(Promega, Cat# V913B + V914B)을 반응에 가함으로써 ATP를 검출한다. 플레이트를 수초간 1000 rpm에서 원심분리시키고 RT에서 30분간 배양한다(ADP 고갈).

[2608] 엔비전 플레이트 판독기(PerkinElmer Inc.)상에서 발광을 측정한다.

[2609] [표 VII]

표 7

[2610]

인간 SIK 키나제 ADP-Glo™ 분석에 대한 조건				
키나제, [키나제]	기질, [기질]	ATP	분석 완충제	배양 시간
SIK1 (Carna Biosciences, Cat# 02-131), 0.25 ng/μl	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 45 μM	5 μM ATP (Promega, Cat# V915B)	25 mM 트리스 pH 7.5 0.01% 트리톤 X-100 0.5 mM EGTA 2.5 mM DTT 5 mM MgCl <sub>2</sub>	120 min
SIK2 (ThermoFisher Scientific, Cat# PV4792), 0.0625 ng/μl	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 45 μM	5 μM ATP (Promega, Cat# V915B)	25 mM 트리스 pH 7.5 0.01% 트리톤 X-100 0.5 mM EGTA 5 mM MgCl <sub>2</sub> 2.5 mM DTT	120 min
SIK3 (SignalChem, Cat# S12-11G-100), 0.5 ng/μl	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 45 μM	5 μM ATP (Promega, Cat# V915B)	25 mM 트리스 pH 7.5 0.01% 트리톤 X-100 0.5 mM EGTA 5 mM MgCl <sub>2</sub> 2.5 mM DTT	120 min

[2611] 3.1.2.3. 데이터 분석 및 결과

[2612] 원 데이터를 탐카운트상에서 수행된 관독에 따라 생성시키고, 플롯팅하여 용량 반응 곡선을 생성시켜 각각의 SIK 동족체에 대한 억제 백분율(PIN) 평균 IC<sub>50</sub>을 계산하고 이를 하기 표에 보고한다.

[2613] [표 VIII]

[2614] 본 발명의 예시적인 화합물의 ADP-Glo<sup>TM</sup> SIK 키나제 분석 IC<sub>50</sub>

[2615] \* > 500 nM

[2616] \*\* > 100 - 500 nM

[2617] \*\*\* > 10 - 100 nM

[2618] \*\*\*\* 0.01 - 10 nM

[2619] NA 측정안됨(not measured)

Cpd#	SIK1 IC <sub>50</sub>	SIK2 IC <sub>50</sub>	SIK3 IC <sub>50</sub>
53	****	****	****
76	*	*	*
88	****	****	****
98	****	****	****
120	***	****	****
133	****	****	****
142	***	***	***
172	****	****	****
173	****	****	****
174	****	****	****
175	*	**	**
176	***	****	****
177	***	****	****
192	***	****	****
201	**	***	***
202	**	**	**
204	****	****	****
213	****	****	****
215	***	****	****
216	**	***	***
225	****	****	****
227	****	****	****
230	****	****	****
252	**	***	****
258	*	*	***
259	*	*	***
260	****	****	****
261	****	****	****
262	****	****	****

[2620]

Cpd#	SIK1 IC <sub>50</sub>	SIK2 IC <sub>50</sub>	SIK3 IC <sub>50</sub>
263	****	****	****
264	****	****	****
265	****	****	****
266	****	****	****
267	****	****	****
268	*	**	***
269	***	****	****
270	****	****	****
271	**	****	***
272	***	****	****
273	***	****	****
274	***	****	****
275	***	****	****
276	***	****	****
277	****	****	****
278	***	****	****
279	****	****	****
280	****	****	****
281	***	****	****
282	****	****	****
283	****	****	****
284	****	****	****
285	****	****	****
286	****	****	****
291	****	****	****
293	****	****	****
294	****	****	****
295	****	****	****
296	****	****	****
297	****	****	****
298	****	****	****
299	***	****	**
300	***	****	**
301	****	****	****
302	***	***	**

[2621]

Cpd#	SIK1 IC <sub>50</sub>	SIK2 IC <sub>50</sub>	SIK3 IC <sub>50</sub>
303	***	***	***
304	****	***	****
305	****	****	****
306	****	****	****
307	****	****	****

[2622]

[2623]

3.2. 세포 분석

[2624]

3.2.1. PBMC 분석: LPS-촉발된 TNF α (ELISA)

[2625]

3.2.1.1. 개요

[2626]

SIK 억제제는 LPS 촉발된 단핵세포 유래된 대식세포(MdM) 및 수지상 세포(MdDC)에서 TNF α 를 억제하고 IL-10 방출을 증가시킨다(Clark et al. 2012; Sundberg et al. 2014; Ozanne et al. 2015).

[2627]

본 분석은 말초 혈액 단핵세포(PBMC)에서 시험 화합물에 의한 LPS 구동된 TNF α 분비의 억제를 측정하며, 차례로 이는 SIK 억제와 상관된다.

[2628]

3.2.1.2. 프로토콜

[2629]

PBMC를 인간 혈액 샘플(버피 코트)로부터 분리시킨다. 버피 코트를 50 ml 팔콘(Falcon)<sup>TM</sup> 튜브에 무균적으로 옮

기고, 포스페이트 완충된 염수(PBS)로 1/2 희석시킨다. 팔콘 튜브를 20 ml 림포프랩(Axis-Shield, Cat# 1001967) 및 25 ml의 버퍼 코트로 충전한다. 튜브를 25°C에서, 중단 없이, 온도 조절된 원심분리기에서 400 x g에서 35분간 원심분리시킨다. PBMC를 샘플과 림포프랩 사이의 백색 계면층으로부터 흡출한다. PBMC를 PBS 중에서 5회 세척한다. 세포를 10% FBS, 1% P/S가 보충된 RPMI 1640 완전 배지에 재현탁시키고, 세포 밀도를 혈액학적 분석기(Sysmex XS-500i)를 사용하여 측정한다. PBMC를 최종적으로 400,000 PBMC/160  $\mu$ l/96-웰로 시딩한다.

[2630] 화합물 희석 플레이트를 시험 화합물의 10 mM 모액의 3-배 희석에 의해 100% DMSO 중에서 제조한다. 중간 희석 플레이트(10x 최종 농도)를, 화합물 희석 플레이트를 RPMI 배지에서 50-배 희석시켜 제조한다.

[2631] 20  $\mu$ l의 10x 최종 농도 화합물을 세포에 가하고 촉발제 첨가전에 37°C에서 1시간 동안 배양한다. 촉발제 부재 조건/촉발제 조건을 0.2% DMSO의 균등한 최종 DMSO 농도로 가한다. 20  $\mu$ l의 10x LPS(최종 농도 1 ng/ml) 용액을, 20  $\mu$ l의 배지가 첨가된 '촉발제 부재 웰'을 제외하고 모든 웰에 가한다. ELISA를 사용하는 IL-10 및 TNF  $\alpha$  측정을 위해 18-20h 후에 상등액을 수집한다.

[2632] TNF  $\alpha$  (100  $\mu$ l; 384-웰 플레이트) 및 IL-10 ELISA (200  $\mu$ l/웰; 96-웰 플레이트) 모두에 대한 모든 세척 단계를, 멀디드롭(Multidrop)을 충전하고 흡수성 페이퍼상에서 탭핑하여 수행하며; 항체/샘플의 첨가를 멀티채널로 수행한다.

[2633] 3.2.1.2.1 TNF  $\alpha$  ELISA

[2634] 루미트랙(Lumitrac) 600 그레이너 384-웰 플레이트를 40  $\mu$ l의 포획 항체(BD Pharmingen, Cat#551220)로 코팅하여 1x PBS 중에서 1  $\mu$ g/ml의 최종 농도에 도달시키고 4°C에서 밤새 보관한다.

[2635] 이어서 플레이트를 PBST(PBS + 0.05% 트윈20)으로 1회 및 PBS로 1회 세척한 다음 100  $\mu$ l의 차단 완충제(1% 소혈청 알부민(BSA) - 5% 슈크로스)를 가하고 플레이트를 밀봉하고 RT에서 적어도 4h 동안 배양한다. 플레이트를 PBST로 1회 및 PBS로 1회 세척후에, 40  $\mu$ l의 표준 또는 샘플을 가한다(TNF  $\alpha$  표준 곡선을 16000 pg/ml로부터 출발하여 1/2 연속 희석을 사용하여 제조하며; 희석 완충제(PBS + 1% BSA)에서 희석을 수행한다). 플레이트를 PBST로 2회, 및 PBS로 1회 세척하고, 그 후에 35  $\mu$ l의 검출 항체를 가하고(희석 완충제 중에서 희석된 최종 농도 0.25  $\mu$ g/ml) 플레이트를 RT에서 적어도 2h 동안 배양한다. 플레이트를 PBST로 2회, 및 PBS로 1회 세척하고, 그 후에 35  $\mu$ l의 스트렙-HRP 접합체(희석 완충제 중에서 희석된 최종 농도 0.5  $\mu$ g/ml)를 가한다. 플레이트를 암실에서, RT에서 적어도 45분 동안, 그러나 1시간 이하로 배양한다. 플레이트를 PBST로 2회, 및 PBS로 1회 세척한다. 그 후에, 50  $\mu$ l의 루미놀 기질을 각 웰에 가하고(제조사 설명에 따라 제조됨), RT에서 5분간 배양하고 빛을 차단한다. 화학발광을 엔비전 2104상에서 측정한다.

[2636] 3.2.1.3. 데이터 분석 및 결과

[2637] 3.2.1.3.1 TNF  $\alpha$  억제 계산

[2638] LPS 유도된 TNF  $\alpha$ 의 억제를 측정하기 위해서, 억제 백분율(PIN) 값을 대조용과 비교하여, 시험된 모든 농도에 대해 계산한다. 자극되지 않은 샘플(촉발제 부재/비히클(0.2% DMSO))을 음성 대조용(100% 억제)으로서 사용한다. 양성 대조용(0% 억제)으로서, 자극된 샘플(촉발제/비히클))을 사용한다.

[2639] 
$$PIN = (RLUp - RLU_{\text{시험 화합물}}) / (RLUp - RLU_{\text{음성}}) \times 100$$

[2640] 여기에서 RLU는 상대적인 화학발광성 광 단위(배경 공제)이고 p 및 n 아래첨자는 각각 양성 및 음성 대조용의 평균을 지칭한다.

[2641] PIN 값을 농도-반응에 플롯팅하고 EC<sub>50</sub> 값을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어를 사용하여, 4-모수 비선형 회귀(시그모이드) 곡선 적합을 적용시켜 유도한다. 분명한 바닥 평탄역이 획득되지 않기 때문에, 곡선의 바닥을 0인 것으로 한다.

[2642] 3.2.1.3.2 결과 & 성과

[2643] 본 발명의 예시적인 화합물이 가해졌을 때 획득된 데이터를 하기 표에 기재한다.

[2644] [표 IX]

[2645] 본 발명의 예시적인 화합물의 PBMC TNF  $\alpha$  억제

[2646] \* > 5000 nM

- [2647] \*\* > 1000 - 5000 nM
- [2648] \*\*\* > 100 - 1000 nM
- [2649] \*\*\*\* 0.1 - 100 nM
- [2650] NA 측정안됨(not measured)

Cpd#	TNF $\alpha$ EC50 (nM)
1	***
17	****
25	****
48	****
53	****
56	****
57	****
78	****
84	****
85	****
88	****
94	****
95	****
96	****

Cpd#	TNF $\alpha$ EC50 (nM)
97	****
98	****
99	****
100	****
101	****
102	****
103	****
107	****
109	***
110	****
112	****
116	****
117	****
120	****

Cpd#	TNF $\alpha$ EC50 (nM)
122	****
123	****
124	****
132	***
173	****
174	****
176	****
177	****
178	****
179	***
192	***
203	****

[2651]

[2652] 3.2.2. M $\delta$ M 분석: LPS-촉발된 TNF  $\alpha$  /IL-10(ELISA)

[2653] 3.2.2.1. 개요

[2654] SIK 억제제는 LPS 촉발된 단핵세포 유래된 대식세포(M $\delta$ M) 및 수지상 세포(M $\delta$ DC)에서 TNF  $\alpha$  를 억제하고 IL-10 방출을 증가시킨다(Clark et al. 2012; Sundberg et al. 2014; Ozanne et al. 2015). 본 분석은 단핵세포-유래된 대식세포에서 LPS 유발된 TNF  $\alpha$  및 LPS 촉발된 IL-10 분비의 억제에 대해서 본 발명의 예시적인 화합물을 평가한다.

[2655] 3.2.2.2. 프로토콜

[2656] PBMC를 인간 혈액 샘플(버피 코트)로부터 단리시킨다. 버피 코트를 50 ml 팔콘 튜브에 무균적으로 옮기고, PBS로 1/2 희석시킨다. 팔콘 튜브를 20 ml 림포프랩™으로 충전하고, 그의 상부에 25 ml의 버피 코트를 조심스럽게 가하고, 튜브를 25°C에서, 중단 없이, 온도 조절된 원심분리기에서 400 g에서 35분간 원심분리시킨다. PBMC를 샘플과 림포프랩™ 사이의 백색 계면층으로부터 흡출한다. PBMC를 PBS 중에서 5회 세척한다. 세포를 10% FBS, 1% P/S가 보충된 RPMI 1640 완전 배지에 재현탁시키고, 세포 밀도를 혈액학적 분석기(Sysmex XS-500i)를 사용하여 측정한다.

[2657] PBMC를 10분간 300 x g에서 원심분리시키고 1.0E07 세포/80  $\mu$ l 밀테니 완충제(PBS, pH 7.4, 1% FBS, 2 mM EDTA)의 밀도로 재현탁시킨다.

[2658] 3.2.2.2.1 CD14+ 단핵세포의 양성 표지화

[2659] 프로토콜의 상기 시점으로부터 출발하여 모든 단계를 병상에서 수행한다. 20  $\mu$ l의 CD14+ 미세-비드를 1.0E07 세포당 가하고, 튜브를 혼합하고 냉장고에서 4°C에서 15분간 배양한다. 세포 현탁액 부피를 밀테니 완충제를 사용하여 100 ml의 총 부피로 조절하고, 부드럽게 혼합하고 후속적으로 300 x g에서 10분간 원심분리시킨다. 상등액을 버리고 세포 펠릿을 12 ml의 밀테니 완충제 중에 재현탁시킨다.

[2660] 3.2.2.2.2 자성(magnetic) 세포 분류

[2661] 4개의 LS 컬럼을 Miltenyi Biotec으로부터의 MACS 분리기(자석)에 넣고, 컬럼당 3 ml의 MACS 완충제로 세정하여 예비습윤시킨다. 3 ml의 세포 현탁액을 컬럼상에 가하고(최대 1\*10<sup>8</sup>의 표지된 세포/컬럼), 컬럼을 후속적으로 3 ml의 밀테니 완충제로 3회 세척한다.

- [2662] 컬럼을 자석으로부터 제거하고, 5 ml의 밀테니 완충제를 컬럼에 가하여, 플런저를 컬럼내로 밀어넣음으로써 CD14+ 분획을 플러싱한다. 플러싱된 분획을 새로운 50 ml 팔콘에 수집하고 부피를 밀테니 완충제를 사용하여 30 ml로 조절하고, 세포를 300 x g에서 10분간 원심분리시킨다. 수득된 세포 펠릿을 10 ml RPMI w/o FBS 중에 재현탁시키고, 세포 밀도를 혈액학적 분석기(Sysmex XS-500i)를 사용하여 측정한다. 10% FBS, 1% P/S 및 100 ng/ml rhM-CSF가 보충된 RPMI 1640 배지에서 Mdm으로의 분화를 위해 96 웰 플레이트의 웰당 100 000 세포를 시딩한다. 5일째에 배지를 10% FBS, 1% P/S 및 100 ng/ml rhM-CSF가 보충된 100  $\mu$ l RPMI 1640 배지로 다시 채운다.
- [2663] 10일째에, Mdm을 촉발시키고 화합물을 가한다.
- [2664] 화합물 희석 플레이트를 10 mM 모액의 3-배 희석에 의해 100% DMSO 중에서 제조한다. 중간 희석 플레이트(10x 최종 농도)를, 화합물 희석 플레이트를 RPMI 배지에서 50-배 희석시킴으로써 제조한다.
- [2665] 배지를 멀티채널 피펫을 사용하여 세포 플레이트로부터 조심스럽게 제거하고, 80  $\mu$ l의 신선한 배지로 교체한다. 10  $\mu$ l의 10x 최종 농도 화합물을 세포에 가하고 촉발제 첨가 전에 37°C에서 1시간 동안 배양한다. 촉발제 부재 조건/촉발제 조건을 0.2% DMSO의 균등한 최종 DMSO 농도로 가한다. 10  $\mu$ l의 10 x LPS(최종 농도 200 ng/ml) 용액을, 10  $\mu$ l의 배지가 첨가된 '촉발제 부재 웰'을 제외하고 모든 웰에 가한다. LPS 촉발 2h 후(IL-10 측정) 및 20h 후(TNF  $\alpha$  측정)에 수집한다.
- [2666] 3.2.2.2.3 TNF  $\alpha$  ELISA
- [2667] 루미트랙 600 그레이너 384 웰 플레이트를 40  $\mu$ l의 포획 항체(BD Pharmingen, Cat#551220)로 코팅하여 1x PBS 중에서 1  $\mu$ g/ml의 최종 농도에 도달시키고 4°C에서 밤새 보관한다.
- [2668] 이어서 플레이트를 PBST(PBS + 0.05% 트윈20)으로 1회 및 PBS로 1회 세척한 다음 100  $\mu$ l의 차단 완충제(1% 소혈청 알부민(BSA) - 5% 슈크로스)를 가하고 플레이트를 밀봉하고 RT에서 적어도 4h 동안 배양한다. 플레이트를 PBST로 1회 및 PBS로 1회 세척후에, 40  $\mu$ l의 표준 또는 샘플을 가한다(TNF  $\alpha$  표준 곡선을 16000 pg/ml로부터 출발하여 1/2 연속 희석을 사용하여 제조하며; 희석 완충제(PBS + 1% BSA)에서 희석을 수행한다). 플레이트를 PBST로 2회, 및 PBS로 1회 세척하고, 그 후에 35  $\mu$ l의 검출 항체를 가하고(희석 완충제 중에서 희석된 최종 농도 0.25  $\mu$ g/ml) 플레이트를 RT에서 적어도 2h 동안 배양한다. 플레이트를 PBST로 2회, 및 PBS로 1회 세척하고, 그 후에 35  $\mu$ l의 스트렙-HRP 접합체(희석 완충제 중에서 희석된 최종 농도 0.5  $\mu$ g/ml)를 가한다. 플레이트를 암실에서, RT에서 적어도 45분 동안, 그러나 1시간 이하로 배양한다. 플레이트를 PBST로 2회, 및 PBS로 1회 세척한다. 그 후에, 50  $\mu$ l의 루미놀 기질을 각 웰에 가하고(제조사에 따라 제조됨), RT에서 5분간 배양하고 빛을 차단한다. 화학발광을 엔비전 2104상에서 측정한다.
- [2669] 3.2.2.2.1 IL-10 ELISA
- [2670] 임물론(Immulon) 2HB 96 웰 플레이트(Thermo Electron Co., Cat#3455)를 40  $\mu$ l의 포획 항체(트리스 완충제(50 mM 트리스; 150 mM NaCl; pH 9(HCl로 조절됨)) 중에서 희석된 2  $\mu$ g/ml의 최종 농도)로 코팅하고 4°C에서 밤새 보관한다. 다음날 플레이트를 PBST로 3회 세척하고, 후속적으로 200  $\mu$ l의 차단 완충제(PBS-T 중의 1% BSA + 5% 슈크로스)를 가한다. 37°C에서 30분 배양후에, 플레이트를 PBST로 3회 세척하고, 100  $\mu$ l의 표준 또는 샘플을 가한다(IL-10 표준 곡선을 1000 pg/ml로부터 출발하여 1/2 연속 희석을 사용하여 제조하며; 희석 완충제: PBS + 1% BSA에서 희석을 수행한다). 37°C에서 1시간 후에, 플레이트를 PBST로 3회 세척하고, 그 후에 100  $\mu$ l의 검출 항체(BD Pharmingen, Cat#554499)를 가하고(트리스 완충제 중에서 희석된 최종 농도 0.25  $\mu$ g/ml) 플레이트를 RT에서 적어도 2h 동안 배양한다. 플레이트를 PBST로 3회 세척하고, 그 후에 100  $\mu$ l의 스트렙-HRP 접합체(희석 완충제 중에서 희석된 최종 농도 0.5  $\mu$ g/ml)를 가한다. 플레이트를 암실에서, 37°C에서 30분 동안 배양한다. 플레이트를 PBST로 3회 세척한다. 기질 용액을 총 20 ml의 부피로 제조하고, 18 ml H<sub>2</sub>O; 2 ml 시트레이트 아세트이트 완충제; 200  $\mu$ l TMB 믹스(4°C에서 보관된 테트라메틸 벤지딘(TMB) 101 mg, DMSO 10 ml); 2.5  $\mu$ l 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 혼합한다. 100  $\mu$ l의 기질 용액을 각 웰에 가하고 밝은 청색이 나타날 때까지 배양한다. 반응을 50  $\mu$ l의 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 가하여 중지시키고, 그 후에 스펙트라맥스(SpectraMax) i3, Molecular Devices상에서 450 nm에서 측정한다.
- [2671] 3.2.2.3. 데이터 분석 및 결과
- [2672] 3.2.2.3.1 TNF  $\alpha$  억제 계산
- [2673] LPS 유도된 TNF  $\alpha$ 의 억제를 측정하기 위해서, 억제 백분율(PIN) 값을 대조용과 비교하여, 시험된 모든 농도에

대해 계산한다. 자극되지 않은 샘플(촉발제 부재/비히클(0.2% DMSO))을 음성 대조용(100% 억제)으로서 사용한다. 양성 대조용(0% 억제)으로서, 자극된 샘플(촉발제/비히클))을 사용한다.

[2674] 
$$PIN = (RLUp - RLU_{\text{시험 화합물}}) / (RLUp - RLU_n) \times 100$$

[2675] 여기에서 RLU는 상대적인 화학발광성 광 단위(배경 공제)이고 p 및 n 아래첨자는 각각 양성 및 음성 대조용의 평균을 지칭한다.

[2676] PIN 값을 농도-반응에 플롯팅하고 EC<sub>50</sub> 값을 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여, 4-모수 비선형 회귀(시그모이드) 곡선 적합을 적용시켜 유도한다. 분명한 바닥 평탄역이 획득되지 않기 때문에, 곡선의 바닥을 0인 것으로 한다.

[2677] 3.2.2.3.2 IL-10 유도 계산

[2678] IL-10은 SIK 억제시 유도된다. 상기 유도를 정량분석하기 위해서 'LPS 만'과 비교된 변화 배수(FC)를 시험된 각 농도에 대해 계산하고 최대 FC를 계산한다(IL-10 FC<sub>max</sub>):

[2679] 
$$IL-10 \text{ FC}_{\text{max}} = \max \text{ ABS}_{\text{시험 화합물}} / \text{ABS}_{\text{촉발제}}$$

[2680] 여기에서 ABS = 450 nm에서 측정된 흡광도.

[2681] 2개 이상의 분석에 걸쳐 시험 화합물에 대한 중간 최대 FC를 보고한다(IL-10FC<sub>max</sub> 중간값).

[2682] 3.2.2.3.3 결과 & 성과

[2683] 본 발명의 예시적인 화합물이 가해졌을 때 획득된 데이터를 하기 표에 기재한다.

[2684] [표 X]

[2685] 본 발명의 예시적인 화합물의 M $\mu$ M TNF  $\alpha$  억제 및 IL-10 유도

*	> 5000 nM	+	≤ 1.5
**	> 1000 - 5000 nM	++	> 1.5 - 4.5
***	> 100 - 1000 nM	+++	> 4.5
****	0.1 - 100 nM	NA	not measured

[2686]

Cpd#	TNF $\alpha$ EC <sub>50</sub> (nM)	IL-10 FC <sub>max</sub> median
1	***	++
2	**	NA
3	***	++
4	**	++
6	***	++
7	***	++
9	***	++
10	***	++

Cpd#	TNF $\alpha$ EC <sub>50</sub> (nM)	IL-10 FC <sub>max</sub> median
11	***	++
12	****	++
13	***	++
14	**	NA
15	*	++
16	**	++
17	***	++
18	*	NA

[2687]

Cpd#	TNF $\alpha$ EC <sub>50</sub> (nM)	IL-10 FCmax median
19	***	++
20	***	++
21	***	NA
22	***	++
24	***	++
25	****	++
26	***	NA
29	***	++
32	***	NA
33	*	++
34	***	NA
40	****	++
41	***	++
42	***	NA
44	***	NA
46	****	++
48	***	++
49	*	++
50	***	++
51	***	++
52	***	NA
53	****	++
54	****	++
55	****	NA
56	****	++
57	***	++
58	***	NA
76	*	NA
78	***	++
80	****	++
84	****	++
85	****	++
86	****	++
88	****	++

Cpd#	TNF $\alpha$ EC <sub>50</sub> (nM)	IL-10 FCmax median
94	***	NA
95	****	NA
96	****	++
97	****	NA
98	****	++
99	****	NA
100	***	NA
101	****	NA
102	****	++
103	****	NA
107	***	NA
109	***	NA
110	***	NA
112	****	+
116	****	++
117	****	NA
120	***	++
122	****	++
123	****	++
124	****	++
125	***	NA
126	**	NA
127	*	NA
129	***	NA
132	***	+
133	****	++
137	***	NA
139	**	NA
142	***	++
144	****	++
145	**	NA
146	***	NA
147	****	NA
148	****	++

[2688]

Cpd#	TNF $\alpha$ EC <sub>50</sub> (nM)	IL-10 FCmax median
149	***	NA
151	****	NA
152	**	NA
155	**	NA
156	**	NA
157	***	NA
158	***	++
159	***	NA
160	***	NA
163	*	NA
171	****	NA
173	****	++
174	****	++
176	***	NA
177	***	NA
178	****	++
179	***	NA
192	***	NA
203	****	+++
204	****	++
205	****	NA
206	***	+++
207	***	++
208	***	NA
209	***	++
210	***	NA
213	****	NA
215	***	++
216	**	NA
219	***	++
221	***	NA
222	****	+++
223	***	+++
225	****	++

Cpd#	TNF $\alpha$ EC <sub>50</sub> (nM)	IL-10 FCmax median
227	****	+++
228	*	++
229	***	NA
230	****	+++
231	****	NA
232	****	NA
233	****	NA
234	****	NA
235	****	NA
236	****	NA
237	***	NA
238	****	NA
239	***	++
240	***	+
241	***	NA
242	**	NA
243	****	NA
244	****	NA
248	****	NA
251	****	NA
252	***	NA
254	*	NA
255	**	NA
256	****	++
257	****	+
261	****	NA
262	****	NA
263	****	++
264	****	++
265	****	++
267	****	NA
270	****	NA
272	***	++
273	****	NA

[2689]

Cpd#	TNF $\alpha$ EC <sub>50</sub> (nM)	IL-10 FCmax median
274	***	NA
275	****	++
276	****	NA
278	***	NA
279	***	++
280	****	++
285	****	NA
293	****	++
294	****	NA

Cpd#	TNF $\alpha$ EC <sub>50</sub> (nM)	IL-10 FCmax median
295	****	NA
296	****	NA
297	***	NA
298	**	NA
299	*	NA
305	***	NA
306	****	NA
307	****	NA

[2690]

[2691]

실시예 4. 생체내 분석

[2692]

4.1. 염증성 장 질병

[2693]

4.1.1. DSS 모델(마우스)

[2694]

마우스 만성 DSS-유발된 염증성 장 질병 모델(IBD)은 염증성 장 질병에 대해 잘 입증된 질병 모델이다(Wirtz et al. 2007; Sina et al. 2009).

- [2695] 만성 대장염을 유발시키기 위해서, 암컷 BALB/c 마우스에게 4일간 음료수 중에 용해된 4% 텍스트란 나트륨 셀페이트(DSS)를 공급한 다음 3일간 규칙적으로 음료수를 공급한다. 이러한 주기를 3회 반복한다. 상기 프로토콜은 높은 사망률을 피하면서 강한 대장염의 유발을 허용한다. 동물을 여러 그룹으로 분류한다:
- [2696] a. 온전한 수; 비히클 단독, n=10),
- [2697] b. 병든(DSS; 비히클 단독, n=10),
- [2698] c. 참조로서 사용된 설파잘라진(DSS; 20 mg/kg/일, p.o., n=10) 및
- [2699] d. 시험된 화합물(DSS; 1, 3, 10, 30 mg/kg/일, p.o., n=10).
- [2700] 임상적 매개변수를 이틀마다 측정한다. 질병 활동성 지수(DAI)는 체중 감소, 변 균기 및 직장 출혈에 대한 개별적인 점수를 합한 복합 척도이다. 마우스를 Sina et al.(Sina et al. 2009)에 의해 도입된 프로토콜에 따라 실험 20일째에 희생시킨다. 희생시, 전체 결장을 제거하고 멸균 PBS로 세정한다. 원위 결장의 분절을 조직학적 분석, 유전자 발현 및 단백질 수준 측정을 위해 절제한다.
- [2701] 4.2. CIA 모델
- [2702] 4.2.1. 물질
- [2703] 완전 프로인트 항원보강제(CFA) 및 불완전 프로인트 항원보강제(IFA)를 Difco로부터 구입하였다. II형 소 콜라겐(CII), 리포폴리사카라이드(LPS), 및 엔브렐(Enbrel)을 각각 Chondrex(프랑스 일 다보 소재); Sigma(P4252, 프랑스 일 다보 소재), Whyett(25 mg 주사기, 프랑스 소재)로부터 취득하였다. 사용된 다른 모든 시약은 시약 등급의 것이었고 모든 용매는 분석 등급의 것이었다.
- [2704] 4.2.2. 동물
- [2705] DBA1/J 마우스(수컷, 7-8주 된)를 Charles River Laboratories(프랑스 소재)로부터 취득하였다. 마우스를 12시간 명/암 주기(07h00 - 19h00)로 유지시켰다. 온도를 22°C에서 유지시키고 먹이와 물을 자유롭게 제공하였다.
- [2706] 4.2.3. 콜라겐 유발된 관절염(CIA)
- [2707] 실험 하루 전날, CII 용액(2 mg/ml)을 0.05 M 아세트산으로 제조하고 4°C에서 보관하였다. 면역화 직전에, 동부피의 항원보강제(IFA) 및 CII를 빙수욕에서 예비-냉각시킨 유리병 중에서 균질화기에 의해 혼합하였다. 유화액이 형성되지 않는 경우 여분의 항원보강제 및 연장된 균질화가 필요할 수도 있다. 1일째에 0.2 ml의 유화액을 각 마우스의 꼬리 끝에 피내 주사하고, 두 번째 추가면역 피내 주사(CFA 0.1 ml 염수 중의 2 mg/ml의 CII 용액)를 22일째에 수행하였다. 상기 면역화 방법을 공개된 방법(Jou et al. 2005; Sims et al. 2004)으로부터 변형하였다.
- [2708] 4.2.4. 연구 설계
- [2709] 화합물의 치료학적 효과를 마우스 CIA 모델에서 시험하였다. 마우스를 균등한 그룹으로 무작위 분할하고 각 그룹은 10마리의 마우스를 함유하였다. 모든 마우스를 1일째에 면역시키고 22일째에 추가면역시켰다. 음성 대조군은 비히클(MC 0.5%)로 처리하고 양성 대조군은 엔브렐(10 mg/kg, 3x 주, s.c.)로 처리하였다. 관심 화합물을 전형적으로는 3개의 용량으로 경구(p.o.)로 시험하였다. 32일째에, 그룹간 무작위화를 임상 점수에 대해 수행하였으며 동물을 47일까지 그의 그룹에 따라 치료학적으로 처리하였다. 체중 및 임상 점수를 1주일에 2회 기록하였다.
- [2710] 4.2.5. 관절염의 임상 평가
- [2711] 관절염을 문헌[Khachigian 2006], [Lin et al 2007] 및 [Nishida et al. 2004]의 방법에 따라 채점한다. 4개의 각 발의 팽창을 하기와 같은 관절염 점수로 평가한다: 0 - 증상 없음; 1 - 발목이나 손목과 같은 한 가지 관절 유형의 순하지만 뚜렷한 발적 및 팽창, 또는 병든 손가락 수와 상관없이, 개별 손가락으로 한정된 분명한 발적 및 팽창; 2 - 2가지 이상의 관절 유형의 보통의 발적 및 팽창; 3 - 손가락을 포함한 전체 발의 심한 발적 및 팽창; 4 - 다수의 관절이 관련된 최대로 염증이 발생한 사지(동물당 최대 누적 임상 관절염 점수 16)(Nishida et al. 2004).
- [2712] 4.2.5.1. 관절염 발병후 체중의 변화(%)

[2713] 임상적으로, 체중 손실이 관절염과 관련된다(Argilés & López-Soriano 1998; Rall & Roubenoff 2004; Shelton et al. 2005; Walsmith et al. 2004). 따라서, 관절염 발병후 체중의 변화를 마우스 모델에서 치료제의 효과를 평가하기 위한 비-특이적인 종점으로서 사용할 수 있다. 관절염 발병후 체중의 변화(%)를 하기와 같이 계산하였다:

[2714] 마우스:  $(\text{체중}_{(6주)} - \text{체중}_{(5주)}) / \text{체중}_{(5주)} \times 100\%$

[2715] 4.2.5.2. 방사선학

[2716] X-선 사진을 각각의 개별적인 동물의 뒷다리로 부터 촬영하였다. 무작위 맹검 인식 번호를 각각의 사진에 할당하고, 골 미란의 중증도를 하기와 같은 방사선학적 라르센 채점 시스템으로 2명의 독립적인 채점자에 의해 평가하였다: 0 - 온전한 골 윤곽 및 정상적인 관절 공간을 갖는 정상; 1 - 가벼운 골 미란을 보이는 외부 전이골 중 임의의 하나 또는 2개를 갖는 가벼운 이상; 2 - 골 미란을 보이는 외부 전이골 중 임의의 3 내지 5개를 갖는 뚜렷한 초기 이상; 3 - 뚜렷한 골 미란을 보이는 내부 전이골 중 임의의 하나 또는 2개뿐만 아니라 외부 전이골을 모두 갖는 중간 파괴성 이상; 4 - 뚜렷한 골 미란을 보이는 모든 전이골 및 완전하게 미란되어 부분적으로 보존된 일부 골 관절 윤곽을 남기는 내부 전이성 관절 중 적어도 하나를 갖는 심한 파괴성 이상; 5 - 골 윤곽 없는 절단성 이상. 이러한 채점 시스템은 하기 문헌으로부터의 변형이다: Salvemini et al., 2001; Bush et al., 2002; Sims et al., 2004; Jou et al., 2005(Bush et al. 2002; Jou et al. 2005; Salvemini et al. 2001; Sims et al. 2004).

[2717] 4.2.5.3. 정상 상태 PK

[2718] 42일째에, 혈액 샘플을 하기의 시점에서 항-응고제로서 리튬 헤파린으로 후-안와 공동에서 채혈하였다: 투여전, 1, 3 및 6h. 전혈 샘플을 원심분리하고 생성된 혈장 샘플을 분석시까지 -20°C에서 보관하였다. 각 시험 화합물의 혈장 농도를 LC-MS/MS 방법에 의해 측정하였으며, 여기에서 질량 분광계는 양의 전기분무 방식으로 작동하였다.

[2719] 4.2.6. 결과

[2720] 상기 프로토콜에서 시험시, 하기의 데이터가 획득되었다:

[2721] [표 XI]

표 11

[2722]

CIA 임상 점수											
일수	32	33	34	35	36	39	40	41	42	43	46
질병 비히클	2.5	2.7	3.7	3.6	4.2	5.0	4.8	5.8	6.0	7.2	8.2
s.e.m.	0.4	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	1.1	1.0	1.1	1.2
<i>P</i> 값	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
엔브렐 (10 mg/kg 3x/w)	2.5	2.4	2.9	2.7	2.5	3.0	2.5	2.7	2.8	2.9	2.9
s.e.m.	0.3	0.3	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4	0.5	0.6
<i>P</i> 값	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	*	*	**	**
Cpd 53 (2 mg/kg bid)	2.4	2.6	3.1	3.6	3.5	4.4	5.0	6.6	6.8	7.7	7.7
s.e.m.	0.3	0.4	0.6	0.7	0.7	1.0	0.9	1.1	1.0	1.2	1.3
<i>P</i> 값	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Cpd 53 (5 mg/kg bid)	2.4	2.7	2.9	3.0	3.0	3.4	3.4	3.9	4.3	5.2	5.4
s.e.m.	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.7	0.6	0.7	1.0
<i>P</i> 값	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Cpd 53 (30 mg/kg bid)	2.4	2.7	2.8	3.5	3.5	3.5	3.6	3.6	3.6	3.7	3.8
s.e.m.	0.3	0.4	0.5	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.6	0.7	0.7
<i>P</i> 값	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	*	*

ns: 유의수준 아님 | p-값: \*\*\* (<0.001) - p-값: \*\*\* (<0.01) - p-값: \*\*\* (<0.05) 대 질병 비히클 그룹 (ANOVA 및 튜넬의 검정 사용)

- [2723] 4.3. 이미퀴모드, TLR7/8 작용물질의 국소 적용에 의해 유발된 건선-형 표피 과형성의 쥐 모델
- [2724] 4.3.1. 물질
- [2725] 알다라(Aldara)<sup>®</sup> 5% 이미퀴모드 크림을 MEDA로부터 취득한다.
- [2726] 항-마우스 IL-12/IL-23 p40 정제된 항체(C17.8)를 eBioscience)(cat no. 16-7123 85)로부터 취득한다.
- [2727] 4.3.2. 동물
- [2728] Balb/cJ 마우스(암컷, 18-20 g 체중)를 장비에 랩스(프랑스 소재)로부터 취득한다. 마우스를 12h 명/암 주기(07h00 - 19h00)로 유지시킨다. 온도를 22±2℃에서 유지시키고, 음식물 및 물을 자유롭게 제공한다.
- [2729] 4.3.3. 연구 설계
- [2730] 본 연구의 설계는 반 더 피츠 엘(Van der Fits L.) 등(van der Fits et al. 2009)으로부터 개정된 것이다.
- [2731] 첫 제날, 마우스를 이소플루란으로 가볍게 마취하여 2개의 귀 주변을 면도한다.
- [2732] 30 mg의 상업적으로 입수할 수 있는 이미퀴모드 크림(알다라 5% 크림)을 4일 연속해서(이는 1.5 mg의 활성 화합물 1일 용량에 상응한다) 각 귀의 내부 및 외부 표면 모두에 적용한다. 대조용 동물은 동일한 양의 바셀린을 사용하였다.
- [2733] 1일부터 5일까지, 마우스에게, 이미퀴모드 적용(5일째에, 상기 마우스에게 안락사 2h 전에 오직 1회 투여한다) 전에, 메틸 셀룰로스 0.5% 중의 시험 화합물 10 또는 30 mg/kg을 p.o., b.i.d. 투여한다.
- [2734] 양성 참조 그룹에서, 상기 동물은 1일로부터 1일 및 3일 전에 항-마우스 IL-12/IL-23 p40 항체 10 mg/kg을 2회 복강내 주사로 수용한다.
- [2735] 4.3.4. 질병의 평가
- [2736] 양쪽 귀의 두께를 두께 게이지(미투토요(Mitutoyo), Absolute Digimatic, 547 321)로 매일 측정한다. 체중을 실험의 초기 및 희생시 평가한다. 5일째에, 최종 투여 2h 후, 마우스를 희생시킨다. 귓바퀴를 절단하여, 연골을 제외한다. 귓바퀴를 칭량하고 이어서 유전자 발현을 평가하기 위해 1 ml의 RNeasy<sup>®</sup> 용액을 함유하는 바이알에 담근다.
- [2737] 결과를 평균±SEM으로서 나타내고 통계학적 분석을 이미퀴모드-비히클 그룹에 대해 일원 ANOVA에 이어서 튜넬의 사후 검정을 사용하여 수행한다.
- [2738] 4.3.5. 유전자 발현 분석
- [2739] 귀를 RNeasy<sup>®</sup> 용액으로부터 제거하고 프레셀리스(Precellys) 장치에서 1.4 mm 세라믹 비드로 파괴후 트리졸(Trizol)<sup>®</sup>에 넣는다. 이어서 전체 RNA를 뉴클레오스핀(NucleoSpin)<sup>®</sup> RNA 키트를 사용하여 정제시킨다. cDNA를 제조하고 정량적인 PCR을 ViiA7 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems)에서 SYBR 그린 기술을 사용하여 Qiagen으로부터의 유전자-특이적인 프라이머로 수행한다. 각 유전자의 발현 수준을 사이클로필린 A 하우스키핑 유전자 발현 수준에 비교하여 계산한다. 데이터를 상대적인 양의 평균±SEM으로서 나타낸다. 사용된 통계학적 검정은 이미퀴모드-비히클 그룹에 대해 튜넬의 사후 검정에 대한 분산의 ANOVA 분석이다.
- [2740] 4.4. IL-23의 피내 주사에 의해 유발된 건선-형 표피 과형성의 쥐 모델
- [2741] 4.4.1. 물질
- [2742] 마우스 재조합 IL-13, 무담체(14-8231)가 e-Bioscience로부터 제공된다.
- [2743] 4.4.2. 동물
- [2744] Balb/c 마우스(암컷, 18-20 g 체중)를 CERJ(프랑스 소재)로부터 취득한다. 마우스를 12h 명/암 주기(07:00 - 19:00)로 유지시킨다. 온도를 22℃에서 유지시키고, 음식물 및 물을 자유롭게 제공한다.

- [2745] 4.4.3. 연구 설계
- [2746] 본 연구의 설계는 Rizzo HL 등(Rizzo et al., 2011)으로부터 개정된 것이다.
- [2747] 첫 재날(D1), 상기 마우스를 2개의 귀 주변에서 면도한다.
- [2748] 4 연속일(D1 내지 D4) 동안, 마우스는 이소플루란 흡입에 의해 유발된 마취하에 우측 귓바퀴에 마우스 제조항 IL-23(PBS/0.1% BSA 중의 1  $\mu\text{g}/20 \mu\text{l}$ ) 및 좌측 귓바퀴에 20  $\mu\text{l}$ 의 PBS/0.1% BSA의 1일 피내 용량을 수용한다.
- [2749] D1부터 D5까지, 마우스에게, IL-23 주사 1h 전에, 시험 화합물 또는 비히클을 투여한다.
- [2750] 4.4.4. 질병의 평가
- [2751] 양쪽 귀의 두께를 자동 캘리퍼스(캘리퍼스)로 매일 측정한다. 체중을 초기 및 희생시 평가한다. 5일째에, 최종 투여 2h 후, 마우스를 희생시킨다. 귓바퀴를 절단하여, 연골을 제외한다. 귓바퀴를 1 ml의 RNeasy<sup>®</sup> 용액을 함유하는 바이알에 넣는다.
- [2752] D4에서, 혈액 샘플을 또한 투여 직전(T0) 및 투여-후 1h, 3h, 6h째에 PK 프로파일링을 위해 후안와 공동으로부터 채혈한다.
- [2753] 그룹당 8마리의 마우스가 존재한다. 결과를 평균 $\pm$ SEM으로서 나타내고 통계학적 분석을 IL-23 비히클 그룹에 대해 일원 ANOVA에 이어서 Dunnett의 사후 검정을 사용하여 수행한다.
- [2754] 4.4.5. 유전자 발현 분석
- [2755] 귀 절편을 상기 RNeasy<sup>®</sup> 용액으로부터 제거하고 프레셀리스 장치에서 1.4 mm 세라믹 비드로 파괴후 트리졸<sup>®</sup>에 넣는다. 이어서 전체 RNA를 뉴클레오스핀(NucleoSpin)<sup>®</sup> RNA 키트를 사용하여 정제시킨다. cDNA를 제조하고 정량적인 PCR을 ViiA7 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems)에서 SYBR 그린 기술을 사용하여 Qiagen으로부터의 유전자-특이적인 프라이머로 수행한다. 각 유전자의 발현 수준을 사이클로필린 A 하우스키핑 유전자 발현 수준에 비교하여 계산한다. 데이터를 상대적인 양의 평균 $\pm$ SEM으로서 나타낸다. 사용된 통계학적 검정은 IL-23 비히클 그룹에 대해 Dunnett의 사후 검정에 대한 분산의 ANOVA 분석이다.
- [2756] 4.5. 이미퀴모드의 표피 적용에 의해 유발된 전신 홍반성 루푸스의 쥐 모델
- [2757] 4.5.1. 물질
- [2758] 알다라<sup>®</sup> 5% 이미퀴모드 크림을 MEDA로부터 취득한다.
- [2759] 마우스 항-이중가닥 DNA 항체 ELISA 키트를 Alpha Diagnostic International(Cat no. 5120)로부터 취득한다. 마우스 뇨 알부민 ELISA 키트를 Abcam(cat no. ab108792)으로부터 취득한다. 뇨 크레아티닌 분석 키트를 Abnova(cat no. KA4344)로부터 취득한다.
- [2760] 4.5.2. 동물
- [2761] BALB/cJ 마우스(암컷, 18-20 g 체중)를 Janvier Labs(프랑스 소재)로부터 취득한다. 마우스를 12h 명/암 주기(07:00 - 19:00)로 유지시킨다. 온도를 22 $\pm$ 2 $^{\circ}\text{C}$ 에서 유지시키고, 음식물 및 물을 자유롭게 제공한다.
- [2762] 4.5.3. 연구 설계
- [2763] 본 연구의 설계는 Yokogawa M. 등(Yokogawa et al. 2014)으로부터 개정된 것이다.
- [2764] 첫 재날(D1)에, 상기 마우스의 오른쪽 귀 주변을 면도한다.
- [2765] 마우스는 12주 연속해서(D1 내지 D86) 우측 귓바퀴에 주당 3회 1.25 mg의 이미퀴모드의 표피 적용을 수용한다. 대조용 그룹은 동일한 양의 바셀린을 수용한다.
- [2766] D1에서부터 D86까지, 마우스에게 시험 화합물(메틸셀룰로스 0.5% 중의 30 mg/kg, p.o., q.d.) 또는 비히클(10 ml/kg)을 투여한다.
- [2767] 4.5.4. 질병의 평가
- [2768] 귀의 두께를 자동 게이지(Mitutoyo, Absolute Digimatic, 547-321)로 1주일에 1회 측정한다.

- [2769] 체중을 실험의 개시 및 희생시까지 1주일에 1회 평가한다. 부검시, 비장 중량을 또한 측정한다. 마우스를 최종 투여 2h 후에 희생시킨다.
- [2770] 상이한 시점들(예를 들어 D28, D56 및 D84에서)에서, 마우스를 개별적으로 대사 우리에 넣어 소변 분석을 수행하고 단백뇨(알부민 대 크레아티닌 비)를 평가한다.
- [2771] 상이한 시점들에서(예를 들어 D28, D56 및 D86에서) 혈청을 수집하여 항-이중 가닥-DNA IgG 수준을 평가한다.
- [2772] D13에서, 혈액 샘플을 또한 투여 직전(T0) 및 투여-후 1h, 3h, 6h째에 PK 프로파일링을 위해 후-안와 공동으로부터 수집한다.
- [2773] 그룹당 8 내지 19마리의 마우스가 존재한다. 결과를 평균±SEM으로서 나타내고 통계학적 분석을 이미퀴모드 비히클 그룹에 대해 일원 ANOVA에 이어서 튜넬의 사후 검정을 사용하여 수행한다.
- [2774] 4.5.5. 혈장 중 화합물 수준의 정량분석
- [2775] 각 시험 화합물의 혈장 농도를 LC-MS/MS 방법에 의해 측정하며, 여기에서 질량 분광계가 양 또는 음의 전기분무 방식으로 작동된다.
- [2776] 4.5.5.1. 조직병리학
- [2777] 각 사구체에서, 메산지옴증식, 모세관내 증식, 메산지옴 기질 팽창 및 부분 경화증을 포함하는 4개의 상이한 판독결과를 0 내지 2의 규모로 등급화하고 이어서 평가한다. 각각의 신장에 대해서, 약 50개의 사구체를 채집하고 이어서 평균하여 하나의 사구체 병변 점수를 제공한다(Yokogawa et al. 2014). 데이터를 평균±SEM으로서 나타내고 통계학적 분석을 이미퀴모드 비히클 그룹에 대해 크루스칼 월리스 검정에 이어서 튜넬 사후 검정을 사용하여 수행한다.
- [2778] 4.5.5.2. 세포 정량분석
- [2779] 각각의 세포 유형에 대해서, 면역조직화학 분석을 전체 조직 절편상에서 x20의 배율로 상 분석(CalPix 소프트웨어, TRIBVN Healthcare)을 사용하여 수행한다. 데이터를 평균±SEM으로서 나타내고 통계학적 분석을 이미퀴모드 비히클 그룹에 대해 일원 ANOVA에 이어서 튜넬 사후 검정을 사용하여 수행한다.
- [2780] 4.5.5.3. 유전자 발현 분석
- [2781] 희생시, 좌측 신장의 두 번째 부분을 1.4 mm 세라믹 비드를 함유하는 튜브에 넣고 베르틴 장비 프레셀리스<sup>®</sup> 균질화기로 1% DTT RLT 용해 완충제(Qiagen, cat no. 79216)에서 파괴시킨다. 이어서 전체 RNA를 RNeasy<sup>®</sup> 96 QIAcube<sup>®</sup> HT 키트(Qiagen, cat no. 74171)를 사용하여 QIAcube로 정제시킨다. cDNA를 제조하고 정량적인 PCR을 ViiA7 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems)에서 SYBR 그린 기술을 사용하여 Qiagen으로부터의 유전자-특이적인 프라이머로 수행한다. 각 관심 유전자(GOI = CD3, CD68, CD20, OAS1, Mx1, IFIT1, CXCL11 및 Usp18)의 발현 수준을 사이클로필린, GAPDH 및 β-액틴 하우스킵핑 유전자 발현 수준에 비교하여 계산한다.
- [2782] 희생시, 비장의 1/3을 1.4 mm 세라믹 비드를 함유하는 튜브에 넣고 베르틴 장비 프레셀리스<sup>®</sup> 균질화기로 트리졸<sup>®</sup>에서 파괴시킨다. 전체 RNA를 페놀/클로로포름 과정을 사용하여 추출하고 이어서 RNeasy<sup>®</sup> 96 QIAcube<sup>®</sup> HT 키트(Qiagen, cat no. 74171)를 사용하여 QIAcube로 정제시킨다. cDNA를 제조하고 정량적인 PCR을 ViiA7 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems)에서 SYBR 그린 기술을 사용하여 Qiagen으로부터의 유전자-특이적인 프라이머로 수행한다. 각 관심 유전자의 발현 수준을 사이클로필린, GAPDH 및 β-액틴 하우스킵핑 유전자 발현 수준에 비교하여 계산한다.
- [2783] 4.6. IL-23의 과발현에 의해 유발된 건선성 관절염의 쥐 모델
- [2784] 4.6.1. 물질
- [2785] 마우스 IL-23 증대된 에피솜 발현 벡터(EEV)를 System Biosciences(cat no. EEV651A-1)로부터 취득한다. 마우스 IL-23 판티킨(Quantikine) ELISA 키트를 R&D Systems(cat no. M2300)로부터 취득한다. 프로센스(ProSense)<sup>®</sup> 680 및 오스테오센스(OsteoSense)<sup>®</sup> 750EX를 PerkinElmer(cat no. NEV10003 및 NEV10053EX)로부터 취득한다. RNAlater<sup>®</sup>를 Ambion(cat no. AM7021)으로부터 취득한다. 이말진<sup>®</sup> 1000(Merial) 및 롬편<sup>®</sup> 2%(Bayer)를

Centravet(cat no. IMA004-6827812 및 ROM001-6835444)로부터 취득한다.

- [2786] 4.6.2. 동물
- [2787] B10.RIII 마우스(수컷, 8주 된 것)를 Charles River(프랑스 소재)로부터 취득한다. 마우스를 12h 명/암 주기(07:00 - 19:00)로 유지시킨다. 온도를 22±2℃에서 유지시키고, 음식물 및 물을 자유롭게 제공한다.
- [2788] 4.6.3. 연구 설계
- [2789] 본 연구의 설계는 Sherlock JP 등(Sherlock et al. 2012)으로부터 개정된 것이다.
- [2790] 첫째날(D1)에, 마우스는 링거 또는 링거 중의 IL-23 EEV의 꼬리 정맥내로의 유체역학적 주사를 겪는다.
- [2791] D5로부터, 1주일에 2회, 마우스를 실험의 종료시까지 임상 증상에 대해 채점한다.
- [2792] D5에서, 하악하 정맥에서 침자에 의해 채혈하여 혈청 IL-23 농도를 평가한다.
- [2793] D9에서, 모든 그룹으로부터의 마우스는 프로센스<sup>®</sup> 680 탐침(0.8 nmol/10 g, IP)을 수용한다. D10에서, 마우스를 이말진 및 롬편의 복강내 주사로 마취시킨다. 이어서 과립구 침윤을 생체내 분자 영상화(Bruker In-Vivo Xtreme imaging system)를 사용하여 측정한다.
- [2794] D11에서, 프로센스<sup>®</sup> 680 분자 영상화 및 채점에 따라 무작위화를 수행한다.
- [2795] D12로부터, 마우스에게 시험 화합물 또는 비히클을 투여한다.
- [2796] D19에서, 혈액을 T0, 최종 투여후 T1h, T3h 및 T6h 시간에서 샘플링한다. 혈장을 분리시키고 생물분석시까지 20℃에서 유지시킨다.
- [2797] D36에서, 모든 그룹으로부터의 마우스를 화합물의 최종 투여 2h 후에 희생시킨다.
- [2798] 전체 혈액을 혈청 혈액 튜브에 수집하고 8 내지 10회 서서히 뒤집어 혼합한다. 응고후, 혈액 샘플을 1800xg에서 10min 원심분리시킨다. 원심분리후, 혈청을 -80℃에서 보관한다.
- [2799] 4.6.4. 질병의 평가
- [2800] 체중을 상기 연구의 개시시, 이어서 1주일에 2회 및 희생시 평가한다.
- [2801] 매주 2회, 염증의 임상적 징후를 채점한다: 정상적인 발의 경우 0; 한 손가락이 부은 경우 1; 2개 이상의 손가락이 부은 경우 2; 전체 발이 부은 경우 3. 전체 사지의 점수를 합하여 총점을 생성시킨다.
- [2802] D32에서, 모든 그룹으로부터의 마우스는 프로센스<sup>®</sup> 680 탐침(0.8 nmol/10 g, IP) 및 오스테오센스<sup>®</sup> 750EX 탐침(0.8 nmol/10 g, IP)을 수용한다. D33에서, 마우스를 이말진 및 롬편의 복강내 주사로 마취시킨다. 과립구 침윤 및 골 재건을 생체내 분자 영상화(Bruker In-Vivo Xtreme imaging system)를 사용하여 측정한다.
- [2803] 그룹당 10마리의 마우스가 존재한다. 결과를 평균±SEM으로서 나타내고 통계학적 분석을 채점 및 영상화 분석의 경우 병든 비히클 그룹에 대해, 체중의 경우 모의 비히클 그룹에 대해, 일원 ANOVA에 이어서 둔넬트의 사후 검정을 사용하여 수행한다.
- [2804] 최종 소견
- [2805] 당해 분야의 숙련가는 상기 설명이 사실상 예시적이고 설명적이며, 본 발명과 그의 바람직한 구현예를 예시하고자 함을 알 것이다. 통상적인 실험을 통해서, 숙련가는 본 발명의 진의로부터 이탈될 없이 수행될 수 있는 명백한 변형 및 변화를 인식할 것이다. 첨부된 청구의 범위 내에 있는 모든 상기와 같은 변형들을 포함시키고자 한다. 따라서, 본 발명을 상기 설명에 의해서가 아닌, 하기의 청구의 범위 및 그의 등가물들에 의해서 한정하고자 한다.
- [2806] 본 명세서에 인용된, 비제한적으로 특허 및 특허 출원을 포함한 모든 공보는, 각각의 개별적인 공보가 마치 완전히 개시된 것처럼 본 발명에 참고로 인용됨을 구체적이고 개별적으로 가리키는 바와 같이 본 발명에 참고로 인용된다.
- [2807] 다양한 화합물의 차별적인 세포 침투 능력과 같은 인자가 시험관 내 생화학에서 화합물의 활성과 세포 분석 간의 불일치에 기여할 수도 있음은 물론이다.

- [2808] 본 출원에 제공되고 나타낸 바와 같은 본 발명 화합물의 화학 명칭 중 적어도 일부는 상업적으로 입수할 수 있는 화학물질 명명 소프트웨어 프로그램의 사용에 의해 자동화된 토대로 발생될 수 있으며 독립적으로 입증되지는 않았다. 이러한 기능을 수행하는 전형적인 프로그램은 OpenEye Scientific Software, Inc.에 의해 판매되는 렉시켄(Lexichem) 명명 도구 및 MDL 인포메이션 시스템스 인코포레이티드에 의해 판매되는 오토놈(Autonom) 소프트웨어 도구를 포함한다. 상기 나타낸 화학물질 명칭 및 도시된 구조가 상이한 경우에, 상기 도시된 구조는 억제될 것이다.
- [2809] 참고문헌
- [2810] Argiles JM, López-Soriano FJ. 1998. Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **1**, 245-251.
- [2811] Ashour Ahmed A et al. 2010. SIK2 is a centrosome kinase required for bipolar mitotic spindle formation that provides a potential target for therapy in ovarian cancer. *Cancer Cell* **18**, 109-121.
- [2812] Bundgaard H. 1985. *Design of prodrugs*, Elsevier.
- [2813] Bush KA et al. 2002. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* **46**, 802-805.
- [2814] Charoenfuprasert S et al. 2011. Identification of salt-inducible kinase 3 as a novel tumor antigen associated with tumorigenesis of ovarian cancer. *Oncogene* **30**, 3570-3584.
- [2815] Clark K et al. 2012. Phosphorylation of CRTC3 by the salt-inducible kinases controls the interconversion of classically activated and regulatory macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 16986-16991.
- [2816] Darling NJ et al. 2017. Inhibition of SIK2 and SIK3 during differentiation enhances the anti-inflammatory phenotype of macrophages. *Biochem. J.* **474**, 521-537.
- [2817] van der Fits L et al. 2009. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J. Immunol.* **182**, 5836-5845.
- [2818] Jou I-M et al. 2005. Thrombospondin 1 as an effective gene therapeutic strategy in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* **52**, 339-344.
- [2819] Katoh Y et al. 2004. Salt-inducible kinase (SIK) isoforms: their involvement in steroidogenesis and adipogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* **217**, 109-112.
- [2820] Khachigian LM. 2006. Collagen antibody-induced arthritis. *Nat. Protoc.* **1**, 2512-2516.
- [2821] Kumagai A et al. 2011. A Potent Inhibitor of SIK2, 3, 3', 7-Trihydroxy-4'-Methoxyflavon (4'-O-Methylfisetin), Promotes Melanogenesis in B16F10 Melanoma Cells. *PLoS ONE* **6**.
- [2822] Lin H-S et al. 2007. Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *Br. J. Pharmacol.* **150**, 862-872.
- [2823] Liu JZ et al. 2013. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat. Genet.* **45**, 670-675.
- [2824] Nishida K et al. 2004. Histone deacetylase inhibitor suppression of autoantibody-mediated arthritis in mice via regulation of p16INK4a and p21WAF1/Cip1 expression. *Arthritis Rheum.* **50**, 3365-3376.
- [2825] Nixon M et al. 2016. Skeletal muscle salt inducible kinase 1 promotes insulin resistance in obesity. *Mol. Metab.* **5**, 34-46.
- [2826] Ozanne J, Prescott AR, Clark K. 2015. The clinically approved drugs dasatinib and bosutinib induce anti-inflammatory macrophages by inhibiting the salt-inducible kinases. *Biochem. J.* **465**, 271-279.
- [2827] Rall LC, Roubenoff R. 2004. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology* **43**, 1219-1223.

- [2828] Rizzo HL et al. 2011. IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17a. *J. Immunol.* **186**, 1495-1502.
- [2829] Salvemini D et al. 2001. Amelioration of joint disease in a rat model of collagen-induced arthritis by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Arthritis Rheum.* **44**, 2909-2921.
- [2830] Sasaki T et al. 2011. SIK2 is a key regulator for neuronal survival after ischemia via TORC1-CREB. *Neuron* **69**, 106-119.
- [2831] Shelton DL et al. 2005. Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain* **116**, 8-16.
- [2832] Sherlock JP et al. 2012. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat. Med.* **18**, 1069-1076.
- [2833] Sims NA et al. 2004. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* **50**, 2338-2346.
- [2834] Sina C et al. 2009. G Protein-Coupled Receptor 43 Is Essential for Neutrophil Recruitment during Intestinal Inflammation. *J. Immunol.* **183**, 7514-7522.
- [2835] Sundberg TB et al. 2014. Small-molecule screening identifies inhibition of salt-inducible kinases as a therapeutic strategy to enhance immunoregulatory functions of dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, 12468-12473.
- [2836] Walsmith J et al. 2004. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **31**, 23-29.
- [2837] Wein MN et al. 2016. SIKs control osteocyte responses to parathyroid hormone. *Nat. Commun.* **7**, 13176.
- [2838] Wirtz S et al. 2007. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat. Protoc.* **2**, 541-546.
- [2839] Wuts PGM, Greene TW. 2006. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th ed., Wiley-Interscience.
- [2840] Yao C et al. 2013. Prostaglandin E<sub>2</sub> promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase. *Nat. Commun.* **4**, 1685.
- [2841] Yokogawa M et al. 2014. Epicutaneous application of toll-like receptor 7 agonists leads to systemic autoimmunity in wild-type mice: a new model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 694-706.
- [2842] Yu J et al. 2013. Salt-inducible kinase 1 is involved in high glucose-induced mesangial cell proliferation mediated by the ALK5 signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* **32**, 151-157.

도면

도면1

