



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월12일

(11) 등록번호 10-2682782

(24) 등록일자 2024년07월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 235/26 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 405/06* (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 235/26 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7019869
- (22) 출원일자(국제) 2015년12월17일
 심사청구일자 2020년12월11일
- (85) 번역문제출일자 2017년07월17일
- (65) 공개번호 10-2017-0095370
- (43) 공개일자 2017년08월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2015/054064
- (87) 국제공개번호 WO 2016/097749
 국제공개일자 2016년06월23일
- (30) 우선권주장
 1422771.4 2014년12월19일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2001002369 A2
 WO2007087488 A2
 WO2011140325 A1

- (73) 특허권자
 캔서 리서치 테크놀로지 리미티드
 영국 런던 이20 1제이큐 레드맨 플레이스 2
- (72) 발명자
 맥고너글 알리슨 이.
 영국 맨체스터 엠20 4비엑스 워슬로 로드 더 유니
 버시티 오브 맨체스터 캔서 리서치 유케이 맨체스
 터 인스티튜트
 조던 앨런 엠.
 영국 맨체스터 엠20 4비엑스 워슬로 로드 더 유니
 버시티 오브 맨체스터 캔서 리서치 유케이 맨체스
 터 인스티튜트
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 19 항

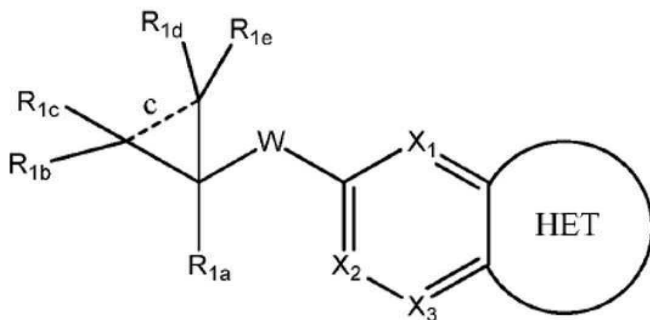
심사관 : 성다운

(54) 발명의 명칭 PARG 억제 화합물

(57) 요약

본 발명은 PARG(폴리 ADP-리보스 글리코하이드롤라제) 효소 활성의 억제제로서 작용하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물의 제조 방법, 이를 포함하는 약학 조성물, 및 증식성 장애, 예컨대 암 및 PARG 활성과 관련된 다른 질환 또는 병태의 치료에서 이의 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]



이때, R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_{1e} , W , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

C07D 401/06 (2013.01)

C07D 405/06 (2013.01)

C07D 413/06 (2013.01)

(72) 발명자

바스코비츠 보단

영국 맨체스터 엠20 4비엑스 워슬로 로드 더 유니
버시티 오브 맨체스터 캔서 리서치 유케이 맨체스
터 인스티튜트

허턴 콜린 피.

영국 맨체스터 엠20 4비엑스 워슬로 로드 더 유니
버시티 오브 맨체스터 캔서 리서치 유케이 맨체스
터 인스티튜트

와텔 이안 디.

영국 맨체스터 엠20 4비엑스 워슬로 로드 더 유니
버시티 오브 맨체스터 캔서 리서치 유케이 맨체스
터 인스티튜트

히친 제임스 알.

영국 맨체스터 엠20 4비엑스 워슬로 로드 더 유니
버시티 오브 맨체스터 캔서 리서치 유케이 맨체스
터 인스티튜트

스미스 케이트 엠.

영국 맨체스터 엠20 4비엑스 워슬로 로드 더 유니
버시티 오브 맨체스터 캔서 리서치 유케이 맨체스
터 인스티튜트

헤밀튼 니알 엠.

영국 맨체스터 엠20 4비엑스 워슬로 로드 더 유니
버시티 오브 맨체스터 캔서 리서치 유케이 맨체스
터 인스티튜트

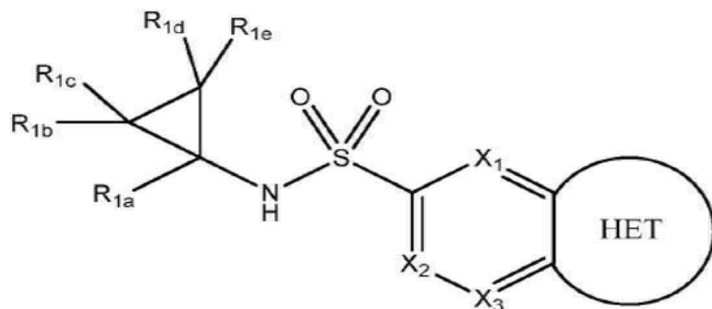
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 II]



식 중에서,

R_{1a}는 플루오로, 클로로, 시아노, 포르밀, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (2C)알케닐, 또는 (2C)알킬닐로부터 선택되고;

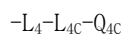
R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, 및 R_{1e}는 각각 독립적으로 H, 플루오로 또는 메틸로부터 선택되고;

X₁은 CR₂ 이고; 이때, R₂는 H 또는 플루오로이고;

X₂는 CR₃ 이고; 이때, R₃은 H 또는 플루오로이고;

X₃은 CR₄ 이고; 이때, R₄는 H, 할로, 시아노, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시 또는 (2C)알킬닐이거나;

R₄는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:



이때,

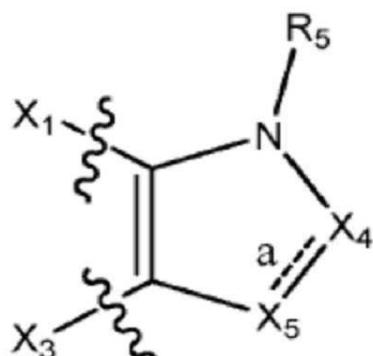
L₄는 존재하지 않거나 (1-3C)알킬렌이고;

L_{4c}는 존재하지 않고;

Q_{4c}는 수소이고;

HET는 하기 화학식의 융합된 5-원 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클 고리이고:

[화학식]

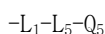


이때,

결합 a는 단일 또는 이중 결합이고;

R₅는 H, (1-4C)알킬 또는 하기 화학식의 기이고:

[화학식]



이때,

L₁은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되거나, (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (2-3C)알케닐렌 또는 (2-3C)알키닐렌 링커이고;

L₅는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), N(R_a)C(O)N(R_b), S(O)₂N(R_a), 및 N(R_a)SO₂로부터 선택되고, 이때, R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

L₁ 및 L₅ 중 적어도 하나는 존재하지 않고;

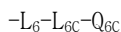
Q₅는 수소, (1-4C)알킬, 5-12 원 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, (4-6C)사이클로알킬, (4-6C)사이클로알케닐, (2C)알케닐, 및 5-6 원 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 이때, Q₅는 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, 설퍼모일, 트라이플루오로메톡시, 할로알킬, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_c)R_d, N(R_c)C(O)R_d, S(O)_yR_c (이때, y는 0, 1 또는 2임), SO₂N(R_c)R_d, N(R_c)SO₂R_d 및 (CH₂)_zNR_cR_d (이때, z는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬이고;

X₄는 C(=O), CHR_{6c}, 또는 N 이고;

이때,

R_{6c}는 수소 또는 하기 화학식의 기이고:

[화학식]



이때,

L₆은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

L_{6C} 은 존재하지 않거나 0, S, SO, SO_2 , $N(R_g)$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R_g)$, $N(R_g)C(O)$, $N(R_g)C(O)N(R_h)$, $S(O)_2N(R_g)$, 및 $N(R_g)SO_2$ 로부터 선택되고, 이때, R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 수소 및 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

L_6 및 L_{6C} 중 적어도 하나는 존재하지 않고;

Q_{6C} 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고;

X_5 는 $N-R_{7N}$ 또는 CR_{7C} 이고;

이때,

R_{7C} 는 수소이고;

R_{7N} 은 수소 또는 하기 화학식의 기이고;

[화학식]

$-L_7-L_{7N}-Q_{7N}$

이때,

L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

L_{7N} 은 존재하지 않고;

Q_{7N} 은 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, 또는 (3-6C)사이클로알킬이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_wR_x , OR_w , C(O) R_w , C(O) OR_w , OC(O) R_w , C(O) $N(R_w)R_x$, $N(R_w)C(O)R_x$, $S(O)_yR_w$ (이때, y는 0, 1 또는 2 임), $SO_2N(R_w)R_x$, $N(R_w)SO_2R_x$, 및 $(CH_2)_zNR_wR_x$ (이때, z는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_w 및 R_x 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬이고;

단,

(i) R_{1b-e} 중 하나 또는 2개만이 H를 제외한 임의의 치환체로부터 선택될 수 있고;

(ii) Het는 2개 이하의 고리 질소 원자만을 포함할 수 있고;

(iii) X_4 또는 X_5 중 하나만이 C(=O), C(=NH) 또는 C(=S)일 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_{1a} 는 플루오로, 시아노, 포르밀, (1-2C)알킬, (1-2C) 할로알킬 또는 (2C)알킬닐인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 R_{1a} 가 시아노 또는 (1-2C)알킬인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 X_1 은 C-H인 화합물.

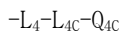
청구항 5

제1항에 있어서, 상기 X_3 은 CR_4 이고; 이때, 상기 R_4 는 H, 할로, 시아노 또는 (1-2C)할로알킬인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, X_3 은 CR_4 이고; 이때, R_4 는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[화학식]



이때,

L_4 는 존재하지 않고;

L_{4C} 는 존재하지 않고;

Q_{4C} 는 수소이다.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 X_3 은 C-H 또는 C-F 인 화합물.

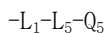
청구항 8

제1항에 있어서, 상기 R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} 및 R_{1e} 는 H인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 R_5 는 H, (1-4C)알킬 또는 하기 화학식의 기인 화합물:

[화학식]



이때,

L_1 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되고;

L_5 는 존재하지 않거나 $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_a)$, 및 $N(R_a)C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_a 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

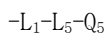
L_1 및 L_5 중 적어도 하나는 존재하지 않고;

Q_5 는 수소, (1-4C)알킬, 5-12 원 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, (4-6C)사이클로알킬, (4-6C)사이클로알케닐, (2C)알케닐 또는 5-6 원 헤테로사이클릴이고; 이때, Q_5 는 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, 설퍼모일, 트라이플루오로메톡시, 할로알킬, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_c)R_d$, 및 $N(R_c)C(O)R_d$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_c 및 R_d 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬이다.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 R_5 는 H, (1-4C)알킬 또는 하기 화학식의 기인 화합물:

[화학식]



이때,

L_1 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

L_5 는 존재하지 않거나 $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_a)$, 및 $N(R_a)C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬이고;

Q_5 는 수소, (1-4C)알킬, 5-6 원 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, (4-6C)사이클로알킬, (4-6C)사이클로알케닐, (2C)알케닐 또는 5-6 원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

이때, Q_5 는 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 할로알킬, NR_cR_d , OR_c , 및 $C(O)R_c$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_c 및 R_d 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-2C)알킬이다.

청구항 11

제1항에 있어서, R_5 는 (1-2C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, CF_3 , CHF_2 , NR_cR_d , OR_c 및 $C(O)R_c$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이때, R_c 및 R_d 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-2C)알킬인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 5-원 헤테로아릴은 피롤릴, 퓨라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아자졸릴 및 테트라졸릴 기로부터 선택되고,

상기 6-원 헤테로아릴 기는 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 트리아지닐에서 선택되는 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R_5 는 (1-2C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, CF_3 , CHF_2 , NR_cR_d , OR_c 및 $C(O)R_c$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 티아다리아졸 또는 옥사다리아졸이고, 이때, R_c 및 R_d 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-2C)알킬인 화합물.

청구항 14

삭제

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 X_5 는 CR_{7c} 또는 $N-R_{7N}$ 으로부터 선택되는 화합물.

청구항 16

하기 중 하나로부터 선택되는 화합물:

1-[(2,6-다이클로로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-벤질-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-(사이클로프로필메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-페닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-[(2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-이소부틸-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(2-메틸사이클로프로필)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-(사이클로부틸메틸)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-(사이클로헥실메틸)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-(4-피리딜메틸)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[2-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)아세틸]인돌린-6-설폰아미드;
1-(2,2-다이메틸프로필)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-(사이클로헥실메틸)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-프로프-2-이닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-알릴-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-(2-사이클로프로필에틸)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)아세틸]인돌린-6-설폰아미드;
2-[3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]에틸 아세테이트;
3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
3-아세틸-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)아세틸]인돌린-6-설폰아미드;
1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(3-티에닐)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
3-벤조일-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
3-(사이클로헥산카보닐)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-메틸-3-(4-메틸벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-메틸-3-(3-메틸벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-메틸-3-(2-메틸벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
N-에틸-3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-카복사미드;
3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(m-톨릴메틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-(p-톨릴메틸)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(2-메톡시페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(3-메톡시페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(3-클로로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(4-클로로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(3-플루오로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(2-시아노페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(3-시아노페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(4-시아노페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-[[2-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸]벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(2,6-다이플루오로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
1-[(3,5-다이클로로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

- 1-[(3,5-다이메틸페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 1-[(3,5-다이메톡시페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 1-[(3,5-다이플루오로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-(2-퓨릴)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-티아졸-2-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-(5-포르밀-2-티에닐)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- N,3-다이메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-카복사아미드;
- 6-플루오로-1,3-다이메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-페닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 1-[(4-시아노-3-플루오로-페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 4-[[3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]벤즈아미드;
- N-메틸-5-[[3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-1,2,4-옥사다리아졸-3-카복사아미드;
- 3-[[3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]벤즈아미드;
- 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(5-니트로-2-퓨릴)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- N-[4-[[3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]페닐]아세트아미드;
- 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(2-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 에틸 3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-카복실레이트;
- (E)-3-[5-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-퓨릴]프로프-2-에노산;
- 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- (E)-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로프-2-에노산;
- 3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로파논산;
- N,N-다이메틸-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판아미드;
- 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- N-메틸-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판아미드;
- 에틸 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-카복실레이트;
- 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-티아졸-2-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-[5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 3-(5-아미노-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-(사이클로프로필메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1-[(2-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(4-메톡시페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-3-(1H-이미다졸-5-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(1H-피라졸-4-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-3-이소티아졸-4-일-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-티아졸-4-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(1-메틸피라졸-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-티아졸-5-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1-프로프-2-이닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1-(옥사졸-2-일메틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1-(1H-피라졸-4-일메틸)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1-[(5-메틸-2-티에닐)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-3-(3-메톡시-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(4-메틸티아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸티아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-(3-브로모-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-피리다진-3-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-티아졸-2-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

에틸 3-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-카복실레이트;

3-(사이클로펜텐-1-일)-1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

7-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설폰아미드;

6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-메틸-5-[[5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-1,2,4-옥사다이하졸-3-카복사미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-2-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-2-[(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-2-[2-(1-메틸피라졸-4-일)에틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

2-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-7-(트라이플루오로메틸)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-[[6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-2-일]메틸]아세트아미드;

2-(2-아미노에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 3-벤질-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
 3-(사이클로프로판카보닐)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
 3-[(2,4-다이하메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
 3-(사이클로프로판카보닐)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
 3-(4-플루오로벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
 에틸 3-[(2,4-다이하메틸티아졸-5-일)메틸]-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]인돌-1-카복실레이트;
 1-[3-(다이하메틸아미노)프로필]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 1-[3-(다이하메틸아미노)프로필]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(1-메틸-3-피페리딜)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 1-[2-(다이하메틸아미노)에틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1-[(1-메틸-2-피페리딜)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1-[(1-메틸-3-피페리딜)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1-[2-(1-피페리딜)에틸]벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1-(2-모폴리노에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(1-메틸-2-피페리딜)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 3-아세틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
 3-(사이클로프로판카보닐)-1-[5-(다이하플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-N-(1-메틸사이클로프로필)인돌-6-설펜아미드;
 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
 1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 1-(3-메톡시프로필)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1-[2-(1-피페리딜)에틸]벤즈이미다졸-

5-설펜아미드;

1-(3-메톡시프로필)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

3-[5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]프로판아미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1-(2-모폴리노에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

3-[5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]프로판아미드;

N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

N-(1-시아노사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

N-(1-시아노사이클로프로필)-1-에틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

1-에틸-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

N-(1-시아노사이클로프로필)-1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

N-(1-시아노사이클로프로필)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

N-(1-시아노사이클로프로필)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

1-(시아노메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

폰아미드;

6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-(시아노메틸)-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-(시아노메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-(시아노메틸)-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(3-메톡시프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(3-메톡시프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-에틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1-프로프-2-이닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

- 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-에틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-에틸-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-3-[6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일]벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1-프로프-2-이닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- 2-[3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-5-[[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]설펜모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트아미드;
- 1-(시아노메틸)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로

프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 17

제1항 내지 제13항, 제15항, 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 18

제1항 내지 제13항, 제15항, 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 암 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 19

삭제

청구항 20

치료적 유효량의 제1항 내지 제13항, 제15항, 및 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는, 증식성 장애 치료용 약학 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 증식성 장애는 암인 약학 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 PARG(폴리 ADP-리보스 글리코하이드롤라제) 효소 활성 억제제로 작용하는 특정 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물의 제조 방법, 이를 포함하는 약학 조성물, 및 암과 같은 증식성 장애 및 PARG 활성이 관련된 다른 질환 또는 질환의 치료에서 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 제어되지 않고 조절되지 않은 세포 증식에 의해 야기된다. 이와 같은 빠른 속도의 증식의 결과는 종종 종양 내에서 높은 수준의 산화 스트레스를 유발하여 DNA를 손상시키고 훨씬 증가된 돌연변이율을 유발한다. 따라서, 종양 세포는 DNA 손상 수리 메커니즘에 연관되어 있고 이에 매우 의존적이다.

[0003] 단일-가닥 절단(SSB)은 세포에서 발생하는 가장 흔한 유형의 병변이며, PARP와 함께 PARG(폴리 ADP-리보스 글리코하이드롤라제)는 단일 가닥 절단 수리(SSBR) 및 염기 절단 수리(BER)로 일컬어지는 다른 수리 메커니즘에서 다수의 다른 단백질과 함께 관여한다.

- [0004] 단일 가닥 DNA 수리 동안 가장 초기 사건 중 하나는 PARP(폴리 ADP-리보스 폴리머라제)의 절단 및 PARP 자체 상에서 폴리 ADP-리보스(PAR)의 신속한 합성이다. 이러한 분자 구조는 초기에 다른 DNA 수리 단백질인 XRCC1을 모집하는 신호 역할을 한 다음 절단을 수리할 것이다(Mortusewicz, Fouquerel et al. 2011). 이러한 PAR 외에 의해 개시되는 신호는 효소인 PAR 글리코하이드롤라제 (PARG)에 의해 신속하게 분해되기 때문에 수명이 짧다. PARP가 PAR에 결합하면, 이의 촉매 활성이 감소되고 따라서 PARG 활성은 PARP를 이의 촉매적으로 활성인 형태로 회복시키는데 도움을 준다(Curtin and Szabo 2013).
- [0005] PARG는 핵, 미토콘드리아 및 세포질에 존재하는 이소형(isoform)을 갖는 단일 유전자로서 존재한다. 미토콘드리아에 위치한 ARH3만이 글리코하이드롤라제 활성을 갖는 다른 단백질로 유일하게 알려져 있다(Mashimo, Kato et al. 2014). 주로 DNA 수리에서 이의 직접적인 역할로 알려져 있지만, PARG는 스플라이싱, 전사 및 후성 경로에서 PAR 신호전달에 영향을 미친다(Ji and Tulin 2009) (Le May, Iltis et al. 2012) (Dahl, Maturi et al. 2014) (Guastafierro, Catizone et al. 2013) (Caiafa, Guastafierro et al. 2009).
- [0006] 암 세포는 다른 DNA 수리 메커니즘이 비-기능적일 때 특정 DNA 수리 경로에 중독될 수 있다. 이중 가닥 절단 수리에 관련된 단백질에 돌연변이가 있는 종양은 종종 SSBR의 PARP 억제에 보다 민감하다. 이미 PARG 결핍이 SSBR을 억제하고 BRCA2-결핍 세포의 생존을 감소시킨다는 몇몇 증거가 있다(Fathers, Drayton et al. 2012). 그러나, 다른 종양 돌연변이는 이중 가닥 DNA 수리 메커니즘(소위 "BARC-네스(ness)")의 결핍을 야기하여 종양 세포를 PARG 억제에 민감하게 만들 수 있다.
- [0007] PARG 결핍이 다수의 쥐 및 인간 모델 시스템에서 연구되었다. PARG가 없거나 결핍된 쥐 세포는 실험적 및 임상적 DNA 손상제에 대한 증가된 민감도를 나타냈다. 그러나, PARG의 결핍이 모든 체제(예컨대, 젠시타빈, 캅토테신)에 대해 민감하지 않기 때문에, 이는 DNA 손상 수리 및 화학 요법 및 방사선 요법의 특정 경로를 갖는 PARG 기능에 대한 특이성을 시사한다(Fujihara, Ogino et al. 2009) (Shirai, Fujimori et al. 2013) (Zhou, Feng et al. 2010) (Zhou, Feng et al. 2011).
- [0008] 인간에서 PARG 결핍은 폐, 자궁 경부 및 췌장암 세포를 γ - 조사 또는 실험적 DNA 손상제(예컨대, 과산화수소, 메틸메탄설포네이트)에 감작시킨다(Ame, Fouquerel et al. 2009) (Nakadate, Kodera et al. 2013) (Shirai, Poetsch et al. 2013).
- [0009] PARP 억제제는 현재 합성 치사(synthetic lethality) 또는 화학-감작의 개념이 탐구되고 있는 임상 시험이 진행 중이다. PARP 억제제에 대한 임상적 내성이 이미 기술되어 있으므로(Drost and Jonkers 2014) (Barber, Sandhu et al. 2013), DNA 손상 수리 기구(machinery)를 표적화하는 대안적인 억제제의 발견이 요구된다. PARP 결핍은 PARP1이 결핍되는 것과 동일한 정도까지 SSBR의 감소된 비율이 유도되기 때문에, PARG 억제는 PARP 억제제 내성 세포에서 치료학적 이점을 제공할 수 있다(Fisher, Hochegger et al. 2007). 더구나, PARG의 결핍은 유방암 세포에서 PARP 결핍의 유전자 발현 패턴과 현저하게 다른 패턴을 유도하는 것으로 보고되어 왔다(Frizzell, Gamble et al. 2009).
- [0010] 현재의 모델은 PARG 결핍이 DNA 수리에 대한 PARP-의존적 영향을 초래하는 것을 나타내지만, 최근의 연구는 PARP 억제와 메커니즘적 차이를 나타냈다. PARP 결핍과 대조적으로, PARG 결핍의 유전자 독성 자극 후에, NAD 수준이 감소한다. 이는 에너지 실패의 결과일 수 있는 폐암 세포의 사멸을 야기한다(Erdelyi, Bai et al. 2009).
- [0011] 세포 투과성 PARG 억제제는 특히 PARG 및 생물학적 이용가능성에 대해 의문의 여지가 있는 탄닌산 또는 갈로탄닌과 같은 화합물에 제한되어 왔다(Sun, Zhang et al. 2012) (Fathers, Drayton et al. 2012) (Blenn, Wyrsh et al. 2011).
- [0012] 본 발명의 목적은 PARG의 특정 세포 투과성 억제제를 제공하는 것이다.

발명의 내용

- [0013] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0014] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 본원에 정의된 바와 같은 약학 조성물을 제공한다.

- [0015] 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학 조성물을 제공한다.
- [0016] 또 다른 양태에서, 본 발명은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학 조성물을 제공한다.
- [0017] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 암은 인간 암이다.
- [0018] 또 다른 양태에서, 본 발명은 PARC 억제 효능의 생성에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학 조성물을 제공한다.
- [0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 적절하게는, 이러한 약제는 인간 암 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 PARC 억제 효능의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내 또는 생체 내에서 PARC를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내 또는 생체 내에서 세포 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0024] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 환자에 치료적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 장애의 치료가 필요한 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0025] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 환자에 치료적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료가 필요한 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0026] 추가로, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 합성하는 방법을 제공한다.
- [0027] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 합성 방법중 임의의 하나에 의해 수득가능한, 또는 수득되는, 또는 직접적으로 수득되는, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0028] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 하나의 합성 방법에서 사용하기에 적절한, 본원에 정의된 바와 같은 신규한 중간체를 제공한다.
- [0029] 본 발명의 임의의 하나의 특정 양태의 바람직하고, 적절하고 선택적인 특징은 또한 임의의 다른 양태의 바람직하고, 적절하고 선택적인 특징이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 정의
- [0031] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용된 다음의 용어는 아래 개시된 다음의 의미를 갖는다.
- [0032] "치료하는" 또는 "치료"는 질환의 예방 및 확립된 증상의 완화를 포함하는 것을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 상태, 장애 또는 질환의 "치료하기" 또는 "치료"는 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애 또는 질환에 걸리거나 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 상태, 장애 또는 상태의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내

지 않는 인간에서 발달하는 상태, 장애 또는 질환의 임상 증상의 출현의 예방 또는 지연, (2) 상태, 장애 또는 질환 억제, 즉, 질환의 발달 또는 이의 재발(유지 치료의 경우) 또는 이의 최소한 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 억제, 감소 또는 지연, (3) 질환의 경감 또는 악화, 즉, 상태, 장애 또는 질환, 또는 이의 최소한 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 퇴행 야기.

[0033] "치료적 유효량"은 질환을 치료하기 위해 포유류에 투여하는 경우, 이러한 질환의 치료에 충분히 효과적인 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 이의 중증도, 및 치료되는 포유류의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0034] 본 명세서에서, 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 모두를 포함한다. "프로필"과 같은 개개의 알킬 기에 대한 언급은 직쇄 버전에만 특정하며, "이소프로필"과 같은 개개의 분지쇄에 대한 언급은 분지쇄 버전에만 특정한다. 예컨대, "(1-6C)알킬"은 (1-4C)알킬, (1-3C)알킬, 프로필, 이소프로필 및 *t*-부틸을 포함한다. 유사한 관행이 다른 라디칼에 적용되는데, 예컨대 "페닐(1-6C)알킬"은 페닐(1-4C)알킬, 벤질, 1-페닐에틸 및 2-페닐에틸을 포함한다.

[0035] 단독으로 또는 접두사로서 사용되는 용어 "(m-nC)" 또는 "(m-nC) 기"는 m 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 임의의 기를 지칭한다.

[0036] "알킬렌," "알케닐렌," 또는 "알키닐렌" 기는 2개의 다른 화학 기 사이에 위치하여 이들을 연결하는 역할을 하는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기이다. 따라서, "(1-6C)알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 펜틸렌 등을 의미한다.

[0037] "(2-6C)알케닐렌"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는, 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대, 에테닐렌, 2,4-펜타다이에닐렌 등을 의미한다.

[0038] "(2-6C)알키닐렌"은 하나 이상의 3중 결합을 함유하는, 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대, 에티닐렌, 프로피닐렌, 및 부티닐렌 등을 의미한다.

[0039] "(3-8C)사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 고리, 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 바이사이클로[2.2.1]헵틸을 의미한다.

[0040] "(3-8C)사이클로알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 탄화수소 고리, 예컨대 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 또는 사이클로헵테닐, 예컨대 3-사이클로헥센-1-일, 또는 사이클로옥테닐을 의미한다.

[0041] "(3-8C)사이클로알킬-(1-6C)알킬렌"은 (1-6C)알킬렌 기에 공유적으로 부착된 (3-8C)사이클로알킬 기를 의미하며, 이 둘 모두는 본원에 정의되어 있다.

[0042] 용어 "할로" 또는 "할로게노"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 지칭한다.

[0043] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클의" 또는 "헤테로사이클"은 비-방향족 포화된 또는 부분적으로 포화된 모노사이클의, 융합된, 다리걸친(bridged), 또는 스피로 바이사이클의 헤테로사이클 고리 계를 의미한다. 용어 헤테로사이클릴은 1가 종 및 2가 종 둘 모두를 포함한다. 모노사이클의 헤테로사이클 고리는 고리에 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 내지 5개(적절하게는 1, 2 또는 3개)의 헤테로 원자와 함께, 약 3 내지 12개(적절하게는 3 내지 7개)의 고리 원자를 함유한다. 바이사이클의 헤테로사이클은 고리에 7 내지 17원 원자, 적절하게는 7 내지 12원 원자를 함유한다. 바이사이클의 헤테로사이클은 약 7 내지 약 17개 고리 원자, 적절하게는 7 내지 12개 고리 원자를 함유한다. 바이사이클의 헤테로사이클 고리는 융합된, 스피로, 또는 다리걸친 고리 계일 수 있다. 헤테로사이클 기의 예는 사이클 에터 예컨대 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로피라닐, 다이옥사닐, 및 치환된 사이클 에터를 포함한다. 질소를 함유하는 헤테로사이클은, 예컨대 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로트라이아지닐, 테트라하이드로피라졸릴 등을 포함한다. 전형적인 황 함유 헤테로사이클은 테트라하이드로티에닐, 다이하이드로-1,3-다이티올, 테트라하이드로-2H-티오피란, 및 헥사하이드로티에핀을 포함한다. 다른 헤테로사이클은 다이하이드로-옥사티올릴, 테트라하이드로-옥사졸릴, 테트라하이드로-옥사다이하졸릴, 테트라하이드로다이옥사졸릴, 테트라하이드로-옥사티아졸릴, 헥사하이드로트라이아지닐, 테트라하이드로-옥사지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 테트라하이드로피리미디닐, 다이옥솔리닐, 옥타하이드로벤조피라닐, 옥타하이드로벤즈이미다졸릴, 및 옥타하이드로벤조티아졸릴을 포함한다. 황을 함유하는 헤테로사이클의

경우, SO 또는 SO₂ 기를 함유하는 산화된 황 헤테로사이클이 또한 포함된다. 예는 테트라하이드로티에닐 및 티오모폴리닐의 설펍시드 및 설펍 형태, 예컨대 테트라하이드로티엔 1,1-다이옥시드 및 티오모폴리닐 1,1-다이옥시드를 포함한다. 1 또는 2개의 옥소 (=O) 또는 티옥소 (=S) 치환체를 함유하는 헤테로사이클릴 기에 대한 적절한 값은, 예컨대 2-옥소피롤리디닐, 2-티옥소피롤리디닐, 2-옥소이미다졸리디닐, 2-티옥소이미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2,5-다이옥소피롤리디닐, 2,5-다이옥소이미다졸리디닐 또는 2,6-다이옥소피페리디닐이다. 특정 헤테로사이클릴 기는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 모노사이클의 3 내지 7원 헤테로사이클릴, 예컨대 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 모폴리닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로티에닐 1,1-다이옥시드, 티오모폴리닐, 티오모폴리닐 1,1-다이옥시드, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐 또는 호모피페라지닐이다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 임의의 헤테로사이클은 임의의 적절한 원자를 통해, 예컨대 탄소 또는 질소 원자를 통해 또 다른 기에 연결될 수 있다. 그러나, 본원에서 피페리디노 또는 모폴리노 언급된 것은 고리 질소를 통해 연결된 피페리딘-1-일 또는 모폴린-4-일 고리를 지칭한다.

[0044] "다리결친 고리 계"는 2개의 고리가 2개 이상의 원자를 공유하는 고리 계를 의미하며, 예컨대 문헌[*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992]을 참조하라. 다리결친 헤테로사이클릴 고리 계의 예는 아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄 및 퀴누클리딘을 포함한다.

[0045] "헤테로사이클릴(1-6C)알킬"은 (1-6C)알킬렌 기에 공유적으로 부착된 헤테로사이클릴 기를 의미하며, 이 둘 모두는 본원에 정의되어 있다.

[0046] 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 하나 이상의 (예컨대 1 내지 4개, 특히 1, 2 또는 3개) 헤테로원자를 포함하는 방향족 모노-, 바이-, 또는 폴리사이클 고리를 의미한다. 용어 헤테로아릴은 1가 중 및 2가 중 둘 모두를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 5 내지 12개의 고리 원, 및 보다 통상적으로는 5 내지 10개의 고리 원을 함유하는 모노사이클 및 바이사이클 기이다. 헤테로아릴 기는, 예컨대 5- 또는 6-원 모노사이클 고리 또는 9- 또는 10-원 바이사이클 고리, 예컨대 융합된 5원 및 6원 고리 또는 2개의 융합된 6원 고리로부터 형성된 바이사이클 구조일 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 약 4개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로, 이러한 헤테로아릴 고리는 3개 이하의 헤테로원자, 보다 통상적으로는 2개 이하, 예컨대 단일 헤테로원자를 함유할 것이다. 하나의 구현예에서, 이러한 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 내의 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘일 경우 염기성일 수 있거나, 인돌 또는 피롤 질소인 경우 필수적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로, 헤테로아릴 기에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는, 고리의 임의의 아미노기 치환체를 포함하여 5개 미만일 것이다.

[0047] 헤테로아릴의 예는 퓨릴, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘, 피라다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아제닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 벤조푸라자닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 나프티리디닐, 카바졸릴, 펜아지닐, 벤즈이소퀴놀리닐, 피리도피라지닐, 티에노[2,3-b]푸라닐, 2H-퓨로[3,2-b]-피라닐, 5H-피리도[2,3-d]-o-옥사지닐, 1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 4H-이미다조[4,5-d]티아졸릴, 피라지노[2,3-d]피라다지닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아자지닐을 포함한다. "헤테로아릴"은 또한 부분적으로 방향족인 바이- 또는 폴리사이클 고리계를 포함하며, 이때, 하나 이상의 고리가 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 경우, 하나 이상의 고리는 방향족 고리이고 하나 이상의 다른 고리는 비-방향족의, 포화된 또는 부분적으로 포화된 고리이다. 부분적인 방향족 헤테로아릴 기의 예는, 예컨대 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 다이하이드로벤즈티에닐, 다이하이드로벤즈푸라닐, 2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥시닐, 벤조[1,3]다이옥솔릴, 2,2-다이옥소-1,3-다이하이드로-2-벤조티에닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조푸라닐, 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로피리도[2,3-b]피라지닐 및 3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사지닐을 포함한다.

[0048] 5원 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 푸라자닐, 옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 옥사트리아아졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아아졸릴 및 테트라졸릴 기를 포함한다.

- [0049] 6원 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 트라이아지닐을 포함한다.
- [0050] 바이사이클의 헤테로아릴 기는, 예컨대 다음으로부터 선택된 기일 수 있다:
- [0051] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 벤젠 고리;
- [0052] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피리딘 고리;
- [0053] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피리미딘 고리;
- [0054] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피롤 고리;
- [0055] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피라졸 고리;
- [0056] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피라진 고리;
- [0057] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이미다졸 고리;
- [0058] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 옥사졸 고리;
- [0059] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이소옥사졸 고리;
- [0060] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티아졸 고리;
- [0061] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이소티아졸 고리;
- [0062] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티오펜 고리;
- [0063] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 퓨란 고리;
- [0064] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리에 융합된 사이클로헥실 고리; 및
- [0065] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로방향족에 융합된 사이클로펜틸 고리.
- [0066] 5원 고리에 융합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클의 헤테로아릴 기의 특정 예는, 비제한적으로 벤즈퓨라닐, 벤즈티오펜, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이소벤조퓨라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퓨리닐(예컨대, 아데니닐, 구아니닐), 인다졸릴, 벤조다이옥솔릴 및 피라졸로피리디닐 기를 포함한다.
- [0067] 2개의 융합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클의 헤테로아릴 기의 특정 예는, 비제한적으로 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 크로마닐, 티오크로마닐, 크로메닐, 이소크로메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 벤조다이옥사닐, 퀴놀리지닐, 벤즈옥사지닐, 벤조다이아지닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐 기를 포함한다.
- [0068] "헤테로아릴(1-6C)알킬"은 (1-6C)알킬렌 기에 공유적으로 부착된 헤테로아릴 기를 의미하며, 이 둘 모두는 본원에 정의되어 있다. 헤테로아르알킬 기의 예는 피리딘-3-일메틸, 3-(벤조퓨란-2-일)프로필 등을 포함한다.
- [0069] 용어 "아릴"은 5 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 사이클 또는 폴리사이클 방향족 고리를 의미한다. 용어 아릴은 1가 종 및 2가 종 둘 모두를 포함한다. 아릴 기의 예는, 비제한적으로 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 아릴은 페닐이다.
- [0070] 용어 "아릴(1-6C)알킬"은 (1-6C)알킬렌 기에 공유적으로 부착된 아릴 기를 의미하며, 이 둘 모두는 본원에 정의되어 있다. 아릴-(1-6C)알킬 기의 예는 벤질, 페닐에틸 등을 포함한다.
- [0071] 본 명세서에서는 또한 하나 이상의 작용성을 포함하는 기를 기술하기 위해 몇몇 복합 용어를 사용한다. 이러한 용어는 당업자에 의해 이해될 것이다. 예컨대, 헤테로사이클릴(m-nC)알킬은 헤테로사이클릴로 치환된 (m-nC)알킬을 포함한다.
- [0072] 용어 "선택적으로 치환된"은 치환된 기, 구조 또는 분자 및 치환되지 않은 것들을 지칭한다. 용어 " R^1 기 내의 하나/임의의 CH, CH₂, CH₃ 기 또는 헤테로원자(즉, NH)가 선택적으로 치환된 경우"는 R^1 기의 (임의의) 하나의 수소 라디칼이 관련된 규정된 기로 치환된 것을 적절하게 의미한다.
- [0073] 선택적인 치환체가 "하나 이상의" 기로부터 선택되는 경우, 이러한 정의는 하나 이상의 특정 기로부터 선택된

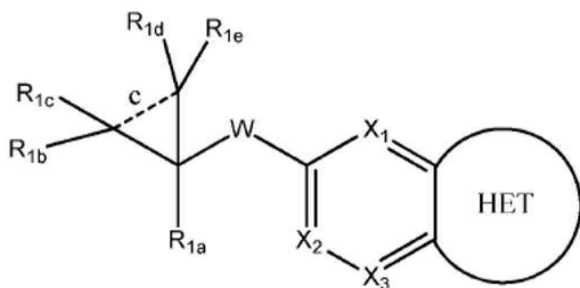
모든 치환체 또는 2개 이상의 특정 기로부터 선택된 치환체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0074] 어구 "본 발명의 화합물"은 일반적으로 및 특이적으로 본원에 개시된 화합물을 의미한다.

[0075] **본 발명의 화합물**

[0076] 하나의 양태에서, 본 발명은 아래 제시된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0077] [화학식 I]



[0078]

[0079] 이때, :

[0080] 결합 c는 존재하지 않거나 단일 결합이고;

[0081] R1a는 수소, 플루오로, 클로로, 시아노, 포르밀, (1-2C)알킬, (1-2C) 할로알킬, (2C)알케닐, 또는 (2C)알키닐로부터 선택되고;

[0082] R1b, R1c, R1d, 및 R1e는 각각 독립적으로 H, 플루오로 또는 메틸로부터 선택되고;

[0083] W는 -NH-S(O)y-, -S(O)y-NH-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -NH-S(O)(NH)-, -S(O)(NH)-NH-로부터 선택되고, 이때, y는 0, 1 또는 2이고;

[0084] X1은 CR2 또는 N으로부터 선택되고; 이때, R2는 H 또는 플루오로이고;

[0085] X2는 CR3 또는 N으로부터 선택되고; 이때, R3은 H 또는 플루오로이고;

[0086] X3은 CR4 또는 N으로부터 선택되고; 이때, R4는 H, 할로, 시아노, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시 또는 (2C)알키닐이거나;

[0087] R4는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:

[0088] [화학식]

[0089] -L4-L4c-Q4c

[0090] 이때,

[0091] L4는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

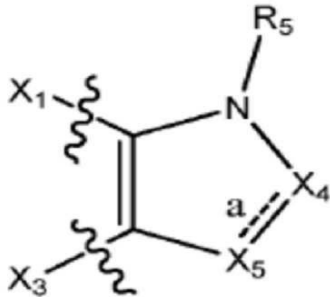
[0092] L4c는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO2, N(R4b), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R4b), N(R4b)C(O), N(R4b)C(O)N(R4c), S(O)2N(R4b), 또는 N(R4b)SO2로부터 선택되고, 이때, R4b 및 R4c는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0093] Q4c는 수소, (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q6c는 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설파모일, (1-4C)알킬, NR4dR4e, OR4d, C(O)R4d, C(O)OR4d, OC(O)R4d, C(O)N(R4e)R4d, N(R4e)C(O)R4d, S(O)yR4d (이때,

y는 0, 1 또는 2임), $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{4e})\text{R}_{4d}$, $\text{N}(\text{R}_{4e})\text{SO}_2\text{R}_{4d}$ 또는 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_{4e}\text{R}_{4d}$ (이때, z는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_{4d} 및 R_{4e} 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0094] HET는 아래 화학식의 융합된 5-원 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클 고리이고:

[0095] [화학식]



[0096]

[0097] 이때,

[0098] 결합 a는 선택적으로 이중 결합이고;

[0099] R_5 는 H, (1-4C)알킬 또는 아래 화학식의 기이고:

[0100] [화학식]

[0101] $-\text{L}_1-\text{L}_5-\text{Q}_5$

[0102] 이때,

[0103] L_1 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되거나, (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (2-3C)알케닐렌 또는 (2-3C)알키닐렌 링커이고;

[0104] L_5 는 존재하지 않거나 $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)$, $\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})$, $\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_a)$, $\text{N}(\text{R}_a)\text{SO}_2$ 로부터 선택되고, 이때, R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0105] Q_5 는 수소, (1-4C)알킬, 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, (4-6C)사이클로알킬, (4-6C)사이클로알케닐, (2C)알케닐 또는 5-6 원 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 이때, Q_5 는 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, 설펜아모일, 트라이플루오로메톡시, 할로알킬, NR_cR_d , OR_c , $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_c)\text{R}_d$, $\text{N}(\text{R}_c)\text{C}(\text{O})\text{R}_d$, $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_c$ (이때, y는 0, 1 또는 2임), $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_c)\text{R}_d$, $\text{N}(\text{R}_c)\text{SO}_2\text{R}_d$ 또는 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_c\text{R}_d$ (이때, z는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_c 및 R_d 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되거나;

[0106] Q_5 는 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환되고;

[0107] [화학식]

[0108] $-\text{W}_5-\text{Y}_5-\text{Z}_5$

[0109] 이때,

[0110] W_5 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되거나, (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (2-3C)알케닐렌 또는 (2-3C)알키닐렌 링커이고;

[0111] Y_5 는 존재하지 않거나 $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_e)$, $\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})$, $\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_f)$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_e)$, $\text{N}(\text{R}_e)\text{SO}_2$ 로부터

선택되고, 이때, R_e 및 R_f 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0112] Z_5 는 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고; 이때, Z_5 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록실, 카복시, 카바모일 또는 설페모일로 부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0113] X_4 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $C(=O)$, $C(=NH)$, $C(=S)$, CHR_{6c} 또는 $N-R_{6N}$ 으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{6c} 또는 N으로부터 선택되고;

[0114] 이때,

[0115] R_{6c} 는 수소, 시아노, 할로 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:

[0116] [화학식]

[0117] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$

[0118] 이때,

[0119] L_6 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0120] L_{6c} 은 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2 , $N(R_g)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_g)$, $N(R_g)C(O)$, $N(R_g)C(O)N(R_h)$, $S(O)_2N(R_g)$, 또는 $N(R_g)SO_2$ 로부터 선택되고, 이때, R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0121] Q_{6c} 는 수소, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설페모일, NR_iR_j , OR_i , $C(O)R_i$, $C(O)OR_i$, $OC(O)R_i$, $C(O)N(R_i)R_j$, $N(R_i)C(O)R_j$, $S(O)_yR_i$ (이때, y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_i)R_j$, $N(R_i)SO_2R_j$ 또는 $(CH_2)_zNR_iR_j$ (이때, z는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_i 및 R_j 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0122] R_{6N} 은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:

[0123] [화학식]

[0124] $-L_6-L_{6N}-Q_{6N}$

[0125] 이때,

[0126] L_6 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0127] L_{6N} 은 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2 , $N(R_k)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_k)$, $N(R_k)C(O)$, $N(R_k)C(O)N(R_l)$, $S(O)_2N(R_k)$, 또는 $N(R_k)SO_2$ 로부터 선택되고, 이때, R_k 및 R_l 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0128] Q_{6N} 은 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설페모일, NR_mR_n , OR_m , $C(O)R_m$, $C(O)OR_m$, $OC(O)R_m$, $C(O)N(R_m)R_n$, $N(R_m)C(O)R_n$, $S(O)_yR_m$ (이때, y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_m)R_n$, $N(R_m)SO_2R_n$ 또는 $(CH_2)_zNR_mR_n$ (이때, z는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_m 및 R_n 은 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0129] X_5 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $C(=O)$, $C(=NH)$, $C(=S)$, CHR_{7c} 또는 $N-R_{7N}$ 로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{7c} 또는 N으로부터 선택되고;

[0130] 이때,

- [0131] R_{7c} 는 수소, 시아노, 할로 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0132] [화학식]
- [0133] $-L_7-L_{7c}-Q_{7c}$
- [0134] 이때,
- [0135] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0136] L_{7c} 는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO₂, N(R_o), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_o), N(R_o)C(O), N(R_o)C(O)N(R_p), S(O)₂N(R_o), 또는 N(R_o)SO₂로부터 선택되고, 이때, R_o 및 R_p는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0137] Q_{7c} 는 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q_{8c} 는 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_qR_r, OR_q, C(O)R_q, C(O)OR_q, OC(O)R_q, C(O)N(R_q)R_r, N(R_q)C(O)R_r, S(O)_yR_q (이때, y는 0, 1 또는 2임), SO₂N(R_q)R_r, N(R_q)SO₂R_r 또는 (CH₂)_zNR_qR_r (이때, z는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_q 및 R_r은 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되거나;
- [0138] Q_{7c} 은 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환되고:
- [0139] [화학식]
- [0140] $-W_{7c}-L_{7'}-Z_{7c}$
- [0141] 이때,
- [0142] W_{7c} 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0143] $L_{7'}$ 는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_s), N(R_s)C(O), N(R_s)C(O)N(R_t), S(O)₂N(R_s), 또는 N(R_s)SO₂로부터 선택되고, 이때, R_s 및 R_t는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0144] Z_{7c} 는 페닐 또는 5-6 원 헤테로아릴이고; 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록실, 카복시, 카바모일 또는 설파모일로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0145] R_{7N} 은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0146] [화학식]
- [0147] $-L_7-L_{7N}-Q_{7N}$
- [0148] 이때,
- [0149] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0150] L_{7N} 은 존재하지 않거나 O, S, SO, SO₂, N(R_u), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_u), N(R_u)C(O), N(R_u)C(O)N(R_v), S(O)₂N(R_u), 또는 N(R_u)SO₂로부터 선택되고, 이때, R_u 및 R_v는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0151] Q_{7N} 은 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_wR_x, OR_w, C(O)R_w, C(O)OR_w, OC(O)R_w, C(O)N(R_w)R_x, N(R_w)C(O)R_x, S(O)_yR_w (이때, y는 0, 1 또는 2임), SO₂N(R_w)R_x, N(R_w)SO₂R_x 또는 (CH₂)_zNR_wR_x (이때, z는 1, 2 또는

3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_w 및 R_x 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되거나;

[0152] Q_{7N} 은 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0153] [화학식]

[0154] $-W_{7N}-L_{7'}-Z_{7N}$

[0155] 이때,

[0156] W_{7N} 은 존재하지 않거나 (1-3C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0157] $L_{7'}$ 는 존재하지 않거나 $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_y)$, $N(R_y)C(O)$, $N(R_y)C(O)N(R_z)$, $S(O)_2N(R_y)$, 또는 $N(R_y)SO_2$ 로부터 선택되고, 이때, R_y 및 R_z 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0158] Z_{7N} 은 페닐 또는 5-6 원 헤테로아릴이고; 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록실, 카복시, 카바모일 또는 설파모일로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0159] 다음의 단서가 함께 주어진다:

[0160] (i) R_{1b-e} 중 하나 또는 2개만이 H를 제외한 임의의 치환체로부터 선택될 수 있고;

[0161] (ii) X_1 , X_2 또는 X_3 중 하나 또는 2개만이 N일 수 있고;

[0162] (iii) Het는 2개 이하의 고리 질소 원자만을 포함할 수 있고;

[0163] (iv) X_4 또는 X_5 중 하나만이 $C(=O)$, $C(=NH)$ 또는 $C(=S)$ 로부터 선택될 수 있다.

[0164] 본 발명의 특정 화합물은, 예컨대 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 포함하며, 이때, 달리 언급되지 않는 한, 각각의 c , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_{1e} , W , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R_5 및 임의의 관련된 치환체 기는 앞서 정의된 임의의 의미 또는 다음의 (1) 내지 (55) 문단 중 임의의 하나에 정의된 의미를 갖는다: -

[0165] (1) c 는 단일 결합이다;

[0166] (2) R_{1a} 는 수소, 플루오로, 시아노, 포르밀, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (2C)알킬닐로부터 선택된다;

[0167] (3) R_{1a} 는 수소, 시아노, 포르밀, (1-2C)알킬 또는 (1-2C)할로알킬로부터 선택된다;

[0168] (4) R_{1a} 는 수소, 시아노, 메틸 또는 CF_3 으로부터 선택된다;

[0169] (5) R_{1a} 는 수소, 시아노, 메틸 또는 플루오로메틸로부터 선택된다;

[0170] (6) R_{1a} 는 시아노, 메틸 또는 플루오로메틸로부터 선택된다;

[0171] (7) R_{1a} 는 메틸 또는 플루오로메틸로부터 선택된다;

[0172] (8) R_{1a} 는 메틸이다;

[0173] (9) R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} 및 R_{1e} 는 독립적으로 H, 플루오로로부터 선택된다;

[0174] (10) R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} 및 R_{1e} 는 H이다;

[0175] (11) W 는 $-NH-S(O)_y-$, $-S(O)_y-NH-$, $-C(O)NH-$ 또는 $-NHC(O)-$ 로부터 선택되고, 이때, y 는 0, 1 또는 2이다;

[0176] (12) W 는 $-NH-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NH-$, $-C(O)NH-$ 또는 $-NHC(O)-$ 로부터 선택된다;

- [0177] (13) W는 $\text{-NH-S(O)}_2\text{-}$ 또는 $\text{-S(O)}_2\text{-NH-}$ 로부터 선택된다;
- [0178] (14) W는 $\text{-NH-S(O)}_2\text{-}$ 이다;
- [0179] (15) X_1 은 N 또는 CR_2 이고, 이때, R_2 는 H 또는 플루오로이다;
- [0180] (16) X_1 은 N 또는 CH이다;
- [0181] (17) X_1 은 CH이다;
- [0182] (18) X_2 는 N 또는 CR_3 이고, 이때, R_3 은 H 또는 플루오로이다;
- [0183] (19) X_2 는 N 또는 CH이다;
- [0184] (20) X_2 는 CH 또는 CF이다;
- [0185] (21) X_2 는 CH이다;
- [0186] (22) X_3 은 CR_4 또는 N로부터 선택되고; 이때, R_4 는 H, 할로, 시아노, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시 또는 (2C)알킬닐이거나;
- [0187] R_4 는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0188] [화학식]
- [0189] $\text{-L}_4\text{-L}_{4c}\text{-Q}_{4c}$
- [0190] 이때,
- [0191] L_4 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0192] L_{4c} 는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2 , $\text{N(R}_{4b}\text{)}$, C(O), C(O)O , OC(O) , $\text{C(O)N(R}_{4b}\text{)}$, $\text{N(R}_{4b}\text{)C(O)}$, $\text{N(R}_{4b}\text{)C(O)N(R}_{4c}\text{)}$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}_{4b}\text{)}$, 또는 $\text{N(R}_{4b}\text{)SO}_2$ 로부터 선택되고, 이때, R_{4b} 및 R_{4c} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0193] Q_{4c} 는 수소, (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q_{6c} 는 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설파모일, (1-4C)알킬, $\text{NR}_{4d}\text{R}_{4e}$, OR_{4d} , C(O)R_{4d} , C(O)OR_{4d} , OC(O)R_{4d} , $\text{C(O)N(R}_{4e}\text{)R}_{4d}$, $\text{N(R}_{4e}\text{)C(O)R}_{4d}$, $\text{S(O)}_y\text{R}_{4d}$ (이때, y 는 0, 1 또는 2임), $\text{SO}_2\text{N(R}_{4e}\text{)R}_{4d}$, $\text{N(R}_{4e}\text{)SO}_2\text{R}_{4d}$ 또는 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_{4e}\text{R}_{4d}$ (이때, z 는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_{4d} 및 R_{4e} 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;
- [0194] (23) X_3 은 CR_4 또는 N으로부터 선택되고; 이때, R_4 는 H, 할로, 시아노, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시 또는 (2C)알킬닐이거나;
- [0195] R_4 는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0196] [화학식]
- [0197] $\text{-L}_4\text{-L}_{4c}\text{-Q}_{4c}$
- [0198] 이때,
- [0199] L_4 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0200] L_{4c} 는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2 , $\text{N(R}_{4b}\text{)}$, C(O), C(O)O , OC(O) , $\text{C(O)N(R}_{4b}\text{)}$, $\text{N(R}_{4b}\text{)C(O)}$, $\text{N(R}_{4b}\text{)C(O)N(R}_{4c}\text{)}$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}_{4b}\text{)}$, 또는 $\text{N(R}_{4b}\text{)SO}_2$ 로부터 선택되고, 이때, R_{4b} 및 R_{4c} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

- [0201] Q_{4c} 는 수소, (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q_{6c} 는 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일 또는 설펜아미드로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0202] (24) X_3 은 CR_4 또는 N으로부터 선택되고; 이때, R_4 는 H, 할로, 시아노, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시 또는 (2C)알킬닐이거나;
- [0203] R_4 는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0204] [화학식]
- [0205] $-L_4-L_{4c}-Q_{4c}$
- [0206] 이때,
- [0207] L_4 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0208] L_{4c} 는 존재하지 않거나 SO_2 , $N(R_{4b})$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_{4b})$, $N(R_{4b})C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_{4b} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0209] Q_{4c} 는 수소, (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q_{6c} 는 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설펜아미드, (1-4C)알킬, $NR_{4d}R_{4e}$, OR_{4d} , $C(O)R_{4d}$, $C(O)OR_{4d}$, $OC(O)R_{4d}$, $C(O)N(R_{4e})R_{4d}$, $N(R_{4e})C(O)R_{4d}$, $S(O)_yR_{4d}$ (이때, y 는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{4e})R_{4d}$, $N(R_{4e})SO_2R_{4d}$ 또는 $(CH_2)_zNR_{4e}R_{4d}$ (이때, z 는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_{4d} 및 R_{4e} 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;
- [0210] (25) X_3 은 CR_4 또는 N으로부터 선택되고; 이때, R_4 는 H, 할로, 시아노, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시 또는 (2C)알킬닐이거나;
- [0211] R_4 는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0212] [화학식]
- [0213] $-L_4-L_{4c}-Q_{4c}$
- [0214] 이때,
- [0215] L_4 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0216] L_{4c} 는 존재하지 않거나 SO_2 , $N(R_{4b})$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_{4b})$, $N(R_{4b})C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_{4b} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0217] Q_{4c} 는 수소, (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q_{6c} 는 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일 또는 설펜아미드로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0218] (26) X_3 은 CR_4 또는 N으로부터 선택되고; 이때, R_4 는 H, 할로, 시아노, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시 또는 (2C)알킬닐이거나;
- [0219] R_4 는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0220] [화학식]
- [0221] $-L_4-L_{4c}-Q_{4c}$
- [0222] 이때,
- [0223] L_4 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-2C)알킬렌이고;

- [0224] L_{4c} 는 존재하지 않거나 $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_{4b})$, $N(R_{4b})C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_{4b} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0225] Q_{4c} 는 수소, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q_{6c} 는 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일 또는 설파모일로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0226] (27) X_3 은 CR_4 또는 N 으로부터 선택되고; 이때, R_4 는 H, 할로, 시아노, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시 또는 (2C)알킬닐이거나;
- [0227] R_4 는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0228] [화학식]
- [0229] $-L_{4c}-Q_{4c}$
- [0230] 이때,
- [0231] L_{4c} 는 존재하지 않거나 $C(O)N(R_{4b})$ 로부터 선택되고, 이때, R_{4b} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0232] Q_{4c} 는 수소, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q_{6c} 는 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일 또는 설파모일로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0233] (28) X_3 은 CR_4 또는 N 으로부터 선택되고; 이때, R_4 는 H, 할로, 시아노, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, 또는 (2C)알킬닐이다;
- [0234] (29) X_3 은 CR_4 또는 N 으로부터 선택되고; 이때, R_4 는 H, 할로, (1-2C)알킬 또는 (1-2C)할로알킬이다;
- [0235] (30) X_3 은 CR_4 또는 N 으로부터 선택되고; 이때, R_4 는 H, 플루오로, 메틸 또는 CF_3 이다;
- [0236] (31) X_3 은 CR_4 또는 N 으로부터 선택되고; 이때, R_4 는 H 또는 플루오로이다;
- [0237] (32) X_3 은 CH 또는 CF이다;
- [0238] (33) X_4 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $C(=O)$, $C(=NH)$, $C(=S)$, CHR_{6c} 또는 $N-R_{6N}$ 으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{6c} 또는 N 으로부터 선택되고;
- [0239] 이때,
- [0240] R_{6c} 는 수소, 시아노, 할로 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0241] [화학식]
- [0242] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$
- [0243] 이때,
- [0244] L_6 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0245] L_{6c} 는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO₂, $N(R_g)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_g)$, $N(R_g)C(O)$, $N(R_g)C(O)N(R_h)$, $S(O)_2N(R_g)$, 또는 $N(R_g)SO_2$ 로부터 선택되고, 이때, R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0246] Q_{6c} 는 수소, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설파모일 또는 NR_iR_j 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_i 및 R_j 는 각각

독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0247] R_{6N} 은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:

[0248] [화학식]

[0249] $-L_6-L_{6N}-Q_{6N}$

[0250] 이때,

[0251] L_6 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0252] L_{6N} 은 존재하지 않거나 O, S, SO, SO₂, N(R_k), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_k), N(R_k)C(O), N(R_k)C(O)N(R_l), S(O)₂N(R_k), 또는 N(R_k)SO₂로부터 선택되고, 이때, R_k 및 R_l은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0253] Q_{6N} 은 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설펜모일 또는 NR_mR_n으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_m 및 R_n은 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0254] (34) X₄는 결합 a가 단일 결합인 경우 C(=O), C(=NH), C(=S), CHR_{6c} 또는 N-R_{6N}으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{6c} 또는 N으로부터 선택되고;

[0255] 이때,

[0256] R_{6c} 는 수소, 시아노, 할로 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:

[0257] [화학식]

[0258] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$

[0259] 이때,

[0260] L_6 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0261] L_{6c} 는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO₂, N(R_g), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_g), N(R_g)C(O), N(R_g)C(O)N(R_h), S(O)₂N(R_g), 또는 N(R_g)SO₂로부터 선택되고, 이때, R_g 및 R_h는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0262] Q_{6c} 는 수소, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설펜모일 또는 NR_iR_j로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_i 및 R_j는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0263] R_{6N} 은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:

[0264] [화학식]

[0265] $-L_6-Q_{6N}$

[0266] 이때,

[0267] L_6 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0268] Q_{6N} 은 수소, 시아노, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 아미노 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;

- [0269] (35) X_4 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $C(=O)$, $C(=NH)$, $C(=S)$, CHR_{6c} 또는 $N-R_{6N}$ 으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{6c} 또는 N 으로부터 선택되고;
- [0270] 이때,
- [0271] R_{6c} 는 수소, 시아노, 할로 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0272] [화학식]
- [0273] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$
- [0274] 이때,
- [0275] L_6 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0276] L_{6c} 는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2 , $N(R_g)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_g)$, $N(R_g)C(O)$, $N(R_g)C(O)N(R_h)$, $S(O)_2N(R_g)$, 또는 $N(R_g)SO_2$ 로부터 선택되고, 이때, R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0277] Q_{6c} 는 수소, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일 또는 NR_iR_j 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_i 및 R_j 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;
- [0278] (36) X_4 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $C(=O)$, $C(=NH)$, $C(=S)$, CHR_{6c} 또는 $N-R_{6N}$ 으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{6c} 또는 N 으로부터 선택되고;
- [0279] 이때,
- [0280] R_{6c} 는 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0281] [화학식]
- [0282] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$
- [0283] 이때,
- [0284] L_6 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0285] L_{6c} 는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2 , $N(R_g)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_g)$, $N(R_g)C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_g 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0286] Q_{6c} 는 수소, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, (3-6C)헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일 또는 NR_iR_j 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_i 및 R_j 는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다;
- [0287] (37) X_4 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $C(=O)$, $C(=NH)$, CHR_{6c} 또는 $N-R_{6N}$ 으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{6c} 또는 N 으로부터 선택되고;
- [0288] 이때,
- [0289] R_{6c} 는 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0290] [화학식]
- [0291] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$

- [0292] 이때,
- [0293] L_6 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0294] L_{6c} 는 존재하지 않거나 O, S, SO_2 , $N(R_g)$, C(O), $C(O)O$, $C(O)N(R_g)$, $N(R_g)C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_g 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0295] Q_{6c} 는 수소, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, (3-6C)헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 아미노 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0296] (38) X_4 는 결합 a가 단일 결합인 경우 C(=O) 또는 CHR_{6c} 로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{6c} 로부터 선택되고;
- [0297] 이때,
- [0298] R_{6c} 는 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0299] [화학식]
- [0300] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$
- [0301] 이때,
- [0302] L_6 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-2C)알킬렌이고;
- [0303] L_{6c} 는 존재하지 않거나 C(O)O 또는 C(O) $N(R_g)$ 로부터 선택되고, 이때, R_g 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0304] Q_{6c} 는 수소, (1-4C)알킬, 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 아미노 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0305] (39) X_4 는 결합 a가 단일 결합인 경우 C(=O)로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{6c} 로부터 선택되고;
- [0306] 이때,
- [0307] R_{6c} 는 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0308] [화학식]
- [0309] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$
- [0310] 이때,
- [0311] L_6 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬렌이고;
- [0312] L_{6c} 는 존재하지 않거나 C(O)O 또는 C(O) $N(R_g)$ 로부터 선택되고, 이때, R_g 는 수소 또는 메틸로부터 선택되고;
- [0313] Q_{6c} 는 수소, (1-4C)알킬, 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-2C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 아미노 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0314] (40) X_5 는 결합 a가 단일 결합인 경우 C(=O), C(=NH), C(=S), CHR_{7c} 또는 $N-R_{7N}$ 으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{7c} 또는 N으로부터 선택되고;
- [0315] 이때,
- [0316] R_{7c} 는 수소, 시아노, 할로 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0317] [화학식]

- [0318] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$
- [0319] 이때,
- [0320] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0321] L_{7C} 는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO₂, N(R₆), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R₆), N(R₆)C(O)로부터 선택되고, 이때, R₆는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0322] Q_{7C} 는 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴이고, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q_{8C} 는 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_qR_r, OR_q로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_q 및 R_r은 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되거나;
- [0323] Q_{7C} 는 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환된다:
- [0324] [화학식]
- [0325] $-W_{7C}-L_{7'}-Z_{7C}$
- [0326] 이때,
- [0327] W_{7C} 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0328] $L_{7'}$ 는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_s), N(R_s)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_s는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0329] Z_{7C} 는 페닐 또는 5-6 원 헤테로아릴이고; 이들 각각은 (1-4C)알킬 또는 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0330] R_{7N}은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0331] [화학식]
- [0332] $-L_7-L_{7N}-Q_{7N}$
- [0333] 이때,
- [0334] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0335] L_{7N} 은 존재하지 않거나 O, S, SO, SO₂, N(R_u), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_u) 또는 N(R_u)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_u는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0336] Q_{7N} 은 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_wR_x, OR_w, C(O)R_w, C(O)OR_w, OC(O)R_w, C(O)N(R_w)R_x, N(R_w)C(O)R_x, S(O)_yR_w (이때, y는 0, 1 또는 2임), SO₂N(R_w)R_x, N(R_w)SO₂R_x 또는 (CH₂)_zNR_wR_x (이때, z는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_w 및 R_x는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되거나;
- [0337] Q_{7N} 은 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환된다:
- [0338] [화학식]
- [0339] $-W_{7N}-L_{7'}-Z_{7N}$
- [0340] 이때,

- [0341] W_{7N} 은 존재하지 않거나 (1-3C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0342] $L_{7'}$ 는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_y) 또는 N(R_y)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_y 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0343] Z_{7N} 은 페닐 또는 5-6 원 헤테로아릴이고; 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록실, 카복시, 카바모일 또는 설파모일로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0344] (41) X_5 는 결합 a가 단일 결합인 경우 C(=O), C(=NH), C(=S), CHR_{7c} 또는 N-R_{7N}으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{7c} 또는 N으로부터 선택되고;
- [0345] 이때,
- [0346] R_{7c}는 수소, 시아노, 할로 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0347] [화학식]
- [0348] $-L_{7'}-L_{7C}-Q_{7C}$
- [0349] 이때,
- [0350] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0351] L_{7C} 는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO₂, N(R_o), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_o), N(R_o)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_o는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0352] Q_{7C} 는 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q_{8C} 는 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;
- [0353] Q_{7C} 는 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환된다:
- [0354] [화학식]
- [0355] $-W_{7C'}-Z_{7C}$
- [0356] 이때,
- [0357] W_{7C} 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0358] Z_{7C} 는 페닐 또는 5-6 원 헤테로아릴이고; 이들 각각은 (1-4C)알킬 또는 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0359] R_{7N}은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0360] [화학식]
- [0361] $-L_{7'}-L_{7N}-Q_{7N}$
- [0362] 이때,
- [0363] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0364] L_{7N} 은 존재하지 않거나 O, S, SO, SO₂, N(R_u), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_u) 또는 N(R_u)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_u는 킬로부터 선택되고;
- [0365] Q_{7N} 은 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노,

하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설펜모일, NR_wR_x , OR_w , $C(O)R_w$, $C(O)OR_w$, $OC(O)R_w$, $C(O)N(R_w)R_x$, $N(R_w)C(O)R_x$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_w 및 R_x 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되거나;

[0366] Q_{7N} 은 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환된다:

[0367] [화학식]

[0368] $-W_{7N}-Z_{7N}$

[0369] 이때,

[0370] W_{7N} 은 존재하지 않거나 (1-3C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0371] Z_{7N} 은 페닐 또는 5-6 원 헤테로아릴이고; 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록실, 카복시, 카바모일 또는 설펜모일로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;

[0372] (42) X_5 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $C(=O)$, $C(=NH)$, CHR_{7c} 또는 $N-R_{7N}$ 으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{7c} 또는 N 으로부터 선택되고;

[0373] 이때,

[0374] R_{7c} 는 수소, 할로 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:

[0375] [화학식]

[0376] $-L_7-L_{7c}-Q_{7c}$

[0377] 이때,

[0378] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0379] L_{7c} 는 존재하지 않거나 O, S, $N(R_o)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R_o)$, $N(R_o)C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_o 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0380] Q_{7c} 는 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 이때, Q_{8c} 는 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 아미노 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0381] R_{7N} 은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:

[0382] [화학식]

[0383] $-L_7-L_{7N}-Q_{7N}$

[0384] 이때,

[0385] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0386] L_{7N} 은 존재하지 않거나 O, S, $N(R_u)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R_u)$ 또는 $N(R_u)C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_u 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0387] Q_{7N} 은 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설펜모일, NR_wR_x , OR_w , $C(O)R_w$, $C(O)OR_w$, $OC(O)R_w$, $C(O)N(R_w)R_x$, $N(R_w)C(O)R_x$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_w 및 R_x 는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

- [0388] (43) X_5 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $C(=O)$, CHR_{7c} 또는 $N-R_{7N}$ 으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{7c} 또는 N 으로부터 선택되고;
- [0389] 이때,
- [0390] R_{7c} 는 수소, 할로 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0391] [화학식]
- [0392] $-L_7-L_{7c}-Q_{7c}$
- [0393] 이때,
- [0394] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0395] L_{7c} 는 존재하지 않거나 O , $N(R_o)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R_o)$, $N(R_o)C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_o 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0396] Q_{7c} 는 수소, 시아노, (1-4C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, (3-6C)헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고; 이때, Q_{8c} 는 (1-2C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 아미노 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0397] R_{7N} 은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0398] [화학식]
- [0399] $-L_7-Q_{7N}$
- [0400] 이때,
- [0401] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0402] Q_{7N} 은 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설펜아미드, NR_wR_x , OR_w , $C(O)R_w$, $C(O)OR_w$, $OC(O)R_w$, $C(O)N(R_w)R_x$, $N(R_w)C(O)R_x$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_w 및 R_x 는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다;
- [0403] (44) X_5 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $C(=O)$, CHR_{7c} 또는 $N-R_{7N}$ 으로부터 선택되거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{7c} 또는 N 으로부터 선택되고;
- [0404] 이때,
- [0405] R_{7c} 는 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0406] [화학식]
- [0407] $-L_7-L_{7c}-Q_{7c}$
- [0408] 이때,
- [0409] L_7 은 존재하지 않거나 메틸 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0410] L_{7c} 는 존재하지 않거나 $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R_o)$, $N(R_o)C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_o 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0411] Q_{7c} 는 수소, 시아노, (1-4C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, (3-6C)헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고; 이때, Q_{8c} 는 (1-2C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 아미노 또는 시아노로

부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0412] R_{7N} 은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:

[0413] [화학식]

[0414] $-L_7-Q_{7N}$

[0415] 이때,

[0416] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0417] Q_{7N} 은 수소, 시아노, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (2-3C)알케닐, (3-6C)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-2C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설펜아미드, NR_wR_x , OR_w , $C(O)R_w$, $C(O)OR_w$, $C(O)N(R_w)R_x$, $N(R_w)C(O)R_x$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_w 및 R_x 는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다;

[0418] (45) X_5 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $N-R_{7N}$ 이거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{7c} 또는 N이고;

[0419] 이때,

[0420] R_{7c} 는 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:

[0421] [화학식]

[0422] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$

[0423] 이때,

[0424] L_7 은 존재하지 않거나 메틸 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-2C)알킬렌이고;

[0425] L_{7C} 는 존재하지 않거나 $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R_o)$, $N(R_o)C(O)$ 로부터 선택되고, 이때, R_o 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0426] Q_{7C} 는 수소, (1-4C)알킬, (2C)알킬닐, (3-6C)사이클로알킬, 페닐, (3-6C)헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고; 이때, Q_{8C} 는 (1-2C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 아미노 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0427] R_{7N} 은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:

[0428] [화학식]

[0429] $-L_7-Q_{7N}$

[0430] 이때,

[0431] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로 선택적으로 치환된 (1-2C)알킬렌이고;

[0432] Q_{7N} 은 수소, (1-6C)알킬, (2C)알킬닐, (3-6C)사이클로알킬, 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-2C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 아미노, 시아노, 하이드록시, NR_wR_x 또는 OR_w 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_w 및 R_x 는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다;

[0433] (46) X_5 는 결합 a가 단일 결합인 경우 $N-R_{7N}$ 이거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{7c} 또는 N이고;

[0434] 이때,

[0435] R_{7c} 는 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:

- [0436] [화학식]
- [0437] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$
- [0438] 이때,
- [0439] L_7 은 존재하지 않거나 메틸 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-2C)알킬렌이고;
- [0440] L_{7C} 는 존재하지 않거나 C(0), C(0)O, C(0)N(R₀), N(R₀)C(0)로부터 선택되고, 이때, R₀는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0441] Q_{7C} 는 수소, (1-4C)알킬, (2C)알킬닐, (3-6C)사이클로알킬, 페닐, (4-6C)헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고; 이때, Q_{8C} 는 (1-2C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 아미노 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0442] R_{7N}은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0443] [화학식]
- [0444] $-L_7-Q_{7N}$
- [0445] 이때,
- [0446] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬렌이고;
- [0447] Q_{7N} 은 (1-4C)알킬, (2C)알킬닐, (3-6C)사이클로알킬, 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시 또는 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0448] (47) X₅는 결합 a가 단일 결합인 경우 N-R_{7N}이거나 결합 a가 이중 결합인 경우 CR_{7c} 또는 N이고;
- [0449] 이때,
- [0450] R_{7c}는 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0451] [화학식]
- [0452] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$
- [0453] 이때,
- [0454] L_7 은 존재하지 않거나 메틸 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-2C)알킬렌이고;
- [0455] L_{7C} 는 존재하지 않거나 C(0), C(0)O 또는 C(0)N(R₀)로부터 선택되고, 이때, R₀는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0456] Q_{7C} 는 수소, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 페닐, (4-6C)헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고; 이때, Q_{8C} 는 (1-2C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 아미노 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0457] R_{7N}은 수소 또는 아래 화학식의 기로부터 선택된다:
- [0458] [화학식]
- [0459] $-L_7-Q_{7N}$
- [0460] 이때,
- [0461] L_7 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬렌이고;

- [0462] Q_{7N} 은 (1-4C)알킬, (2C)알킬닐, (3-6C)사이클로알킬, 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 (1-2C)알킬, 할로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시 또는 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0463] (48) R_5 는 H, (1-4C)알킬 또는 아래 화학식의 기이고:
- [0464] [화학식]
- [0465] $-L_1-L_5-Q_5$
- [0466] 이때,
- [0467] L_1 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되고;
- [0468] L_5 는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0469] Q_5 는 수소, (1-4C)알킬, 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, (4-6C)사이클로알킬, (4-6C)사이클로알케닐, (2C)알케닐 또는 5-6 원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;
- [0470] 이때, Q_5 는 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, 설펜아모일, 트라이플루오로메톡시, 할로알킬, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_c)R_d, N(R_c)C(O)R_d로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 H 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되거나;
- [0471] Q_5 는 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환된다;
- [0472] [화학식]
- [0473] $-W_5-Y_5-Z_5$
- [0474] 이때,
- [0475] W_5 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되고;
- [0476] Y_5 는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_e), N(R_e)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_e는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0477] Z_5 는 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고; 이때, Z_5 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록실, 카복시, 카바모일 또는 설펜아모일로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0478] (49) R_5 는 H, (1-4C)알킬 또는 아래 화학식의 기이다:
- [0479] [화학식]
- [0480] $-L_1-L_5-Q_5$
- [0481] 이때,
- [0482] L_1 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되고;
- [0483] L_5 는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0484] Q_5 는 수소, (1-4C)알킬, 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, (4-6C)사이클로알킬, (4-6C)사이클로알케닐, (2C)알케닐 또는 5-6 원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;
- [0485] 이때, Q_5 는 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, 설펜아모일, 트라이플루오로메톡시, 할로알킬,

NR_cR_d , OR_c 또는 $\text{C(O)}\text{R}_c$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_c 및 R_d 는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0486] Q_5 는 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환된다;

[0487] [화학식]

[0488] $-\text{W}_5-\text{Y}_5-\text{Z}_5$

[0489] 이때,

[0490] W_5 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되고;

[0491] Y_5 는 존재하지 않거나 C(O) , C(O)O , OC(O) , $\text{C(O)N(R}_e\text{)}$, $\text{N(R}_e\text{)C(O)}$ 로부터 선택되고, 이때, R_e 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0492] Z_5 는 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고; 이때, Z_5 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록실, 카복시, 카바모일 또는 설펜모일로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;

[0493] (50) R_5 는 H, (1-4C)알킬 또는 아래 화학식의 기이다:

[0494] [화학식]

[0495] $-\text{L}_1-\text{L}_5-\text{Q}_5$

[0496] 이때,

[0497] L_1 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되고;

[0498] L_5 는 존재하지 않거나 C(O) , C(O)O , OC(O) , $\text{C(O)N(R}_a\text{)}$, $\text{N(R}_a\text{)C(O)}$ 로부터 선택되고, 이때, R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0499] Q_5 는 수소, (1-4C)알킬, 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, (4-6C)사이클로알킬, (2C)알케닐 또는 5-6 원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0500] 이때, Q_5 는 (1-2C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, 설펜모일, 트라이플루오로메톡시, 할로알킬, NR_cR_d , OR_c 또는 $\text{C(O)}\text{R}_c$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_c 및 R_d 는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0501] Q_5 는 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환된다;

[0502] [화학식]

[0503] $-\text{W}_5-\text{Y}_5-\text{Z}_5$

[0504] 이때,

[0505] W_5 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되고;

[0506] Y_5 는 존재하지 않거나 C(O) , C(O)O , $\text{C(O)N(R}_e\text{)}$, $\text{N(R}_e\text{)C(O)}$ 로부터 선택되고, 이때, R_e 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

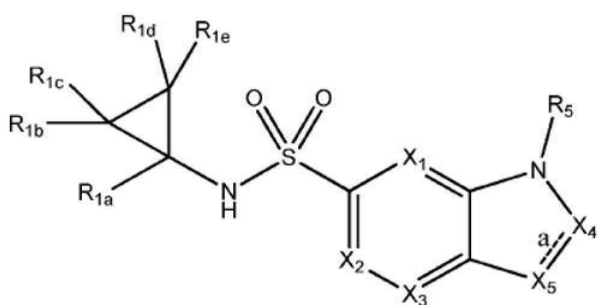
[0507] Z_5 는 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고; 이때, Z_5 는 (1-2C)알킬, 할로, CF_3 , (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록실, 카복시, 카바모일 또는 설펜모일로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;

[0508] (51) R_5 는 H, (1-4C)알킬 또는 아래 화학식의 기이다:

- [0509] [화학식]
- [0510] $-L_1-L_5-Q_5$
- [0511] 이때,
- [0512] L_1 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되고;
- [0513] L_5 는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, C(O)N(R_a), N(R_a)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 수소 또는 메틸로부터 선택되고;
- [0514] Q_5 는 수소, (1-4C)알킬, 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, (4-6C)사이클로알킬, (2C)알케닐 또는 5-6 원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;
- [0515] 이때, Q_5 는 (1-2C)알킬, 할로, 할로알킬, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, CF₃, NR_cR_d, OR_c 또는 C(O)R_c로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_c 및 R_d는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;
- [0516] Q_5 는 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환된다;
- [0517] [화학식]
- [0518] $-W_5-Y_5-Z_5$
- [0519] 이때,
- [0520] W_5 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌으로부터 선택되고;
- [0521] Y_5 는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, C(O)N(R_e), N(R_e)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_e는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0522] Z_5 는 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고; 이때, Z_5 는 (1-2C)알킬, 할로 또는 CF₃으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0523] (52) R₅는 H, (1-4C)알킬 또는 아래 화학식의 기이다:
- [0524] [화학식]
- [0525] $-L_1-L_5-Q_5$
- [0526] 이때,
- [0527] L_1 은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-2C)알킬렌으로부터 선택되고;
- [0528] L_5 는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, C(O)N(R_a), N(R_a)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 수소 또는 메틸로부터 선택되고;
- [0529] Q_5 는 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, (4-6C)사이클로알킬, (2C)알케닐 또는 5-6 원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;
- [0530] 이때, Q_5 는 (1-2C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, CF₃, NR_cR_d, OR_c 또는 C(O)R_c로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이때, R_c 및 R_d는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다;
- [0531] (53) R₅는 (1-2C)알킬, 할로, 할로알킬, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, CF₃, NR_cR_d, OR_c 또는 C(O)R_c로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이고, 이때, R_c 및 R_d는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

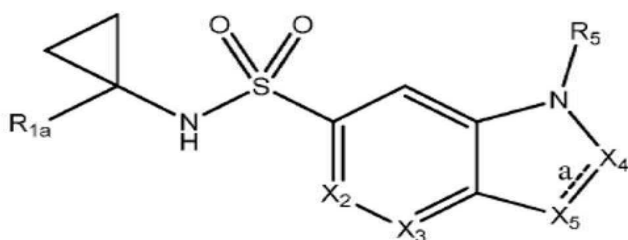
- [0532] 상기 헤테로아릴은 아래 화학식의 기로 선택적으로 치환된다;
- [0533] [화학식]
- [0534] $-W_5-Y_5-Z_5$
- [0535] 이때,
- [0536] W_5 는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로 선택적으로 치환된 (1-2C)알킬렌로부터 선택되고;
- [0537] Y_5 는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, C(O)N(R_e), N(R_e)C(O)로부터 선택되고, 이때, R_e는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0538] Z_5 는 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고; 이때, Z_5 는 (1-2C)알킬, 할로 또는 CF₃으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;
- [0539] (54) R₅는 (1-2C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, CF₃, CHF₂, NR_cR_d, OR_c 또는 C(O)R_c로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이때, R_c 및 R_d는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다;
- [0540] (55) R₅는 (1-2C)알킬, 할로, 아미노, 시아노, 카복시, 카바모일, CF₃, CHF₂, NR_cR_d, OR_c 또는 C(O)R_c로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 티아다이하졸 또는 옥사다이하졸이고, 이때, R_c 및 R_d는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다.
- [0541] 적절하게는, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 기는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 기이다.
- [0542] 적절하게는, 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리이다.
- [0543] 적절하게는, 헤테로사이클릴 기는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리이다. 가장 적절하게는, 헤테로사이클릴 기는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리 [예컨대 모폴리닐 (예컨대 4-모폴리닐), 옥세탄, 메틸옥세탄 (예컨대 3-메틸옥세탄), 피롤리딘 (예컨대 피롤리딘-2-온)]이다
- [0544] 적절하게는, 아릴 기는 페닐이다.
- [0545] 적절하게는, R_{1a}는 위의 (2) 내지 (8) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, R_{1a}는 메틸이다.
- [0546] 적절하게는, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} 및 R_{1e}는 위의 (9) 및 (10) 문단에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} 및 R_{1e}는 H이다.
- [0547] 적절하게는, W는 위의 (11) 내지 (14) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, W는 (14) 문단에 정의된 바와 같다.
- [0548] 적절하게는, X₁은 위의 (15) 내지 (17) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다. 가장 바람직하게는, X₁은 (17) 문단에 정의된 바와 같다.
- [0549] 적절하게는, X₂는 위의 (18) 내지 (21) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다. 가장 바람직하게는, X₂는 (21) 문단에 정의된 바와 같다.
- [0550] 적절하게는, X₃은 위의 (22) 내지 (32) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다. 가장 바람직하게는, X₃은 (32) 문단에 정의된 바와 같다.
- [0551] 적절하게는, X₄는 위의 (33) 내지 (39) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다. 가장 바람직하게는, X₄는 (39) 문단에 정의된 바와 같다.

- [0552] 적절하게는, X_5 는 위의 (40) 내지 (47) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다. 가장 바람직하게는, X_5 는 (47) 문단에 정의된 바와 같다.
- [0553] 적절하게는, X_6 은 위의 (48) 내지 (55) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다. 가장 바람직하게는, X_6 은 (55) 문단에 정의된 바와 같다.
- [0554] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 다음 화합물 중 하나가 아니다:
- [0555] 6-[(사이클로프로필아미노)설폰닐]-2,3-다이하이드로-2-메틸-N-[4-(1-피롤리디닐)페닐]-1H-인돌-1-카복사아미드;
- [0556] 6-[(사이클로프로필아미노)설폰닐]-2,3-다이하이드로-N-(4-메톡시페놀)-2-메틸-1H-인돌-1-카복사아미드;
- [0557] N-[1,1'-바이페닐]-4-일-6-[(사이클로프로필아미노)설폰닐]-2,3-다이하이드로-2-메틸-1H-인돌-1-카복사아미드;
- [0558] 6-[(사이클로프로필아미노)설폰닐]-2,3-다이하이드로-2-메틸-N-[4-(4-모폴리닐)페닐]-1H-인돌-1-카복사아미드;
- [0559] 6-[(사이클로프로필아미노)설폰닐]-2,3-다이하이드로-N-(4-에톡시페놀)-2-메틸-1H-인돌-1-카복사아미드;
- [0560] N-(1,1-다이메틸에틸)-1H-인돌-6-설포아미드;
- [0561] 3-(1-사이클로헥센-1-일)-N-(1,1-다이메틸에틸)-1H-인돌-6-설포아미드;
- [0562] 3-사이클로헥실-N-(1,1-다이메틸에틸)-1H-인돌-6-설포아미드;
- [0563] 2-브로모-3-사이클로헥실-N-(1,1-다이메틸에틸)-1H-인돌-6-설포아미드;
- [0564] 2-(2-아미노-4-메틸페닐)-3-사이클로헥실-N-(1,1-다이메틸에틸)-1H-인돌-6-설포아미드;
- [0565] 6-[(사이클로프로필아미노)설폰닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-4-카복실산 메틸 에스터; 또는
- [0566] 6-[(사이클로프로필아미노)설폰닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-4-카복실산.
- [0567] 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물의 특정 기에서, c는 단일 결합이고, W는 $-NH-S(O)_2-$ 이며, 즉, 이러한 화합물은 아래 제시된 화학식 IIa (화학식 I의 하위-정의)를 갖는다:
- [0568] [화학식 IIa]



- [0569]
- [0570] 이때, a, X_1 , X_2 , X, X_4 , X_5 , R_5 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , 및 R_{1e} 각각은 본원에 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.
- [0571] 화학식 IIa의 화합물의 구현예에서:
- [0572] R_{1a} 는 (2) 내지 (8) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0573] R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} 및 R_{1e} 는 (9) 및 (10) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0574] X_1 은 위의 (15) 내지 (17) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0575] X_2 는 위의 (18) 내지 (21) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;

- [0576] X_3 은 위의 (22) 내지 (32) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0577] X_4 는 위의 (33) 내지 (39) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0578] X_5 는 위의 (40) 내지 (47) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0579] R_5 는 (48) 및 (55) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다.
- [0580] 화학식 IIa의 화합물의 구현예에서:
- [0581] R_{1a} 는 위의 (8) 문단에 정의된 바와 같고;
- [0582] R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} 및 R_{1e} 는 위의 (10) 문단에 정의된 바와 같고;
- [0583] X_1 은 위의 (17) 문단에 정의된 바와 같고;
- [0584] X_2 는 위의 (21) 문단에 정의된 바와 같고;
- [0585] X_3 은 위의 (32) 문단에 정의된 바와 같고;
- [0586] X_4 는 위의 (39) 문단에 정의된 바와 같고;
- [0587] X_5 는 위의 (47) 문단에 정의된 바와 같고;
- [0588] R_5 는 위의 (55) 문단에 정의된 바와 같다.
- [0589] 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물의 특정 기에서, c는 단일 결합이고, W는 $-NH-S(O)_2-$ 이고, R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} 및 R_{1e} 는 H이고, X_1 은 H이며, 즉, 이러한 화합물은 아래 제시된 화학식 IIb (화학식 I의 하위-정의)를 갖는다:
- [0590] [화학식 IIb]



- [0591]
- [0592] 이때, a, X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R_5 및 R_{1a} 각각은 본원에 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.
- [0593] 화학식 IIa의 화합물의 구현예에서:
- [0594] R_{1a} 는 (2) 내지 (8) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0595] X_2 는 위의 (18) 내지 (21) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0596] X_3 은 위의 (22) 내지 (32) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0597] X_4 는 위의 (33) 내지 (39) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0598] X_5 는 위의 (40) 내지 (47) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;
- [0599] R_5 는 (48) 및 (55) 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다.
- [0600] 화학식 IIa의 화합물의 구현예에서:

[0601] R_{1a} 는 위의 (8) 문단에 정의된 바와 같고;

[0602] X_2 는 위의 (21) 문단에 정의된 바와 같고;

[0603] X_3 은 위의 (32) 문단에 정의된 바와 같고;

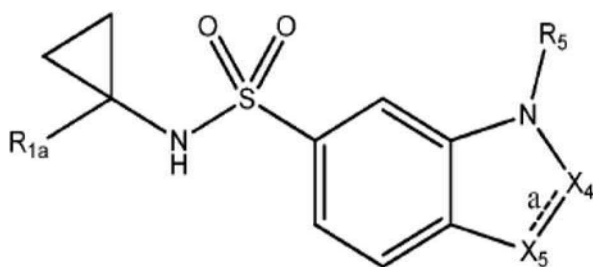
[0604] X_4 는 위의 (39) 문단에 정의된 바와 같고;

[0605] X_5 는 위의 (47) 문단에 정의된 바와 같고;

[0606] R_5 는 (55) 문단에 정의된 바와 같다.

[0607] 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물의 특정 기에서, c는 단일 결합이고, W는 $-NH-S(O)_2-$ 이고, R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} 및 R_{1e} 는 H이고, X_1 , X_2 및 X_3 은 H이며, 즉, 이러한 화합물은 아래 제시된 화학식 IIc (화학식 I의 하위-정의)를 갖는다:

[0608] [화학식 IIc]



[0609]

[0610] 이때, a, X_4 , X_5 , R_5 및 R_{1a} 각각은 본원에 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.

[0611] 화학식 IIa의 화합물의 구현예에서:

[0612] R_{1a} 는 위의 (2) 내지 (8) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;

[0613] X_4 는 위의 (33) 내지 (39) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;

[0614] X_5 는 위의 (40) 내지 (47) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;

[0615] R_5 는 위의 (48) 및 (55) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다.

[0616] 화학식 IIa의 화합물의 구현예에서:

[0617] R_{1a} 는 위의 (8) 문단에 정의된 바와 같고;

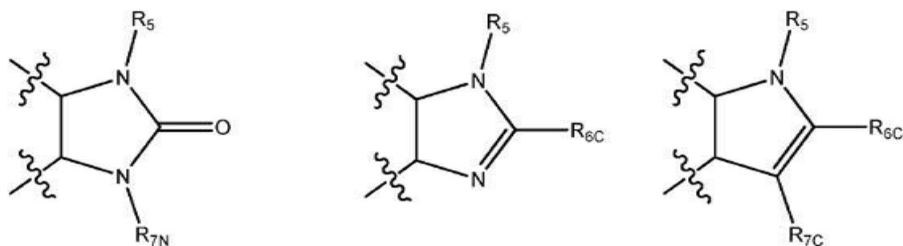
[0618] X_4 는 위의 (39) 문단에 정의된 바와 같고;

[0619] X_5 는 위의 (47) 문단에 정의된 바와 같고;

[0620] R_5 는 위의 (55) 문단에 정의된 바와 같다.

[0621] 본 발명의 화합물의 또 다른 특정 기에서, HET는 화학식 III, IV 또는 V의 화합물이다:

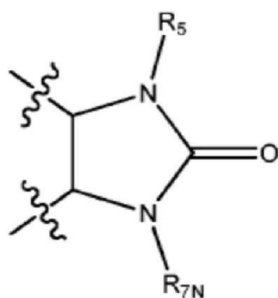
[0622] [화학식 III] [화학식 IV] [화학식 V]



[0623]

[0624] 본 발명의 화합물의 또 다른 특정 기에서, HET는 화학식 III의 화합물이다:

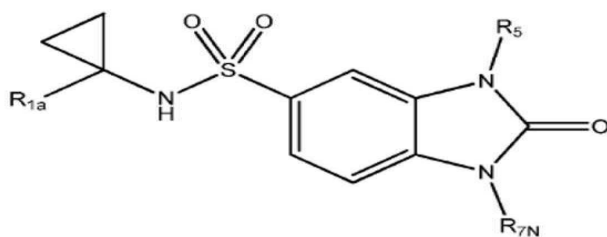
[0625] [화학식 III]



[0626]

[0627] 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물의 특정 기에서, c는 단일 결합이고, W는 -NH-S(O)₂-이고, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} 및 R_{1e}는 H이고, X₁, X₂ 및 X₃은 H이고, a는 단일 결합이고, X₄는 C=O이고 X₅는 N-R_{7N}이며, 즉, 이러한 화합물은 아래 제시된 화학식 IIId (화학식 I의 하위-정의)를 갖는다:

[0628] [화학식 IIId]



[0629]

[0630] 이때, R₅, R_{7N} 및 R_{1a} 각각은 본원에 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.

[0631] 화학식 IIa의 화합물의 구현예에서:

[0632] R_{1a}는 (2) 내지 (8) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;

[0633] R_{7N}은 위의 (40) 내지 (47) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같고;

[0634] R₅는 (48) 내지 (55) 문단 중 임의의 하나에 정의된 바와 같다.

[0635] 화학식 IIa의 화합물의 구현예에서:

[0636] R_{1a}는 위의 (8) 문단에 정의된 바와 같고;

[0637] R_{7N}은 위의 (47) 문단에 정의된 바와 같고;

- [0638] R₅은 (55) 문단에 정의된 바와 같다.
- [0639] 본 발명의 특정 화합물은 본원에 예시된 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하고 특히, 다음의 임의의 화합물을 포함한다:
- [0640] 1-[(2,6-다이클로로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0641] 1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0642] 1-벤질-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0643] 1-(사이클로프로필메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-페닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0644] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0645] 1-[(2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0646] 1-이소부틸-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0647] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(2-메틸사이클로프로필)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0648] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0649] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0650] 1-(사이클로부틸메틸)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0651] 1-(사이클로헥실메틸)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0652] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-(4-피리딜메틸)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0653] N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[2-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)아세틸]인돌린-6-설폰아미드;
- [0654] 1-(2,2-다이에틸프로필)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0655] 1-(사이클로헥틸메틸)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0656] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-프로프-2-이닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0657] 1-알릴-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0658] 1-(2-사이클로프로필에틸)-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0659] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0660] N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)아세틸]인돌린-6-설폰아미드;
- [0661] 2-[3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]에틸 아세테이트;
- [0662] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(1-메틸피라졸-3-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0663] 3-아세틸-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0664] N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)아세틸]인돌린-6-설폰아미드;
- [0665] 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(3-티에닐)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0666] 3-벤조일-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0667] 3-(사이클로헥산카보닐)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0668] 1-메틸-3-(4-메틸벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0669] 1-메틸-3-(3-메틸벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0670] 1-메틸-3-(2-메틸벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0671] N-에틸-3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-카복사미드;

- [0672] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(m-톨릴메틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0673] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-(p-톨릴메틸)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0674] 1-[(2-메톡시페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0675] 1-[(3-메톡시페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0676] 1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0677] 1-[(3-클로로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0678] 1-[(4-클로로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0679] 1-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0680] 1-[(3-플루오로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0681] 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0682] 1-[(2-시아노페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0683] 1-[(3-시아노페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0684] 1-[(4-시아노페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0685] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-[[2-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸]벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0686] 1-[(2,6-다이플루오로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0687] 1-[(3,5-다이클로로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0688] 1-[(3,5-다이메틸페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0689] 1-[(3,5-다이메톡시페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0690] 1-[(3,5-다이플루오로페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0691] 3-(2-퓨릴)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0692] 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-티아졸-2-일-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0693] 3-(5-포르밀-2-티에닐)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0694] N,3-다이메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-카복사아미드;
- [0695] 6-플루오로-1,3-다이메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0696] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1-페닐-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0697] 1-[(4-시아노-3-플루오로-페닐)메틸]-3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0698] 4-[[3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]벤즈아미드;
- [0699] N-메틸-5-[[3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복사아미드;
- [0700] 3-[[3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]벤즈아미드;
- [0701] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(5-니트로-2-퓨릴)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0702] N-[4-[[3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]페닐]아세트아미드;
- [0703] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(2-메틸피라졸-3-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0704] 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(2-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0705] 에틸 3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-카복실레이트;
- [0706] (E)-3-[5-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-퓨릴]프로프-2-에노산;

- [0707] 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0708] (E)-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설피모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로프-2-에노산;
- [0709] 3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설피모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판논산;
- [0710] N,N-다이메틸-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설피모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판아미드;
- [0711] 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0712] 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0713] N-메틸-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설피모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판아미드;
- [0714] 에틸 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-[(1-메틸사이클로프로필)설피모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-카복실레이트;
- [0715] 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-티아졸-2-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0716] 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0717] 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-[5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0718] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0719] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0720] 3-(5-아미노-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0721] 1-(사이클로프로필메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0722] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1-[(2-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0723] 1-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0724] 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0725] 1-[(4-메톡시페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0726] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0727] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0728] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0729] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0730] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-3-(1H-이미다졸-5-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0731] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(1H-피라졸-4-일)벤즈이미다졸-5-설폰

아미드;

- [0732] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-3-이소티아졸-4-일-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0733] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0734] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-티아졸-4-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0735] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(1-메틸피라졸-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0736] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-티아졸-5-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0737] 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(1,2,4-티아다리아졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0738] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0739] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-1-프로프-2-이닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0740] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-1-(옥사졸-2-일메틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0741] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-1-(1H-피라졸-4-일메틸)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0742] N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0743] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-1-[(5-메틸-2-티에닐)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0744] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-3-(3-메톡시-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0745] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(4-메틸티아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0746] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸티아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0747] 3-(3-브로모-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0748] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-피리다진-3-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0749] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-(1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0750] 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-티아졸-2-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0751] 에틸 3-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-6-[(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-카복실레이트;
- [0752] 3-(사이클로펜텐-1-일)-1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0753] 7-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

폰아미드;

- [0754] N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
- [0755] 6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0756] N-메틸-5-[[5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-1,2,4-옥사다이하졸-3-카복사미드;
- [0757] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0758] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0759] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-[(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0760] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-[2-(1-메틸피라졸-4-일)에틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0761] 2-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0762] 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-7-(트라이플루오로메틸)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0763] N-[[6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-2-일]메틸]아세트아미드;
- [0764] 2-(2-아미노에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0765] 3-벤질-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
- [0766] 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
- [0767] 3-(사이클로프로필메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
- [0768] 3-[(2,4-다이하메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
- [0769] 3-(사이클로프로판카보닐)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
- [0770] 3-(4-플루오로벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
- [0771] 에틸 3-[(2,4-다이하메틸티아졸-5-일)메틸]-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아미드]인돌-1-카복실레이트;
- [0772] 1-[3-(다이하메틸아미노)프로필]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0773] 1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0774] 1-[3-(다이하메틸아미노)프로필]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0775] N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(1-메틸-3-피페리딘)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0776] 1-[2-(다이하메틸아미노)에틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0777] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1-[(1-메틸-2-피페리딘)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0778] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1-[(1-메틸-3-피페리딘)메틸]-2-옥소-벤즈이미

다졸-5-설펜아미드;

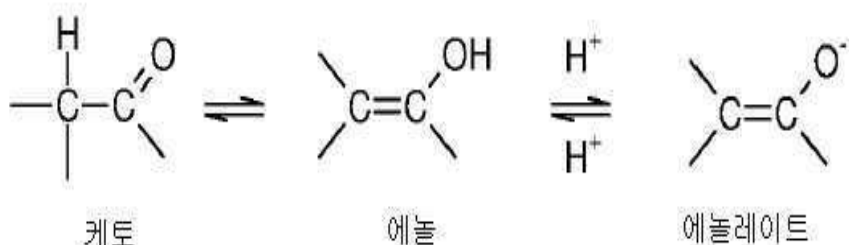
- [0779] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1-[2-(1-피페리딘)에틸]벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0780] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1-(2-모폴리노에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0781] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0782] N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(1-메틸-2-피페리딘)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0783] 3-아세틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설펜아미드;
- [0784] 3-(사이클로프로판카보닐)-1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-N-(1-메틸사이클로프로필)인돌-6-설펜아미드;
- [0785] 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인다졸-6-설펜아미드;
- [0786] 1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0787] 1-(3-메톡시프로필)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0788] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1-[2-(1-피페리딘)에틸]벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0789] 1-(3-메톡시프로필)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0790] 3-[5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]프로판아미드;
- [0791] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1-(2-모폴리노에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0792] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0793] 3-[5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]프로판아미드;
- [0794] N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메틸]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0795] N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0796] N-(1-시아노사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0797] N-(1-시아노사이클로프로필)-1-에틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0798] 1-에틸-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0799] N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;
- [0800] N-(1-시아노사이클로프로필)-1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드;

- [0801] N-(1-시아노사이클로프로필)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0802] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0803] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0804] N-(1-시아노사이클로프로필)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0805] 1-(시아노메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0806] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0807] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0808] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0809] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0810] 6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0811] 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0812] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0813] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0814] N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0815] 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0816] N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0817] 1-(시아노메틸)-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0818] 1-(시아노메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0819] 1-(시아노메틸)-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0820] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0821] 1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0822] N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

- [0823] N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0824] N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(3-메톡시프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0825] 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0826] N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(3-메톡시프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0827] 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0828] 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0829] 1-에틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0830] 1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0831] 6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0832] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1-프로프-2-이닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0833] 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0834] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0835] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0836] 6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0837] 6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0838] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0839] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0840] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-에틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0841] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-에틸-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0842] 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0843] 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0844] 6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;

- [0845] 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-3-[6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일]벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0846] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0847] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0848] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0849] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0850] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0851] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0852] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1-프로프-2-이닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0853] 2-[3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-5-[[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]설펜모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트아미드;
- [0854] 1-(시아노메틸)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0855] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0856] 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드;
- [0857] 에틸 3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]벤조퓨란-2-카복실레이트;
- [0858] 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [0859] 화학식 I의 화합물을 구성하는 다양한 작용기 및 치환체는 전형적으로 화학식 I의 화합물의 분자량이 1000을 초과하지 않도록 선택된다. 보다 통상적으로는, 상기 화합물의 분자량은 900 미만, 예컨대 800 미만, 또는 750 미만, 또는 700 미만, 또는 650 미만일 것이다. 보다 바람직하게는, 분자량은 600 미만, 예컨대 550 이하이다.
- [0860] 본 발명의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 염은, 예컨대 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산-부가 염, 예를들어, 예컨대 무기 또는 유기 산, 예컨대, 염산, 브롬화수소, 황산, 인산, 트라이플루오로아세트산, 포름산, 시트르산, 메탄 설폰에이트 또는 말레산과의 산-부가 염이다. 또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 염은, 알칼리 금속 염, 예컨대 소듐 또는 포타슘 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염 또는 약학적으로 허용되는 양이온을 생성하는 유기 염기, 예컨대 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 피페리딘, 모폴린 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민과의 염이다.
- [0861] 동일한 분자식을 갖지만 이의 원자의 결합의 특성 또는 순서, 또는 공간에서 이의 원자의 배열이 다른 화합물은 "이성질체"라고 지칭한다. 공간에서 이의 원자의 배열이 다른 이성질체를 "입체이성질체"라고 한다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 "부분입체이성질체"라고 하고, 서로 겹쳐지지 않는 거울상 입체이성질체를 "거울상 이성질체"라고 한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 이는 예컨대 4개의 상이한 기에 결합하며 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대적 배열(configuration)에 의해 특징지어질 수 있으며, Cahn 및 Prelog의 R- 및 S-시퀀싱 규칙에 의해 기술되거나, 분자가 우회전성 또는 좌회전성(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체와 같이)과 같이 편광된 빛의 면을 회전시키는 방식으로 기술된다. 키랄 화합물은 개별적인 거울상 이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"이라고 한다.

- [0862] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다; 이러한 화합물은 따라서 개별적인 (R)- 또는 (S)-입체이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 생산될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 특정 화합물의 설명 또는 명칭은 개별적인 거울상 이성질체 및 이의 혼합물, 이의 라세미체 또는 다른것들 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리에 대한 방법이 당업계에 잘-공지되어 있으며(문헌[Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001]의 논의 참조), 예컨대, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 또는 라세미 형태의 분해에 의한 것이다. 본 발명의 일부 화합물은 기하 이성질체 중심(E- 및 Z- 이성질체)을 가질 수 있다. 본 발명은 항증식 활성을 갖는 모든 광학, 부분입체이성질체, 및 기하 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0863] 본 발명은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함하는 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함한다. 예컨대, H는 ^1H , $^2\text{H}(\text{D})$, 및 $^3\text{H}(\text{T})$ 를 포함하여 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ^{12}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 를 포함하여 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함하여 임의의 동위원소 형태일 수 있다.
- [0864] 화학식 I의 특정 화합물은 용매화 및 비용매화된 형태, 예컨대 수화된 형태로 존재할 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 본 발명은 항증식 활성을 갖는 모든 이와 같은 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0865] 화학식 I의 특정 화합물은 다형성을 나타낼 수 있고, 본 발명은 항증식 활성을 갖는 이와 같은 모든 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0866] 화학식 I의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 모든 이러한 형태를 포함한다. 의심을 피하기 위해, 화합물이 다수의 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있는 경우, 그리고 단 하나가 특이적으로 기술되거나 도시된 경우, 모든 다른 것들은 그럼에도 불구하고 화학식 I에 포함된다. 호변이성질체 형태의 예는 케토-, 에놀- 및 에놀레이트-형태, 예컨대 다음의 호변이성 쌍을 포함한다: 케토/에놀 (아래 도시됨), 이민/엔아민, 아마이드/이미노 알콜, 아마딘/아미딘, 니트로소/옥심, 테오케톤/엔에티올, 및 니트로/아시-니트로.



- [0867]
- [0868] 아민 작용을 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 본원에서 아민 작용을 함유하는 화학식 I의 화합물에 대한 지칭은 또한 N-옥시드를 포함한다. 화합물이 일부 아민 작용을 함유하는 경우, 하나 이상의 질소 원자는 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정 예는 3차 아민의 N-옥시드 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자이다. N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과-산(예컨대, 퍼옥시카복실산)으로 처리함으로써 형성될 수 있고, 예컨대 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조하라. 보다 특히, N-옥시드는 예컨대 불활성 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서 아민 화합물을 *m*-클로로퍼옥시 벤조산 (*m*CPBA)으로 반응시키는 문헌 [L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)]의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0869] 화학식 I의 화합물은 인간 또는 동물의 체내에서 분해되어 본 발명의 화합물을 방출하는 전구-약물 형태로 투여될 수 있다. 전구-약물은 본 발명의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약물동태학적 특성을 변경시키기 위해 사용될 수 있다. 전구-약물은 본 발명의 화합물이 특성-변형 기가 부착될 수 있는 적절한 기 또는 치환체를 함유하는 경우 형성될 수 있다. 전구-약물의 예는 화학식 I의 화합물에서 카복시 기 또는 하이드록시 기에서 형성될 수 있는 생체 내에서 절단가능한 에스터 유도체, 및 화학식 I의 화합물의 카복시 기 또는 아미노 기에서 형성될 수 있는 생체 내에서 절단가능한 아마이드 유도체를 포함한다.
- [0870] 따라서, 본 발명은 유기 합성에 의해 제조가능한 경우, 및 인간 또는 동물의 체내에서 이의 전구-약물의 절단에

의해 제조가능한 경우, 본원에서 앞서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 유기 합성 방법에 의해 생산된 화학식 I의 화합물, 및 또한 인간 또는 동물의 체내에서 전구 화합물의 대사에 의해 생산되는 화합물을 포함하며, 즉, 화학식 I의 화합물은 합성적으로-생산되는 화합물 또는 대사적으로 생산되는 화합물일 수 있다.

[0871] 화학식 I의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 전구-약물은 바람직하지 않은 약리학적 활성이 없고 과도한 독성이 없는, 인간 또는 동물의 체내에 투여하기에 적절한 것으로 합리적인 의학적 판단에 기초한 것이다.

[0872] 다양한 형태의 전구-약물이 예컨대 다음의 문헌에 기술되어 있다:-

[0873] a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

[0874] b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0875] c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and

[0876] H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

[0877] d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0878] e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

[0879] f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

[0880] g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and

[0881] h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[0882] 카복시기를 갖는 화학식 I의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 전구-약물은, 예컨대 생체 내에서 절단가능한 이의 에스터이다. 카복시기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 생체 내에서 절단가능한 에스터는, 예컨대 인간 또는 동물의 체내에서 절단되어 모(parent) 산을 생성하는 약학적으로 허용되는 에스터이다. 카복시에 대한 적절한 약학적으로 허용되는 에스터는 C₁₋₆알킬 에스터 예컨대 메틸, 에틸 및 *tert*-부틸, C₁₋₆알콕시메틸 에스터 예컨대 메톡시메틸 에스터, C₁₋₆알카노일옥시메틸 에스터 예컨대 피발로일옥시메틸 에스터, 3-프탈리딜 에스터, C₃₋₈사이클로알킬카보닐옥시- C₁₋₆알킬 에스터 예컨대 사이클로헥실카보닐옥시메틸 및 1-사이클로헥실카보닐옥시에틸 에스터, 2-옥소-1,3-다이옥솔레닐메틸 에스터 예컨대 5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔렌-4-일메틸 에스터 및 C₁₋₆알콕시카보닐옥시- C₁₋₆알킬 에스터 예컨대 메톡시카보닐옥시메틸 및 1-메톡시카보닐옥시에틸 에스터를 포함한다.

[0883] 하이드록시기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 전구-약물은, 예컨대 생체 내에서 절단가능한 이의 에스터 또는 에터이다. 하이드록시기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 생체 내에서 절단가능한 에스터 또는 에터는, 예컨대 인간 또는 동물의 체내에서 절단되어 모 하이드록시 화합물을 생성하는 약학적으로 허용되는 에스터 또는 에터이다. 하이드록시기에 대한 적절한 약학적으로 허용되는 에스터 형성기는, 무기 에스터, 예컨대 포스페이트 에스터 (포스포아미드 사이클 에스터 포함)를 포함한다. 하이드록시기에 대한 추가의 적절한 약학적으로 허용되는 에스터 형성기는 C₁₋₁₀알카노일기 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸기, C₁₋₁₀알콕시카보닐기 예컨대 에톡시카보닐, N,N-(C₁₋₆)₂카바모일, 2-다이알킬아미노아세틸 및 2-카복시아세틸기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일기 상의 고리 치환체의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-다이알킬아미노메틸, 모폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C₁₋₄알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다.

[0884] 카복시기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 전구-약물은, 예컨대 생체 내에서 절단가능한 이의 아마이드, 예컨대, 아민 예컨대 암모니아, C₁₋₄알킬아민 예컨대 메틸아민, (C₁₋₄알킬)₂아민 예컨대 다이메틸아민, *N*-에틸-*N*-메틸아민 또는 다이에틸아민, C₁₋₄알콕시- C₂₋₄알킬아민 예컨대 2-메톡시에틸아민, 페닐-C₁₋₄알킬아민 예컨대 벤질아민 및 아미노산 예컨대 글리신 또는 이의 에스터로 형성된 아마이드이다.

- [0885] 아미노 기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 전구-약물은, 예컨대 생체 내에서 절단 가능한 이의 아마이드 유도체이다. 아미노 기로부터의 적절한 약학적으로 허용되는 아마이드는 예컨대 C₁₋₁₀알카노일 기 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기로 형성된 아마이드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-다이알킬아미노메틸, 모폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C₁₋₄알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다.
- [0886] 화학식 I의 화합물의 생체 내 효능은 화학식 I의 화합물을 투여한 후 인간 또는 동물의 체내에서 형성되는 하나 이상의 대사물질에 의해 부분적으로 작용될 수 있다. 전술한 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 생체 내 효능은 또한 전구 화합물(전구-약물)의 대사에 의해 작용될 수 있다.
- [0887] 본 발명은 선택적인, 바람직함 또는 적절한 형태에 의해 또는 특정 구현예의 관점에서 다른 방식으로 본원에 정의된 바와 같은 임의의 화합물 또는 화합물의 특정 기에 관한 것이지만, 본 발명은 또한 상기 선택적인, 바람직한 또는 적절한 형태 또는 특정 구현예를 특이적으로 제외한 임의의 화합물 또는 화합물의 특정 기에 관한 것일 수 있다.
- [0888] 적절하게는, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 생물학적 활성을 갖지 않는 임의의 개별적인 화합물을 제외한다.
- [0889] **합성**
- [0890] 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 임의의 적절한 기법으로 제조될 수 있다. 이러한 화합물의 특정 제조 방법이 첨부된 실시예에 추가로 기술되어 있다.
- [0891] 본원에 기술된 합성 방법 및 출발 물질을 제조하는데 사용된 임의의 언급된 합성 방법에 대한 기술에서, 용매, 반응 대기, 반응 온도, 실험 지속 기간 및 후처리 방법을 포함하여 모든 제안된 반응 조건은 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0892] 유기 합성 분야의 당업자는 분자의 다양한 부분에 존재하는 작용기가 사용되는 시약 및 반응 조건과 호환가능해야 한다는 것을 이해할 것이다.
- [0893] 본원에서 정의된 방법에서, 본 발명의 화합물의 합성 동안 또는 특정 출발 물질의 합성 동안, 바람직하지 않은 반응을 방지하기 위해 특정 치환 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있음을 이해할 것이다. 숙련된 화학자는 이러한 보호가 요구되는 경우, 그리고 이러한 보호 기가 어떻게 놓이고 나중에 제거될 수 있는 지를 인지할 것이다.
- [0894] 보호기의 예는 본 주제에 대한 다양한 일반적인 문헌 중 하나, 예컨대 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (출판사: John Wiley & Sons)]을 참조하라. 보호기는 문제의 보호기의 제거에 적절한 문헌에 기술되어 있거나 숙련된 화학자에게 공지된 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있으며, 이러한 방법은 분자 내의 다른 곳에서 기를 최소한으로 방해하며 보호기를 제거하도록 선택된다.
- [0895] 따라서, 반응물이 예컨대 기 예컨대 아미노, 카복시 또는 하이드록시를 포함하는 경우, 본원에 언급된 반응물 중 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0896] 예시로서, 아미노 또는 알킬아미노 기에 대한 적절한 보호기는, 예컨대 아실 기, 예컨대 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카보닐 기, 예컨대 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 또는 *t*-부톡시카보닐 기, 아릴메톡시카보닐 기, 예컨대 벤질옥시카보닐, 또는 아로일 기, 예컨대 벤조일이다. 위의 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필수적으로 다르다. 따라서, 예컨대 아실 기 예컨대 알카노일 또는 알콕시카보닐 기 또는 아로일 기는 예컨대 적절한 염기 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 리튬 또는 소듐 하이드록시드로 가수분해하여 제거될 수 있다. 다르게는, 아실 기, 예컨대 *tert*-부톡시카보닐 기는 예컨대 적절한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 트라이플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거될 수 있고, 아릴메톡시카보닐 기 예컨대 벤질옥시카보닐 기는 예컨대 촉매 예컨대 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화에 의해 또는 루이스 산 예컨대 보론 트리사(트라이플루오로아세트이트)의 처리에 의해 제거될 수 있다. 1차 아미노 기의 적절한 다른 보호기는, 예컨대 알킬아민, 예컨대 다이메틸아미노프로필 아민, 또는 하이드라진으로 처리하여 제거될 수 있는 프탈로일 기이다.
- [0897] 하이드록시 기의 적절한 보호기는, 예컨대 아실 기, 예컨대 알카노일 기 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예컨대 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예컨대 벤질이다. 위의 보호기의 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필수적으로 달라질 것이다. 따라서, 예컨대 아실 기 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는 예컨대 적절한 염기 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 리튬, 소듐 하이드록시드 또는 암모니아로 가수분해하여 제거될 수 있다. 다르게는, 아릴

메틸 기 예컨대 벤질 기는 예컨대 촉매 예컨대 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화함으로서 제거될 수 있다.

[0898] 카복시 기에 대한 적절한 보호기는 예컨대 에스터화 기, 예컨대, 예를 들어 염기 예컨대 소듐 하이드록시드로 가수분해하여 제거될 수 있는 메틸 또는 에틸 기, 또는 예컨대, 예를 들어 산, 예컨대 유기 산, 예컨대 트라이플루오로아세트산으로 처리하여 제거될 수 있는 *t*-부틸 기, 또는 예컨대, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화하여 제거될 수 있는 벤질 기이다.

[0899] 수지가 또한 보호기로 사용될 수 있다.

[0900] 화학식 I의 화합물의 합성에 사용되는 방법은 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , W, R_5 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , 및 R_{1e} 의 성질 및 이와 관련된 임의의 치환체 기에 따라 달라질 것이다. 이들의 제조에 대한 적절한 방법이 첨부된 실시예에 추가 기술되어 있다.

[0901] 화학식 I의 화합물이 본원에 정의된 임의의 방법에 의해 합성되고 나면, 이러한 방법은 이어서 다음의 추가의 단계를 더 포함할 수 있다:

[0902] (i) 존재하는 임의의 보호기를 제거하는 단계;

[0903] (ii) 화학식 I의 화합물을 또 다른 화학식 I의 화합물로 전환하는 단계;

[0904] (iii) 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 형성하는 단계; 및/또는

[0905] (iv) 이의 전구 약물을 형성하는 단계.

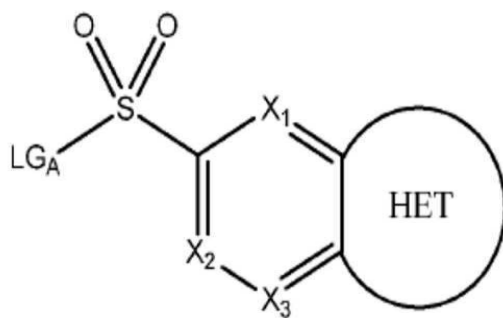
[0906] 위의 단계 (ii)의 예는 화학식 I의 화합물이 합성되고 이어서 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , W, R_5 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , 및 R_{1e} 의 하나 이상의 기가 추가로 반응되어 기의 특성을 변화시켜 대안적인 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있는 경우이다. 예컨대, 이러한 화합물은 반응하여 R_1 을 수소 이외의 치환 기로 전환될 수 있다.

[0907] 생성된 화학식 I의 화합물은 분리되어 당업계에 널리 공지된 기법을 사용하여 정제될 수 있다.

[0908] 본 발명의 일 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 다음 중 하나를 포함하는 방법에 의해 합성될 수 있다:

[0909] (a) 화학식 A의 화합물을 화학식 B의 화합물과 반응시키는 방법:

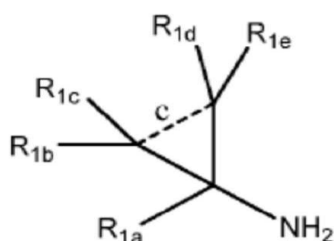
[0910] [화학식 A]



[0911]

[0912] 이때, X_1 , X_2 , X_3 및 HET는 본원에서 위에 정의된 바와 같고, LG_A 는 적절한 이탈기 이다.

[0913] [화학식 B]

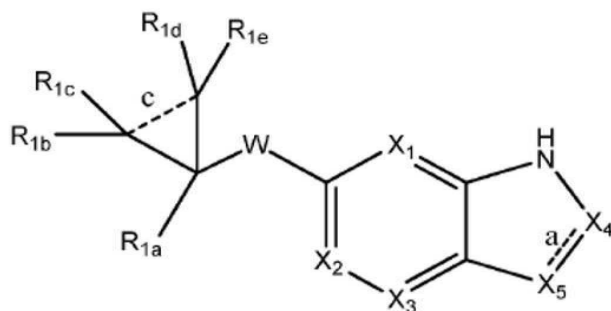


[0914]

[0915] 이때, R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_{1e} 및 c 는 본원에서 위에 정의된 바와 같다.

[0916] (b) 화학식 C의 화합물을 화학식 D의 화합물과 반응시키는 방법:

[0917] [화학식 C]



[0918]

[0919] 이때, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , W , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_{1e} , a 및 c 는 본원에서 위에 정의된 바와 같다.

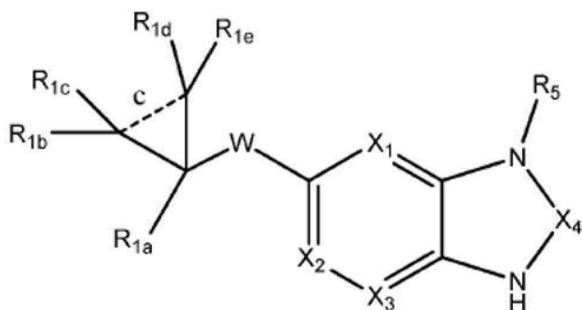
[0920] [화학식 D]

[0921] R_5-L

[0922] 이때, R_5 는 본원에서 위에 정의된 바와 같고, L 은 적절한 이탈기 (예컨대 할로, OM) 또는 적절한 커플링기 (예컨대 CO_2H)이다.

[0923] (c) 화학식 E의 화합물을 화학식 F의 화합물과 반응시키는 방법:

[0924] [화학식 E]



[0925]

[0926] 이때, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , W , R_5 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_{1e} 및 c 는 본원에서 위에 정의된 바와 같다.

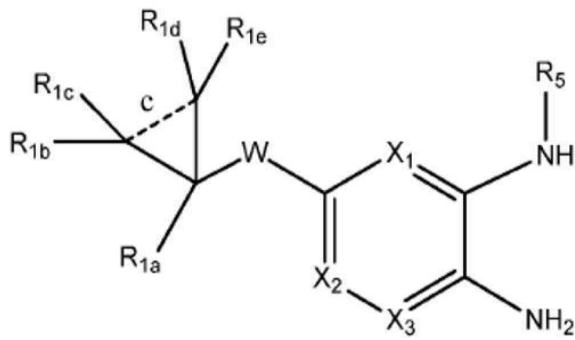
[0927] [화학식 F]

[0928] $R_{7N}-LG$

[0929] 이때, R_{7N} 은 본원에서 위에 정의된 바와 같고, LG 는 적절한 이탈기 (예컨대 할로, OM)이다.

[0930] (d) 화학식 G의 화합물을 화학식 H의 화합물과 반응시키는 방법:

[0931] [화학식 G]



[0932]

[0933] 이때, X_1 , X_2 , X_3 , W, R_5 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_{1e} 및 c는 본원에서 위에 정의된 바와 같다.

[0934] [화학식 H]

[0935] R_{6c} -Q

[0936] 이때, R_{6c} 는 본원에서 위에 정의된 바와 같고, Q는 축합 반응에 적절한 시약(예컨대 CO_2H)이다.

[0937] (e) 그리고 선택적으로 필요한 경우 다음의 단계를 포함한다:

[0938] (i) 존재하는 보호기를 제거하는 단계;

[0939] (ii) 화학식 I의 화합물을 또 다른 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계; 및/또는

[0940] (iii) 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 형성하는 단계.

[0941] 생물학적 활성

[0942] 첨부된 실시예 부분에 기술되어 있는 PARG 효소 및 세포 검정을 사용하여 본 발명의 화합물의 약리학적 효능을 측정할 수 있다.

[0943] 화학식 I의 화합물의 약리학적 특성은 구조적 변화에 따라 다르지만, 예상되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 이러한 PARG 검정에서 활성인 것으로 밝혀졌다.

[0944] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되어 있는 PARG 효소 검정에서 10 μM 이하의 IC_{50} 을 나타내며, 바람직한 본 발명의 화합물은 1000 nM 이하, 또는 500 nM 이하의 IC_{50} 을 나타내고, 가장 바람직한 본 발명의 화합물은 200 nM 이하의 IC_{50} 을 나타낸다.

[0945] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되어 있는 PARG 효소 검정에서 1 μM 이하의 IC_{50} 을 나타내며, 바람직한 본 발명의 화합물은 500 nM 이하의 IC_{50} 을 나타내고, 가장 바람직한 본 발명의 화합물은 200 nM 이하의 IC_{50} 을 나타낸다.

[0946] 약학 조성물

[0947] 본 발명의 추가 양상에 따르면, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께, 본원에서 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0948] 본 발명의 조성물은 경구용에 적절한 형태(예컨대, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산가능한 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르제), 국소용에 적절한 형태(예컨대, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입(inhalation)에 의한 투여에 적절한 형태(예컨대, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸), 흡기(insufflation)에 적절한 형태(예컨대, 미분된 분말) 또는 비경구적 투여에 적절한 형태(예컨대, 정맥, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투여를 위한 멸균된 수성 또는 유성 용액, 또는 직장 투여를 위한 좌약)일 수 있다.

- [0949] 본 발명의 조성물은 당업계에 널리 공지된 전통적인 약학 부형제를 사용하여 전통적인 방법에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은, 예컨대 하나 이상의 착색제, 감미제, 풍미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0950] 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 본원에 언급된 증식성 질환의 치료 또는 예방에 충분한 양, 이의 진행을 늦추고/늦추거나 이러한 질환과 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.
- [0951] 단일 투여 형태를 생성하기 위한 하나 이상의 부형제와 조합된 활성 성분의 양은 치료되는 개인 및 특정 투여 경로에 따라 필수적으로 달라질 것이다. 예컨대, 인간에 경구투여하기 위해 의도된 제형은 일반적으로 총 조성물의 약 5 내지 약 98 중량%로 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 함께 배합된 0.5 mg 내지 0.5 g의 활성제(보다 적절하게는 0.5 내지 100 mg, 예컨대, 1 내지 30 mg)를 함유할 것이다.
- [0952] 화학식 I의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 투여량의 크기는 널리 알려진 의학적 원리에 따라 상태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 자연적으로 달라질 것이다.
- [0953] 치료적 또는 예방적 목적을 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 경우, 분할된 투여량이 요구되는 경우 예컨대 0.1 mg/kg 내지 75 mg/kg 체중의 범위의 일일 투여량이 수용되도록 일반적으로 투여될 것이다. 비경구적 경로가 사용되는 경우 일반적으로 보다 낮은 투여량이 투여될 것이다. 따라서, 예컨대 정맥 내 또는 복강 내 투여에서, 예컨대 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg 체중의 범위의 투여량이 일반적으로 사용될 것이다. 유사하게, 흡입에 의한 투여에서, 예컨대 0.05 mg/kg 내지 25 mg/kg 체중의 범위의 투여량이 사용될 것이다. 경구 투여는 특히 정제 형태가 또한 적절할 수 있다. 전형적으로, 단위 투여량 형태는 약 0.5 mg 내지 0.5 g의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다.
- [0954] 치료적 용도 및 적용
- [0955] 본 발명은 PARC 억제제로서 기능하는 화합물을 제공한다.
- [0956] 따라서, 본 발명은 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내 또는 생체 내에서 PARC 효소 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0957] 또한, 본 발명은 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내 또는 생체 내에서 PARP1 또는 ARH3 효소 활성보다 PARC 효소 활성을 선택적으로 억제하는 방법을 제공한다.
- [0958] 또한, 본 발명은 환자에 치료적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, PARC 활성과 관련된 질환 또는 장애의 치료가 필요한 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0959] 본 발명은 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 시험관 내 또는 생체 내에서 세포 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0960] 본 발명은 환자에 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 장애의 치료가 필요한 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0961] 본 발명은, 환자에 치료적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료가 필요한 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0962] 본 발명은 치료에 사용하기 위한, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약학 조성물을 제공한다.
- [0963] 본 발명은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약학 조성물을 제공한다.
- [0964] 본 발명은, 암의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약학 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 암은 인간 암이다.
- [0965] 본 발명은 PARC 효소 활성 억제에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.

- [0966] 본 발명은 PARC 활성화와 관련된 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.
- [0967] 본 발명은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.
- [0968] 본 발명은 암의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다. 적절하게는, 약제는 인간 암의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0969] 본 발명은 PARC 효소 활성 억제제를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.
- [0970] 본 발명은 PARP1 또는 ARH3 효소 활성보다 PARC 효소 활성을 선택적으로 억제하기 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0971] 본 발명은 PARC 활성화와 관련된 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0972] 용어 "증식성 장애"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 시험관 내 또는 생체 내에서의 신생 또는 증식성 발육과 같은 바람직하지 않은 과량 또는 비정상 세포의 원치 않거나 제어되지 않은 세포 증식과 관련 있다. 증식성 질환의 예는 비제한적으로 악성 신생물 및 종양, 암, 백혈병, 건선, 골 질환, 섬유성 증식 질환(예컨대, 결합 조직), 및 죽상동맥경화증을 비롯하여, 전암성(pre-malignant) 및 악성 세포 증식을 포함한다. 폐, 대장, 유방, 난소, 전립선, 간, 췌장, 뇌 및 피부를 비롯하여 임의의 유형의 세포가 치료될 수 있다.
- [0973] 본 발명의 화합물의 항-증식성 효과는 인간 암의 치료에서 특히 적용된다(이들이 PARC 효소 활성을 억제함으로써).
- [0974] 항암 효과는 비제한적으로 세포 증식 조절, 신생혈관 형성(새로운 혈관 형성) 억제, 전이(종양의 이의 기원으로 부터 확산) 억제, 침투(이웃의 정상 구조 내로의 종양 세포의 확산) 억제, 또는 세포사멸(프로그램화된 세포 사멸) 촉진을 포함하여 하나 이상의 메커니즘을 통해 발생할 수 있다.
- [0975] 본 발명의 특정 구현예에서, 치료되는 증식성 질환은 암이다.
- [0976] **투여 경로**
- [0977] 본 발명의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 전신적/말초적 또는 국소적(즉, 원하는 작용 부위)의 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상에 투여될 수 있다.
- [0978] 투여 경로는, 비제한적으로 경구(예컨대, 섭취에 의해); 흡입; 설하; 경피(예컨대, 패치, 플라스터 등 포함); 경점막(예컨대, 패치, 플라스터 등 포함); 비내(예컨대 비강 분무에 의해); 안내(예컨대, 점안에 의해); 폐(예컨대, 예를 들어 입 또는 코를 통해 예컨대 에어로졸을 통한 흡입 또는 흡기 치료의 사용에 의해); 직장(예컨대, 좌약 또는 관장에 의해); 질(예컨대, 페서리(pessary)에 의해); 비경구, 예컨대 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내, 심장내, 척추강내, 척수내, 피막내(intracapsular), 피막하, 안와내, 복강내, 기관내(intratracheal), 피하, 관절내, 지주막하, 및 흉골내; 예컨대 피하 또는 근육내 투여로 데포 또는 저장조(reservoir)의 이식에 의한 것을 포함한다.
- [0979] **병용 치료**
- [0980] 앞서 정의된 항증식 치료는 단독 요법으로 적용될 수 있거나, 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 포함할 수 있다. 이러한 화학 요법은 다음 범주의 항-종양제 중 하나 이상을 포함할 수 있다:-
- [0981] (i) 의학적 종양학에서 사용되는 바와 같은 다른 항증식/항신생물 약물 및 이들의 조합, 예컨대 알킬화제(예컨대, 시스-플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 사이클로포스파미드, 질소 머스터드, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 테모졸라미드 및 니트로소우레아); 대사길항제(예컨대, 젬시타빈 및 엽산 길항제 예컨대 플루오로피리미딘 유사 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 라티트렉세드, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노시드, 및 히드록시우레아); 항종양 항생제(예컨대 안트라사이클린 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항세포분열제(예컨대 빈카 알칼로이드 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 및 탁소이드 예컨대 탁솔 및 탁소티어 및

폴로키나아제 억제제); 및 토포아이소머라아제 억제제(예컨대 에피도필로톡신 예컨대 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신);

[0982] (ii) 세포성장 억제제(cytostatic agent) 예컨대 항에스트로젠(예컨대 타목시펜, 퓌베스트란트, 토레미펜, 라록시펜, 드로록시펜 및 요오독시펜), 항안드로젠(예컨대 바이칼루타미드, 플루타미드, 니루타미드 및 사이프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제(예컨대 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스테론(예컨대 메게스트롤 아세테이트), 방항작용효소 억제제(예컨대 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄) 및 피나스테리드와 같은 5 α -환원효소 억제제;

[0983] (iii) 항-침습제[예컨대 c-Src 키나아제 패밀리 억제제 예컨대 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 (AZD0530; 국제 특허 출원 WO 01/94341), N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카복사미드 (다사티닙, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) 및 보수티닙 (SKI-606), 및 메탈로프로티나제 억제제 예컨대 마리마스타트, 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능 억제제 또는 헤파라나제에 대한 항체];

[0984] (iv) 성장 인자 기능 억제제: 예컨대 이러한 억제제는 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체(예컨대, 항-erbB2 항체인 트라스투주맙 [허셉틴™], 항-EGFR 항체인 파니투무맙, 항-erbB1 항체인 세툽시맙 [에르비투스, C225] 및 Stern et al. (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29)에 개시되어 있는 임의의 성장 인자 또는 성장 인자 수용체 항체)를 포함하며; 이러한 억제제는 또한 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 상피세포 성장인자 패밀리 억제제 (예컨대 EGFR 패밀리 티로신 키나아제 억제제 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (제피티닙, ZD1839), N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에르로티닙, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민 (CI 1033), erbB2 티로신 키나아제 억제제 예컨대 라파티닙); 간세포 성장 인자 패밀리 억제제; 인슐린 성장 인자 패밀리 억제제; 혈소판-유래 성장 인자 패밀리 억제제 예컨대 이마티닙 및/또는 닐로티닙 (AMN107); 세린/트레오닌 키나아제 억제제 (예컨대 Ras/Raf 신호전달 억제제 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 소라페닙 (BAY 43-9006), 티피파르닙 (R115777) 및 로나파르닙 (SCH66336)), MEK 및/또는 AKT 키나아제를 통한 세포 신호전달 억제제, c-kit 억제제, abl 키나아제 억제제, PI3 키나아제 억제제, P1t3 키나아제 억제제, CSF-1R 키나아제 억제제, IGF 수용체 (인슐린-유사 성장 인자) 키나아제 억제제; 오로라 키나아제 억제제 (예컨대 AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 및 AX39459) 및 사이클린 의존적 키나아제 억제제 예컨대 CDK2 및/또는 CDK4 억제제를 포함한다;

[0985] (v) 혈관 내피세포 성장 인자의 효능을 억제하는 것들과 같은 항신생혈관생성제, [예컨대 항-혈관 내피세포 성장 인자 항체인 베바시주맙 (아바스틴™) 및 예컨대, VEGF 수용체 티로신 키나아제 억제제 예컨대 반데타닙 (ZD6474), 바탈라닙 (PTK787), 수니티닙 (SU11248), 악시티닙 (AG-013736), 파조파닙 (GW 786034) 및 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린 (AZD2171; WO 00/47212의 실시예 240), 국제 특허 출원 WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354에 개시된 것들과 같은 화합물 및 다른 메커니즘에 의해 작동하는 화합물(예컨대 리노미드, 인테그린 $\alpha v3$ 기능 억제제 및 안지오테라틴)];

[0986] (vi) 혈관 손상제 예컨대 콤프레타스타틴 A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213에 개시된 화합물;

[0987] (vii) 엔도텔린 수용체 길항제, 예컨대 지보텐탄 (ZD4054) 또는 아트라센탄;

[0988] (viii) 안티센스 치료, 예컨대 항-ras 안티센스인 ISIS 2503과 같이 위에 열거된 표적에 지시된 것들;

[0989] (ix) 예컨대 비정상 p53 또는 비정상 BRCA1 또는 BRCA2, GDEPT (유전자-지시된 효소 전구-약물 치료법)과 같은 비정상 유전자를 대체하는 접근법, 예컨대 사이토신 디아미나아제, 티미딘 키나아제 또는 박테리아 니트로리덕타아제 효소를 사용하는 것과 같은 접근법, 및 예컨대 다중-약물 내성 유전자 치료와 같은 화학 요법 또는 방사선 요법에 대한 환자의 관용을 증가시키는 접근법을 포함하는, 유전자 치료 접근법; 및

[0990] (x) 예컨대 사이토카인, 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자로 형질감염시키는 것과 같이 환자의 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체 외 및 생체 내 접근법, T-세포 에너지를 감소시키는 접근법, 사이토카인-형질감염된 수지상세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 접근법, 사이토카인-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법 및 항-유전자 항체(anti-idiotypic antibody)를 사용하는 접근법을 포함하는, 면역치료 접근법.

- [0991] 특정 구현예에서, 앞서 정의된 항증식 치료는 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 포함할 수 있다.
- [0992] 이러한 결합적 치료는 치료의 개별적 구성 성분을 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 이러한 병용 제품은 본원에 앞서 기술된 투여량 범위 내에서 본 발명의 화합물 및 이의 승인된 투여량 범위 내의 다른 약학적-활성제를 사용한다.
- [0993] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 및 또 다른 항-종양제를 포함하는, 암(예컨대, 고형 종양을 포함하는 암) 치료에 사용하기 위한 병용이 제공된다.
- [0994] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 및 위에 열거된 임의의 하나의 항-종양제를 포함하는, 암(예컨대, 고형 종양을 포함하는 암)과 같은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 병용이 제공된다.
- [0995] 본 발명의 추가의 양태에서, 위에 열거된 것으로부터 임의적으로 선택된 또 다른 항-종양제와 병용하여 암을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0996] 본원에서, 용어 "병용"이 사용되는 경우, 이는 동시, 개별 또는 순차적 투여를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 하나의 양태에서, "병용"은 동시 투여를 지칭한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, "병용"은 개별 투여를 지칭한다. 본 발명의 추가의 양태에서, "병용"은 순차적 투여를 지칭한다. 투여가 순차 또는 개별적인 경우에, 제2 구성성분의 투여 지연은 병용의 유익한 효과를 잃는 것이어서는 안 된다.
- [0997] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 항-종양제(위에 열거된 것으로부터 임의적으로 선택됨)와 병용하여, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0998] **실시예**
- [0999] **물질, 장비, 및 일반적인 실험 세부사항**
- [1000] **일반적인 실험**
- [1001] 미리-충진된 실리카 겔 카트리지를 사용하여 플래시 크로마토그래피를 수행하였다(KP-Sil SNAP, Biotage, Hengoed UK 또는 RediSep Rf, Isco). Merck Type 60 F₂₅₄ 실리카 겔로 0.25 mm의 두께로 코팅된 5 × 10 cm 플레이트로 박층 크로마토그래피를 수행하였다. 상업적 원천으로부터 입수한 모든 시약은 추가의 정제 없이 사용하였다. 무수 용매는 Sigma-Aldrich Chemical Company Ltd. 또는 Fisher Chemicals Ltd로부터 입수하였으며, 추가의 건조 없이 사용하였다. HPLC 등급의 용매를 Fisher Chemicals Ltd. 또는 Romil Ltd로부터 입수하였다.
- [1002] 모든 화합물은 달리 지시되지 않는 한 LC-MS 및 ¹H NMR 스펙트럼 둘 모두를 조사하여 측정된 바와 같이 90% 초과 순도였다. Cl 또는 Br이 존재하는 경우, 예상되는 동위원소 분포 패턴이 관찰되었다.
- [1003] **¹H NMR**
- [1004] 300 MHz 또는 400 MHz Bruker 분광기 또는 ECX 300 MHz 또는 ECX 400 MHz JEOL 분광기에서 양성자 (¹H) NMR 스펙트럼을 기록하였다. 전형적으로 테트라메틸실란(TMS) 또는 중수소화된 용매를 내부 표준으로 하는 화학적 이동을 갖는 중수소화클로로폼(CDCl₃) 또는 중수소화된 다이메틸설폭시드(DMSO-d₆)에서 용액을 제조하였다. ¹H NMR 데이터는 화학적 이동 (δ), 적분 (예컨대, ¹H), 다중도 (s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br, 광역; dd, 이중선의 이중선 등) 및 Hz에서의 결합 상수 (J) (확대된 신호에서 명백한 커플링을 의미함)를 나타내며 보고되었다. 중수소화된 용매는 Sigma-Aldrich Chemical Company, Goss 또는 Fluorochem으로부터 입수하였다.
- [1005] 분석적인 LC-MS.
- [1006] 다음의 방법 중 하나를 사용하여 LC-MS 분석을 수행하였다(표 2에 나타냄):

[1007] LC-MS 방법 A

[1008] BEH C18 1.7 μ m 컬럼 (2.1 x 50 mm) 및 UV 다이오드 어레이 검출 (210 내지 400 nm)이 장착된 Waters Acquity UPLC 시스템. 양성 및 음성 질량 이온 검출을 Waters SQD 검출기를 사용하여 수행하였다. 완충된 산성 또는 염 기성 용매 및 아래 세부사항과 같은 구배로 분석을 수행하였다:

[1009] 낮은 pH:

[1010] 용매 A - 물 + 10 mM 암모늄 포름산염 + 0.1% 포름산

[1011] 용매 B - 아세토니트릴 + 5% 물 + 0.1% 포름산

[1012] 높은 pH:

[1013] 용매 A - 물 + 10 mM 암모늄 탄산수소염 + 0.1% 암모니아 용액

[1014] 용매 B - 아세토니트릴 + 0.1% 암모니아 용액

[1015] 구배:

시간	유속 (mL/분)	용매 A %	용매 B %
0	0.6	95	5
1.2	0.6	5	95
1.7	0.6	5	95
1.8	0.6	95	5

[1016]

[1017] LC-MS 방법 B

[1018] XBridge C18 2.1 x 50 mm, 2.5 μ m 또는 이에 상응 및 UV 다이오드 어레이 검출 (215 내지 350 nm)이 장착된 Waters Acquity ZQD (ESI) UPLC 시스템

[1019] 낮은 pH:

[1020] 용매 A - MeCN

[1021] 용매 B - 0.1% 포름산 (pH 3)

[1022] 높은 pH:

[1023] 용매 A - MeCN

[1024] 용매 B - 10 mM NH_4HCO_3 (pH 10)

[1025] 구배:

시간	유속 (mL/분)	용매 A %	용매 B %
0	0.8	98	2
0.8	0.8	2	98
1.2	0.8	2	98
1.25	0.8	98	2

[1026]

[1027] LC-MS 방법 C

[1028] Waters X Bridge C18: 50 mm x 4.6 mm, 3.5 μ m 컬럼, UV 다이오드 어레이 검출 (214 내지 350 nm)

[1029] 높은 pH:

[1030] 용매 A - 물 (0.01 mol/L NH_4HCO_3)

[1031] 용매 B - MeCN

구매:

시간	유속 (mL/분)	용매 A %	용매 B %
0	2	95	5
1.5	2	5	95
3	2	95	95

예비적 HPLC

다음의 시스템을 사용하여 예비적 HPLC에 의해 일부 화합물을 정제하였다. UV 다이오드 어레이 검출 (210 내지 400 nm) 및 질량 지시된 수집(둘 모두 양성 및 음성 질량 이온 검출)을 갖춘 20 mL/분의 유속으로 작동하는, Waters XBridge 5 μ m C18, 100 mm x 19 mm i.d. 컬럼이 구비된 Waters FractionLynx MS 자동정제 시스템.

적절하게 완충된 산성 또는 염기성 용매 시스템을 사용하여 정제를 수행하였다. 시스템 상의 화합물 보유 시간을 30 내지 50 μ L 시험 주사 및 표준 구매를 사용하여 통상적으로 평가한 다음, 관찰된 보유 시간에 기초하여 아래의 세부사항과 같이 적절하게 선택된 집중 구매를 사용하여 정제하였다.

낮은 pH:

용매 A - 물 + 10 mM 암모늄 포름산염 + 0.1% 포름산

용매 B - 아세트니트릴 + 5% 물 + 0.1% 포름산

높은 pH:

용매 A - 물 + 10 mM 암모늄 포름산염 + 0.1% 암모니아 용액

용매 B - 아세트니트릴 + 5% 물 + 0.1% 암모니아 용액

표준 구매:

시간	유속 (mL/분)	용매 A %	용매 B %
0	20	90	10
0.3	20	90	10
8.5	20	2	98
12	20	2	98
12.5	0	2	98

집중 구매:

		용매 B %				
		표준 구매 상의 보유 시간 (분)				
시간	유속 (mL/분)	0 - 5.2	4.9 - 6.6	6.3 - 7.5	7.3 - 9.5	9.3 - 12
0	20	10	10	10	10	10
0.25	20	10	10	10	10	10
0.35	20	10	20	35	45	60
10	20	45	55	65	75	98
12	20	98	98	98	98	98
12.5	0	98	98	98	98	98

Waters XBridge 5 μ m C18, 100 mm x 30 mm i.d, 또는 UV 검출 (214nm, 254nm)이 장착된 20 mL/분의 유속으로 작동하는 Waters XSelect 5 μ m C18, 150 mm x 19 mm i.d가 장착된 Gilson-GX281 자동정제 시스템. 적절하게 완충된 염기성 용매 시스템을 사용하여 정제를 수행하였다. 시스템 상의 화합물 보유 시간을 표준 구매로서 분석적인 LC-MS 시험을 사용하여 통상적으로 평가하고, 이어서 관찰된 보유 시간에 기초하여 아래 세부사항과 같이 적절하게 선택된 집중 구매를 사용하여 정제하였다.

컬럼: Waters X-Bridge C18: 100 mm*30 mm 5 μ m

이동상: A: Water (0.05% 암모니아) B₂: 메탄올

[1050] 집중 구배:

유속 (mL/분)	용매 B ₂ (Prep-HPLC) 기준 구배 (%)				
	0 (분)	8 (분)	8.2 (분)	9 (분)	12 (분)
20	45	65	95	95	95
20	50	70	95	95	95
20	55	75	95	95	95

[1051]

[1052] 컬럼: Waters X-Select 5 μm C18, 150 mm x 19 mm

[1053] 이동상: A: 물 (0.05% 암모니아) B₂: 메탄올

[1054] 집중 구배:

유속 (mL/분)	용매 B ₂ (Prep-HPLC) 기준 구배 (%)				
	0 (분)	8 (분)	8.2 (분)	9 (분)	12 (분)
20	45	65	95	95	95
20	50	70	95	95	95
20	55	75	95	95	95

[1055]

[1056] 컬럼: Waters X-Select 5 μm C18, 150 mm x 19 mm

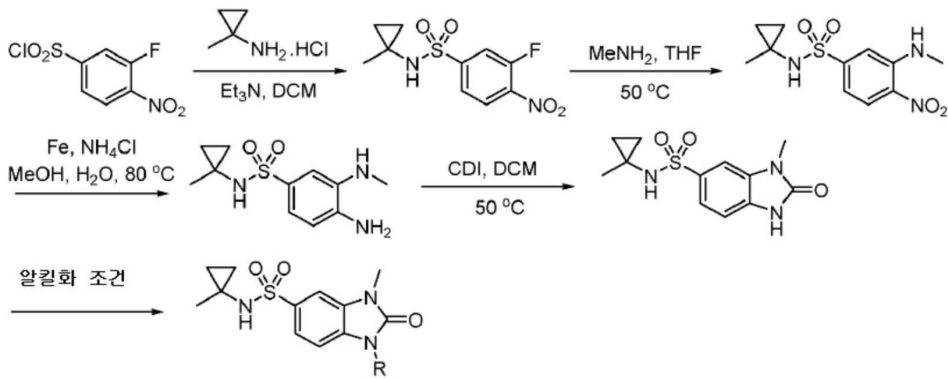
[1057] 이동상: A: 물 (10mmol NH₄HCO₃) B₁: 아세트니트릴

[1058] 집중 구배:

유속 (mL/분)	용매 B ₁ (Prep-HPLC) 기준 구배 (%)				
	0 (분)	8 (분)	8.2 (분)	9 (분)	12 (분)
20	30	50	95	95	95
20	35	55	95	95	95
20	40	60	95	95	95

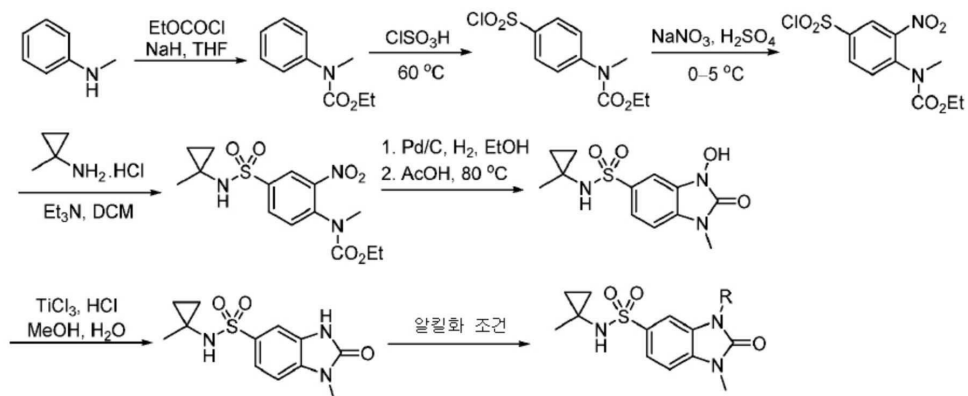
[1059]

[1060] 반응식 1



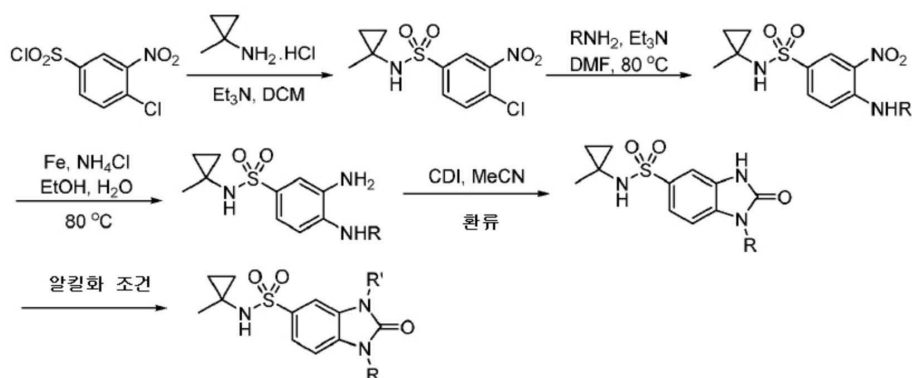
[1061]

[1062] 반응식 2



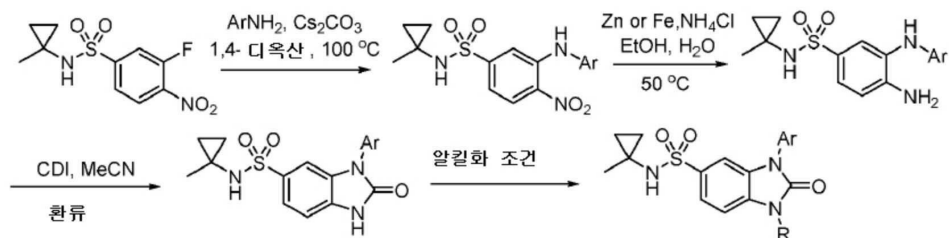
[1063]

[1064] 반응식 3



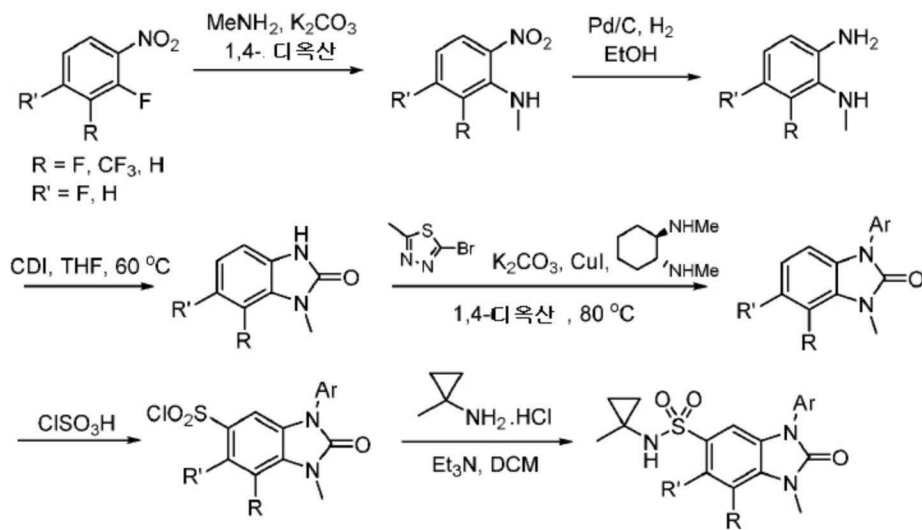
[1065]

[1066] 반응식 4



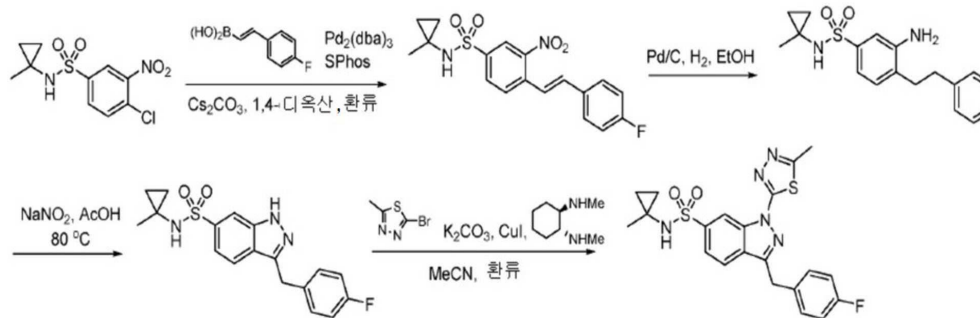
[1067]

[1068] 반응식 5



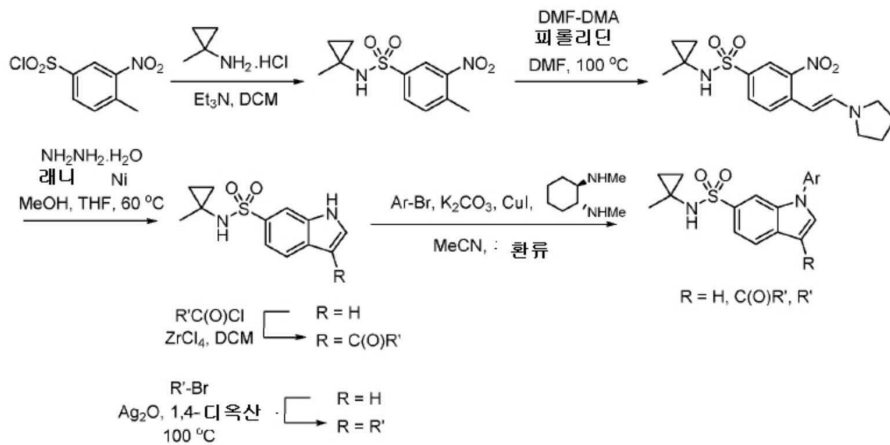
[1069]

[1070] 반응식 6



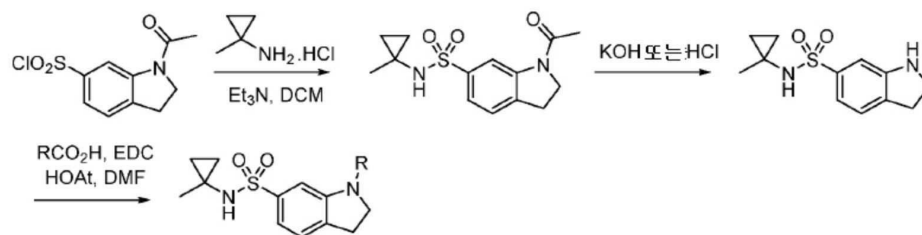
[1071]

[1072] 반응식 7



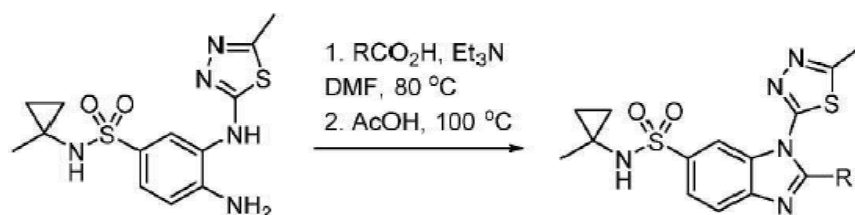
[1073]

[1074] 반응식 8



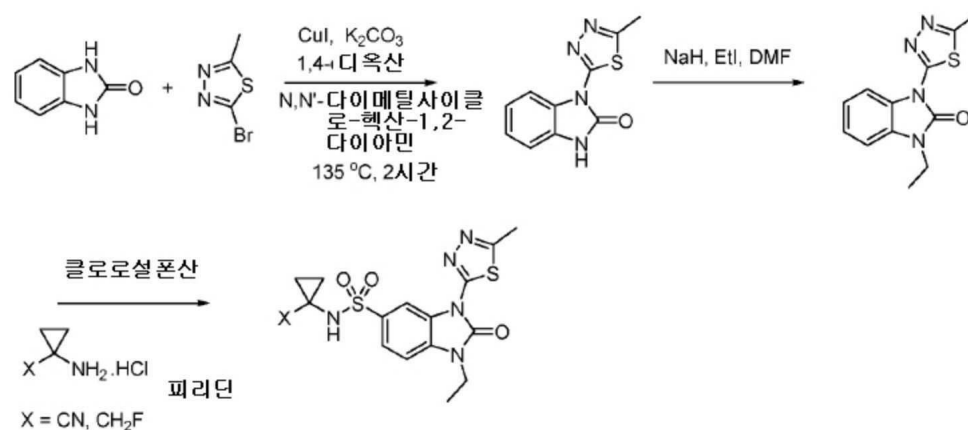
[1075]

[1076] 반응식 9



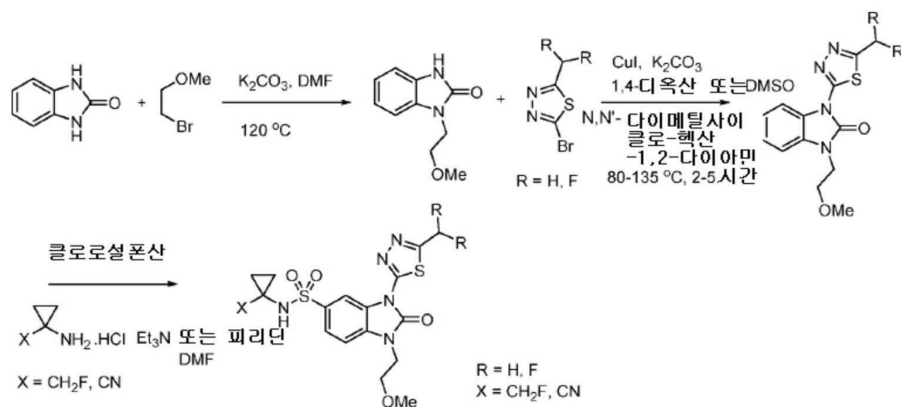
[1077]

[1078] 반응식 10



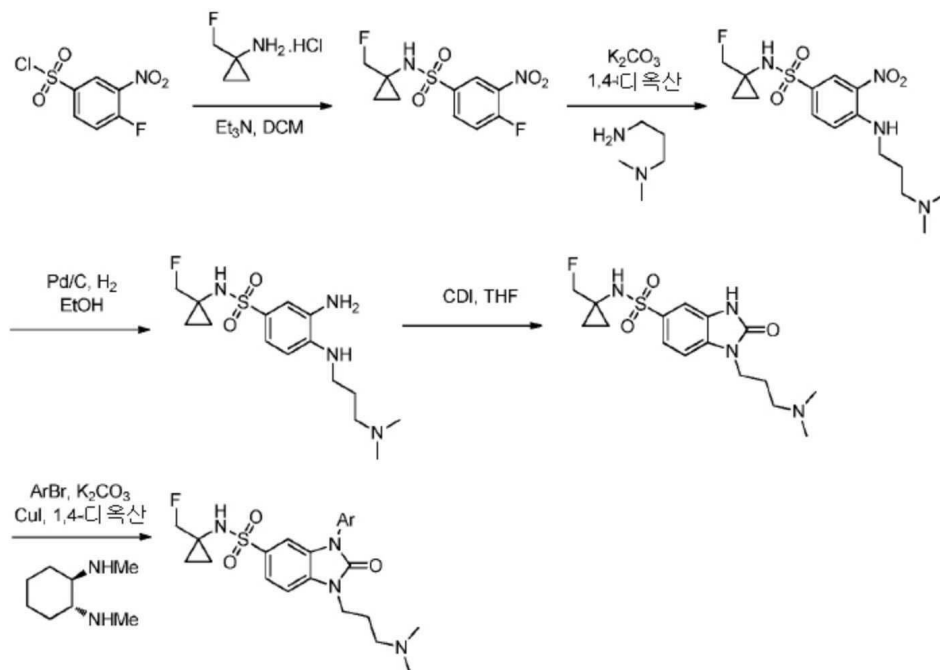
[1079]

[1080] 반응식 11



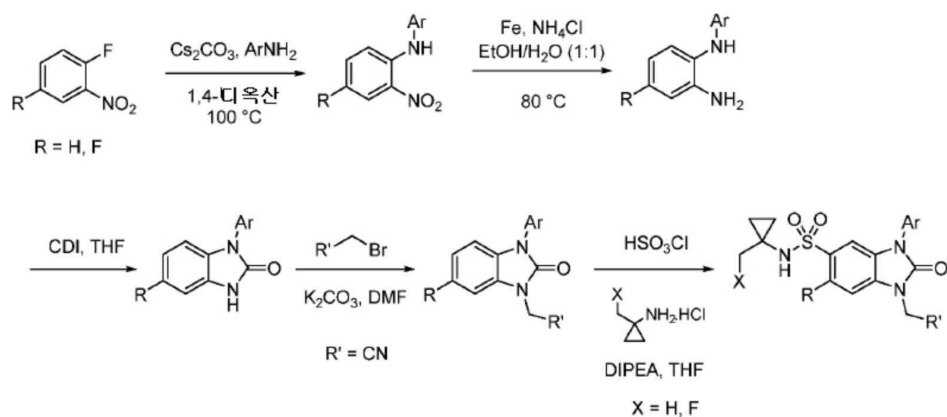
[1081]

[1082] 반응식 12



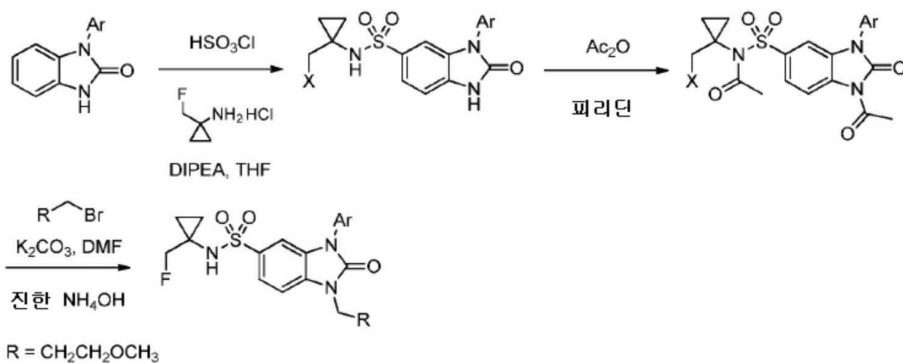
[1083]

[1084] 반응식 13



[1085]

[1086] 반응식 14



[1087]

[1088] 일반적인 방법

[1089] 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드



[1090]

[1091] 1-메틸사이클로프로판 카복실산 (73.3 g, 0.73 mol), 다이페닐포스포릴 아자이드 (221.7 g, 0.81 mol) 및 트라이에틸아민 (148.1 g, 1.46 mol)을 tert-부탄올 (330 mL) 중에서 교반하고 75 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (750 mL) 및 물 (1500 mL)의 혼합물에 붓고 15분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하여 제거하고 상을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 750 mL)로 추출하고 합쳐진 유기 추출물을 물 (750 mL)로 세척하고 건조시키고(MgSO₄) 농축하여 연갈색 고체를 수득하였다 (88 g). 상기 고체를 다이옥산 (295 mL) 중에 현탁시키고 4 M 염산 (366 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 다이에틸 에터를 첨가하고 혼합물을 메탄올/얼음조 중에서 15분 동안 냉각시켰다. 침전물 여과하여 수집하고 필터 케이크를 건조시키기 전에 다이에틸 에터 (2 x 220 mL)로 10분 동안 세척하여 광택의 백색의 고체로서 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (40.5 g, 0.38 mol, 51%)를 수득하였다.

[1092] ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.32 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 2H), 0.60-0.51 (m, 2H)

[1093] 반응식 1과 관련된 일반적인 방법:

[1094] 중간체 S1-A 3-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로벤젠설포나미드



[1095]

[1096] 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (9.58 g, 89.1 mmol)를 교반중인 DCM (400 mL) 중의 3-플루오로-4-니트로벤젠-1-설포닐 클로라이드 (19.4 g, 81.0 mmol) 및 트라이에틸아민 (22.6 mL, 161.9 mmol) 용액에 15분에 걸쳐 첨가하였다(30 °C까지 발열 반응). 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 (400 mL) 중에 용해시키고 1 M 염산 (2 x 400 mL), 물 (400 mL) 및 염수 (400 mL)로 세척하고 건조 농축하여 3-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로벤젠설포나미드 (19 g, 69.3 mmol, 86%)를 수득하였다.

[1097] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8.19 (dd, J = 7.0, 8.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.92 - 0.72 (m, 2H), 0.68 - 0.50 (m, 2H)

[1098] 중간체 S1-B 3-(메틸아미노)-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로벤젠설포나미드

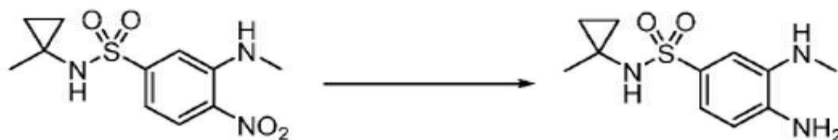


[1099]

[1100] 메틸아민 (THF 중의 2M) (100 mL, 200 mmol)을 교반중인 DCM (183 mL) 중의 3-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로벤젠설포나미드 (17.3 g, 66.7 mmol) 및 트라이에틸아민 (14 mL, 100 mmol) 용액에 15분에 걸쳐 첨가하였다 (30 °C까지 발열 반응). 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 50 °C로 2시간 동안 가열하였다. DCM (400 mL) 및 물 (400 mL)을 첨가하고, 층을 분리하고 수성 상을 DCM (2 x 200 mL)으로 재-추출하였다. 합친 유기 층을 염수 (400 mL)로 세척하고 농축하여 3-(메틸아미노)-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로벤젠설포나미드 (19 g, 66.6 mmol, 정량적)를 수득하였다.

[1101] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 8.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.9, 8.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.11 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.92 - 0.77 (m, 2H), 0.63 - 0.48 (m, 2H)

[1102] 중간체 S1-C 4-아미노-3-(메틸아미노)-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설포나미드



[1103]

[1104] 암모늄 클로라이드 (19.3 g, 361 mmol)를 물 (350 mL) 중에 용해시키고 공업용 메틸레이티드 스프릿 (methyated spirit) (350 mL) 중의 3-(메틸아미노)-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로벤젠설포나미드 (20.6 g, 72.2 mmol) 용액에 첨가하였다. 철 분말 (20.2 g, 361 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 농축하여 4-아미노-3-(메틸아미노)-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설포나미드 (14.0 g, 54.8 mmol, 76%)를 수득하였다.

[1105] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 7.25 (dd, J = 2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.73 (br. s., 2H), 2.89 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.89 - 0.71 (m, 2H), 0.51 - 0.34 (m, 2H)

[1106] 중간체 S1-D 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설포나미드



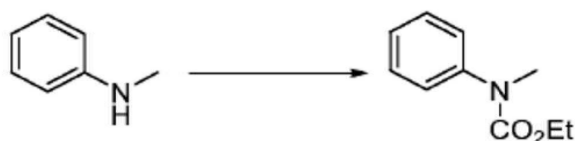
[1107]

[1108] 4-아미노-3-(메틸아미노)-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설포나미드 (14.0 g, 54.8 mmol)를 MeCN (420 mL) 중에 용해하고 50 °C로 가온하였다. 1,2-카보닐다이이미다졸 (17.8 g, 110 mmol)을 첨가하고 50 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔여물을 2 M HCl (500 mL)에 용해하고 DCM (2 x 250 mL) 중의 5% MeOH로 추출하였다 (2 x 250 mL). 합쳐진 유기 층을 농축하고 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용액 DCM 중의 5% MeOH)로 정제하여 3-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설포나미드 (12.5 g, 44.4 mmol, 81%)를 수득하였다.

[1109] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.31 (br. s., 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.42 - 0.35 (m, 2H)

[1110] 반응식 2와 관련된 일반적인 방법:

[1111] 중간체 S2-A 에틸 메틸 (페닐)카바메이트



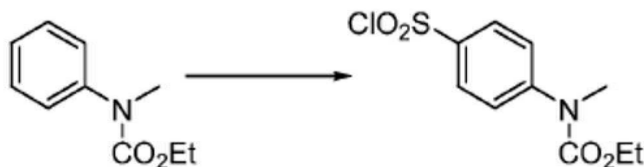
[1112]

[1113] DCM (100 mL) 중의 N-메틸아닐린 (30 g, 0.28 mol) 용액을 트라이에틸아민 (45 mL, 0.33 mol)으로 처리하고 20 분 동안 교반하였다. 에틸 클로로포름산염 (32 mL, 0.33 mol)을 25 °C 미만으로 온도를 유지하며 얼음 조 냉각과 함께 25분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물 (400 mL)에 붓고 2 M HCl로 산성

화하고 EtOAc (700 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고 염수 (400 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 건조 증발하여 에틸 메틸(페닐)카바메이트 (44 g, 0.25 mol, 88%)를 수득하였다.

[1114] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[1115] 중간체 S2-B 에틸 (4-(클로로설포닐)페닐)(메틸)카바메이트

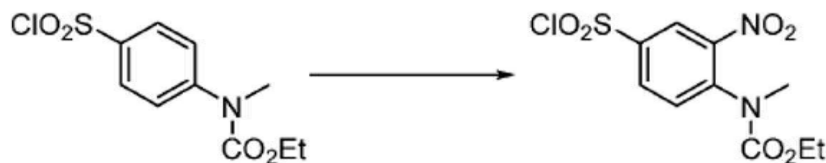


[1116]

[1117] 에틸 메틸(페닐)카바메이트 (22 g, 0.12 mol)를 온도를 20 °C 미만으로 유지하며 냉각과 함께 클로로설포산 (80 mL, 1.20 mol)에 적하 방식으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C로 가열하고 3시간 동안 교반한 후에 밤새 냉각하였다. 반응 혼합물을 얼음 (400 mL)에 30분에 걸쳐 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 침전물을 30분 동안 교반하고, 여과하여 수집하고 물로 세척하였다. 생성물을 진공 오븐에서 건조하여 에틸 (4-(클로로설포닐)페닐)(메틸)카바메이트 (31.7 g, 0.11 mol, 93%)를 수득하였다.

[1118] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[1119] 중간체 S2-C 에틸 (4-(클로로설포닐)-2-니트로페닐)(메틸)카바메이트

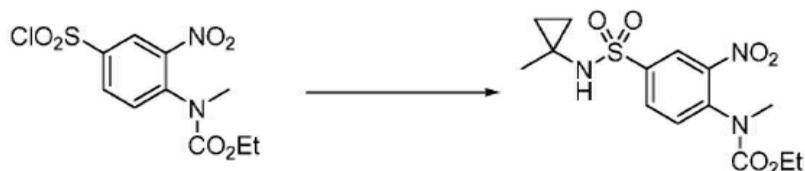


[1120]

[1121] 황산 (80 mL) 중의 소듐 니트레이트 (9.73 g, 0.114 mol) 용액을 차가운 (0 내지 5 °C) 교반중인 황산 (100 mL) 중의 에틸 (4-(클로로설포닐)페닐)(메틸)카바메이트 (30 g, 0.108 mol) 용액에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 5 °C에서 2시간 동안 교반하고, 교반하면서 얼음 (500 mL)에 부었다. 생성물을 DCM (2 x 400 mL)으로 추출하고 합쳐진 추출물을 건조(Na₂SO₄)하고 실리카 플러그에 통과시키고 DCM으로 세척하였다. DCM 용액을 건조 증발시켜 에틸 (4-(클로로설포닐)-2-니트로페닐)(메틸)카바메이트 (31.4 g, 0.097 mol, 90%)를 수득하였다.

[1122] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (br. s, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 3H), 1.26 (br. s., 3H)

[1123] 중간체 S2-D 에틸 메틸(4-(N-(1-메틸사이클로프로필)설파모일)-2-니트로페닐)카바메이트



[1124]

[1125] 트라이에틸아민 (19.5 mL, 141.0 mmol)을 20 °C에서 DCM (450 mL) 중의 에틸 (4-(클로로설포닐)-2-니트로페닐)(메틸)카바메이트 (15 g, 46.5 mmol) 용액에 첨가하였다. 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (5.1 g, 47.2 mmol)를 5분에 걸쳐 분배적으로 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고 1 M HCl (150 mL)에 부었다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고 오렌지색으로 증발시켜 에틸 메틸(4-(N-(1-메틸사이클로프로필)설파모일)-2-니트로페닐)카바메이트 (17.2 g, 48.1 mmol, 정량적)를 수득하였다.

[1126] LCMS (높은 pH): RT 1.10 min, $[M+H]^+$ 358.5, 100% 순도

[1127] 중간체 S2-E 3-하이드록시-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설폰아미드

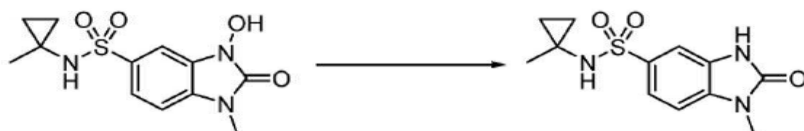


[1128]

[1129] EtOH (350 mL) 중의 에틸 메틸(4-(N-(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드)-2-니트로페닐)카바메이트 (17.2 g, 48.1 mmol) 용액을 1 L 오토클레이브에 채웠다. 5% Pd/C (1.7 g)를 톨루엔으로 적시고 오토클레이브에 첨가하였다. 접시를 밀봉하고 수소로 채워 14 바(bar)의 압력이 되게 하고 300 rpm에서 3시간 동안 교반하였다. 접시를 통기시키고 내용물을 여과하고 EtOH로 세척하였다. 용매를 제거하여 부분적으로 환원된 중간체가 남겨졌다. AcOH (150 mL) 중의 부분적으로 환원된 중간체 (10 g, 약 77% 순도, 23.5 mmol) 용액을 80 °C로 2시간 동안 가열하고, 이어서 밤새 냉각시켰다. 침전물을 여과하고, 아세트산으로 세척하고 건조시켜 3-하이드록시-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설폰아미드 (4.1 g, 13.8 mmol, 51%)를 수득하였다.

[1130] LCMS (높은 pH): RT 1.02 min, $[M+H]^+$ 298.1, 93% 순도

[1131] 중간체 S2-F 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설폰아미드



[1132]

[1133] MeOH (250 mL) 및 물 (200 mL) 중의 3-하이드록시-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설폰아미드 (9.75 g, 32.8 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (63.2 g, 820 mmol) 용액을 실온에서 교반하였다. $TiCl_3$ (2 M HCl 중의 30%) (70 mL, 164 mmol) 용액을 하나의 부분에 첨가하고 혼합물을 36시간 동안 교반하였다. MeOH를 감압하에 제거하고, 생성된 현탁액을 포화된 수성 $NaHCO_3$ 으로 pH 8로 염기화하였다. 현탁액을 진공하에 여과하고 생성된 고체를 가운 트레이에 두고 3일에 걸쳐 건조시켰다. 회백색 분말 고체를 Soxhlet 썸블(thimble)에 두고 MeOH로 24시간 동안 추출하였다. MeOH를 약 100 mL로 농축하고, 얼음에서 냉각시키고, 생성된 고체를 흡인 여과로 수집하고 공기-건조하여 2.40 g의 생성물을 수득하였다.

[1134] Soxhlet 썸블에 남아있는 물질의 LCMS 분석이 여전히 목적 생성물의 대부분을 함유하고 있음을 나타냈다. 고체를 DMSO (25 mL) 중에서 교반하고 2 M NaOH (25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 100 °C로 가열하고 뜨겁게 여과하고, 고체를 차가운 물로 행구었다. 여과물이 냉각되면, 백색 고체가 결정화되기 시작하였다. 여과물을 2 M HCl (25 mL)로 산성화하여 점성의 백색 현탁액을 수득하였다. 이를 얼음-물에서 냉각시키고 고체를 흡인 여과하여 수집하여 추가의 생성물을 수득하였다. 여과로부터의 잔여 고체를 DMSO 및 수성 NaOH를 위와 같이 처리하고, 산성화 후에 목적하는 두 번째 수득물을 수득하였다. 2개의 수득물을 합쳐 5.73 g의 생성물을 수득하였고, 이에 대한 ^1H NMR에 의해 동일함을 확인하였다. 총 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설폰아미드 (8.13 g, 28.9 mmol, 88%)를 수득하였다.

[1135] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.66 - 0.51 (m, 2H), 0.42 - 0.26 (m, 2H)

[1136] 반응식 3과 관련된 일반적인 방법:

[1137] 중간체 S3-A 4-클로로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설포나미드

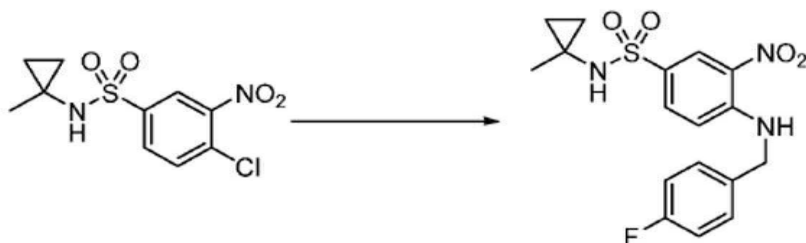


[1138]

[1139] 트라이에틸아민 (1.63 mL, 11.72 mmol)을 교반중인 DCM (20 mL) 중의 4-클로로-3-니트로벤젠설포닐 클로라이드 (1. g, 3.91 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (0.46 g, 4.3 mmol) 용액에 적하 방식으로 첨가하였다. 2시간 후에 포화된 수성 NaHCO₃ (20 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고 수성 층을 DCM으로 세척하였다. 합쳐진 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 자동화된 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 4-클로로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설포나미드 (1.07 g, 3.68 mmol, 94%)를 수득하였다.

[1140] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.82 - 0.72 (m, 2H), 0.65 - 0.49 (m, 2H)

[1141] 중간체 S3-B1 4-[(4-플루오로페닐)메틸아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설포나미드



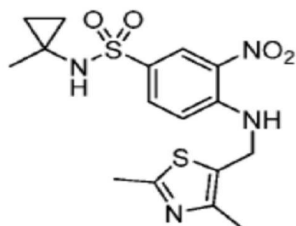
[1142]

[1143] 4-플루오로벤질아민 (1.87 mL, 16.4 mmol)을 교반중인 DMF (80 mL) 중의 4-클로로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설포나미드 (3.97 g, 13.67 mmol) 및 트라이에틸아민 (2.85 mL, 20.5 mmol) 용액에 적하 방식으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 물 (20 mL) 및 DCM (20 mL)을 혼합물에 첨가하고 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과하여 분리하고, 수성 층을 DCM (2 x 10 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 유기물을 건조 증발하고, 조 생성물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액 DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 4-[(4-플루오로페닐)메틸아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설포나미드 (4.3 g, 11.3 mmol, 83%)를 수득하였다.

[1144] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.88 - 0.70 (m, 2H), 0.60 - 0.42 (m, 2H)

[1145] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1146] 중간체 S3-B2 4-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설포나미드



[1147]

[1148] 4-클로로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설포나미드, (다이메틸-1,3-티아졸-5-일)메탄아민 및 트라이에틸아민으로부터 제조하였다.

[1149] LCMS (낮은 pH): RT 1.07 min, $[M+H]^+$ 397.5, >95% 순도

[1150] 중간체 S3-C1 3-아미노-4-[(4-플루오로페닐)메틸아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설폰아미드

[1151]

[1152]

교반중인 EtOH (25 mL) 중의 철 (5.01 g, 89.73 mmol) 현탁액에 4-[(4-플루오로페닐)메틸아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설폰아미드 (6.81 g, 17.95 mmol), 암모늄 클로라이드 (4.8 g, 89.73 mmol) 및 물 (25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 교반하고, 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 뜨거운 EtOH로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축하여 슬러리를 생성하고, 물 (80 mL) 및 DCM (80 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 용리액 DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3-아미노-4-[(4-플루오로페닐)메틸아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설폰아미드 (3.34 g, 9.56 mmol, 53%)를 수득하였다.

[1153]

^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ = 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.08 (br. s., 1H), 4.36 (s, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 2H), 0.46 - 0.37 (m, 2H)

[1154]

다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1155]

중간체 S3-C2 3-아미노-4-[(2,4-다이에틸티아졸-5-일)메틸아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설폰아미드

[1156]

[1157]

4-[(2,4-다이에틸티아졸-5-일)메틸아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설폰아미드, 철 및 암모늄 클로라이드로부터 제조하였다.

[1158]

LCMS (낮은 pH): RT 0.88 min, $[M+H]^+$, 367.6, 90% 순도

[1159]

실시예 72 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1160]

[1161]

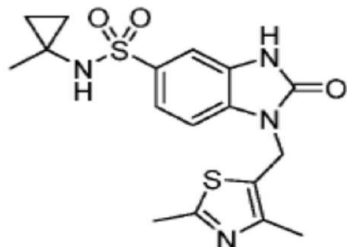
MeCN (40 mL) 중의 3-아미노-4-[(4-플루오로페닐)메틸아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설폰아미드 (3. g, 8.59 mmol) 및 1,1'-카보닐다이이미다졸 (1.81 g, 11.16 mmol)를 질소 하에 4시간 동안 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하여 침전물을 형성하였다. 반응 혼합물을 교반과 함께 0 °C로 냉각시키고 침전물을 여과하고 에터로 세척하여 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-

5-설폰아미드 (2.94 g, 7.83 mmol, 91%)를 수득하였다.

[1162] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.38 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.65 - 0.50 (m, 2H), 0.41 - 0.26 (m, 2H)

[1163] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1164] **실시예 89** 1-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



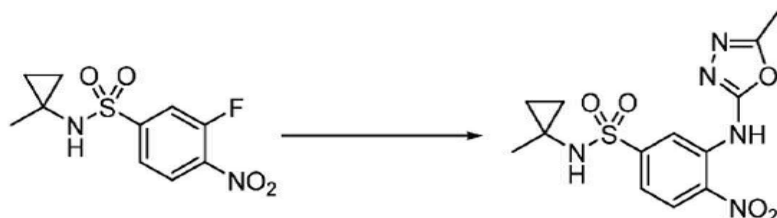
[1165]

[1166] 3-아미노-4-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설폰아미드 및 1,1'-카보닐다이이미다졸로부터 제조하였다.

[1167] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.36 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.66 - 0.50 (m, 2H), 0.40 - 0.29 (m, 2H)

[1168] 반응식 4와 관련된 일반적인 방법:

[1169] 중간체 S4-A1 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)아미노]-4-니트로-벤젠설폰아미드



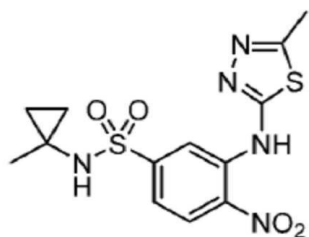
[1170]

[1171] 1,4-다이옥산 (60 mL) 중의 3-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설폰아미드 (6.65 g, 25.5 mmol), 5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-아민 (38.25 mmol) 및 세슘 카보네이트 (24.9 g, 76.5 mmol)를 4시간 동안 100 °C로 가열하였다. 냉각 후에, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔여물을 물 (300 mL) 및 DCM (300 mL)으로 희석하였다. DCM 층을 분리하고, 수성을 DCM (3 x 50mL)으로 추출하였다. 합쳐진 DCM 추출물을 건조하고 감압 하에 농축하여 조 화합물을 수득하고, 이를 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 용리액 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)아미노]-4-니트로-벤젠설폰아미드 (4 g, 11.3 mmol, 44% 수율)를 수득하였다.

[1172] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 9.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.91 (s, 2H), 0.61 - 0.56 (m, 2H)

[1173] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1174] 중간체 S4-A2 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)아미노]-4-니트로-벤젠설폰아미드

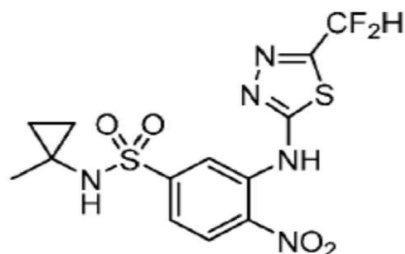


[1175]

[1176] 3-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설폰아미드, 2-아미노-5-메틸-1,3,4-티아다이하졸 및 세슘 카보네이트로부터 제조하였다.

[1177] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.62 - 0.55 (m, 2H)

[1178] 중간체 S4-A3 3-[[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설폰아미드

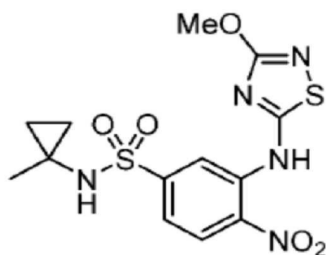


[1179]

[1180] 3-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설폰아미드, 5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-아민 및 세슘 카보네이트로부터 제조하였다.

[1181] LCMS (높은 pH): RT 1.00 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.5, 80% 순도

[1182] 중간체 S4-A4 3-[(3-메톡시-1,2,4-티아다이하졸-5-일)아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설폰아미드

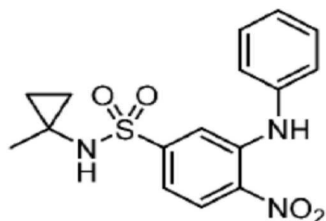


[1183]

[1184] 3-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설폰아미드, 3-메톡시-1,2,4-티아다이하졸-5-아민 및 세슘 카보네이트로부터 제조하였다.

[1185] LCMS (높은 pH): RT 1.05 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.6, 82% 순도

[1186] 중간체 S4-A5 3-아닐리노-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설포나미드

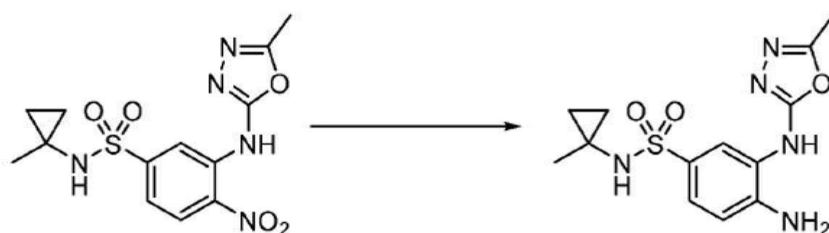


[1187]

[1188] 3-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설포나미드, 아닐린 및 트라이에틸아민으로부터 제조하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 밤새 가열하였다.

[1189] LCMS (높은 pH): RT 1.1 min, $[M+H]^+$ 348.5, >95% 순도

[1190] 중간체 S4-B1 4-아미노-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)아미노]벤젠설포나미드



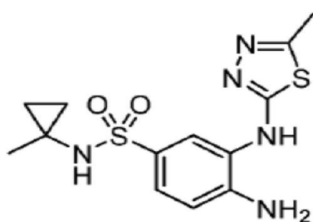
[1191]

[1192] 교반중인 EtOH (25 mL) 중의 아연 (1 g, 15.6 mmol) 현탁액에 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)아미노]-4-니트로-벤젠설포나미드 (1.1 g, 3.1 mmol), 암모늄 클로라이드 (1.7 g, 31.2 mmol) 및 물 (25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반하고 여과물을 셀라이트에 통과시키고 뜨거운 에탄올로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축하고 잔여물을 물 (80 mL) 및 DCM (80 mL)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 건조하고 농축하여 조 화합물을 수득하였으며, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 용리액 DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 4-아미노-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)아미노]벤젠설포나미드 (920 mg, 2.84 mmol, 92% 수율)를 수득하였다.

[1193] LCMS (높은 pH): RT 0.76 min, $[M+H]^+$ 324.5, 73% 순도

[1194] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1195] 중간체 S4-B2 4-아미노-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)아미노]벤젠설포나미드

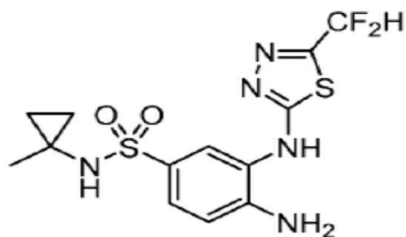


[1196]

[1197] N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)아미노]-4-니트로-벤젠설포나미드, 암모늄 클로라이드 및 철로부터 제조하였다.

[1198] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 7.38 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.42 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.93 - 0.73 (m, 2H), 0.53 - 0.38 (m, 2H)

[1199] 중간체 S4-B3 4-아미노-3-[[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설포나미드



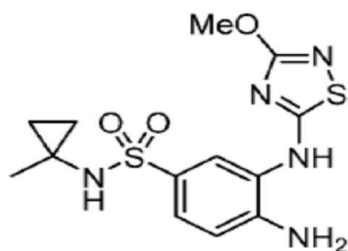
[1200]

[1201]

3-[[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설포나미드, 암모늄 클로라이드 및 철로부터 제조하였다. 조 생성물로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설포나미드를 합성에 직접 사용하였다.

[1202]

중간체 S4-B4 4-아미노-3-[(3-메톡시-1,2,4-티아다리아졸-5-일)아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설포나미드



[1203]

[1204]

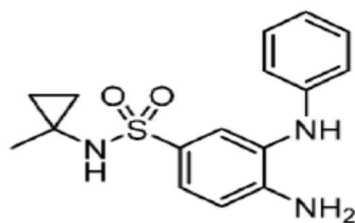
3-[(3-메톡시-1,2,4-티아다리아졸-5-일)아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설포나미드, 암모늄 클로라이드 및 철로부터 제조하였다.

[1205]

LCMS (높은 pH): RT 0.93 min, $[M+H]^+$ 356.5, >90% 순도

[1206]

중간체 S4-B5 4-아미노-3-아닐리노-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설포나미드



[1207]

[1208]

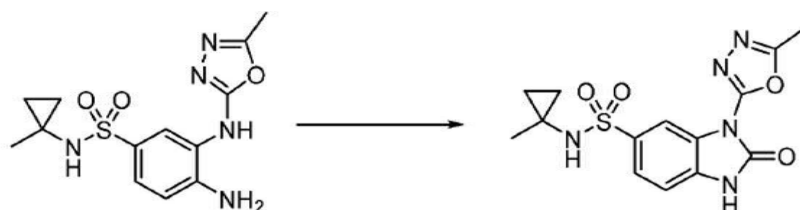
3-아닐리노-N-(1-메틸사이클로프로필)-4-니트로-벤젠설포나미드, 암모늄 클로라이드 및 철로부터 제조하였다.

[1209]

LCMS (낮은 pH): RT 1.06 min, $[M-H]^-$ 316.5, >95% 순도

[1210]

실시예 94 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설포나미드



[1211]

[1212]

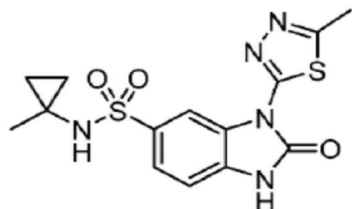
MeCN (20 mL) 중의 1,1'-카보닐다이이미다졸 (1.41 g, 8.54 mmol) 및 4-아미노-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)아미노]벤젠설포나미드 (920 mg, 2.84 mmol) 용액을 2시간 동안 환류로 가열하였다. 용매를 약 10 mL까지 증발시키고 주위 온도로 냉각하였다. 침전물이 형성되었고 이를 여과하고 1 M HCl 중에서 교반하였다. 여과 후에, 고체를 건조시켜 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설포나미드 (527 mg,

1.51 mmol, 62%)를 수득하였다.

[1213] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.06 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.61-0.58 (m, 2H), 0.38-0.35 (m, 2H)

[1214] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1215] **실시예 80** N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

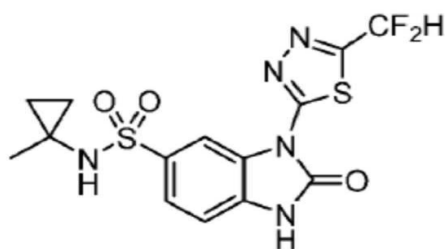


[1216]

[1217] 4-아미노-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)아미노]벤젠설폰아미드 및 1,1'-카보닐다이이미다졸로부터 제조하였다.

[1218] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.31 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72-7.7 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.62-0.59 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H)

[1219] 중간체 S4-C3 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

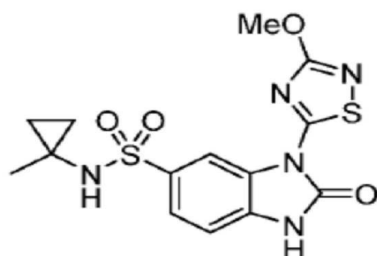


[1220]

[1221] 조 4-아미노-3-[[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설폰아미드 및 1,1'-카보닐다이이미다졸로부터 제조하였다.

[1222] LCMS (높은 pH): RT 0.99 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.4, 83% 순도

[1223] 중간체 S4-C4 3-(3-메톡시-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

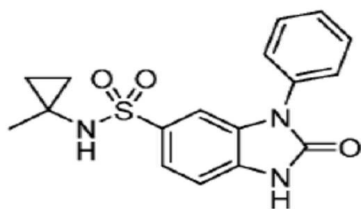


[1224]

[1225] 4-아미노-3-[(3-메톡시-1,2,4-티아다이하졸-5-일)아미노]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설폰아미드 및 1,1'-카보닐다이이미다졸로부터 제조하였다.

[1226] LCMS (높은 pH): RT 0.81 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.5, 70% 순도

[1227] 중간체 S4-C5 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3-페닐-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1228]

[1229] 4-아미노-3-아닐리노-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설폰아미드 및 1,1'-카보닐다이이미다졸로부터 제조하였다.

[1230] LCMS (높은 pH): RT 0.95 min, $[M+H]^+$ 344.5, >95 순도

[1231] 2-옥소-1H-벤즈이미다졸의 알킬화

[1232] 방법 A1

[1233] 수산화 나트륨 (60% w/w) (1 당량)을 교반중인 DMF 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S1-D) (1 당량)에 첨가하였다. 5분 후에 알킬 할로젠화물 (1 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다.

[1234] 방법 A2

[1235] 수산화 나트륨 (60% w/w) (1.1 당량)을 교반중인 DMF 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S1-D, S2-F, S4-C5) (1 당량) 용액에 첨가하였다. 5분 후에, 알킬 할로젠화물, 아실 클로라이드 또는 알킬 이소시아네이트 (1.1 당량)를 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다.

[1236] 실시예 4, 11 및 12의 경우, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다.

[1237] 방법 A3

[1238] 수산화 나트륨 (60% w/w) (1.2 당량)을 교반중인 DMF 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S2-F, S3-D1, S3-D2, S4-C1) (1 당량) 용액에 첨가하였다. 20분 후에, 알킬 또는 아릴 클로로포름산염, 또는 알킬 할로젠화물 (1.2 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다.

[1239] 실시예 55의 경우, 4-니트로페닐 클로로포름산염을 사용하였고, 2시간 후에 주위 온도에서 메틸아민 (THF 중의 2 M) (4 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하여 목적 카복사미드 생성물을 수득하였다.

[1240] 실시예 117의 경우, 반응 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 가열하였다.

[1241] 방법 A4

[1242] 수산화 나트륨 (60% w/w) (1.02 당량)을 교반중인 DMF 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S1-D) (1 당량) 용액에 첨가하였다. 5분 후에 알킬 할로젠화물 또는 메실레이트 (1.05 당량)를 첨가하고 (메실레이트를 사용하는 경우, 소듐 요오다이드 (0.2 당량)를 첨가함), 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다.

[1243] 방법 A5

[1244] DMF 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S4-C2) (1 당량), 포타슘 카보네이트 (4 당량), 알킬 할로젠화물 (1.4-1.5 당량)을 50 °C에서 0.5 내지 1시간 동안 가열하였다. 알킬 클로라이드를 사용하는 경우 포타슘 요오다이드 (1 당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다.

[1245] 실시예 89 및 100의 경우, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다.

[1246] 방법 A6

[1247] DFM 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S4-C1, S4-C2) (1 당량), 세슘 카보네이트 (3 당량), 알킬 할로젠화물 또는 메실레이트 (1.1 당량), 포타슘 요오다이드 (1.2 당량)를 마이크로파 조사에 의해 100 °C에서 1시간 동안 가열하였다.

[1248] 방법 A7

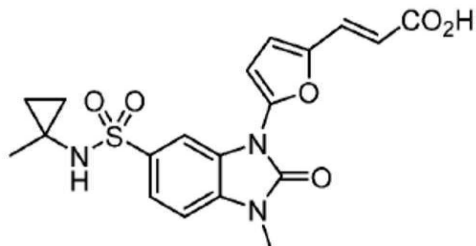
- [1249] DMF 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S4-C1, S4-C2) (1 당량), 포타슘 tert-부톡사이드 (3 당량), 알킬 할로젠화물 또는 메실레이트 (1.1 당량), 포타슘 요오다이드 (1.2 당량)를 마이크로파 조사에 의해 100 °C에서 1시간 동안 가열하였다.
- [1250] 방법 A8
- [1251] DMF 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S4-C1, S4-C2) (1 당량), 포타슘 카보네이트 (3 당량), 알킬 할로젠화물 또는 메실레이트 (1 당량), 포타슘 요오다이드 (1 당량)를 주위 온도에서 48시간 동안 교반하였다.
- [1252] 방법 A9
- [1253] DMF 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S4-C2) (1 당량), 포타슘 카보네이트 (2.2 당량), 알킬 할로젠화물 또는 메실레이트 (1.2 당량), 포타슘 요오다이드 (1 당량)를 마이크로파 조사에 의해 80 °C에서 15분 동안 가열하였다.
- [1254] 방법 A10
- [1255] CHCl₃ 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S1-D) (1 당량), 다이이소프로필 아조다йка복실레이트 (2 당량), 알킬 알콜 (2 당량), PS-PPh₃ (2 당량)을 40 °C에서 1시간 동안 가열하였다.
- [1256] 방법 A11
- [1257] DMF 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S4-C1, S4-C2, S4-C3) (1 당량), 다이이소프로필 아조다йка복실레이트 (2 당량), 알킬 알콜 (2 당량), PS-PPh₃ (2 당량)을 80 °C에서 2시간 동안 가열하였다.
- [1258] 방법 A12
- [1259] DMF 중의 2-옥소-1H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S4-C2, S4-C4, S2-C5) (1 당량), 다이이소프로필 아조다йка복실레이트 (3 당량), 알킬 알콜 (3 당량), PS-PPh₃ (4 당량)을 80 °C에서 2시간 동안 가열하였다.
- [1260] 실시예 105의 경우, 다이이소프로필 아조다йка복실레이트 (1.5 당량)를 사용하였다.
- [1261] 방법 A13
- [1262] 트라이에틸아민 (5 당량)을 4 Å 분자 체에 걸러 DCM (10 mL) 중의 2-옥소-3H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S2-F, S3-D2) (1당량), 아릴 보론산 (2 당량) 및 구리 (II) 아세테이트 (2 당량) 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다.
- [1263] 방법 A13의 후처리: DCM을 반응 혼합물에 첨가하고 이를 셀라이트로 여과하고, 유기물을 감압 하에 농축하고 prep. HPLC로 정제하였다.
- [1264] 방법 A14
- [1265] 1,4-다이옥산 중의 2-옥소-3H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S2-F, S3-D1) (1 당량), 구리 (I) 요오다이드 (0.1 당량), 아릴 브로마이드 (2 당량) 및 포타슘 카보네이트 (2 당량) 혼합물을 질소로 5분동안 탈기하였다. 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (0.2 당량)을 적하 방식으로 첨가하고 반응 혼합물을 질소 하에 4시간 동안 환류에서 가열하였다.
- [1266] 방법 A15
- [1267] 1,4-다이옥산 중의 2-옥소-3H-벤즈이미다졸 중간체 (중간체 S2-F, S3-D2) (1 당량), 구리 (I) 요오다이드 (0.2 당량), 아릴 브로마이드 또는 요오다이드 (4 당량) 및 포타슘 카보네이트 (4 당량) 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (0.4 당량)을 적하 방식으로 첨가하고 반응 혼합물을 질소 하에 4시간 동안 환류에서 가열하였다.
- [1268] 실시예 107, 108 및 109의 경우, 반응 혼합물을 60 °C에서 4시간 동안 가열하였다.
- [1269] 실시예 90의 경우, 아릴 브로마이드 (2 당량)를 사용하였다.
- [1270] 방법 A1 내지 A3, A5, A10 내지 A12, A14 및 A15에 대한 후처리: DCM 및 물 또는 포화된 수성 NaHCO₃을 반응 혼합물에 첨가하고, 유기 상을 소수성 프리트를 사용하여 분리하고, 수성 상을 DCM으로 세척하였다. 합쳐진 유기물

을 감압 하에 농축하고, 질량 지시된 prep. HPLC 또는 자동화된 컬럼 크로마토그래피로, SiO₂로 정제하였다.

[1271] 방법 A4, A6 내지 A9에 대한 후처리; 혼합물을 진공에서 농축하고 바로 또는 후처리 후에 정제하고, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고 층을 분리하였다. 유기 층을 물로 세척하고 감압 하에 농축하였다. 질량 지시된 prep. HPLC 또는 자동화된 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1272] 비히티 반응 및 산 탈보호

[1273] **실시예 67** (E)-3-[5-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-퓨틸]프로프-2-에노산



[1274]

[1275] 단계 1

[1276] 방법 A14를 사용하여 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설펜아미드 및 5-브로모-2-피알데하이드로부터 제조하여, 3-(5-포르밀-2-퓨틸)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드를 합성하였다.

[1277] LCMS (높은 pH): RT 0.97 min, [M+H]⁺ 376.5, >95 순도

[1278] 단계 2

[1279] THF (20 mL) 중의 3-(5-포르밀-2-퓨틸)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설펜아미드 (500. mg, 1.33 mmol) 및 (카브에톡시메틸렌)트라이페닐포스폰 (464. mg, 1.33 mmol)을 질소 하에 4시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하고 DCM (20 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (20 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고, 수성 층을 DCM (2 x 3 mL)으로 세척하였다. 합친 DCM 층을 감압 하에 농축하고 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 용리액 DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 정제하였다. 트라이페닐포스핀 옥사이드로 오염된 생성물을 다이에틸 에터 (100 mL) 중에서 3시간 동안 교반하고 여과하여 에틸 (E)-3-[5-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-퓨틸]프로프-2-에노에이트 (242 mg, 0.53 mmol, 40%)를 수득하였다.

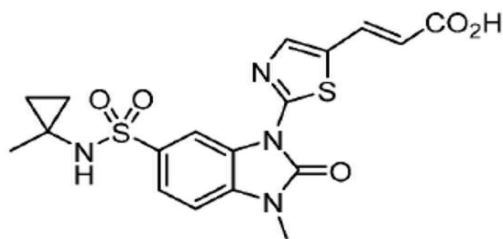
[1280] LCMS (높은 pH): RT 1.16 min, [M-H]⁻ 444.5, >95 순도

[1281] 단계 3

[1282] THF (1 mL) 및 물 (1 mL) 중의 에틸 (E)-3-[5-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-퓨틸]프로프-2-에노에이트 (31.86 mg, 0.070 mmol) 및 리튬 수산화물 (6.85 mg, 0.29 mmol)을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. DCM (5 mL)을 첨가하고 2 M HCl로 pH 1까지 산성화하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고, 수성 층을 DCM (2 x 3 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고, prep. HPLC (낮은 pH)로 정제하여 (E)-3-[5-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-퓨틸]프로프-2-에노산 (8 mg, 0.0192 mmol, 27%)을 수득하였다.

[1283] 다음의 실시예를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1284] **실시예 69** (E)-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜아모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로프-2-에노산



[1285]

[1286]

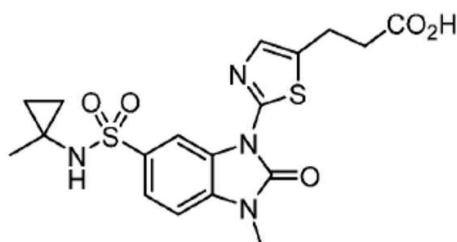
방법 A14를 사용하여 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 및 2-브로모티아졸-5-카르보알데하이드로부터 단계 1을 제조하였다. 이어서, 단계 2 및 3을 수행하였다.

[1287]

수소첨가

[1288]

실시예 70 3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판산



[1289]

[1290]

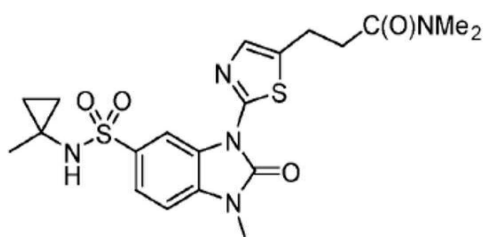
EtOH (4 mL) 중의 (E)-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로프-2-에노산 (97.54 mg, 0.22 mmol) 및 활성화된 탄소 상 팔라듐 (100. mg, 0.32 mmol)을 진공 하에 퍼징하고 주위 온도에서 4시간 동안 수소 대기 하에 교반하였다. EtOH (20 mL)를 첨가하고 혼합물을 셀라이트에 통과하여 여과하기 전에 5분 동안 교반하고, EtOH 및 DCM으로 세척하였다. 합쳐진 유기물을 감압 하에 농축하고 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 암모늄 염으로서 3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판산 (12 mg, 0.0275 mmol, 12%)을 수득하였다.

[1291]

아미드 형성

[1292]

실시예 71 N,N-다이메틸-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판아미드



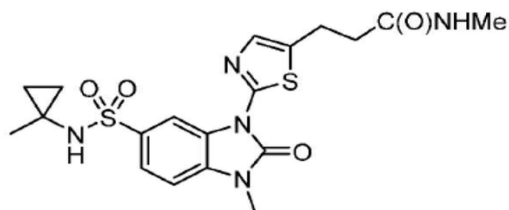
[1293]

[1294]

리튬 3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판노에이트 (100. mg, 0.23 mmol)를 포스포러스 옥시클로라이드 (3. mL, 32.19 mmol) 중에 현탁하고 120 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 과량의 POCl₃을 감압 하에 제거하고 잔여물을 DCM (5 mL) 중에 취하였다. 다이메틸아민 용액 (THF 중의 2 M) (0.1 mL, 2 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 포화된 수성 NaHCO₃ (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고, 감압 하에 농축하고 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 N,N-다이메틸-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판아미드 (6 mg, 0.0124 mmol, 5%)를 수득하였다.

[1295]

실시예 74 N-메틸-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판아미드



[1296]

[1297]

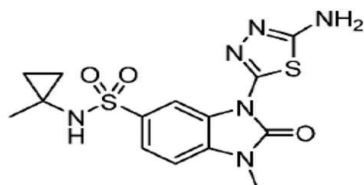
HATU (61.88 mg, 0.16 mmol)를 DMF (5 mL) 중의 리튬 3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로파노에이트 (60. mg, 0.1400 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민 (0.07 mL, 0.41 mmol) 용액에 첨가하였다. 10분 후에, 메틸아민 용액 (THF 중의 2 M) (0.2 mL, 0.41 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. DCM (10 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고 수성 층을 DCM (2 x 5 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 N-메틸-3-[2-[3-메틸-6-[(1-메틸사이클로프로필)설펜모일]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]티아졸-5-일]프로판아미드 (9 mg, 0.020 mmol, 15%)를 수득하였다.

[1298]

아민 탈보호

[1299]

실시예 81 3-(5-아미노-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1300]

[1301]

단계 1

[1302]

방법 A15를 사용하여, 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설폰아미드 및 2-브로모-5-(2,5-다이메틸피롤-1-일)-1,3,4-티아디아아졸 (1.1 당량)로부터 제조하여, 3-[5-(2,5-다이메틸피롤-1-일)-1,3,4-티아디아아졸-2-일]-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드를 합성하였다.

[1303]

LCMS (높은 pH): RT 1.28 min, $[M+H]^+$ 459.5, >95 순도

[1304]

단계 2

[1305]

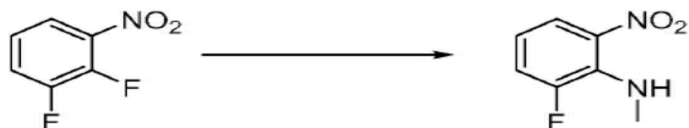
EtOH (4 mL) 및 물 (4 mL) 중의 3-[5-(2,5-다이메틸피롤-1-일)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (30. mg, 0.070 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (68.17 mg, 0.98 mmol) 및 소듐 수산화물 (26.16 mg, 0.65 mmol)을 3일 동안 환류에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 DCM (10 mL), 포화된 수성 NaHCO₃ (10 mL) 및 물 (5 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 소수성 프리트에 통과시키고 수성을 DCM으로 세척하고, 합쳐진 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 3-(5-아미노-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (4.2 mg, 0.0104 mmol, 16%)를 수득하였다.

[1306]

반응식 5와 관련된 일반적인 방법:

[1307]

중간체 S5-A1 2-플루오로-N-메틸-6-니트로아날린



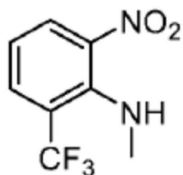
[1308]

[1309] 1,4-다이옥산 (50 mL) 중의 2,3-다이플루오로니트로벤젠 (3.45 mL, 31.43 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (8.69 g, 62.86 mmol) 용액에 질소 하에 메틸아민 용액 (EtOH 중의 33% w/w) (6.87 mL, 62.86 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (250 mL) 및 물 (250 mL)에 부었다. 유기 상을 수집하고 수성을 EtOAc (250 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 물 (200 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 건조 증발하여 2-플루오로-N-메틸-6-니트로-아날린 (5.40 g, 31.7 mmol, 정량적)을 수득하였다.

[1310] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.86 (dt, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.44 (dddd, J = 0.8, 1.6, 7.9, 14.5 Hz, 1H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 5.4, 7.7 Hz, 3H)

[1311] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1312] 중간체 S5-A2 2-(트라이플루오로메틸)-N-메틸-6-니트로아날린

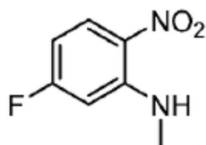


[1313]

[1314] 2-플루오로-1-니트로-3-(트라이플루오로메틸)벤젠 및 메틸아민 (EtOH 중의 33% w/w)으로부터 제조하였다.

[1315] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 8.01 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 6.86 (app. t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 0.8, 5.3 Hz, 3H)

[1316] 중간체 S5-A3 5-플루오로-N-메틸-2-니트로아날린

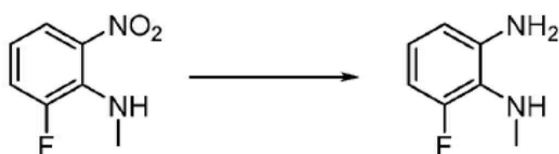


[1317]

[1318] 2,4-다이플루오로니트로벤젠 및 메틸아민 (H_2O 중의 40% w/w)으로부터 제조하였다.

[1319] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 8.33 (br. s., 1H), 8.16 (dd, J = 6.3, 9.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.7, 12.3 Hz, 1H), 6.53 (ddd, J = 2.7, 7.6, 9.5 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 4.9 Hz, 3H)

[1320] 중간체 S5-B1 3-플루오로-N2-메틸-벤젠-1,2-다이아민



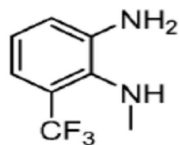
[1321]

[1322] 2-플루오로-N-메틸-6-니트로아날린 (5.40 g, 31.7 mmol)을 EtOH (150 mL) 중에 용해하고, 이어서 혼합물을 질소로 3회 진공 퍼징하였다. 활성화된 탄소 상 팔라듐 (3.38 g, 31.7 mmol)을 이어서 반응 혼합물에 첨가하고 생성된 현탁액을 질소로 3회 진공 퍼징하였다. 반응 혼합물을 이어서 수소로 3회 진공 퍼징하고, 이어서 수소 압 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 질소로 진공 퍼징하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 케이크를 EtOH로 세척하고 합쳐진 여과물을 합쳤다. 용매를 진공에서 제거하여 3-플루오로-N2-메틸-벤젠-1,2-다이아민 (4.15 g, 29.6 mmol, 93%)을 수득하였다.

[1323] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 6.65 - 6.46 (m, 1H), 6.40 (td, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 6.30 (ddd, J = 1.5, 8.1, 11.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.92 (br. s., 1H), 2.70 (dd, J = 2.5, 5.7 Hz, 3H)

[1324] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1325] 중간체 S5-B2 N2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤젠-1,2-다이아민

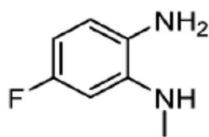


[1326]

[1327] N-메틸-2-니트로-6-(트라이플루오로메틸)아날린, 탄소 상 팔라듐 및 수소로부터 제조하였다.

[1328] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.63 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 5.9 Hz, 3H)

[1329] 중간체 S5-B3 4-플루오로-N2-메틸-벤젠-1,2-다이아민

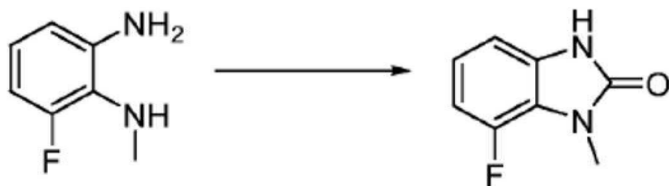


[1330]

[1331] 5-플루오로-N-메틸-2-니트로-아날린, 탄소 상 팔라듐 및 수소로부터 제조하였다.

[1332] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 6.52 - 6.41 (m, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 2H), 4.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.69 (d, J = 5.0 Hz, 3H)

[1333] 중간체 S5-C1 4-플루오로-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온



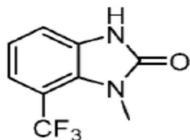
[1334]

[1335] 교반중인 THF (50 mL) 중의 3-플루오로-N2-메틸-벤젠-1,2-다이아민 (4.20 g, 29.97 mmol) 용액에 질소 하에 1,1'-카보닐다이이미다졸 (5.34 g, 32.96 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 지체거하고 잔여물을 DCM (50 mL) 중에 현탁하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고 이어서 여과하였다. 여과-케이크를 DCM (2 x 10 mL)으로 세척하고 수집하여 4-플루오로-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온 (2.90 g, 17.5 mmol, 58%)을 수득하였다.

[1336] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.10 (br. s., 1H), 7.00 - 6.80 (m, 3H), 3.42 (d, J = 1.8 Hz, 3H)

[1337] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1338] 중간체 S5-C2 3-메틸-4-(트라이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-온

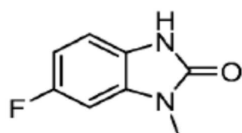


[1339]

[1340] N2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤젠-1,2-다이아민 및 1,1'-카보닐다이이미다졸로부터 제조하였다.

[1341] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.47 (br. s., 1H), 7.35 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (app. td, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 2.4 Hz, 3H)

[1342] 중간체 S5-C3 5-플루오로-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온

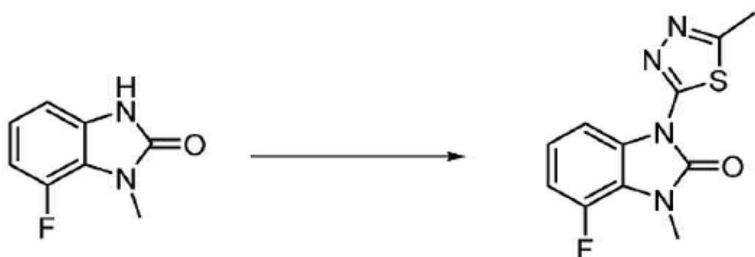


[1343]

[1344] 4-플루오로-N2-메틸-벤젠-1,2-다이아민 및 1,1'-카보닐다이이미다졸로부터 제조하였다.

[1345] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10.86 (br. s., 1H), 7.06 (dd, J = 2.6, 9.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 4.6, 8.5 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 2.5, 8.5, 10.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H)

[1346] 중간체 S5-D1 4-플루오로-3-메틸-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온



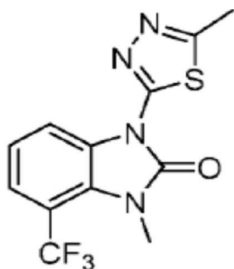
[1347]

[1348] 교반중인 1,4-다이옥산 (8 mL) 중의 4-플루오로-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온 (200. mg, 1.2 mmol), 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸 (646.6 mg, 3.61 mmol), 포타슘 카보네이트 (499.1 mg, 3.61 mmol), 및 구리 (I) 요오다이드 (45.85 mg, 0.24 mmol) 현탁액을 질소로 5분 동안 퍼징하였다. 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (94.91 μL , 0.60 mmol)을 이어서 반응 혼합물에 첨가하고 질소 하에 16시간 동안 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고(뜨겁게), 케이크를 1,4-다이옥산 (2 x 5 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 여과물을 건조 증류하여 조 생성물을 수득하고, 자동화된 컬럼 크로마토그래피로 SiO_2 (RediSep 24 g) 용리액 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc로 정제하여 4-플루오로-3-메틸-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온 (130 mg, 0.49 mmol, 41%)을 수득하였다.

[1349] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 8.17 (dd, J = 1.5, 7.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 3.58 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H)

[1350] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1351] 중간체 S5-D2 3-메틸-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)벤즈이미다졸-2-온

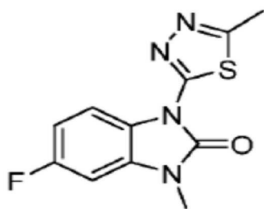


[1352]

[1353] 3-메틸-4-(트라이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-온 및 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸로부터 제조하였다.

[1354] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 8.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (app. t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 2.4 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H)

[1355] 중간체 S5-D3 5-플루오로-3-메틸-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온

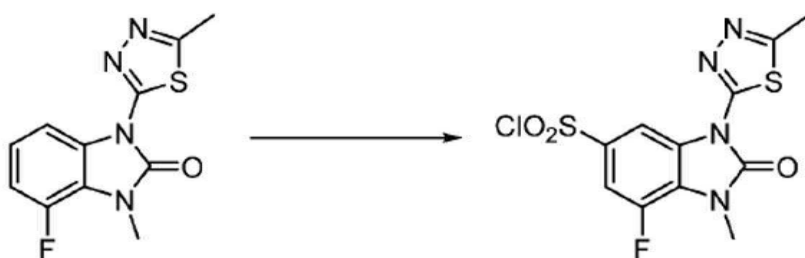


[1356]

[1357] 5-플루오로-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온 및 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다이하졸로부터 제조하였다.

[1358] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ = 8.27 (dd, J = 4.9, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 2.6, 8.8, 10.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)

[1359] 중간체 S5-E1 7-플루오로-1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰일 클로라이드



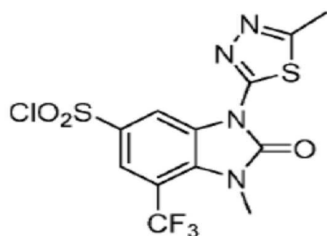
[1360]

[1361] 클로로설폰산 (6. mL, 90.1 mmol)을 교반과 함께 얼음 조 중의 고체 4-플루오로-3-메틸-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온 (110. mg, 0.42 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 (60 g)에 붓고 여과 전에 15분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 진공 하에 40 °C에서 2시간 동안 건조하여 7-플루오로-1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰일 클로라이드 (125 mg, 0.345 mmol, 83%)를 수득하였다.

[1362] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ = 8.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.3, 11.3 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.24 (s, 1H)

[1363] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1364] 중간체 S5-E2 1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-7-(트라이플루오로메틸)벤즈이미다졸-5-설폰일 클로라이드

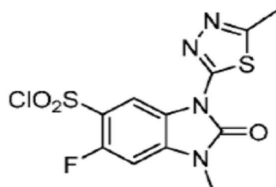


[1365]

[1366] 3-메틸-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)벤즈이미다졸-2-온 및 클로로설폰산으로부터 제조하였다.

[1367] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 2.4 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H)

[1368] 중간체 S5-E3 6-플루오로-1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰일 클로라이드

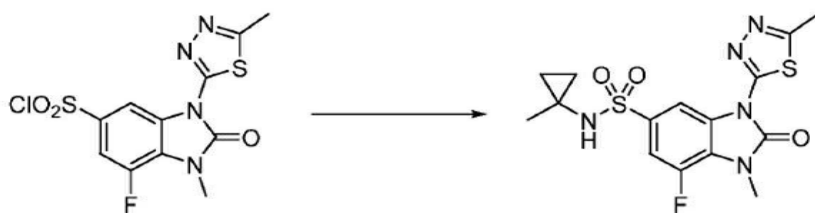


[1369]

[1370] 5-플루오로-3-메틸-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온 및 클로로설포산으로부터 제조하였다.

[1371] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 8.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.23 (s, 1H)

[1372] **실시예 114** 7-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드

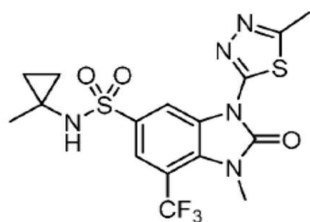


[1373]

[1374] DCM (4 mL) 중의 7-플루오로-1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포닐 클로라이드 (50. mg, 0.14 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (14.83 mg, 0.14 mmol) 용액에 질소 하에 트라이에틸아민 (38.31 μL , 0.28 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 생성된 조 생성물을 prep. HPLC (낮은 pH)로 정제하여 7-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드 (40 mg, 0.10 mmol, 73%)를 수득하였다.

[1375] 다음의 실시예를 유사한 방식으로 제조하였다:

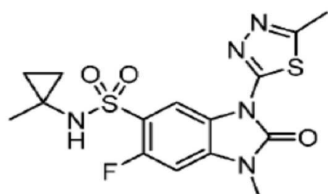
[1376] **실시예 123** 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-7-(트라이플루오로메틸)벤즈이미다졸-5-설포아미드



[1377]

[1378] 1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-7-(트라이플루오로메틸)벤즈이미다졸-5-설포닐 클로라이드 및 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드로부터 제조하였다.

[1379] **실시예 116** 6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드



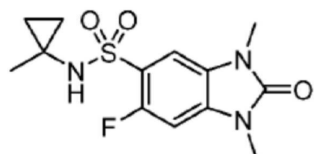
[1380]

[1381] 6-플루오로-1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포닐 클로라이드 및 1-메틸사

이클로프로판아민 하이드로클로라이드로부터 제조하였다.

[1382] 원-포트 설폰닐 클로라이드 형성/설폰아미드 합성

[1383] 실시예 56 6-플루오로-1,3-다이메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1384]

[1385] 단계 1

[1386] 요오도메탄 (0.82 mL, 13.15 mmol)을 DMF (25 mL) 중의 5-플루오로-1,3-다이하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 (500. mg, 3.29 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (1.81 g, 13.15 mmol) 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. DCM (30 mL) 및 물 (60 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고 수성을 DCM (2 x 50 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 DCM 추출물을 감압 하에 농축하여 5-플루오로-1,3-다이메틸-벤즈이미다졸-2-온 (556 mg, 2.99 mmol, 91%)을 수득하였다.

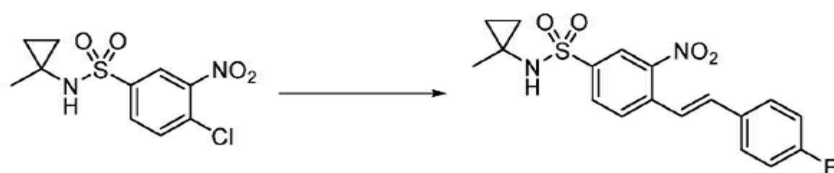
[1387] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 6.91 - 6.71 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 3H)

[1388] 단계 2

[1389] 클로로설폰산 (3.33 mL, 50.06 mmol)을 5-플루오로-1,3-다이메틸-벤즈이미다졸-2-온 (250. mg, 1.39 mmol)에 적하 방식으로 첨가하고 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반중인 얼음/물 (약 30 mL) 슬러리에 적하 방식으로 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, DCM (20 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고 수성 상을 DCM (2 x 4 mL)으로 세척하였다. DCM 추출물을 합치고 교반 하에 DCM (5 mL) 중의 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (179.12 mg, 1.67 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.77 mL, 5.55 mmol) 혼합물에 적하 방식으로 첨가하였다. 1시간 후에 주위 온도에서 물 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고 수성 층을 DCM (2 x 4 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 6-플루오로-1,3-다이메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (25 mg, 0.0798 mmol, 6%)를 수득하였다.

[1390] 반응식 6과 관련된 일반적인 방법:

[1391] 중간체 S6-A 4-[(E)-2-(4-플루오로페닐)비닐]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설폰아미드



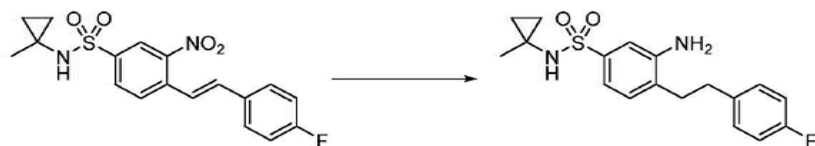
[1392]

[1393] 1,4-다이옥산 (15 mL) 중의 4-클로로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설폰아미드 (400. mg, 1.38 mmol), 트랜스-2-(4-플루오로페닐)비닐보론산 (342.52 mg, 2.06 mmol), 세슘 카보네이트 (896.59 mg, 2.75 mmol) 및 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) (63. mg, 0.07 mmol) 혼합물을 질소로 탈기하였다. 다이사이클로헥실(2',6'-다이메톡시바이페닐-2-일)포스판 (56.49 mg, 0.14 mmol)을 이어서 첨가하고, 반응 혼합물을 환류에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하였다. EtOAc (20 mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 (20 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. EtOAc 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 합쳐진 EtOAc 추출물을 소수성 프리트에 통과시키고 감압 하에 농축하고 자동화된 컬럼 크로마토그래피로, SiO_2 , 용리액 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc로 정제하여 4-[(E)-2-(4-플루오로페닐)비닐]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설폰아미드 (436 mg, 1.16 mmol, 84%)를 수득하였다.

[1394] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4

Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 3H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 5.09 (s, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.85 - 0.79 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 2H)

[1395] 중간체 S6-B 3-아미노-4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설포나미드



[1396]

[1397] EtOH (10 mL) 중의 4-[(E)-2-(4-플루오로페닐)비닐]-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설포나미드 (270. mg, 0.72 mmol) 및 5% 활성화된 탄소상 팔라듐 (100. mg, 0.94 mmol)을 수소 대기 하에 60 °C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고 여과 케이크를 MeOH, DCM 및 EtOAc로 세척하였다. 합쳐진 유기물을 감압 하에 농축하였다. EtOAc (15 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (15 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. EtOAc 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 합쳐진 EtOAc 추출물을 감압 하에 농축하고 자동화된 컬럼 크로마토그래피로, SiO₂, 용리액 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc로 정제하여 3-아미노-4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설포나미드 (213 mg, 0.61 mmol, 85%)를 수득하였다.

[1398] LCMS (높은 pH): RT 1.18 min, [M+H]⁺ 349.3, >90% 순도

[1399] 중간체 S6-C 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설포나미드

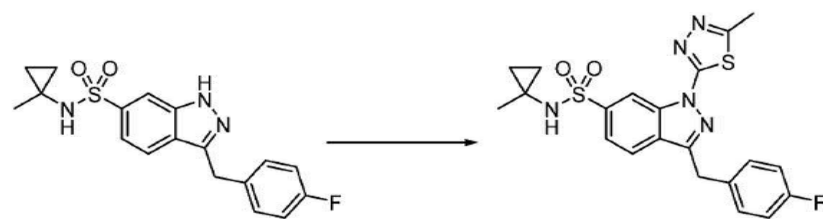


[1400]

[1401] 소듐 니트라이트 (0.06 g, 0.9200 mmol)를 교반중인 AcOH (100 mL) 중의 3-아미노-4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)벤젠설포나미드 (213. mg, 0.61 mmol) 용액에 분배적으로 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 80 °C로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하였다. EtOAc (150 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. EtOAc 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 합쳐진 EtOAc 추출물을 소수성 프릿에 통과시키고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 차가운 다이에틸 에터로 초음파분해하여 침전물을 생성하고, 고체를 여과하여 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설포나미드 (110 mg, 0.31 mmol, 50%)를 수득하였다.

[1402] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 4.38 (s, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.49 - 0.42 (m, 2H)

[1403] **실시예 146** 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)인다졸-6-설포나미드



[1404]

[1405] MeCN (2 mL) 중의 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설포나미드 (45. mg, 0.13 mmol), 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸 (0.04 mL, 0.31 mmol), 구리 (I) 요오다이드 (2.38 mg, 0.01 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (43.26 mg, 0.31 mmol) 혼합물을 질소로 탈기하였다. (+/-)-트랜스,1,2-다이아미

노사이클로헥산 (3.0 μ L, 0.03 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, DCM (5 mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고 수성을 DCM으로 세척하였다. 합쳐진 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 자동화된 컬럼 크로마토그래피로, SiO_2 , 용리액 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc로 정제하고, 이어서 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)인다졸-6-설폰아미드 (4 mg, 0.0078 mmol, 6%)를 수득하였다.

[1406] 반응식 7과 관련된 일반적인 방법:

[1407] 중간체 S7-A 4-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설폰아미드

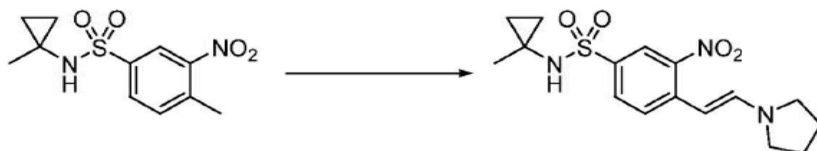


[1408]

[1409] 트라이에틸아민 (2.36 mL, 16.98 mmol)을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 DCM (20 mL) 중의 4-메틸-3-니트로벤젠설폰아미드 클로라이드 (1. g, 4.24 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (547.85 mg, 5.09 mmol) 용액에 적하 방식으로 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 얼음 조를 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. DCM (30 mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고, 수성 층을 DCM으로 세척하였다. 합쳐진 DCM 층을 감압 하에 농축하고, 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피로 SiO_2 , 용리액 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc로 정제하여 4-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설폰아미드 (1.09 g, 4.03 mmol, 95%)를 수득하였다.

[1410] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.02 (br. s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.82 - 0.76 (m, 2H), 0.58 - 0.51 (m, 2H)

[1411] 중간체 S7-B N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-4-[(E)-2-피롤리딘-1-일비닐]벤젠설폰아미드

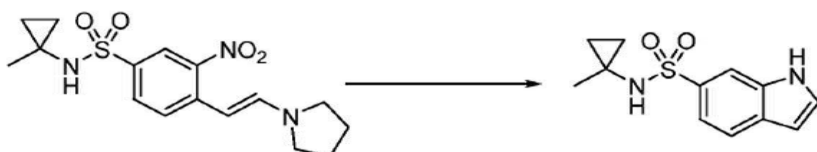


[1412]

[1413] 1,1-다이메톡시-N,N-다이메틸메탄아민 (0.18 mL, 1.33 mmol)을 교반중인 DMF (5 mL) 중의 4-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-벤젠설폰아미드 (300. mg, 1.11 mmol) 및 피롤리딘 (0.11 mL, 1.33 mmol) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 100 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 차가운 다이에틸 에터로 초음파분해하여 침전물을 형성하고, 고체를 여과하여 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-4-[(E)-2-피롤리딘-1-일비닐]벤젠설폰아미드 (331 mg, 0.94 mmol, 85%)를 수득하였다.

[1414] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.51 - 3.32 (m, 4H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 0.85 - 0.78 (m, 2H), 0.55 - 0.47 (m, 2H)

[1415] 중간체 S7-C N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드



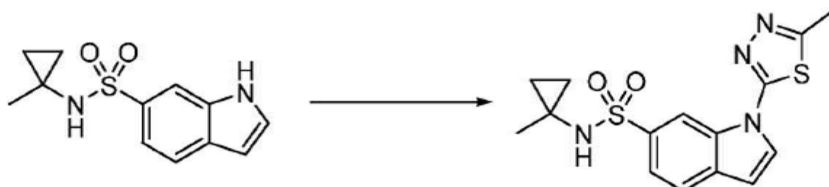
[1416]

[1417] 하이드라진 수화물 (1.88 mL, 51.36 mmol)을 교반중인 MeOH (25 mL) 및 THF (25 mL) 중의 N-(1-메틸사이클로프로필)-3-니트로-4-[(E)-2-피롤리딘-1-일비닐]벤젠설폰아미드 (3.61 g, 10.27 mmol) 및 래니 니켈 (2.13 mL,

323.64 mmol) 혼합물에 첨가하고 60 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 DCM (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고 셀라이트에 통과시켜 여과하고, MeOH 및 DCM으로 세척하였다. 합쳐진 여과물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피로, 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc로 정제하여 N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 (2.17 g, 8.15 mmol, 79%)를 수득하였다.

[1418] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.56 (br. s., 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.1, 3.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.61 - 0.54 (m, 2H), 0.36 - 0.25 (m, 2H)

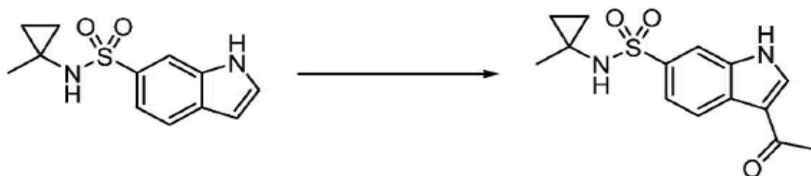
[1419] **실시예 115** N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설폰아미드



[1420]

[1421] MeCN (2 mL) 중의 N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 (40. mg, 0.16 mmol), 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다이하졸 (57.22 mg, 0.32 mmol), 구리 (I) 요오다이드 (3.04 mg, 0.02 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (55.21 mg, 0.40 mmol) 혼합물을 질소로 탈기하였다. (+/-)-트랜스-1,2-다이아미노사이클로헥산 (3.8 μ L, 0.03 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, DCM (5 mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고 수성을 DCM으로 세척하였다. 합쳐진 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피로 SiO_2 , 용리액 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc으로 정제하고 이어서 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)인돌-6-설폰아미드 (6 mg, 0.017 mmol, 11%)를 수득하였다.

[1422] 중간체 S7-D1 3-아세틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드



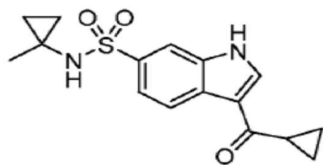
[1423]

[1424] 테트라클로로지르코늄 (139.65 mg, 0.60 mmol)을 DCM (4 mL) 중의 N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 (100. mg, 0.40 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (0.03 mL, 0.40 mmol) 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 3 시간 동안 교반 후에, EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. EtOAc 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 감압 하에 농축하고 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피로, SiO_2 , 용리액 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc로 정제하여 3-아세틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 (60 mg, 0.18 mmol, 46%)를 수득하였다.

[1425] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 12.32 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 0.8, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.62 - 0.53 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H)

[1426] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1427] 중간체 S7-D2 3-(사이클로프로판카보닐)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드

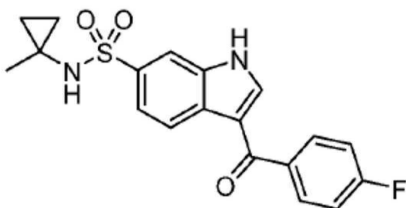


[1428]

[1429] N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 및 사이클로프로판카보닐 클로라이드로부터 제조하였다.

[1430] LCMS (높은 pH): RT 0.98 min, $[M+H]^+$ 319.3, 93% 순도

[1431] 중간체 S7-D3 3-(4-플루오로벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드

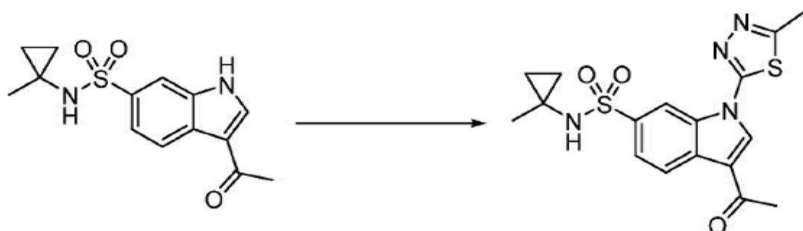


[1432]

[1433] N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 및 4-플루오로벤조일클로라이드로부터 제조하였다.

[1434] LCMS (높은 pH): RT 1.09 min, $[M+H]^+$ 373.3, 100% 순도

[1435] 실시예 144 3-아세틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)인돌-6-설폰아미드

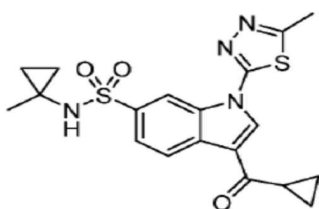


[1436]

[1437] 교반중인 MeCN (4 mL) 중의 3-아세틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 (60. mg, 0.21 mmol), 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸 (0.04 mL, 0.41 mmol), 구리 (I) 요오다이드 (3.91 mg, 0.02 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (85.1 mg, 0.62 mmol) 혼합물을 질소로 탈기하였다. (+/-)-트랜스,1,2-디아미노사이클로hexan (4.9 μ L, 0.040 mmol)을 첨가하고 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, DCM (5 mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고 수성을 DCM으로 세척하였다. 합친 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고, 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피로, SiO_2 , 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc로 정제하고, 이어서 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 3-아세틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)인돌-6-설폰아미드 (4.4 mg, 0.0108 mmol, 5%)를 수득하였다.

[1438] 다음의 실시예를 유사한 방식으로 제조하였다:

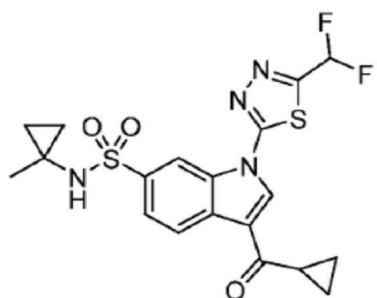
[1439] 실시예 130 3-(사이클로프로판카보닐)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)인돌-6-설폰아미드



[1440]

[1441] 3-(사이클로프로판카보닐)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 및 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아디아아졸로부터 제조하였다.

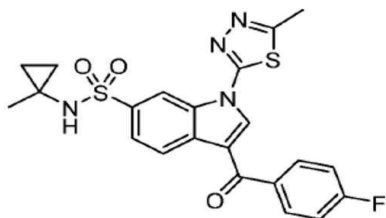
[1442] **실시예 145** 3-(사이클로프로판카보닐)-1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아디아아졸-2-일]-N-(1-메틸사이클로프로필)인돌-6-설폰아미드



[1443]

[1444] 3-(사이클로프로판카보닐)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 및 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아디아아졸로부터 제조하였다.

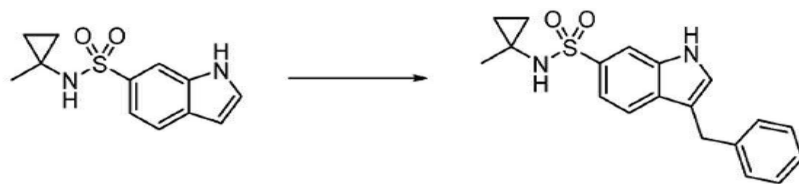
[1445] **실시예 131** 3-(4-플루오로벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아디아아졸-2-일)인돌-6-설폰아미드



[1446]

[1447] 3-(4-플루오로벤조일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 및 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아디아아졸로부터 제조하였다.

[1448] **중간체 S7-E1** 3-벤질-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드



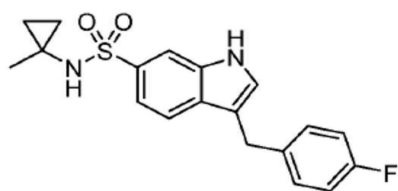
[1449]

[1450] 1,4-다이옥산 (6 mL) 중의 N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 (200. mg, 0.80 mmol), 벤질 브로마이드 (0.19 mL, 1.6 mmol) 및 은 옥사이드 (370.3 mg, 1.6 mmol) 용액을 100 °C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하였다. DCM (10 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고 수성 층을 DCM으로 세척하였다. 합친 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 조 생성물을 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 3-벤질-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 (109 mg, 0.32 mmol, 40%)를 수득하였다.

[1451] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 11.37 (br. s., 1H), 7.83 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 5H), 4.07 (s, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.33 - 0.25 (m, 2H)

[1452] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1453] 중간체 S7-E2 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설포나미드

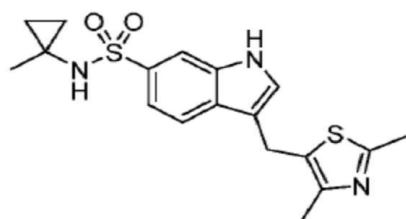


[1454]

[1455] N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설포나미드 및 4-플루오로벤질 브로마이드로부터 제조하였다.

[1456] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.38 (br. s., 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.59 - 0.51 (m, 2H), 0.33 - 0.27 (m, 2H)

[1457] 중간체 S7-E3 3-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설포나미드

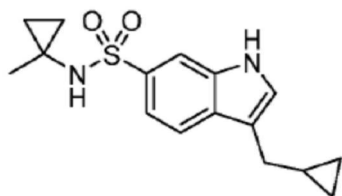


[1458]

[1459] N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설포나미드 및 5-(클로로메틸)-2,4-다이메틸-티아졸 하이드로클로라이드로부터 제조하였다.

[1460] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.40 (br. s, 1H), 7.84 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.38 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.05 - 0.94 (m, 3H), 0.66 - 0.50 (m, 2H), 0.35 - 0.28 (m, 2H)

[1461] 중간체 S7-E4 3-(사이클로프로필메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설포나미드

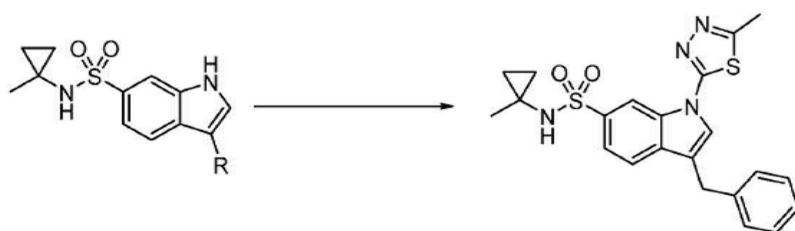


[1462]

[1463] N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설포나미드 및 1-(브로모메틸)사이클로프로판으로부터 제조하였다. 조 생성물을 다음 단계의 반응에서 사용하였다.

[1464] LCMS (높은 pH): RT 1.19 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.3, 65% 순도.

[1465] 실시예 126 3-벤질-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)인돌-6-설포나미드



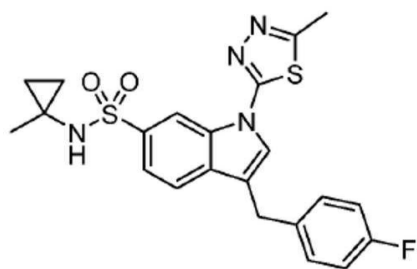
[1466]

[1467] MeCN (3 mL) 중의 3-벤질-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설포나미드 (80. mg, 0.23 mmol), 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸 (84.15 mg, 0.47 mmol), 구리 (I) 요오다이드 (4.48 mg, 0.02 mmol) 및 포타슘 카

보네이트 (81.19 mg, 0.59 mmol) 현탁액을 질소로 탈기하였다. (+/-)-트랜스,1,2-다이아미노사이클로헥산 (0.01 mL, 0.05 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, DCM (5 mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고 수성을 DCM으로 세척하였다. 합친 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 잔여물 자동화된 컬럼 크로마토그래피로, SiO_2 , 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc로 정제하고, 이어서 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 3-벤질-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)인돌-6-설폰아미드 (26 mg, 0.059 mmol, 25%)를 수득하였다.

[1468] 다음의 실시예를 유사한 방식으로 제조하였다:

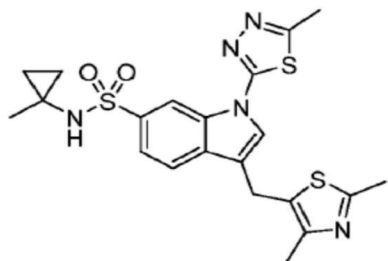
[1469] **실시예 127** 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)인돌-6-설폰아미드



[1470]

[1471] 3-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 및 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸로부터 제조하였다.

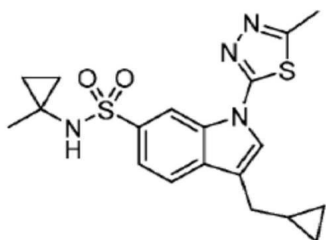
[1472] **실시예 129** 3-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)인돌-6-설폰아미드



[1473]

[1474] 3-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 및 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸로부터 제조하였다.

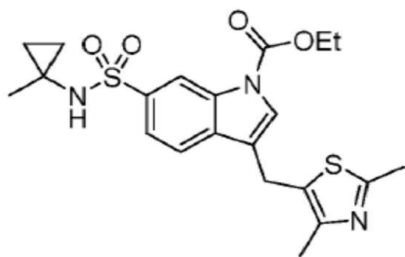
[1475] **실시예 128** 3-(사이클로프로필메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)인돌-6-설폰아미드



[1476]

[1477] 3-(사이클로프로필메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설폰아미드 및 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸로부터 제조하였다.

[1478] 실시예 132 에틸 3-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-6-[(1-메틸사이클로프로필)설포모일]인돌-1-카복실레이트

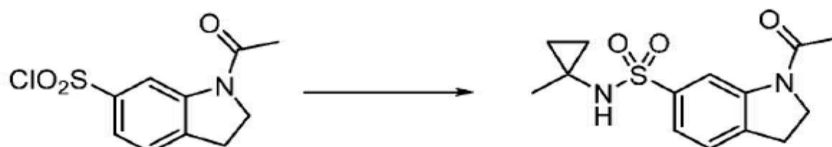


[1479]

[1480] 수산화 나트륨 (60% w/w) (5.9 mg, 0.15 mmol)을 교반중인 DMF (2 mL) 중의 에틸 클로로포름산염 (0.02 mL, 0.16 mmol) 용액에 첨가하였다. 5분 후에, 3-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인돌-6-설포아미드 (50. mg, 0.13 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (1 mL)을 첨가하고 혼합물을 감압 하에 농축하였다. DCM (5 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (5 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고 수성 층을 DCM으로 세척하였다 (2 x 2 mL). 합친 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 잔여물 prep. HPLC (낮은 pH)로 정제하여 에틸 3-[(2,4-다이메틸티아졸-5-일)메틸]-6-[(1-메틸사이클로프로필)설포모일]인돌-1-카복실레이트 (12 mg, 0.024 mmol, 18%)를 수득하였다.

[1481] 반응식 8과 관련된 일반적인 방법:

[1482] 중간체 S8-A 1-아세틸-N-(1-메틸사이클로프로필)인돌린-6-설포아미드



[1483]

[1484] DCM (60 mL) 중의 1-아세틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드 (En아민) (3. g, 9.82 mmol) 현탁액을 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (1.58 g, 14.73 mmol) 및 트라이에틸아민 (4.09 mL, 29.46 mmol)으로 처리하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M HCl (60 mL)로 희석하고 20분 동안 격렬하게 교반하여 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM (60 mL)으로 재추출하고, 합친 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조하고 건조 농축하여 1-아세틸-N-(1-메틸사이클로프로필)인돌린-6-설포아미드 (1.7 g, 5.78 mmol, 56%)를 수득하였다.

[1485] LCMS (높은 pH): RT 0.92 min, [M+H]⁺ 295.5, 96% 순도

[1486] 중간체 S8-B N-(1-메틸사이클로프로필)인돌린-6-설포아미드



[1487]

[1488] THF (4 mL) 및 물 (2 mL) 중의 1-아세틸-N-(1-메틸사이클로프로필)인돌린-6-설포아미드 (356. mg, 1.21 mmol) 용액을 포타슘 수산화물 (678.52 mg, 12.09 mmol)로 처리하고 반응 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 100 °C에서 30분 동안 가열하였다. THF를 진공 하에 제거하고 생성된 수성을 교반 및 냉각하며 2 M HCl로 조심스럽게 pH 7이 되게 하였다. 중성의 혼합물을 얼음 조에서 20분 동안 교반하고, 침전물을 여과 수집하고, 차가운 물 (2 x 3 mL)로 세척하고, 오븐 건조하여 N-(1-메틸사이클로프로필)인돌린-6-설포아미드 (203 mg, 0.81 mmol, 67%)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 7.78 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.48 (dt, J = 1.9, 8.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.71 - 0.54 (m, 2H), 0.43 - 0.26 (m, 2H)

[1489] 중간체 S8-C1 2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)아세트산



[1490]

[1491] 단계 1

[1492] 1-메틸이미다졸리딘-2-온 (1. g, 9.99 mmol) 현탁액에 수소화 나트륨 (60% w/w) (439.47 mg, 10.99 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고 이어서 40 °C에서 2시간 동안 교반하였다. tert-부틸 브로모아세테이트 (1.47 mL, 9.99 mmol)를 첨가하고 혼합물 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 용액을 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 건조 증발하였다. 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피로, SiO₂, 용리액 이소-헥산 중의 0 내지 100% EtOAc로 정제하여 tert-부틸 2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)아세테이트 (0.86 g, 4.01 mmol, 40%)를 수득하였다.

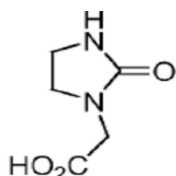
[1493] 단계 2

[1494] tert-부틸 2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)아세테이트 (800. mg, 3.73 mmol)를 주위 온도에서 HCl (다이옥산 중의 4 M) (15. mL, 60 mmol) 중에서 4시간 동안 교반하였다. 과량의 용매를 진공에서 제거하고 잔여물을 1,4-다이옥산 (20 mL) 중에 취하였다. 용액을 진공에서 건조 증발하여 2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)아세트산 (600 mg, 3.79 mmol, 정량적)을 수득하였다.

[1495] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 12.65 (br. s., 1H), 3.78 (s, 2H), 3.38 - 3.21 (m, 4H), 2.65 (s, 3H)

[1496] 다음의 중간체를 유사한 방식으로 제조하였다:

[1497] 중간체 S8-C2 2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)아세트산

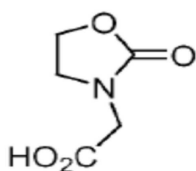


[1498]

[1499] 2-이미다졸리돈, tert-부틸 브로모아세테이트 및 HCl (1,4-다이옥산 중의 4 M)로부터 제조하였다.

[1500] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 12.62 (br. s., 1H), 6.42 (br. s., 1H), 3.76 (s, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 2H)

[1501] 중간체 S8-C3 2-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)아세트산

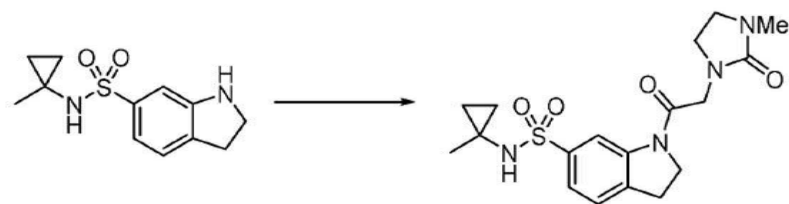


[1502]

[1503] 옥사졸리디논, tert-부틸 브로모아세테이트 및 HCl (1,4-다이옥산 중의 4 M)로부터 제조하였다.

[1504] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 12.95 (br. s., 1H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.71 - 3.49 (m, 2H)

[1505] **실시예 25** N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)아세틸]인돌린-6-설포나미드

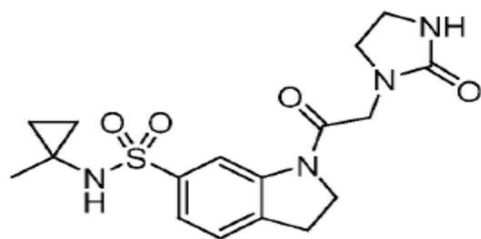


[1506]

[1507] DMF (4 mL) 중의 2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)아세트산 (125.39 mg, 0.79 mmol) 용액에 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸 (107.91 mg, 0.79 mmol) 및 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드 (151.98 mg, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 30분 동안 교반하였다. 상기 용액 2 mL을 N-(1-메틸사이클로프로필)인돌린-6-설포나미드 (50. mg, 0.20 mmol)에 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 건조 증발하였다. 조 생성물을 prep. HPLC로 정제하여 N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)아세틸]인돌린-6-설포나미드 (10.01 mg, 0.0255 mmol, 13%)를 수득하였다.

[1508] 다음의 실시예를 유사한 방식으로 제조하였다:

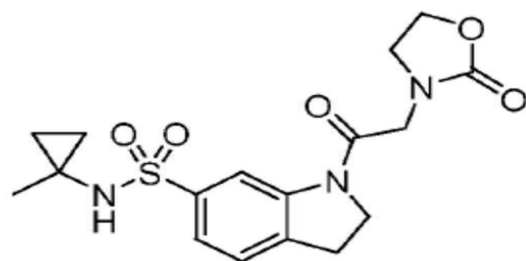
[1509] **실시예 21** N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)아세틸]인돌린-6-설포나미드



[1510]

[1511] N-(1-메틸사이클로프로필)인돌린-6-설포나미드 및 2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)아세트산으로부터 제조하였다.

[1512] **실시예 14** N-(1-메틸사이클로프로필)-1-[2-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)아세틸]인돌린-6-설포나미드



[1513]

[1514] N-(1-메틸사이클로프로필)인돌린-6-설포나미드 및 2-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)아세트산으로부터 제조하였다.

[1515] 반응식 9와 관련된 일반적인 방법:



[1516]

[1517] 단계 1

[1518] 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드 (2.5 당량)를 DMF (8 mL) 중의 치환된 카복실산 (2.5 당량) 및 트라이에틸아민 (6 당량) 용액에 첨가하였다. 10분 후에, 주위 온도에서 4-아미노-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-[(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)아미노]벤젠설포나미드 (1 당량)를 첨가하고, 반

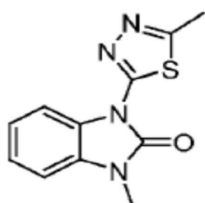
응 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, DCM (10 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고 수성 층을 DCM 으로 세척하였다. 합친 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 중간체 아미드를 수득하였다.

[1519] 단계 2

[1520] 중간체 아미드를 AcOH (4 mL) 중에 취하고 100 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하였다. DCM (8 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (8 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프리트에 통과시켜 분리하고 수성 층을 DCM으로 세척하였다. 합친 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 자동화된 컬럼 크로마토그래피로, SiO₂, 용리액 DCM 중의 0 내지 5% MeOH로 정제하여 목적 벤즈이미다졸 생성물을 수득하였다.

[1521] 실시예 119의 경우, 포름산을 용매 및 시약으로 사용하고 환류에서 3시간 동안 가열하여 목적 벤즈이미다졸로 완전히 전환시켰다.

[1522] 중간체 S5-D4 3-메틸-1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온

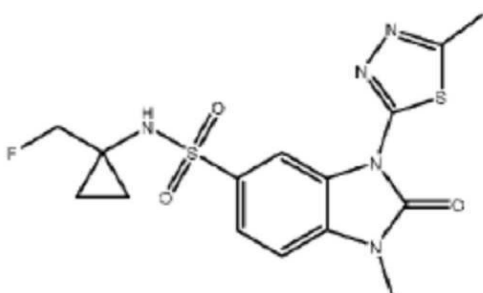


[1523]

[1524] 3-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 및 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸로부터 제조하였다.

[1525] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 8.28-8.33 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)

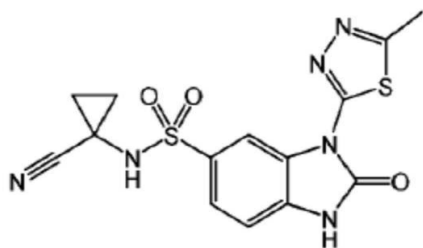
[1526] **실시예 156** N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1527]

[1528] 1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온 (75 mg, 0.30 mmol)을 교반 하에 클로로설폰산 (35.5 mg, 0.300 mmol)에 부분적으로 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 혼합물을 추가로 3시간 동안 교반하고, 이어서 교반중인 얼음 (약 10 g) 및 10%MeOH/DCM (10 mL) 슬러리에 조심스럽게 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, DCM 층을 분리하고 수성 층을 10%MeOH/DCM (10 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 층을 소수성 프리트에 통과시키고 건조 농축하였다. 생성된 백색 고체를 교반중인 DMF (3 mL) 중의 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (38 mg, 0.30 mmol) 및 *N,N*-다이소프로필에틸아민 (39 mg, 0.30 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 교반중인 10%MeOH/DCM (10 mL) 및 포화된 수성 암모늄 클로라이드 (10 mL) 혼합물에 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, DCM 층을 분리하고 수성 층을 10%MeOH/DCM (10 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 추출물을 소수성 프리트에 통과시키고 prep HPLC (낮은 pH)로 정제하여 백색 고체로서 *N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (5 mg, 0.013 mmol, 4.1%)를 수득하였다.

[1529] **실시예 157** N-(1-시아노사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

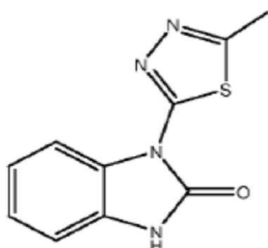


[1530]

[1531] 3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-2-온 (75 mg, 0.300 mmol)을 교반중인 클로로설폰산 (35.5 mg, 0.30 mmol)에 분배 방식으로 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 상기 용액을 교반중인 얼음 (약 10 mL) 및 10%MeOH/DCM (10 mL) 슬러리에 적하 방식으로 조심스럽게 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, DCM 층을 분리하고 수성 층을 10%MeOH/DCM (10 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 추출물을 소수성 프리트에 통과시키고 건조 농축하여 백색 분말을 수득하였다. 상기 분말을 피리딘 (3 mL) 중의 1-아미노-1-사이클로프로판카보니트릴 하이드로클로라이드 (36 mg, 0.30 mmol) 혼합물에 첨가하고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반중인 10%MeOH/DCM (30 mL) 및 1N HCL (수성) (30mL) 혼합물에 첨가하였다. 5분 후에, DCM 층을 분리하고 수성 층을 10%MeOH/DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 추출물을 소수성 프리트에 통과시키고 건조 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (Hex->EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 N-(1-시아노사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (60 mg, 0.159 mmol, 52.3%)를 수득하였다.

[1532] **실시예 158** N-(1-시아노사이클로프로필)-1-에틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1533] 중간체 S10-A 1-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온

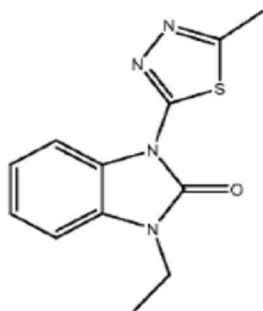


[1534]

[1535] 교반중인 1,4-다이옥산 (10 mL) 중의 2-하이드록시벤즈이미다졸 (500 mg, 3.73 mmol), 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸 (801 mg, 4.47 mmol), 구리 요오다이드 (71 mg, 0.37 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (1030 mg, 7.46 mmol) 혼합물을, 상기 혼합물에 5분 동안 질소로 기포를 발생시켜 탈기하였다. 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (118 uL, 0.745 mmol)을 첨가하고 혼합물을 마이크로파에서 135 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 10%MeOH/DCM (200 mL) 및 포화된 수성 소듐 바이카보네이트 (200 mL)에 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고 수성을 10%MeOH/DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM->10%MeOH/DCM)로 정제하여 백색 고체로서 3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-2-온 (612 mg, 2.64 mmol, 70.7%)을 수득하였다.

[1536] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.98 - 11.67 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 2.72 (s, 3H)

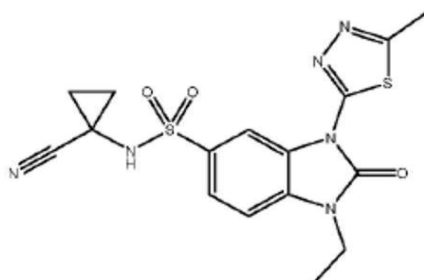
[1537] 중간체 S10-B 1-에틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온



[1538]

[1539] 광유 (103 mg, 2.58 mmol) 중에 60% 분산된 수소화 나트륨을 교반중인 DMF (10 mL) 중의 3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (0.3 g, 1.29 mmol) 용액에 분배 방식으로 첨가하였다. 30분 후에 요오도 에탄 (0.21 mL, 2.58 mmol)을 첨가하였다. 16시간 후에 포화된 수성 소듐 바이카보네이트 용액 (10 mL) 및 EtOAc (10 mL)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. EtOAc 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (10 mL). 합쳐진 EtOAc 추출물을 소수성 프리트에 통과시키고 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (Hex->EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 1-에틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온 (261 mg, 1.00 mmol, 77.6%)을 수득하였다.

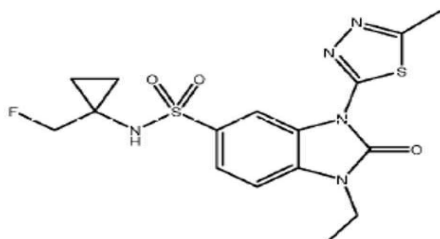
[1540] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.19 (dd, J =3.2, 5.8 Hz, 2H), 7.05 (dd, J =3.2, 5.7 Hz, 2H), 4.01 (q, J =7.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.29 (t, J =7.2 Hz, 3H)



[1541]

[1542] 1-에틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.38 mmol)을 클로로설폰산 (45 mg, 0.38 mmol)에 교반하며 분배 방식으로 첨가하였다. 3시간 후에 교반중인 얼음 (약 10 mL) 슬러리에 상기 용액을 첨가하여 침전물을 형성하였다. 침전물을 여과하고 프리트 상에서 건조하고 이어서 교반중인 피리딘 (4 mL) 중의 1-아미노-1-사이클로프로판카보니트릴 하이드로클로라이드 (46mg, 0.38 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 이를 3시간 동안 교반하고 EtOAc (10 mL) 및 1M HCl 용액 (수성) (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. EtOAc 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (10 mL). 합쳐진 EtOAc 추출물을 소수성 프리트에 통과시키고, 건조 농축하고 prep HPLC (낮은 pH)로 정제하여 백색 고체로서 *N*-(1-시아노사이클로프로필)-1-에틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (12 mg, 0.030 mmol, 7.7%)를 수득하였다.

[1543] **실시예 159** 1-에틸-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

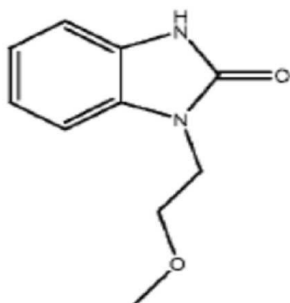


[1544]

[1545] 1-에틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.380 mmol)을 교반 하에 클로로설폰산 (45 mg, 0.380 mmol)에 분배 방식으로 첨가하였다. 3시간 후에 상기 용액을 교반중인 얼음 (10 g) 슬러리에 첨가하여 침전물을 형성하였다. 침전물을 여과하고 프릿 상에서 건조하고 교반중인 피리딘 (3 mL) 중의 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (48 mg, 0.38 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 이를 3시간 동안 교반한 후에, EtOAc (10 mL) 및 1M HCL 용액 (수성) (10 mL)에 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. EtOAc 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (10 mL). 합쳐진 EtOAc 추출물을 소수성 프릿에 통과시키고, 건조 농축하고 prep HPLC (낮은 pH)로 정제하여 백색 고체로서 1-에틸-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (10 mg, 0.024 mmol, 6.3 %)를 수득하였다.

[1546] **실시예 160** *N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1547] 중간체 S11-A 1-(2-메톡시에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2(3*H*)-온

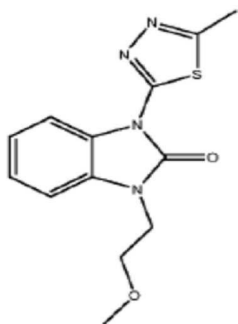


[1548]

[1549] 2-브로모에틸 메틸에터 (2.52 mL, 26.84 mmol)를 교반중인 DMF (10 mL) 중의 2-하이드록시벤즈이미다졸 (3.0 g, 22.4 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (6.18 g, 44.7 mmol) 혼합물에 첨가하고 마이크로파에서 120 °C로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 DCM (300 mL), 포화된 수성 소듐 바이카보네이트 용액 (200 mL) 및 물 (100 mL)에 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 소수성 프릿에 통과시켜 분리하고 수성 층을 DCM 으로 추출하였다. 합친 DCM 추출물을 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (Hex->EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 3-(2-메톡시에틸)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (951 mg, 4.95 mmol, 22.1%)을 수득하였다.

[1550] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10.99 - 10.65 (m, 1H), 7.13 (d, J =4.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 3.94 (t, J =5.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J =5.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H)

[1551] 중간체 S11-B1 1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2(3*H*)-온

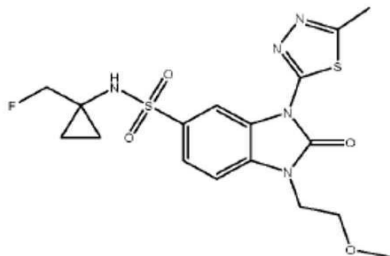


[1552]

[1553] 교반중인 1,4-다이옥산 (10 mL) 중의 3-(2-메톡시에틸)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (0.2 g, 1.04 mmol), 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸 (466 mg, 2.6 mmol), 구리 요오다이드 (20 mg, 0.100 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (575 mg, 4.16 mmol) 혼합물을, 상기 혼합물에 5분 동안 질소로 기포를 발생시켜 탈기하였다. 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.03 mL, 0.21 mmol)을 첨가하고 혼합물을 마이크로파에서 135 °C로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 10%MeOH/DCM (200 mL)에 첨가하고 포화된 수성 소듐 바이카보네이트 (200 mL)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고 수성을 10%MeOH/DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 추출물을 소수성 프릿에 통과시키고, 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (Hex -> EtOAc)로 정제하여

백색 고체로서 1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온 (107 mg, 0.369 mmol, 35.4%)을 수득하였다.

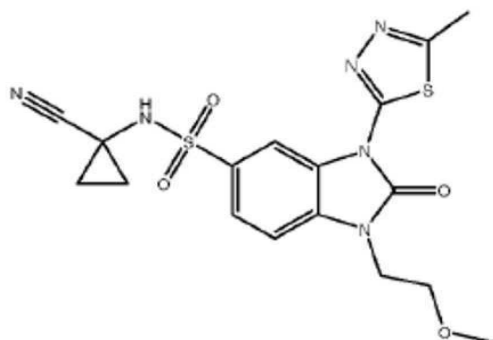
[1554] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 8.38 - 8.28 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 4.14 (t, J =5.3 Hz, 2H), 3.68 (t, J =5.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)



[1555]

[1556] 1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온 (70 mg, 0.2400 mmol)을 교반 하에 클로로설포산 (28 mg, 0.240 mmol)에 분배 방식으로 첨가하였다. 3시간 후에 상기 용액을 교반중인 얼음 (10 g) 및 10%MeOH/DCM (10 mL) 슬러리에 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, DCM 층을 소수성 프리트에 통과시키고 감압 하에 농축하였다. 생성된 백색 고체를 교반중인 DMF (3 mL) 중의 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (30 mg, 0.240 mmol) 및 트라이에틸아민 (24.4 mg, 0.240 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 3시간 후에, 10%MeOH/DCM (10 mL) 및 2M HCL 용액 (수성) (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고 수성 층을 10%MeOH/DCM (10 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 층을 소수성 프리트에 통과시키고 건조 농축하고 prep HPLC (낮은 pH)로 정제하여 백색 고체로서 *N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로판]-1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드 (8 mg, 0.018 mmol, 7.5%)를 수득하였다.

[1557] **실시예 161** *N*-(1-시아노사이클로프로필)-1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드

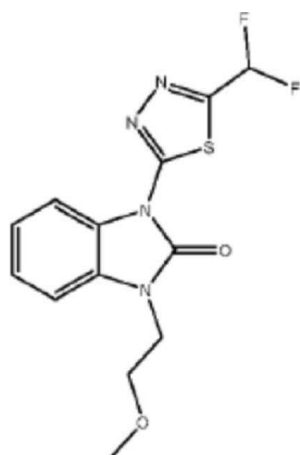


[1558]

[1559] 1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈이미다졸-2-온 (112 mg, 0.380 mmol)을 교반 하에 클로로설포산 (45 mg, 0.380 mmol)에 분배 방식으로 첨가하였다. 3시간 후에 상기 용액을 교반중인 얼음 (10 g) 및 10%MeOH/DCM (10 mL) 슬러리에 첨가하였다. DCM 층을 분리하고 수성 층을 10%MeOH/DCM (10 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 추출물을 소수성 프리트에 통과시키고 건조 농축하고 교반중인 피리딘 (4 mL) 중의 1-아미노-1-사이클로프로판카보니트릴 하이드로클로라이드 (46 mg, 0.380 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 3시간후에, 10%MeOH/DCM (30 mL) 및 2M HCL 용액 (수성) (30 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고 수성 층을 10%MeOH/DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 추출물을 소수성 프리트에 통과시키고, 건조 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM->10%MeOH/DCM)로 정제하여 백색 고체로서 *N*-(1-시아노사이클로프로필)-1-(2-메톡시에틸)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드 (15 mg, 0.0345 mmol, 9.0%)를 수득하였다.

[1560] **실시예 162** *N*-(1-시아노사이클로프로필)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드

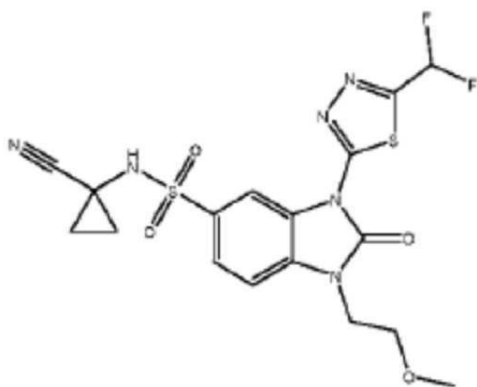
[1561] 중간체 S11-B2 1-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-3-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온



[1562]

[1563] 교반중인 DMSO (5 mL) 중의 3-(2-메톡시에틸)-1H-벤조이미다졸-2-온 (0.22 g, 1.14 mmol), 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸 (0.27 g, 1.25 mmol), 구리 요오다이드 (22 mg, 0.110 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (0.47 g, 3.41 mmol) 혼합물을, 상기 혼합물에 5분 동안 질소로 기포를 발생시켜 탈기하였다. 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.04 mL, 0.230 mmol)을 첨가하고 혼합물을 80 °C로 5분 동안 가열하였다. 중간체 S11-B1에 대해 기술된 것과 유사한 후처리로 백색 고체로서 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-3-(2-메톡시에틸)벤조이미다졸-2-온 (0.211 g, 0.647 mmol, 57.0%)을 수득하였다.

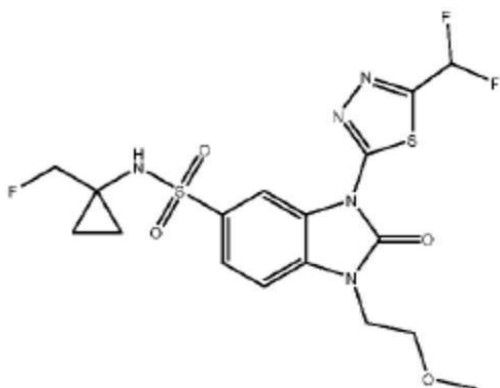
[1564] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 8.41 - 8.30 (m, 1H), 7.82 - 7.30 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.25 (s, 3H)



[1565]

[1566] 실시예 161에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-3-(2-메톡시에틸)벤조이미다졸-2-온 (125 mg, 0.380 mmol)으로부터 백색 고체로서 N-(1-시아노사이클로프로필)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤조이미다졸-5-설폰아미드 (20 mg, 0.0412 mmol, 10.7%)를 수득하였다.

[1567] **실시예 163** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤조이미다졸-5-설폰아미드

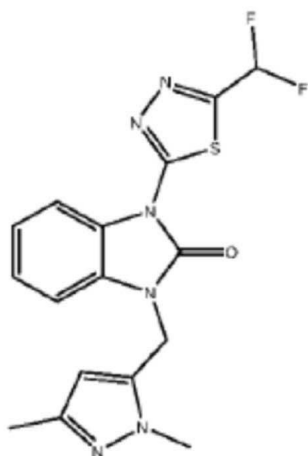


[1568]

[1569] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-3-(2-메톡시에틸)벤즈이미다졸-2-온 (79 mg, 0.240 mmol)으로부터 백색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드 (5 mg, 0.0105 mmol, 4.3%)를 수득하였다.

[1570]

실시예 164 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-1-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드



[1571]

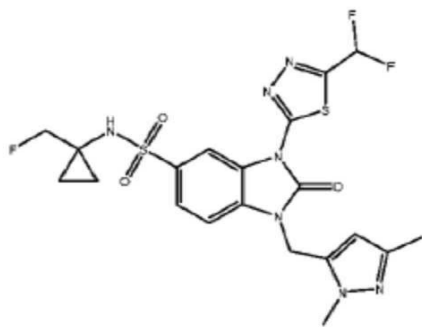
[1572] DMF (70 mL) 중의 2-하이드록시벤즈이미다졸 (3.0 g, 22.4 mmol), 5-(클로로메틸)-1,3-다이메틸-1H-피라졸 (1.82 mL, 24.6 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (9.3 g, 67 mmol) 를 100 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 포화된 수성 소듐 바이카보네이트 용액 (500 mL) 및 EtOAc (500 mL)에 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. EtOAc 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (100 mL). 합쳐진 EtOAc 추출물을 소수성 프리트에 통과시키고 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (Hex->EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 3-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-온 (3.1 g, 12.8 mmol, 57.2%)을 수득하였다.

[1573]

중간체 S11-B2에 대해 기술된 방법을 사용하여, (3-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-온) (0.4 g, 1.65 mmol) 및 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸 (0.36 g, 1.65 mmol)로부터 백색 고체로서 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-3-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈이미다졸-2-온 (141 mg, 0.375 mmol, 22.7%)을 수득하였다.

[1574]

^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.70 - 8.44 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.26 - 6.87 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.03 - 3.78 (m, 3H), 2.30 - 2.11 (m, 3H)

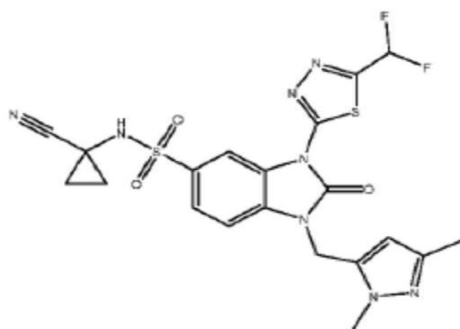


[1575]

[1576] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-3-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈이미다졸-2-온 (70 mg, 0.1900 mmol)으로부터 백색 체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (20 mg, 0.038 mmol, 20.4%)를 수득하였다.

[1577]

실시예 165 N-(1-시아노사이클로프로필)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

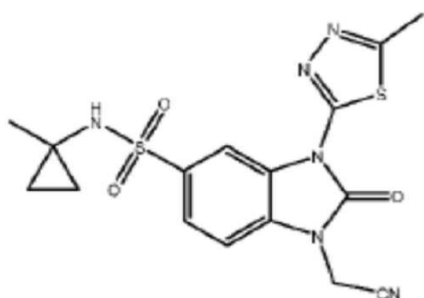


[1578]

[1579] 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-3-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]벤즈이미다졸-2-온 (145 mg, 0.380 mmol)을 교반 하에 클로로설폰산 (2.0 mL, 0.380 mmol)에 분배 방식으로 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 상기 용액을 교반중인 얼음 (약 10g) 및 10%MeOH/DCM (10 mL) 슬러리에 첨가하였다. DCM 층을 분리하고 수성 층을 10%MeOH/DCM (10 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 추출물을 소수성 프릿에 통과시키고 건조 농축하고 교반중인 피리딘 (4 mL) 중의 1-아미노-1-사이클로프로판카보니트릴 하이드로클로라이드 (91 mg, 0.77 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 이를 3시간 동안 교반한 후에 10%MeOH/DCM (30 mL) 및 2M HCl 용액 (수성) (30 mL)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고 수성 층을 10%MeOH/DCM (10 mL)으로 추출하였다. 합친 DCM 층을 소수성 프릿에 통과시키고, 건조 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM->10%MeOH/DCM)로 정제하여 백색 고체로서 N-(1-시아노사이클로프로필)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-[(2,5-다이메틸피라졸-3-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (10 mg, 0.0192 mmol, 5.0%)를 수득하였다.

[1580]

실시예 166 1-(시아노메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

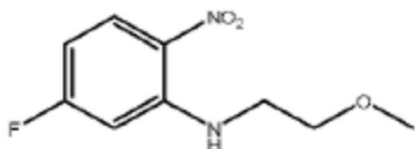


[1581]

[1582] 자기적으로 교반중인 DMF (4 mL) 중의 3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-설폰아미드 (150 mg, 0.41 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (226.9 mg, 1.64 mmol) 용액에 20 °C에서 질소 하에 브로모아세토니트릴 (0.03 mL, 0.41 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 생성된 잔여물을 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 백색 고체 (30 mg; 18%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1583] **실시예** 167
3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1584] 중간체 S5 A6 5-플루오로-*N*-(2-메톡시에틸)-2-니트로-아날린

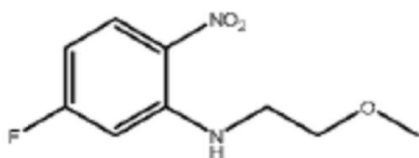


[1585]

[1586] 메톡시에틸아민 (2.88 mL, 13.2 mmol)을 5 °C에서 자기적으로 교반중인 1,4-다이옥산 (40 mL) 중의 2,4-다이플루오로니트로벤젠 (2.0 g, 12.6 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (3.64 g, 26.4 mmol) 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음/물 (40 mL)에 붓고, 생성된 황색 현탁액을 여과하기 전에 15분 동안 교반하였다. 여과 케이크를 물 (2 x 20 mL)로 세척하고 진공하에 40 °C에서 12시간 동안 건조하여 황색 고체 (2.78 g, 12.97 mmol, 103%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1587] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 8.39 - 8.27 (m, 1H), 8.17 (dd, J=6.2, 9.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.6, 12.3 Hz, 1H), 6.55 (ddd, J=2.6, 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.62 - 3.46 (m, 4H), 3.31 (s, 3H).

[1588] 중간체 S5 B6 4-플루오로-*N*2-(2-메톡시에틸)벤젠-1,2-다이아민

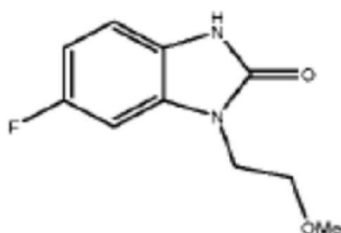


[1589]

[1590] 에탄올 (40 mL) 중의 5-플루오로-*N*-(2-메톡시에틸)-2-니트로아날린 (2.6 g, 12.14 mmol) 용액을 질소로 3회 진공 퍼징하였다. 활성화된 탄소 상 팔라듐 (260 mg)을 이어서 반응 혼합물에 첨가하고 생성된 현탁액을 질소로 3회 진공 퍼징하였다. 반응 혼합물을 이어서 수소로 3회 진공 퍼징하고 수소 양압 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 질소로 진공 퍼징하고 셀라이트 패드에 통과하여 여과하였다. 케이크를 에탄올 (2 x 10 mL)로 세척하고 합친 여과물을 진공 증발시켜 담자색 오일 (2.25 g, 12.2 mmol, 100%)로서 생성물을 수득하였다.

[1591] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 6.49 (dd, J=6.1, 8.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=2.8, 11.7 Hz, 1H), 6.16 (dt, J=2.8, 8.6 Hz, 1H), 4.71 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.34 (br. s., 2H), 3.52 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (q, J=5.6 Hz, 2H).

[1592] 중간체 S5 C6 5-플루오로-3-(2-메톡시에틸)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온

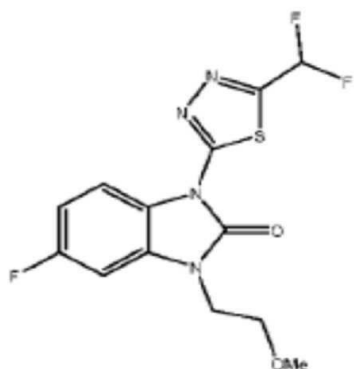


[1593]

[1594] 자기적으로 교반중인 THF (60 mL) 중의 4-플루오로-*N*2-(2-메톡시에틸)벤젠-1,2-다이아민 (2.3 g, 12.49 mmol) 용액에 질소 하에 20 °C 에서 1,1'-카보닐다이이미다졸 (2.22 g, 13.73 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔여물을 수득하고, 이를 10분 동안 교반하며 에터 (40 mL) 중에 현탁하였다. 혼합물을 이어서 여과하고 여과 케이크를 에터 (3 x 20 mL)로 세척하여 고체를 수득하고, 이를 진공 하에 40 °C에서 4시간 동안 건조하여 회색 고체 (1.04 g, 4.95 mmol, 39.6%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1595] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 10.88 (s, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.93 (dd, J=4.7, 8.5 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 3.94 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.57 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H)

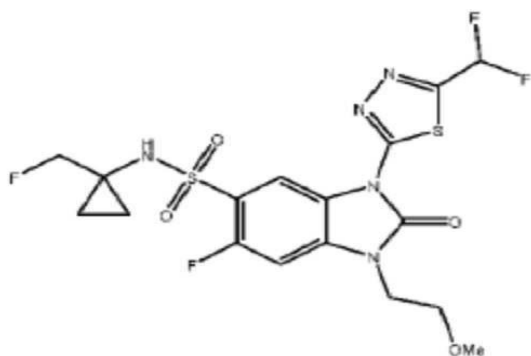
[1596] 중간체 S5 D6 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-메톡시에틸)벤즈이미다졸-2-온



[1597]

[1598] 교반중인 DMSO (5 mL) 중의 5-플루오로-3-(2-메톡시에틸)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (140 mg, 0.67 mmol), 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸 (157.5 mg, 0.73 mmol), 구리 요오다이드 (12.7 mg, 0.07 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (276.1 mg, 2.0 mmol) 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (21.0 μL, 0.13 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 DCM (30 mL)과 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (30 mL) 사이에 분배하였다. 생성된 2상(biphasic) 혼합물을 5분 동안 교반하고, DCM 층을 수집하였다. 수성을 DCM (30 mL)으로 재추출하고, 합친 DCM 추출물을 감압 하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂; RediSep - 12 g; 헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여 백색 고체 (130 mg, 0.37 mmol, 56.7%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1599] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 8.33 (dd, J=4.8, 8.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.41 (m, 2H), 7.15 (ddd, J=2.6, 8.9, 9.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H).

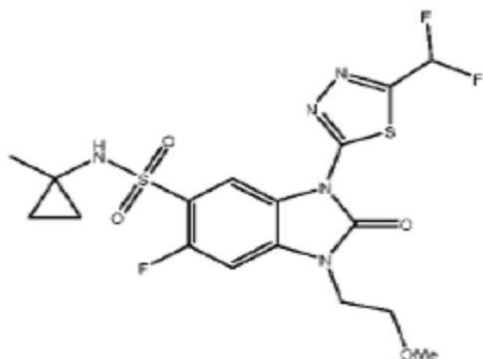


[1600]

[1601] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-메톡시에틸)벤즈이미다졸-2-온 (120 mg, 0.34 mmol)으로부터 백색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아

다이아졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (80 mg, 0.16 mmol, 47%)를 수득하였다.

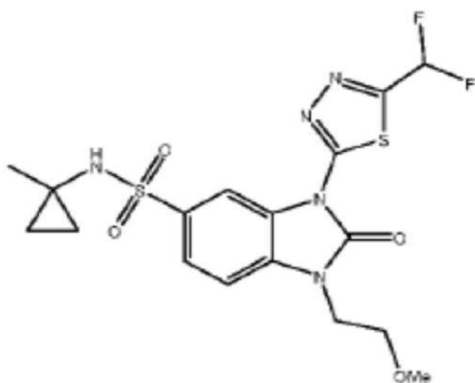
[1602] **실시예 168** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1603]

[1604] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-메톡시에틸)벤즈이미다졸-2-온 (120 mg, 0.34 mmol)으로부터 백색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (82 mg, 0.17 mmol, 50%)를 수득하였다.

[1605] **실시예 169** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

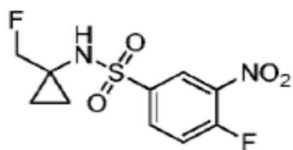


[1606]

[1607] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-3-(2-메톡시에틸)벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.31 mmol)으로부터 백색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (80 mg, 0.17 mmol, 55%)를 수득하였다.

[1608] **실시예 170** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1609] 중간체 S12 A1 4-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-니트로-벤젠설폰아미드



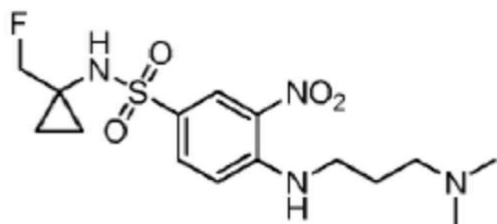
[1610]

[1611] 자기적으로 교반중인 THF (60 mL) 중의 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰 클로라이드 (2.97 mL, 20.87 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민 (11.14 mL, 62.6 mmol) 용액에 -78℃에서 질소 하에 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (2.75 g, 21.91 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교

반하고 이어서 -10℃에서 30분 동안 교반한 후 주위 온도로 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (60 mL)와 물 (40 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 수집하고 물을 EtOAc (40 mL)로 재추출하였다. 합친 유기물을 건조하고 (NaSO₄) 건조 증류하여 조를 수득하고, 이를 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂; RediSep - 80 g; 헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 황색 고체 (1.2 g, 4.11 mmol, 19.7%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1612] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 8.83 (s, 1H), 8.47 (dd, J=2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.17 (ddd, J=2.4, 4.1, 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.8, 11.1 Hz, 1H), 4.32 - 4.09 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 4H)

[1613] 중간체 S12 B1 4-[2-(다이메틸아미노)에틸아미노]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-니트로-벤젠설포나미드

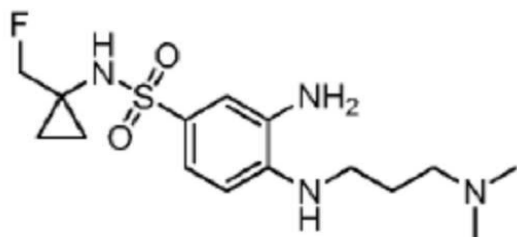


[1614]

[1615] 3-(다이메틸아미노)-1-프로필아민 (0.38 mL, 3.01 mmol)을 교반중인 1,4-다이옥산 (10 mL) 중의 4-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-니트로-벤젠설포나미드 (800 mg, 2.74 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (832.3 mg, 6.02 mmol) 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 40 ℃에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 포화된 포타슘 바이카보네이트 (50 mL) 사이에 분배하고 유기 상을 수집하고 건조 증발하여 오렌지색 고체 (800 mg, 2.14 mmol, 78.1%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1616] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 9.08 (t, J=5.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.76 (dd, J=2.1, 9.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.34 - 4.08 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 2.36 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.77 (quin, J=6.4 Hz, 2H), 0.72 (s, 4H)

[1617] 중간체 S12 C1 3-아미노-4-[3-(다이메틸아미노)프로필아미노]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]벤젠설포나미드

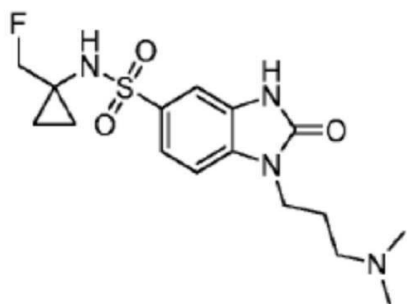


[1618]

[1619] 자기적으로 교반중인 에탄올 (25 mL) 및 물 (25 mL)의 1:1 (v/v) 혼합물 중의 4-[3-(다이메틸아미노)프로필아미노]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-니트로-벤젠설포나미드 (1.0 g, 2.67 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (714 mg, 13.35 mmol) 용액에 20 ℃에서 철 분말 (745.8 mg, 13.35 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 뜨겁게 여과하고, 케이크를 뜨거운 에탄올 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 합친 여과물을 건조 증발하고 생성된 잔여물을 DCM (50 mL)과 포화된 포타슘 바이카보네이트 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 수집하고 수성 상을 DCM (50 mL)으로 재추출하였다. 합친 유기물을 건조하고 건조 증발하여 회색 포말 (700 mg, 2.03 mmol, 76.1%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1620] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 2H), 6.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.29 - 4.04 (m, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.31 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.73 (quin, J=7.0 Hz, 2H), 0.73 - 0.54 (m, 5H)

[1621] 중간체 S12 D1 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

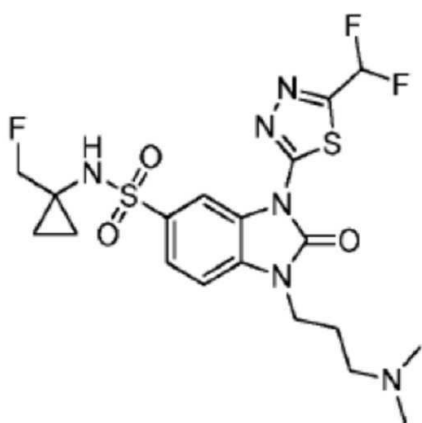


[1622]

[1623] 자기적으로 교반중인 THF (20 mL) 중의 3-아미노-4-[3-(다이메틸아미노)프로필아미노]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]벤젠설폰아미드 (500 mg, 1.45 mmol) 용액에 20 °C에서 질소 하에 1,1'-카보닐다이이미다졸 (282.4 mg, 1.74 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 건조 증류하고 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂; SNAP - 10 g; DCM 중의 0 내지 20% MeOH)로 정제하여 백색 고체 (320 mg, 0.86 mmol, 59.5%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1624] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 11.23 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.47 (dd, J=1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 2H), 3.85 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.22 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.77 (quin, J=6.9 Hz, 2H)

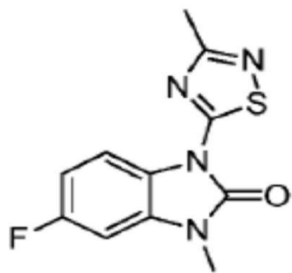
[1625] DMSO (5 mL) 중의 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (100 mg, 0.27 mmol), 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸 (63.8 mg, 0.30 mmol), 구리 요오다이드 (5.14 mg, 0.03 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (111.9 mg, 0.81 mmol) 혼합물에 질소를 5분 동안 통과시켜 기포를 발생시켰다. 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로hexan-1,2-다이아민 (8.51 uL, 0.05 mmol)을 이어서 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 이어서 DMSO 용액을 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 백색 고체 (30 mg, 0.060 mmol, 22%)로서 목적 생성물을 수득하였다.



[1626]

[1627] 실시예 171 6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

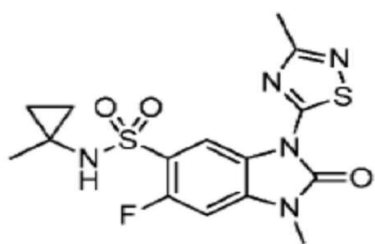
[1628] 중간체 S5 D7 5-플루오로-3-메틸-1-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온



[1629]

[1630] 5-플루오로-3-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.60 mmol)과 5-브로모-3-메틸-1,2,4-티아다리아졸 (118.5 mg, 0.66 mmol)을 반응시켜 제조함으로써 백색 고체로서 목적 중간체 (90 mg, 0.34 mmol, 56%)를 수득하였다.

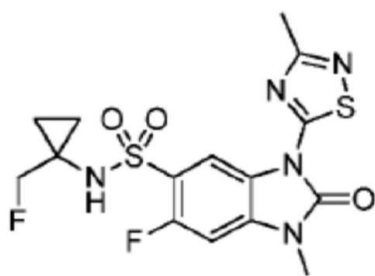
[1631] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.26 (dd, $J=4.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=2.5, 8.9$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J=2.5, 8.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).



[1632]

[1633] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 5-플루오로-3-메틸-1-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온 (80 mg, 0.303 mmol)으로부터 백색 고체로서 6-플루오로-1-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (30 mg, 0.075 mmol, 24%)를 수득하였다.

[1634] **실시예 172** 6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

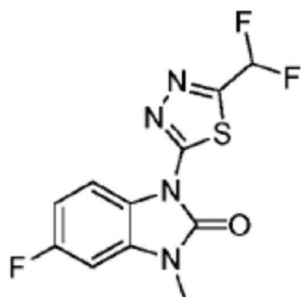


[1635]

[1636] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 5-플루오로-3-메틸-1-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온 (80 mg, 0.303 mmol)로부터 백색 고체로서 6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (30 mg, 0.072 mmol, 24%)를 수득하였다.

[1637] **실시예 173** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

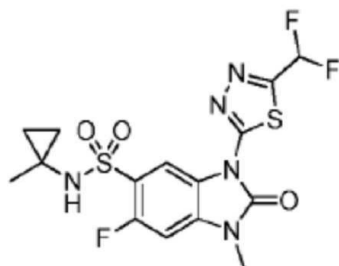
[1638] 중간체 S5 D8 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-5-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온



[1639]

[1640] 5-플루오로-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온 (3.0 g, 18.01 mmol)과 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸 (4.27 g, 19.9 mmol)을 반응시켜 백색 고체로서 목적 중간체 (3.33 g, 12.0 mmol, 66%)를 수득하였다.

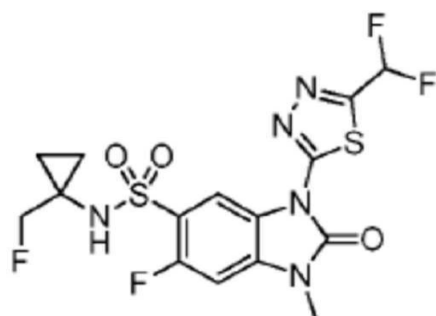
[1641] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.27 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.36 (m, 2H), 7.11 (ddd, J=2.5, 8.9, 9.9 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H)



[1642]

[1643] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-5-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 (140 mg, 0.46 mmol)으로부터 백색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (50 mg, 0.115 mmol, 25%)를 수득하였다.

[1644] **실시예 174**
3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

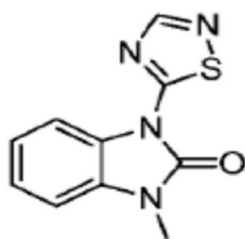


[1645]

[1646] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-5-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 (140 mg, 0.46 mmol)으로부터 백색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (40 mg, 0.089 mmol, 19%)를 수득하였다.

[1647] **실시예 175** N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드

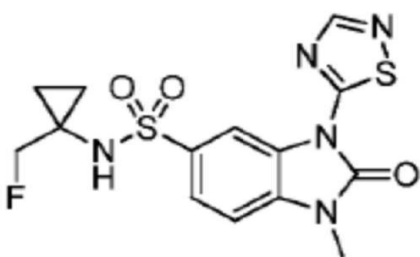
[1648] 중간체 S5 D9 1-메틸-3-(1,2,4-티아다리아졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온



[1649]

[1650] 3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온 (150 mg, 1.01 mmol)과 5-브로모-1,2,4-티아다리아졸 (234 mg, 1.41 mmol)을 반응시켜 백색 고체로서 목적 중간체 (190 mg, 0.81 mmol, 80%)를 수득하였다.

[1651] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 7.47 - 7.25 (m, 3H), 3.48 (s, 3H)

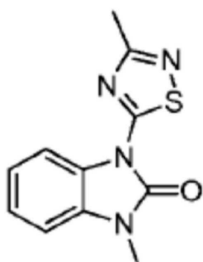


[1652]

[1653] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-메틸-3-(1,2,4-티아다리아졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온 (20 mg, 0.086 mmol)으로부터 백색 고체로서 *N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-3-(1,2,4-티아다리아졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (15 mg, 0.039 mmol, 45%)를 수득하였다.

[1654] **실시예 176** 1-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

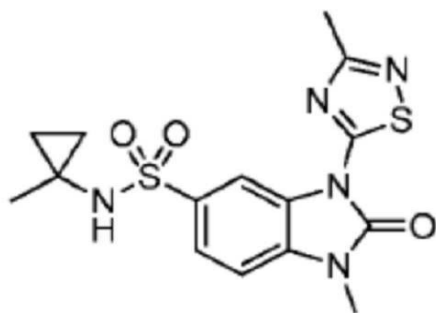
[1655] 중간체 S5 D10 1-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온



[1656]

[1657] 3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온 (150 mg, 1.01 mmol)과 5-브로모-3-메틸-1,2,4-티아다리아졸 (217 mg, 1.21 mmol)을 반응시켜 백색 고체로서 목적 중간체 (150 mg, 0.60 mmol, 60%)를 수득하였다.

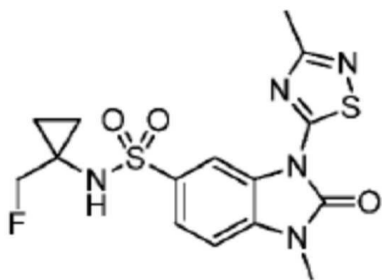
[1658] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.34 - 8.27 (m, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)



[1659]

[1660] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온 (95 mg, 0.386 mmol)을 사용하여 백색 고체로서 *N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설포아미드 (4 mg, 0.01 mmol, 3%)를 수득하였다.

[1661] **실시예 177** 1-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드

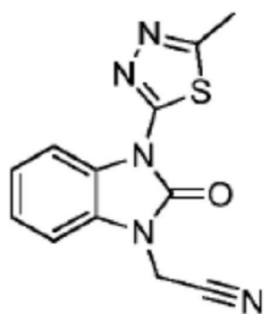


[1662]

[1663] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온 (95 mg, 0.386 mmol)으로부터 백색 고체로서 1-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드 (20 mg, 0.05 mmol, 16%)를 수득하였다.

[1664] **실시예 178** 1-(시아노메틸)-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드

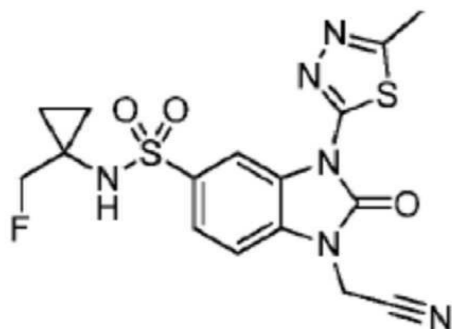
[1665] 중간체 S10 B3 2-[3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트니트릴



[1666]

[1667] 3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.43 mmol)과 브로모아세트니트릴 (72 mg, 0.603 mmol)을 반응시켜 백색 고체로서 목적 중간체 (100 mg, 0.369 mmol, 86%)를 수득하였다.

[1668] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.39 - 8.33 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=1.6$, 7.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.75 (s, 3H)



[1669]

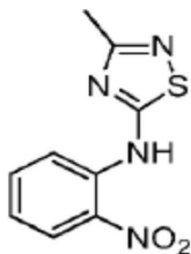
[1670] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 2-[3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트나이트릴 (90 mg, 0.332 mmol)로부터 백색 고체로서 1-(시아노메틸)-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포나미드 (20 mg, 0.047 mmol, 32%)를 수득하였다.

[1671]

실시예 179 1-(시아노메틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포나미드

[1672]

중간체 S13 A1 3-메틸-N-(2-니트로페닐)-1,2,4-티아다이하졸-5-아민



[1673]

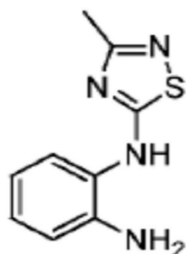
[1674] 자기적으로 교반중인 다이옥산 (20 mL) 중의 *o*-니트로플루오로벤젠 (1.87 mL, 17.72 mmol) 및 세슘 카보네이트 (17.3 g, 53.15 mmol) 용액에 20 °C 에서 질소 하에 3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-아민 (4.08 g, 35.4 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 물 (150 mL)과 EtOAc (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 건조 증류하고 생성된 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂; RediSep - 80 g; 헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여 황색 고체 (3.5 g, 14.81 mmol, 83.6%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1675]

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 10.93 (s, 1H), 8.32 (dd, J=0.9, 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.77 (dt, J=1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=1.3, 7.3, 8.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)

[1676]

중간체 S13 B1 N2-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤젠-1,2-다이아민



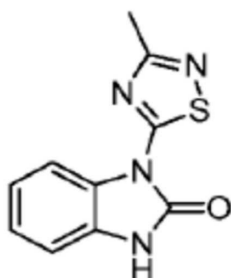
[1677]

[1678] 철 분말 (4.13 g, 74.1 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (3.96 g, 74.1 mmol)를 교반중인 에탄올 (100 mL) 및 물 (100 mL) 중의 3-메틸-N-(2-니트로페닐)-1,2,4-티아다이하졸-5-아민 (3.50 g, 14.81 mmol) 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 (뜨겁게) 여과하고 여과 케이크를 EtOH (2 x 40 mL)로 세척하였다. 합친 여과물을 진공에서 약 80 mL로 농축하고 EtOAc (200 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. EtOAc 층을 수집하고 건조 증류 전에 건조(Na₂SO₄)하여 갈색 고체 (2.9 g, 14.1

mmol, 95%)로서 조 생성물을 수득하였다.

[1679] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 9.75 (br. s., 1H), 7.30 (dd, $J=1.3$, 7.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 6.77 (dd, $J=1.2$, 8.0 Hz, 1H), 6.60 (dt, $J=1.4$, 7.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)

[1680] 중간체 S13 C1 3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-1H-벤즈이미다졸-2-온

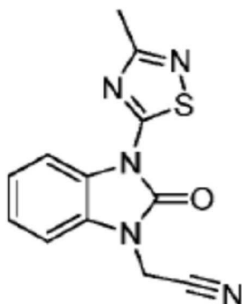


[1681]

[1682] 자기적으로 교반중인 DMF (60 mL) 중의 N2-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)벤젠-1,2-디아민 (2.90 g, 14.1 mmol) 용액에 20 °C 에서 질소 하에 1,1'-카보닐다이이미다졸 (2.73 g, 16.9 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 백색 고체를 수득하고, 이를 에터 (40 mL) 중에 현탁하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 여과하여 백색 고체 (2.20 g, 9.47 mmol, 67.4%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1683] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 11.99 (br. s., 1H), 8.40 - 8.20 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 2.61 (s, 3H)

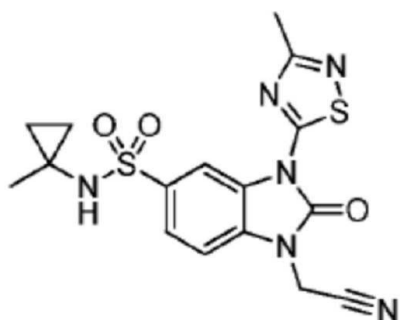
[1684] 중간체 S13 D1 2-[3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트니트릴



[1685]

[1686] 브로모아세트니트릴 (0.04 mL, 0.60 mmol)을 자기적으로 교반중인 DMF (2 mL) 중의 3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-1H-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.43 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (178.52 mg, 1.29 mmol) 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 황색 고체를 수득하고, 이를 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; RediSep - 4 g; 헥산 중의 0 내지 80% EtOAc)로 정제하여 백색 고체 (105 mg, 0.38 mmol, 90%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

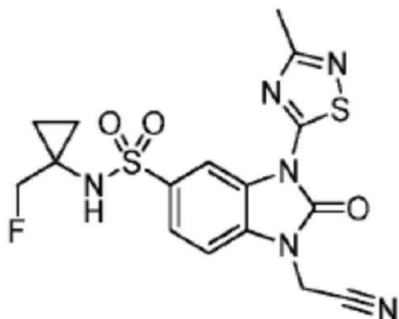
[1687] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.40 - 8.33 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)



[1688]

[1689] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 2-[3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트나이트릴 (60 mg, 0.221 mmol)로부터 백색 고체로서 1-(시아노메틸)-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (20 mg, 0.049 mmol, 22%)를 수득하였다.

[1690] **실시예 180** 1-(시아노메틸)-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

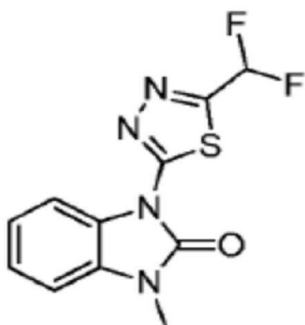


[1691]

[1692] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 2-[3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트나이트릴 (60 mg, 0.221 mmol)로부터 백색 고체로서 1-(시아노메틸)-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (20 mg, 0.047 mmol, 21%)를 수득하였다.

[1693] **실시예 181** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

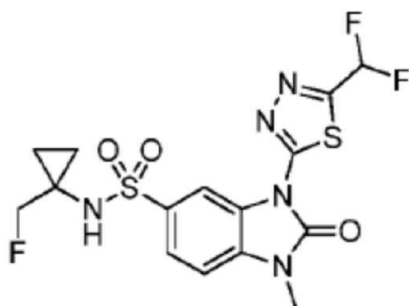
[1694] 중간체 S5 D11 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온



[1695]

[1696] 3-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (150 mg, 1.01 mmol)과 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸 (240 mg, 1.11 mmol)을 반응시켜 백색 고체로서 목적 중간체 (130 mg, 0.46 mmol, 46%)를 수득하였다.

[1697] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.38 - 8.31 (m, 1H), 7.83 - 7.29 (m, 4H), 3.49 (s, 3H)

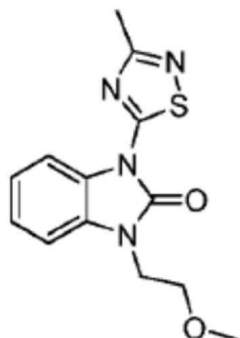


[1698]

[1699] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 (110 mg, 0.39 mmol)으로부터 백색 고체로서 1-(시아노메틸)-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (60 mg, 0.14 mmol, 35%)를 수득하였다.

[1700] **실시예 182** 1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

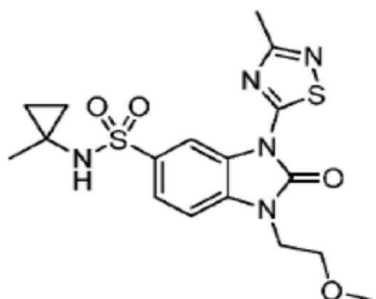
[1701] 중간체 S11 B4 1-(2-메톡시에틸)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온



[1702]

[1703] 1,4-다이옥산 (4 mL) 중의 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (100 mg, 0.27 mmol), 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸 (63.84 mg, 0.30 mmol), 구리 요오다이드 (5.14 mg, 0.03 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (111.91 mg, 0.81 mmol) 혼합물에 5 분 동안 질소로 기포를 발생시켰다. 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (24.6 uL, 0.16 mmol)을 이어서 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 EtOAc (20 mL)와 포화된 포타슘 카보네이트 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 수집하고 건조 증류하여 조 생성물을 수득하고, 이를 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂; SNAP - 10 g; 헥산 중의 0 내지 80% EtOAc)로 정제하여 백색 고체 (120 mg, 0.41 mmol, 52.9%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1704] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 8.36 - 8.30 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 4.15 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.69 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)

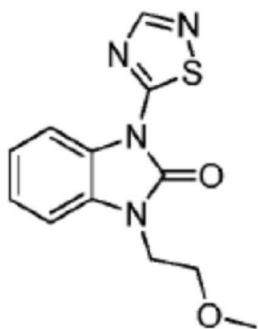


[1705]

[1706] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-(2-메톡시에틸)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온 (50 mg, 0.189 mmol)으로부터 백색 고체로서 1-(2-메톡시에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (20 mg, 0.047 mmol, 25%)를 수득하였다.

[1707] 실시예 183 N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드

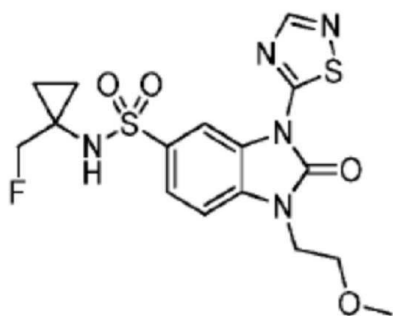
[1708] 중간체 S11 B5 1-(2-메톡시에틸)-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온



[1709]

[1710] 1,4-다이옥산 (6 mL) 중의 1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온 (100 mg, 0.78 mmol), 5-브로모-1,2,4-티아다이하졸 (180 mg, 1.09 mmol), 구리 요오다이드 (14.8 mg, 0.078 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (324 mg, 2.34 mmol) 혼합물에 5분 동안 질소로 기포를 발생시켰다. 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (24 μ L, 0.16 mmol)을 이어서 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 EtOAc (20 mL)와 포화된 포타슘 카보네이트 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 수집하고 건조 증류하여 조를 생성하고, 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; SNAP - 10 g; 헥산 중의 0 내지 80 %)로 정제하여 백색 고체 (150 mg, 0.55 mmol, 69%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

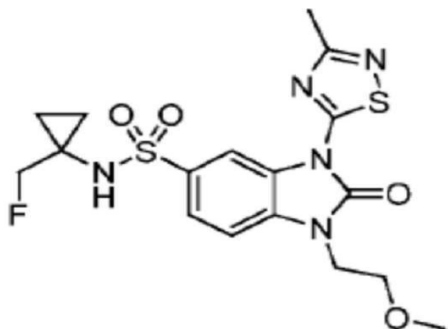
[1711] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.75 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 4.17 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.69 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H)



[1712]

[1713] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-(2-메톡시에틸)-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온 (25 mg, 0.091 mmol)으로부터 백색 고체로서 N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (10 mg, 0.023 mmol, 26%)를 수득하였다.

[1714] 실시예 184 N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드



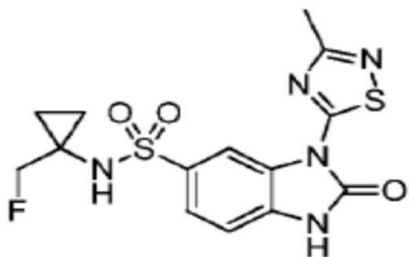
[1715]

[1716] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-(2-메톡시에틸)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-2-온 (50 mg, 0.189 mmol)으로부터 백색 고체로서 N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-3-(1,2,4-티아다이하졸-5-일)벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (20 mg, 0.045 mmol, 23%)를

수득하였다.

[1717] **실시예 185** N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(3-메톡시프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1718] 중간체 S14 A1 N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

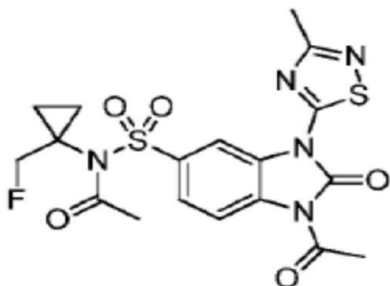


[1719]

[1720] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-1H-벤즈이미다졸-2-온 (600 mg, 2.58 mmol)으로부터 백색 고체로서 N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (400 mg, 1.043 mmol, 40%)를 수득하였다.

[1721] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 12.44 (br. s., 1H), 8.66 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.72 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.10 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 4H), 0.71 (s, 4H)

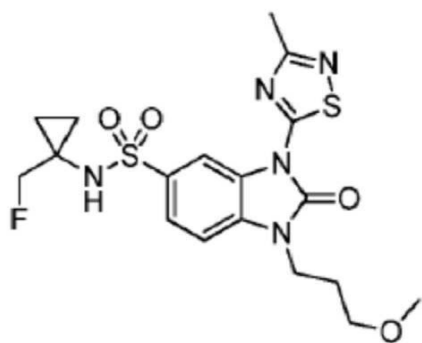
[1722] 중간체 S14 B1 N-[1-아세틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설폰닐-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드



[1723]

[1724] 아세트산 무수물 (0.52 mL, 5.48 mmol)을 주위 온도에서 자기적으로 교반중인 피리딘 (10 mL) 중의 N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다리아졸-5-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (420 mg, 1.1 mmol) 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (80 mL)에 부어 현탁액을 생성하고, 이를 30분 동안 교반하고 여과하였다. 고체 케이크를 물 (2 x 10 mL)로 세척하고 진공 하에 40 °C에서 건조하여 백색 고체로서 비스-아세틸화된 생성물 (400 mg, 0.86 mmol, 78%)을 수득하였다.

[1725] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 8.97 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 5.19 - 4.91 (m, 1H), 4.51 - 4.27 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.43 (s, 4H)



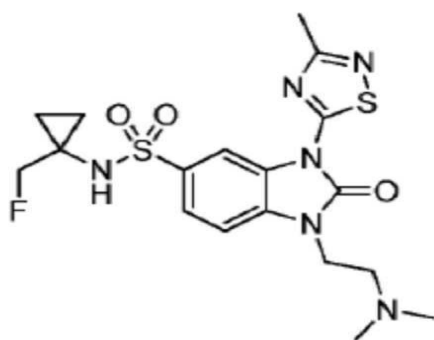
[1726]

[1727]

1-브로모-3-메톡시프로판 (11.95 μ L, 0.11 mmol)을 교반중인 DMF (2 mL) 중의 *N*-[1-아세틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설폰닐-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드 (50 mg, 0.11 mmol), 포타슘 카보네이트 (30 mg, 0.21 mmol) 및 포타슘 요오다이드 (18 mg, 0.11 mmol) 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 농축된 수성 암모니아 (1 mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 잔여물을 수득하고, 이를 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; RediSep - 4 g; 헥산 중의 0 내지 80% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 목적 생성물인 *N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(3-메톡시프로필)-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (20 mg, 0.044 mmol, 41%)를 수득하였다.

[1728]

실시예 186 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1729]

[1730]

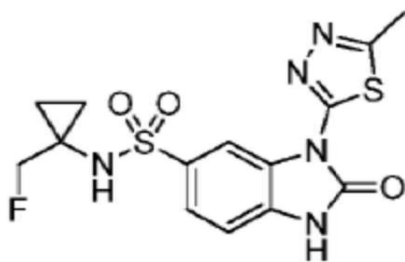
실시예 185에 기술된 방법에 따라, (2-브로모에틸)다이메틸아민 하이드로브로마이드 (11.9 μ L, 0.26 mmol), *N*-[1-아세틸-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설폰닐-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드 (80 mg, 0.1700 mmol), 포타슘 카보네이트 (47.3 mg, 0.34 mmol) 및 포타슘 요오다이드 (28.4 mg, 0.17 mmol)로부터 백색 고체로서 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(3-메틸-1,2,4-티아다이하졸-5-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (10 mg, 0.02 mmol, 12%)를 수득하였다.

[1731]

실시예 187 *N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(3-메톡시프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1732]

중간체 S14 A2 *N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1733]

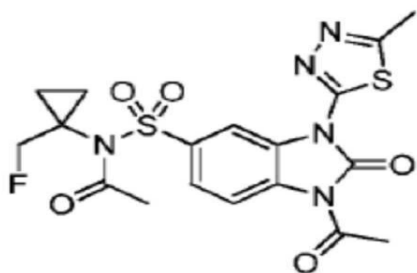
[1734] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설포닐 클로라이드 (650 mg, 1.97 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (296 mg, 2.36 mmol)로부터 백색 고체로서 N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설포나미드 (400 mg, 1.043 mmol, 53%)를 수득하였다.

[1735]

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 12.35 - 12.20 (m, 1H), 8.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.74 - 8.70 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.34 - 4.06 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.74 (d, J=2.6 Hz, 6H), 0.68 (s, 4H)

[1736]

중간체 S14 B2 N-[1-아세틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설포닐-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드

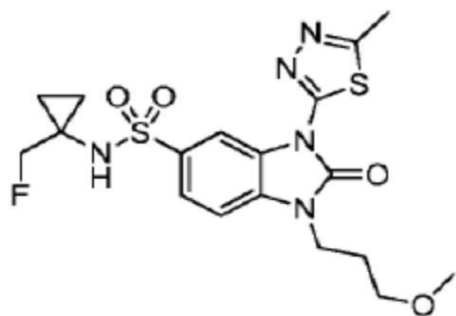


[1737]

[1738] 자기적으로 교반중인 피리딘 (10 mL) 중의 N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설포나미드 (400 mg, 1.04 mmol) 용액에 20℃에서 질소 하에 아세트산 무수물 (0.49 mL, 5.22 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 물질을 물 (40 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 여과하기 전에 30분 동안 교반하였다. 여과 케이크를 물 (2 x 10 mL)로 세척하고 진공 하에 40 ℃에서 건조하여 백색 고체로서 목적 생성물 (310 mg, 0.66 mmol, 63.6%)을 수득하였다.

[1739]

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 9.02 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 5.16 - 4.87 (m, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.41 (br. s., 4H)



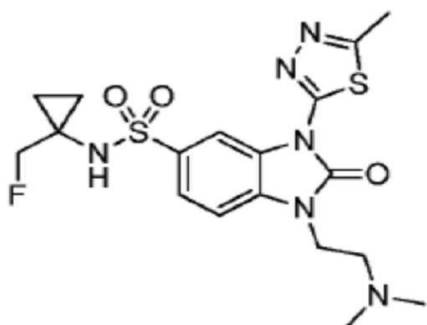
[1740]

[1741] 실시예 185에 기술된 방법에 따라, DMF (2 mL) 중의 N-[1-아세틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설포닐-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드 (100 mg, 0.21 mmol), 포타슘 카보네이트 (89 mg, 0.64 mmol) 및 1-브로모-3-메톡시프로판 (47.8 μL , 0.43 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(3-메톡시프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)-2-옥소-벤

즈이미다졸-5-설폰아미드 (35 mg, 0.077 mmol, 36%)를 수득하였다.

[1742]

실시예 188 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



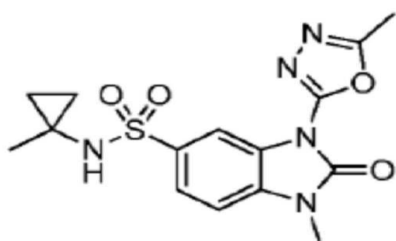
[1743]

[1744]

실시예 185에 기술된 방법에 따라, DMF (3 mL) 중의 N-[1-아세틸-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설폰-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드 (100 mg, 0.21 mmol), 포타슘 카보네이트 (89 mg, 0.64 mmol) 및 (2-브로모에틸)다이메틸아민 하이드로브로마이드 (100 mg, 0.43 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (40 mg, 0.088 mmol, 41%)를 수득하였다.

[1745]

실시예 189 1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



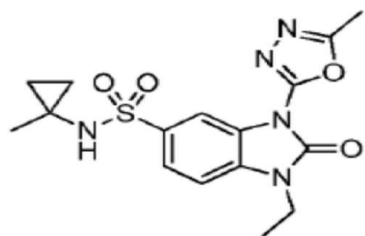
[1746]

[1747]

80 °C에서 30분 동안 마이크로파 조사 하에 DMF (2 mL) 중의 포타슘 카보네이트 (119 mg, 0.86 mmol) 및 요오도메탄 (26.7 μ L, 0.43 mmol)을 사용하여 3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설폰아미드 (150 mg, 0.43 mmol)를 알킬화하여 제조하였다. 혼합물을 DCM (10 mL)과 물 (10 mL) 사이에 분배하고 유기 상을 수집하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔여물을 수득하고, 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂; RediSep - 4 g; 헥산 중의 0 내지 100%)로 정제하여 백색 고체로서 목적 생성물 (50 mg, 0.138 mmol, 32%)을 수득하였다.

[1748]

실시예 190 1-에틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

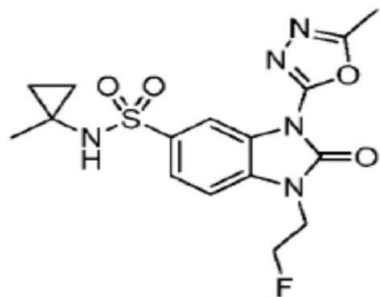


[1749]

[1750]

80 °C에서 30분 동안 마이크로파 조사 하에 DMF (2 mL) 중의 포타슘 카보네이트 (119 mg, 0.86 mmol) 및 요오도메탄 (0.03 mL, 0.43 mmol)을 사용하여 3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설폰아미드 (150 mg, 0.43 mmol)를 알킬화하여 백색 고체로서 목적 생성물 (40 mg, 0.106 mmol, 25%)을 수득하였다.

[1751] **실시예 191** 1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

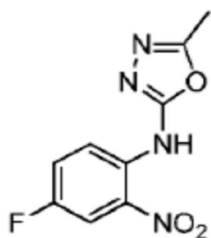


[1752]

[1753] 80 °C에서 30분 동안 마이크로파 조사 하에 DMF (2 mL) 중의 포타슘 카보네이트 (119 mg, 0.86 mmol) 및 1-브로모-2-플루오로에탄 (0.03 mL, 0.43 mmol)을 사용하여 3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-설폰아미드 (150 mg, 0.43 mmol)를 알킬화하여 백색 고체로서 목적 생성물 (30 mg, 0.076 mmol, 18%)을 수득하였다.

[1754] **실시예 192** 6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1755] 중간체 S13 A2 N-(4-플루오로-2-니트로-페닐)-5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-아민

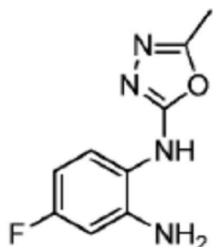


[1756]

[1757] 자기적으로 교반중인 1,4-다이옥산 (40 mL) 중의 2,5-다이플루오로니트로벤젠 (1.36 mL, 12.57 mmol), 5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-아민 (1.25 g, 12.57 mmol) 및 세슘 카보네이트 (8.19 g, 25.14 mmol) 용액을 80 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 물 (100 mL)에 부어 황색 침전물을 수득하고, 이를 여과하여 수집하였다. 고체를 물 (2 x 20 mL)로 세척하고 40 °C에서 진공하에 건조하여 황색 고체로서 목적 생성물인 N-(4-플루오로-2-니트로-페닐)-5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-아민 (2.10 g, 8.82 mmol, 70%)을 수득하였다,.

[1758] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 10.30 (br. s., 1H), 8.18 (br. s., 1H), 8.02 (dd, J=2.8, 8.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)

[1759] 중간체 S13 B2 4-플루오로-N1-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤젠-1,2-다이아민



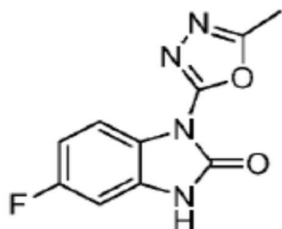
[1760]

[1761] 철 분말 (2.46 g, 44.08 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (2.36 g, 44.08 mmol)를 교반중인 에탄올 (80 mL) 및 물 (80 mL) 중의 N-(4-플루오로-2-니트로-페닐)-5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-아민 (2.10 g, 8.82 mmol) 용액에 현탁하고, 생성된 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트에 통과하여 (뜨겁게) 여과하고, 여과 케이크를 EtOH (2 x 40 mL)로 세척하였다. 합친 여과물을 진공에서 약 80 mL로 농축하여 침전물을 수

득하였다. 혼합물을 0℃로 1시간 동안 냉각하고 여과하여 고체를 수득하고, 이를 차가운 물 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 고체를 40 ℃에서 진공 하에 건조하여 담황색의 갈색 고체로서 목적 생성물인 4-플루오로-N-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)벤젠-1,2-다이아민 (1.2 g, 5.76 mmol, 65%)을 수득하였다.

[1762] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.92 (br. s., 1H), 7.35 (dd, J=6.1, 8.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=2.9, 11.1 Hz, 1H), 6.33 (dt, J=3.0, 8.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)

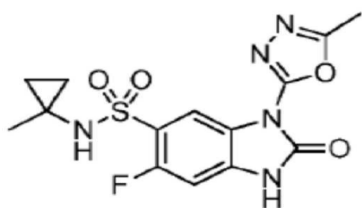
[1763] 중간체 S13 C2 6-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-2-온



[1764]

[1765] 자기적으로 교반중인 DMF (20 mL) 중의 4-플루오로-N-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)벤젠-1,2-다이아민 (1.20 g, 5.76 mmol) 용액에 20℃에서 질소 하에 1,1'-카보닐다이이미다졸 (1.12 g, 6.92 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (80 mL)에 부어 침전물을 생성하고, 이를 여과하여 수집하고, 물 (2 x 10 mL)로 세척하고 진공 하에 건조하여 연갈색 고체로서 목적 생성물인 6-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-2-온 (1.25 g, 5.34 mmol, 93%)을 수득하였다.

[1766] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 11.78 (s, 1H), 7.72 (dd, J=4.8, 9.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)

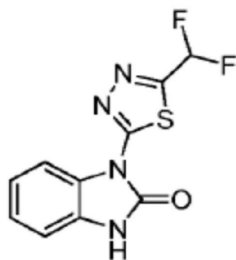


[1767]

[1768] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 6-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-2-온 (300 mg, 1.33 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (145.5 mg, 1.35 mmol)로부터 백색 고체로서 6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (210 mg, 0.572 mmol, 43%)를 수득하였다.

[1769] **실시예 193** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1770] 중간체 S10 - A4 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온



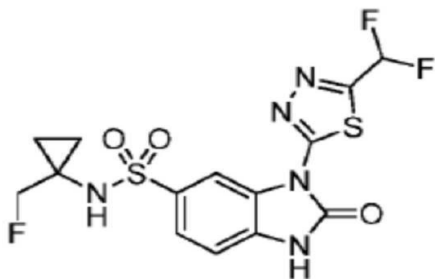
[1771]

[1772] 2-하이드록시벤즈이미다졸 (100 mg, 0.75 mmol)을 DMSO (2 mL) 중의 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸 (176 mg, 0.82 mmol), 구리(I) 옥사이드 (16 mg, 0.11 mmol), 세슘 카보네이트 (729 mg, 2.24 mmol) 및 N,N-다이메틸글리신 하이드로클로라이드 (15.61 mg, 0.11 mmol)와 90 ℃에서 16시간 동안 반응시켜 상기 화합물을 제조하였다. 황갈색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-

1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.372 mmol, 50%)을 분리하였다.

[1773] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 12.02 (s, 1H), 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.83 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 3H)

[1774] 중간체 S14 A2 - 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1*H*-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

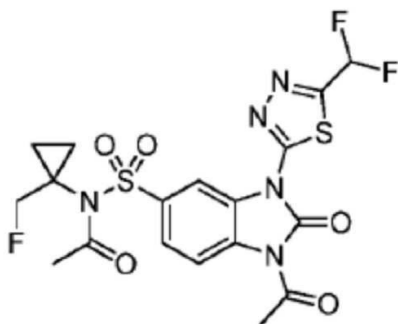


[1775]

[1776] 실시예 160에 기술된 방법에 따라, 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (600 mg, 2.24 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (309 mg, 2.46 mmol)를 사용하여 황갈색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1*H*-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (377 mg, 0.899 mmol, 40%)를 수득하였다.

[1777] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 12.47 (br. s., 1H), 8.74 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.84 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.37 - 4.09 (m, 2H), 0.76 - 0.64 (m, 4H)

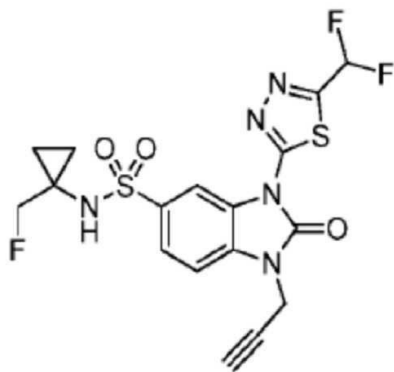
[1778] 중간체 S14 B2 - *N*-[1-아세틸-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설폰아미드-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드



[1779]

[1780] 자기적으로 교반중인 피리딘 (5 mL) 중의 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1*H*-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (377 mg, 0.90 mmol) 용액에 20 °C에서 질소 하에 아세트산 무수물 (0.42 mL, 4.49 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 물질을 물 (40 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 여과하기 전에 30분 동안 교반하였다. 여과-케이크를 물 (2 x 10 mL)로 세척하고 40 °C에서 진공 하에 건조하여 황색 고체로서 목적 생성물인 *N*-[1-아세틸-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설폰아미드-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드 (146 mg, 0.29 mmol, 32%)를 수득하였다.

[1781] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.74 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.84 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.00 - 4.87 (m, 1H), 4.48 - 4.12 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 0.77 - 0.66 (m, 4H)



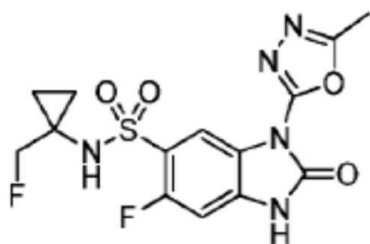
[1782]

[1783]

자기적으로 교반중인 DMF (2 mL) 중의 *N*-[1-아세틸-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설포닐-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드 (73 mg, 0.14 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (60.12 mg, 0.43 mmol) 용액에 3-브로모프로판 (25.2 μ L, 0.29 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고, 4 mL의 수성 암모니아로 처리하고 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔여물을 수득하고, 이를 EtOAc (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고 진공 건조하여 조 생성물을 잔여물로서 수득하고, 이를 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 황색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1-프로프-2-이닐-벤즈이미다졸-5-설포나미드 (3 mg, 0.0066 mmol, 4.5%)를 수득하였다.

[1784]

실시예 194 6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1*H*-벤즈이미다졸-5-설포나미드



[1785]

[1786]

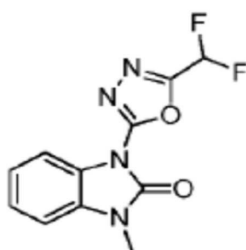
실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 6-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (937 mg, 4.00 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (556.1 mg, 4.51 mmol)로부터 백색 고체로서 6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-옥소-1*H*-벤즈이미다졸-5-설포나미드 (450 mg, 1.17 mmol, 29%)를 수득하였다.

[1787]

실시예 195 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포나미드

[1788]

중간체 S5 D12 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온



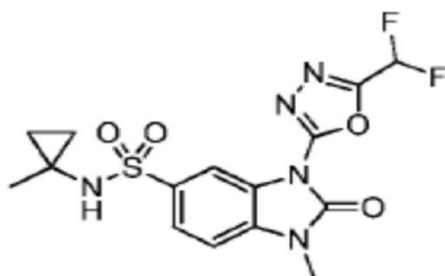
[1789]

[1790]

80 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 1,4-다이옥산 (5 mL) 중의 1-메틸-1,3-다이하이드로-2*H*-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.67 mmol), 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸 (134.3 mg, 0.67 mmol), 포타슘 카보네이트 (280 mg, 2.02 mmol), 구리 요오다이드 (12.9 mg, 0.07 mmol) 및 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이

아민 (0.02 mL, 0.1400 mmol)으로부터 제조하였다. 백색 고체로서 생성물 (65 mg, 0.24 mmol, 36%)을 수득하였다.

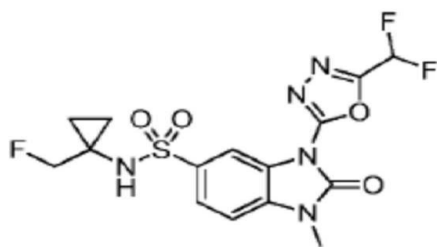
[1791] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 3.41 (s, 3H)



[1792]

[1793] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 (60 mg, 0.225 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (21.2 mg, 0.20 mmol)로부터 백색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (20 mg, 0.05 mmol, 22%)를 수득하였다.

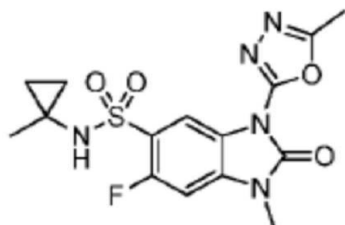
[1794] **실시예 196** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1795]

[1796] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 (60 mg, 0.225 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (24 mg, 0.20 mmol)로부터 백색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (21 mg, 0.05 mmol, 22%)를 수득하였다.

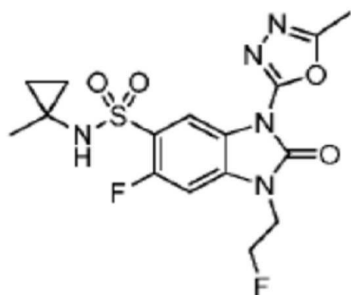
[1797] **실시예 197** 6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1798]

[1799] 80 °C에서 45분 동안 마이크로파 조사 하에 DMF (2 mL) 중의 6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (40 mg, 0.11 mmol), 요오도메탄 (6.78 uL, 0.11 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (30.1 mg, 0.22 mmol)를 알킬화하여 제조하였다. 백색 고체로서 목적 생성물인 6-플루오로-1-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (10 mg, 0.026 mmol, 24%)를 분리하였다.

[1800] **실시예 198** 6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

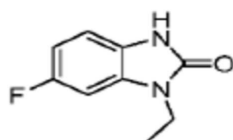


[1801]

[1802] 80 °C에서 45분 동안 마이크로파 조사 하에 DMF (2 mL) 중의 6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (80 mg, 0.22 mmol) with 1-브로모-2-플루오로에탄 (16.2 μ L, 0.22 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (60.2 mg, 0.44 mmol)를 알킬화하여 제조하였다. 백색 고체로서 목적 생성물인 6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-(1-메틸사이클로프로필)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (25 mg, 0.061 mmol, 28%)를 분리하였다.

[1803] **실시예 199** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1804] 중간체 S5 C13 3-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-온

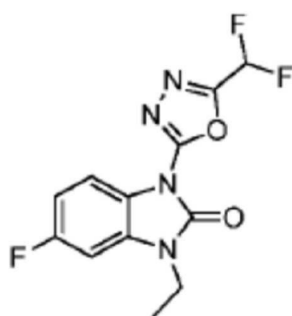


[1805]

[1806] 20 °C에서 DMF (40 mL) 중의 1-N-에틸-5-플루오로벤젠-1,2-디아민 (2.50 g, 16.21 mmol)과 1,1'-카보닐다이이미다졸 (3.15 g, 19.46 mmol)을 반응시켜 제조하였다. 연갈색 고체로서 목적 생성물인 3-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-온 (1.4 g, 7.77 mmol, 47.9%)을 수득하였다.

[1807] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 10.98 - 10.72 (m, 1H), 7.13 (dd, J=2.5, 9.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=4.7, 8.5 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 3.80 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H).

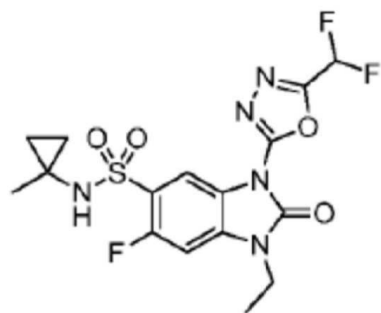
[1808] 중간체 S5 D13 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-에틸-5-플루오로-벤즈이미다졸-2-온



[1809]

[1810] 80 °C에서 2시간 동안 3-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-온 (200 mg, 1.11 mmol)을 1,4-다이옥산 (6 mL) 중의 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸 (265 mg, 1.33 mmol), 포타슘 카보네이트 (460 mg, 3.33 mmol), 구리(I) 요오다이드 (21.1 mg, 0.11 mmol) 및 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (0.04 mL, 0.22 mmol)과 반응시켜 제조하였다. 백색 고체로서 목적 생성물인 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-에틸-5-플루오로-벤즈이미다졸-2-온 (200 mg, 0.67 mmol, 60%)을 수득하였다.

[1811] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 7.88 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.37 (m, 2H), 7.09 (ddd, J=2.5, 8.9, 9.9 Hz, 1H), 3.95 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H).



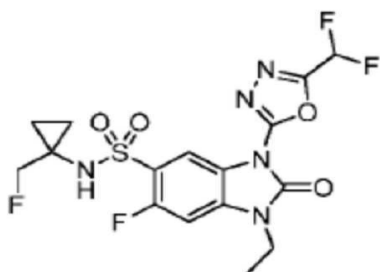
[1812]

[1813]

실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-에틸-5-플루오로-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.335 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (46 mg, 0.363 mmol)을 사용하여 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (40 mg, 0.089 mmol, 26%)를 수득하였다.

[1814]

실시예 200 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1815]

[1816]

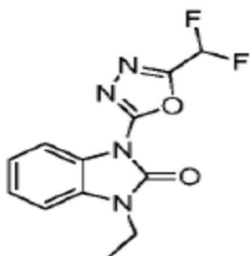
실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-에틸-5-플루오로-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.335 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (40 mg, 0.362 mmol)를 사용하여 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (30 mg, 0.07 mmol, 21%)를 수득하였다.

[1817]

실시예 201 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-에틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1818]

중간체 S5 D14 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-에틸-벤즈이미다졸-2-온



[1819]

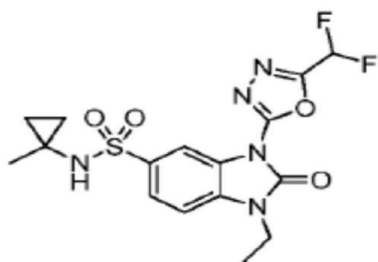
[1820]

80 °C에서 2시간 동안 1-에틸-1,3-다이하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 (200 mg, 1.23 mmol)을 1,4-다이옥산 (8 mL) 중의 2-브로모-5-(다이플루오로메틸-1,3,4-옥사다리아졸 (245 mg, 1.23 mmol), 포타슘 카보네이트 (511 mg, 3.7 mmol), 구리 요오다이드 (23.5 mg, 0.12 mmol) 및 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.04 mL, 0.2500 mmol)으로 반응시켜 제조하였다. 백색 고체로서 목적 생성물인 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-에틸-벤즈이미다졸-2-온 (200 mg, 0.714 mmol, 58%)을 수득하였다.

[1821]

^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.77 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 2H), 3.96

(q, J=7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H)



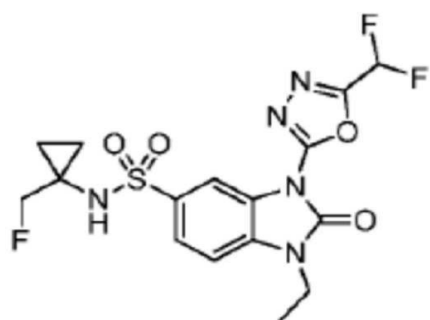
[1822]

[1823]

실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-에틸-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.357 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (46 mg, 0.363 mmol)를 사용하여 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-에틸-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (40 mg, 0.089 mmol, 25%)를 수득하였다.

[1824]

실시예 202 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-에틸-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1825]

[1826]

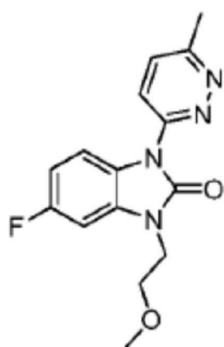
실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-에틸-5-플루오로-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.357 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (28 mg, 0.222 mmol)를 사용하여 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-에틸-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (30 mg, 0.07 mmol, 20%)를 수득하였다.

[1827]

실시예 203 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1828]

중간체 S5 D15 5-플루오로-3-(2-메톡시에틸)-1-(6-메틸피리다진-3-일)벤즈이미다졸-2-온



[1829]

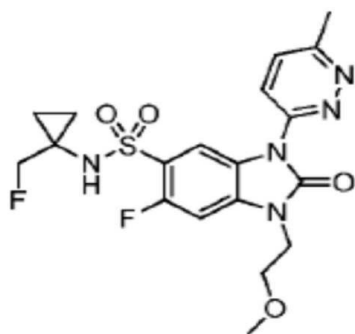
[1830]

80 °C에서 3시간 동안 5-플루오로-3-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.48 mmol)을 DMSO (2.5 mL) 중의 3-브로모-6-메틸피리다진 (90.54 mg, 0.52 mmol), 포타슘 카보네이트 (197 mg, 1.43 mmol), 구리 요오다이드 (9.1 mg, 0.05 mmol) 및 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.02 mL, 0.10 mmol)과 반응시켜 제조하였다. 백색 고체로서 목적 생성물인 5-플루오로-3-(2-메톡시에틸)-1-(6-메틸피리다진-3-일)벤즈이

미다졸-2-온 (41 mg, 0.136 mmol, 28%)을 분리하였다.

[1831]

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=4.9$, 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=2.5$, 9.1 Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J=2.6$, 8.9, 9.9 Hz, 1H), 4.11 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)



[1832]

[1833]

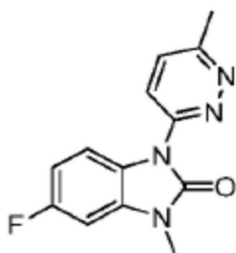
실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 5-플루오로-3-(2-메톡시에틸)-1-(6-메틸피리다진-3-일)벤즈이미다졸-2-온 (120 mg, 0.397 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (55.2 mg, 0.439 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-(2-메톡시에틸)-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드 (24 mg, 0.053 mmol, 13%)를 수득하였다.

[1834]

실시예 204 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드

[1835]

중간체 S5 D16 5-플루오로-3-메틸-1-(6-메틸피리다진-3-일)벤즈이미다졸-2-온



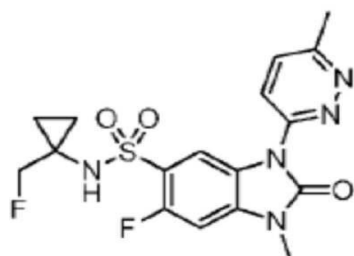
[1836]

[1837]

80 °C에서 16시간 동안 5-플루오로-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온 (150 mg, 0.90 mmol)을 1,4-다이옥산 (2.5 mL) 중의 3-브로모-6-메틸피리다진 (172 mg, 0.99 mmol), 포타슘 카보네이트 (374 mg, 2.71 mmol), 구리 요오다이드 (17 mg, 0.09 mmol) 및 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.03 mL, 0.18 mmol)과 반응시켜 제조하였다. 황색 고체로서 목적 생성물인 5-플루오로-3-메틸-1-(6-메틸피리다진-3-일)벤즈이미다졸-2-온 (180 mg, 0.697 mmol, 77%)을 분리하였다.

[1838]

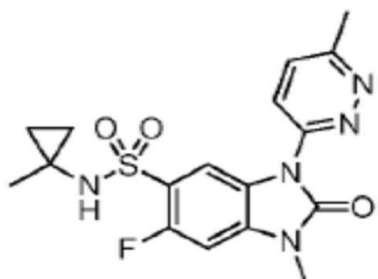
^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.30 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=4.9$, 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=2.5$, 8.9 Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J=2.6$, 8.9, 10.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)



[1839]

[1840] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 5-플루오로-3-메틸-1-(6-메틸피리다진-3-일)벤즈이미다졸-2-온 (125 mg, 0.35 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (48.4 mg, 0.385 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (14 mg, 0.034 mmol, 10%)를 수득하였다.

[1841] **실시예 205** 6-플루오로-1-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

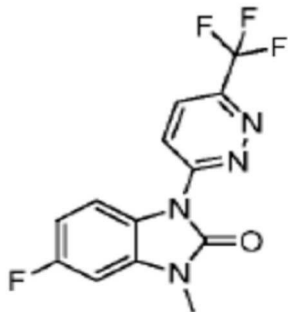


[1842]

[1843] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 5-플루오로-3-메틸-1-(6-메틸피리다진-3-일)벤즈이미다졸-2-온 (125 mg, 0.35 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (41.4 mg, 0.385 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 6-플루오로-1-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-3-(6-메틸피리다진-3-일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (20 mg, 0.052 mmol, 15%)를 수득하였다.

[1844] **실시예 206** 6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-3-[6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일]벤즈이미다졸-5-설폰아미드

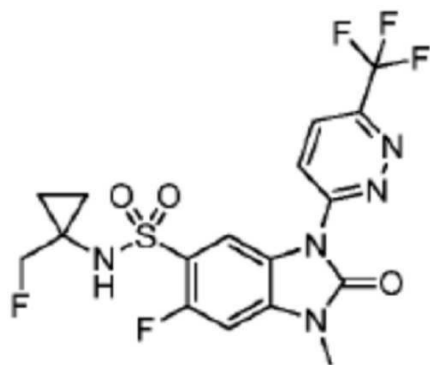
[1845] 중간체 S5 D17 5-플루오로-3-메틸-1-(6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)-1,3-다이하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[1846]

[1847] 80 °C에서 2시간 동안 5-플루오로-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온 (50 mg, 0.30 mmol)을 1,4-다이옥산 (1 mL) 중의 3-브로모-6-메틸피리다진 (57 mg, 0.33 mmol), 포타슘 카보네이트 (125 mg, 0.90 mmol), 구리 요오다이드 (5.7 mg, 0.03 mmol) 및 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.01 mL, 0.06 mmol)과 반응시켜 제조하였다. 백색 고체로서 목적 생성물인 5-플루오로-3-메틸-1-(6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)-1,3-다이하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 (40 mg, 0.128 mmol, 43%)을 분리하였다.

[1848] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.82 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J=4.9$, 8.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=2.6$, 8.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J=2.6$, 8.9, 9.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H)



[1849]

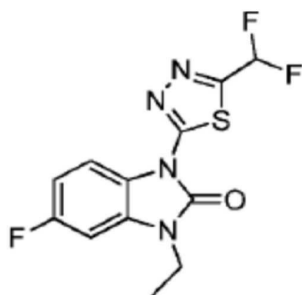
[1850] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 5-플루오로-3-메틸-1-(6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)-1,3-다이하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 (90 mg, 0.288 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (40 mg, 0.321 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-3-[6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일]벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (4.7 mg, 0.01 mmol, 3.5%)를 수득하였다.

[1851]

실시예 207 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1852]

중간체 S5 D18 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-3-에틸-5-플루오로-벤즈이미다졸-2-온

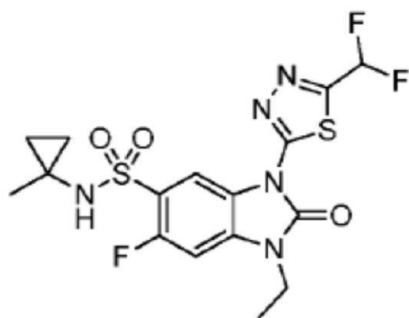


[1853]

[1854] 80 °C에서 2시간 동안 3-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-온 (200 mg, 1.11 mmol)을 DMSO (6 mL) 중의 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸 (265 mg, 1.33 mmol), 포타슘 카보네이트 (414 mg, 3.33 mmol), 구리(I) 요오다이드 (19 mg, 0.10 mmol) 및 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.03 mL, 0.20 mmol)과 반응시켜 제조하였다. 백색 고체로서 목적 생성물인 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-3-에틸-5-플루오로-벤즈이미다졸-2-온 (200 mg, 0.636 mmol, 64%)을 수득하였다.

[1855]

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 8.32 (dd, J=4.8, 8.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.40 (m, 2H), 7.15 (ddd, J=2.6, 8.9, 9.8 Hz, 1H), 4.02 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H)



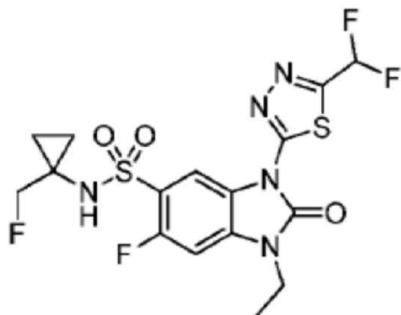
[1856]

[1857] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-3-에틸-5-플루오로-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.318 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (25 mg, 0.233 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-1-에틸-6-플루오

로-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드를 (40 mg, 0.089 mmol, 28%) 수득하였다.

[1858]

실시예 208 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드



[1859]

[1860]

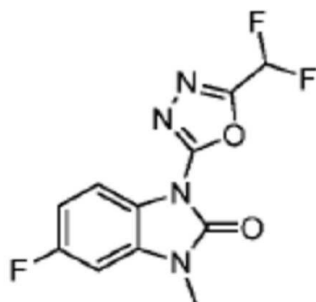
실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-3-에틸-5-플루오로-벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.318 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (36 mg, 0.291 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-1-에틸-6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드 (55 mg, 0.118 mmol, 37%)를 수득하였다.

[1861]

실시예 209 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설포아미드

[1862]

중간체 S5 D19 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-5-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온



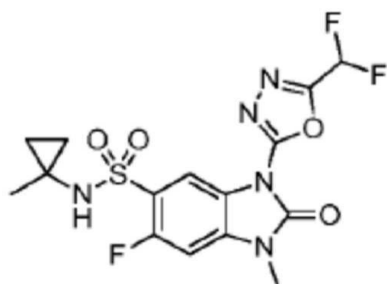
[1863]

[1864]

80 °C에서 2시간 동안 5-플루오로-3-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (204 mg, 1.23 mmol)을 1,4-다이옥산 (8 mL) 중의 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸 (244 mg, 1.23 mmol), 포타슘 카보네이트 (509 mg, 3.68 mmol), 구리 요오다이드 (23 mg, 0.12 mmol) 및 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.04 mL, 0.25 mmol)과 반응시켜 제조하였다. 백색 고체로서 목적 생성물인 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-5-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 백색 고체 (80 mg, 0.283 mmol, 23%)를 수득하였다.

[1865]

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 7.86 (dd, J=4.7, 8.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.35 (m, 2H), 7.09 (ddd, J=2.5, 8.9, 9.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H)



[1866]

[1867]

실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-5-플루오로-3-메틸-

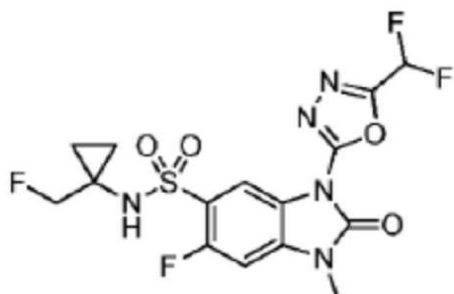
벤즈이미다졸-2-온 (40 mg, 0.141 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (17 mg, 0.157 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (10 mg, 0.024 mmol, 17%)를 수득하였다.

[1868]

실시예

210

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1869]

[1870]

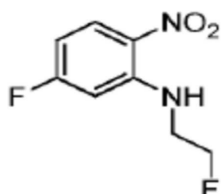
실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-5-플루오로-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 (40 mg, 0.141 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (26 mg, 0.209 mmol)으로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (15 mg, 0.044 mmol, 24%)를 수득하였다.

[1871]

실시예 211 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1872]

중간체 S5 A20 5-플루오로-*N*-(2-플루오로에틸)-2-니트로-아날린



[1873]

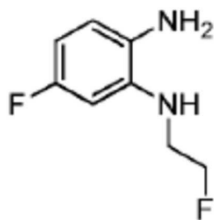
[1874]

자기적으로 교반중인 에탄올 (40 mL) 중의 2,4-다이플루오로니트로벤젠 (2.17 mL, 19.8 mmol) 및 2-플루오로에틸아민 하이드로클로라이드 (1.97 g, 19.8 mmol) 용액에 0 °C에서 질소 하에 *N,N*-다이이소프로필에틸아민 (6.54 mL, 39.6 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물 물 (200 mL)에 부어 현탁액을 생성하고, 이를 30분 동안 교반하고 여과하였다. 고체를 물 (2 x 20 mL)로 세척하고 40 °C에서 진공 하에 3시간 동안 건조하여 황색 고체로서 목적 생성물인 5-플루오로-*N*-(2-플루오로에틸)-2-니트로-아날린 (3.4 g, 16.82 mmol, 84.9%)을 수득하였다.

[1875]

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 8.39 (br. s., 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 6.98 (dd, J=2.6, 12.3 Hz, 1H), 6.57 (ddd, J=2.6, 7.4, 9.7 Hz, 1H), 4.73 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.57 (t, J=4.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H).

[1876] 중간체 S5 B20 4-플루오로-N2-(2-플루오로에틸)벤젠-1,2-다이아민

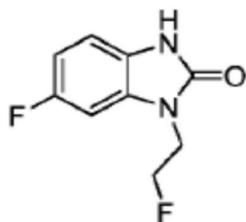


[1877]

[1878] 자기적으로 교반중인 에탄올 (60 mL) 및 물 (60 mL) 중의 5-플루오로-N-(2-플루오로에틸)-2-니트로-아날린 (3.3 g, 16.32 mmol) 현탁액에 20 °C에서 철 분말 (4.5 mg, 81 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (4.4 g, 81.62 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 케이크를 따뜻한 에탄올 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 합친 여과물을 이어서 건조 증발시켜 잔여물을 수득하고, 이를 DCM (50 mL)과 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. DCM 층을 수집하고 건조 증발하여 진한 자색 포말로서 목적 생성물인 4-플루오로-N2-(2-플루오로에틸)벤젠-1,2-다이아민 (2.50 g, 14.52 mmol, 89%)을 수득하였다.

[1879] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 6.50 (dd, J=6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J=2.8, 11.7 Hz, 1H), 6.19 (dt, J=2.8, 8.5 Hz, 1H), 4.94 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.67 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.41 (q, J=5.2 Hz, 1H), 3.31 (q, J=5.2 Hz, 1H).

[1880] 중간체 S5 C20 5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-온

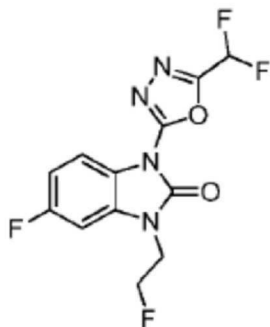


[1881]

[1882] 자기적으로 교반중인 THF (80 mL) 중의 4-플루오로-N2-(2-플루오로에틸)벤젠-1,2-다이아민 (3.0 g, 17.4 mmol) 용액에 20 °C에서 질소 하에 1,1'-카보닐다이이미다졸 (3.39 g, 20.91 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔여물을 수득하고, 이를 DCM (100 mL)과 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 수집하고 건조 증류하여 잔여물을 수득하고, 이를 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂; RediSep - 40 g; 헥산 중의 0 내지 100%)로 정제하여 연한 핑크색 고체로서 목적 생성물인 5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-온 (2.0 g, 10.09 mmol, 58%)을 수득하였다.

[1883] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 11.12 - 10.84 (m, 1H), 7.13 (dd, J=2.4, 9.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=4.8, 8.5 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J=2.4, 8.3, 10.4 Hz, 1H), 4.74 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.58 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.07 (t, J=4.8 Hz, 1H)

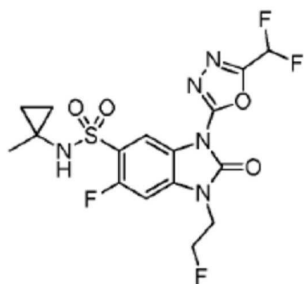
[1884] 중간체 S5 D20 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)벤즈이미다졸-2-온



[1885]

[1886] 80 °C에서 2시간 동안 5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온 (200 mg, 1.01 mmol)을 1,4-다이옥산 (6 mL) 중의 포타슘 카보네이트 (418.46 mg, 3.03 mmol), 구리(I) 요오다이드 (19 mg, 0.10 mmol), 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸 (241 mg, 1.21 mmol) 및 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.03 mL, 0.20 mmol)과 반응시켜 제조하였다. 백색 고체로서 목적 화합물인 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)벤즈이미다졸-2-온 (200 mg, 0.633 mmol, 63%)을 분리하였다.

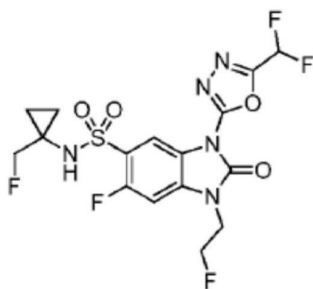
[1887] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 7.89 (dd, J=4.7, 8.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.36 (m, 2H), 7.11 (ddd, J=2.6, 8.9, 9.8 Hz, 1H), 4.82 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.66 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.32 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.23 (t, J=4.7 Hz, 1H)



[1888]

[1889] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.316 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (25 mg, 0.232 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (30 mg, 0.067 mmol, 21%)를 수득하였다.

[1890] **실시예 212** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1891]

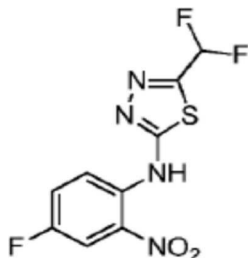
[1892] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)벤즈이미다졸-2-온 (100 mg, 0.316 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (29 mg, 0.232 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

(30 mg, 0.064 mmol, 20%)를 수득하였다.

[1893] 실시예 213

3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1-프로프-2-이닐-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1894] 중간체 S13 A3 - 5-(다이플루오로메틸)-N-(4-플루오로-2-니트로-페닐)-1,3,4-티아다이하졸-2-아민

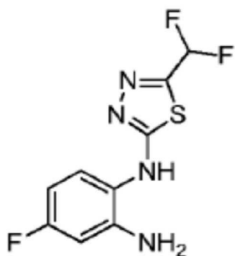


[1895]

[1896] 자기적으로 교반중인 DMSO (50 mL) 중의 2,5-다이플루오로니트로벤젠 (1.87 mL, 15.7 mmol) 및 세슘 카보네이트 (15.36 g, 47.1 mmol) 용액에 질소 하에 5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-아민 (2.49 g, 16.5 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 65 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 물 (250 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 건조 증류하고 생성된 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (100 g SNAP - 헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 5-(다이플루오로메틸)-N-(4-플루오로-2-니트로-페닐)-1,3,4-티아다이하졸-2-아민 (1.15 g, 3.95 mmol, 25%)을 수득하였다.

[1897] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 10.77 (s, 1H), 8.35 - 8.16 (m, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.72 (ddd, J=3.0, 7.7, 9.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.20 (m, 1H)

[1898] 중간체 S13 B3 - N1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-4-플루오로-벤젠-1,2-다이아민

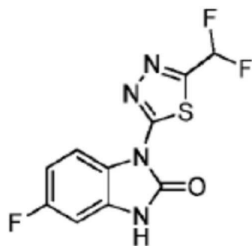


[1899]

[1900] 철 분말 (1.10 g, 19.73 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (1.05 g, 19.7 mmol)를 교반중인 에탄올 (40 mL) 및 물 (40 mL) 중의 5-(다이플루오로메틸)-N-(4-플루오로-2-니트로-페닐)-1,3,4-티아다이하졸-2-아민 (1.14 g, 3.95 mmol) 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 (뜨겁게) 여과하고 여과 케이크를 EtOH (2 x 40 mL)로 세척하였다. 합친 여과물을 진공에서 약 20 mL로 농축하였다. 이어서 수성 용액을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 증발시켜 잔여물을 수득하고, 이를 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (40 g SNAP - 헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 황갈색 고체로서 N1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-4-플루오로-벤젠-1,2-다이아민 (727 mg, 2.79 mmol, 71%)을 수득하였다.

[1901] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 9.56 (s, 1H), 7.52 - 6.89 (m, 2H), 6.45 (dd, J=2.9, 11.2 Hz, 1H), 6.26 (dt, J=2.9, 8.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H)

[1903] 중간체 S13 C3 - 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-온

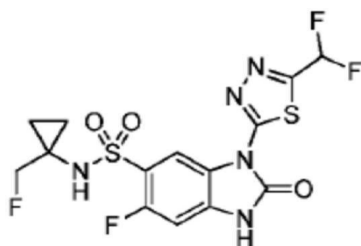


[1903]

[1904] 자기적으로 교반중인 DMF (8 mL) 중의 N1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-4-플루오로-벤젠-1,2-디아민 (727 mg, 2.79 mmol) 용액에 20 ℃에서 질소 하에 1,1'-카보닐다이이미다졸 (543 mg, 3.35 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 생성된 갈색 잔여물에 물 (40 mL)을 첨가하였다. 베이지색 침전물이 형성되어 이를 수집하고 물로 세척하여 연갈색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-온 (671 mg, 2.34 mmol, 84%)을 수득하였다.

[1905] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 12.18 (br. s., 1H), 8.26 (dd, J=4.8, 9.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 6.94 (m, 2H)

[1906] 중간체 S14 A3 - 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

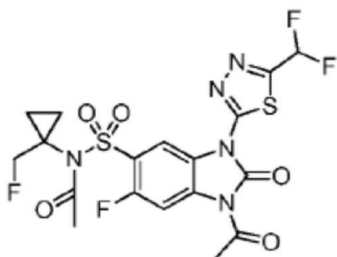


[1907]

[1908] 실시예 160에 대해 기술된 방법에 따라, 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-온 (671 mg, 2.34 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (170 mg, 1.35 mmol)로부터 오렌지색 고체로서 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (250 mg, 0.572 mmol, 24%)를 수득하였다.

[1909] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 12.81 - 12.38 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.33 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.00 (m, 2H), 0.76 (d, J=4.1 Hz, 4H).

[1910] 중간체 S14 B3 - N-[1-아세틸-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설폰-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드

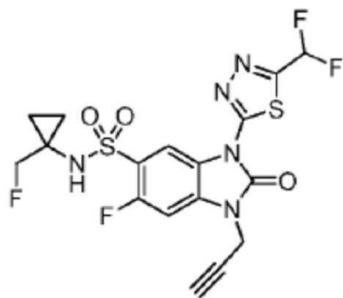


[1911]

[1912] 자기적으로 교반중인 피리딘 (3 mL) 중의 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (250 mg, 0.57 mmol) 용액에 20 ℃에서 질소 하에 아세트산 무수물 (0.27 mL, 2.86 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 물질을 물 (25 mL)에 붓고 수성을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. DCM을 소수성 프릿에 통과시키고 건조 농축하였다.

생성된 고체를 최소량의 DCM 중에 용해시키고 hexan을 첨가하여 침전시켰다. 상기 고체를 흡인 여과를 통해 수집하고 hexan으로 세척하였다. 상기 고체를 공기 건조하여 갈색 고체로서 *N*-[1-아세틸-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설폰닐-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드 (150 mg, 0.28 mmol, 50%)를 수득하였다.

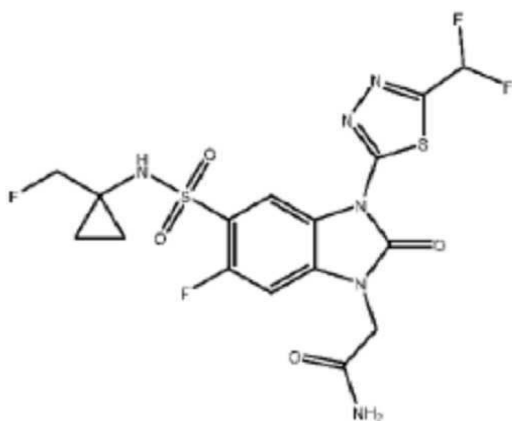
[1913] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.78 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.83 - 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.22 - 5.06 (m, 1H), 5.03 - 4.89 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 6H), 0.89 - 0.69 (m, 4H)



[1914]

[1915] 자기적으로 교반중인 DMF (2 mL) 중의 *N*-[1-아세틸-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]설폰닐-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]아세트아미드 (70 mg, 0.13 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (55.6 mg, 0.40 mmol) 용액에 20 °C에서 질소 하에 3-브로모프로판 (23.3 μL , 0.27 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 4 mL의 수성 암모니아로 처리하였다. 혼합물을 물로 희석하여 침전물을 유도하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음 고체를 수집하고 prep. HPLC (높은 pH)로 정제하여 황색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-1-프로판-2-일-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (7.4 mg, 0.016 mmol, 12%)를 수득하였다.

[1916] **실시예 214** 2-[3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-5-[[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]설폰아미드]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트아미드

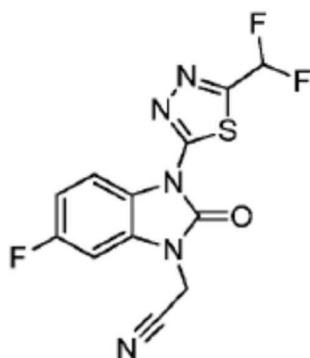


[1917]

[1918] 실시예 215를 제조하는 동안 불순물로서 분리하였다.

[1919] **실시예** 215 1-(시아노메틸)-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-*N*-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드

[1920] 중간체 S10 B5 - 2-[3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트아미드



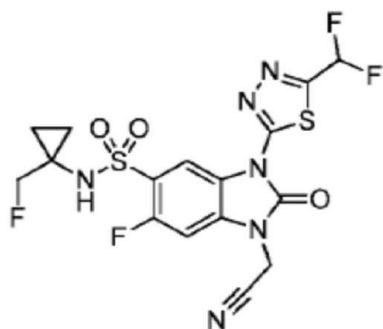
[1921]

[1922]

자기적으로 교반중인 DMF (4 mL) 중의 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-온 (168 mg, 0.59 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (243 mg, 1.76 mmol) 용액에 브로모아세트니트릴 (81.7 μ L, 1.17 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하여 침전물을 유도하고 이를 흡인 여과를 통해 수집하였다. 고체를 EtOAc 중에 용해하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 증발하여 연갈색 고체로서 2-[3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트니트릴 (147 mg, 0.452 mmol, 77%)을 수득하였다.

[1923]

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) Shift = 8.41 - 8.31 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 5.30 (s, 2H)



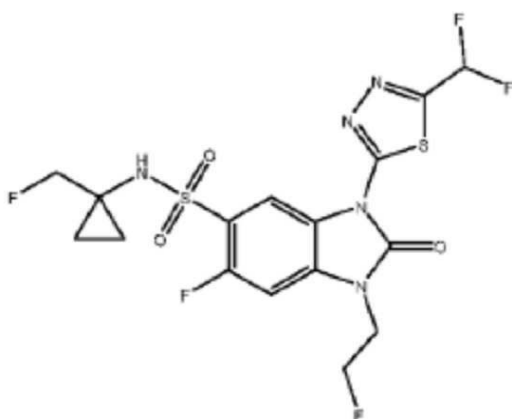
[1924]

[1925]

실시예 160에 기술된 방법에 따라, 2-[3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트니트릴 (148 mg, 0.455 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (112 mg, 0.897 mmol)를 사용하여 목적 2-[3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트니트릴 (2.6 mg, 0.005 mmol, 1%)을 수득하였다.

[1926]

실시예 216 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-N-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1927]

[1928]

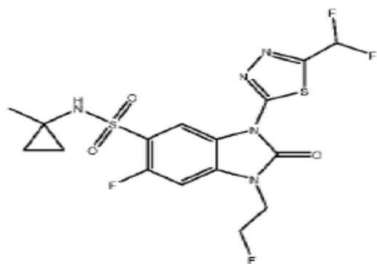
80 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-온 (250 mg, 1.26 mmol)을 DMSO (3 mL) 중의 포타슘 카보네이트 (523 mg, 3.79 mmol), 구리(I) 요오다이드 (24 mg, 0.13 mmol), 2-브로모-5-(다이

플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸 (298 mg, 1.21 mmol) 및 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.04 mL, 0.25 mmol)으로 반응시켜 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)벤즈이미다졸-2-온을 제조하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 셀라이트에 통과시켜 여과하고 EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 수집하고 물 (3 x 50 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 건조 증류하였다. 생성된 잔여물을 자동화된 컬럼 크로마토그래피 (12 g SNAP - 헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 연녹색 고체로서 목적 화합물인 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)벤즈이미다졸-2-온 (241 mg, 0.725 mmol, 57%)을 수득하였다.

[1929] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) Shift = 8.34 (dd, J=4.9, 8.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.42 (m, 2H), 7.17 (ddd, J=2.6, 9.3, 10.6 Hz, 1H), 4.85 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.38 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J=4.7 Hz, 1H)

[1930] 표제 화합물을 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)벤즈이미다졸-2-온 (120 mg, 0.363 mmol) 및 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (73 mg, 0.58 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-*N*-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (24 mg, 0.05 mmol, 17%)를 수득하였다.

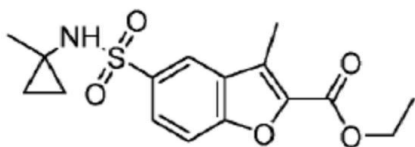
[1931] **실시예 217** 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드



[1932]

[1933] 실시예 160에 기술된 방법을 사용하여, 1-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-5-플루오로-3-(2-플루오로에틸)벤즈이미다졸-2-온 (120 mg, 0.363 mmol)로부터 제조하였으며, 이는 실시예 216에 기술된 바와 같이 제조하였고, 1-메틸사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (62 mg, 0.58 mmol)로부터 백색 고체로서 목적 생성물인 3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-3-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일]-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-설폰아미드 (42 mg, 0.09 mmol, 31%)를 수득하였다.

[1934] **실시예 218** 에틸 3-메틸-5-[(1-메틸사이클로프로필)설포모일]벤조퓨란-2-카복실레이트



[1935]

[1936] THF (5 mL) 중의 *N,N*-다이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.70 mmol) 용액을 얼음 조 중에서 냉각시키고 DCM (3 mL) 중의 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (0.04 mL, 0.34 mmol) 및 에틸 5-(클로로설포닐)-3-메틸-1-벤조퓨란-2-카복실레이트 (100 mg, 0.33 mmol) 혼합물을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 2회 추출하였다. 추출물을 건조 증발하고 조 생성물 혼합물을 prep HPLC (높은 pH)로 정제하여 백색 분말로서 목적 생성물 (47 mg, 0.14 mmol, 42%)을 수득하였다.

[1937] **PARG 검정 (생물학적 활성)**

[1938] *PARG* 검정

[1939] PARG 시험관 내 검정을 표준 384 웰 포맷에서 15ul의 총 부피로 수행하였다. 80pM의 최종 반응 농도로 사용한 5 ul의 인간 전장 PARG(Astra Zeneca에 의해 내부적으로 생산됨)를 검정 완충액(50mM Tris pH7.4, 0.1mg/ml BSA,

3mM EDTA, 0.4mM EGTA, 1mM DTT, 0.01% Tween 20, 50mM KCl) 중의 4.5nM의 최종 반응 농도의 5ul의 리보실화된 PARP 기질 (역시 Astra Zeneca에 의해 내부적으로 생산됨)에 첨가하였다. 반응을 실온에서 10분 동안 인큐베이션 하고, 이어서 5ul 검출제를 첨가하였다. 검출제는, 42nM MAb 항-6HIS XL665 (CisBio: 61HISXLB) 및 2.25nM Streptavidin Europium Cryptate (CisBio: 610SAKLB)로 구성되어 있으며, 이 둘 모두는 0.1mg/ml의 50mM Tris pH7.4, BSA 및 100mM의 KF의 검출 완충액 중의 3X의 작동 저장 농도(각각 14nM 및 0.75nM의 최종 농도)이다. 어두운 곳에서 60분 동안 실온에서 인큐베이션 한 후, Ex 340 및 Em 665 및 Em 620에서 TR-FRET 신호를 측정하였다. 비율을 각각의 웰에 대해 Em665/Em620x104으로서 계산하여 시험 화합물의 억제 퍼센트를 계산하는데 사용하였다.

[1940] 세포 검정

[1941] 본 방법은 간접 면역형광법을 사용하여 HeLa 세포주의 핵에 존재하는 폴리 (ADP) 리보스 쉼의 내인성 수준의 검출을 기초로 한다. MMS 자극은 PAR 쉼을 최대 25분까지 증가시킨다. 이 후, PARG가 활성화되고, 자극 후 1시간 까지 PAR 쉼가 검출되지 않을 때까지 PAR 쉼을 분해한다. PARG의 억제는 PAR 쉼을 유지시킨다.

[1942] 요컨대, 화합물 처리 및 DNA 손상제인 메틸메탄설폰에이트 (MMS)로 처리한 후, 세포 단일층을 고정시키고, 이어서 폴리 (ADP) 리보스의 다량체에 대해 생성된 마우스 모노클로날 항체로 투과성화시키고 인큐베이션 하였다. 밤새 인큐베이션 한 후, 과량의 항체를 세척하여 제거하고 마우스 모노클로날을 인식하는 Alexafluor 488-결합된 2차 항체를 핵 염색(Hoechst 33342)과 함께 첨가하였다. 이어서, 세포의 이미지를 캡처하여 고 함량 스크리닝 플랫폼에서 분석하고 488 nm에서 핵 형광 신호의 총 강도를 정량화하였다. 형광의 증가는 보다 많은 PAR쉼가 존재하고 따라서 PARG 억제가 크다는 것을 나타내었다.

[1943] 10% FBS 및 2mM Glutamax가 보충된 30uL RPMI 1640 배지에서 384-웰 플레이트에 4000/웰로 씨딩된 HeLa 세포를 37 °C에서 5% CO2로 밤새 배양하였다.

[1944] 다음날, 세포에 화합물을 4회 중복으로 투약하고(10 점 투여 반응) 37 °C에서 5% CO2로 1시간 동안 배양하였다.

[1945] 투여 기간 1시간의 말기에, MMS를 최종 농도 50 ug/mL로 추가의 1시간 동안 2회 중복하여 첨가하였다.

[1946] 배지를 빼어내고 세포를 50 uL 얼음-냉각된 95% MetOH/PBS로 -20 °C에서 15분 동안 고정시켰다. PBS로 세척한 후에, 50 uL PBS/0.1% Triton을 세포에 20분 동안 첨가하였다. PBS로 또 한번 세척한 후에, 항-PAR 항체 (Calbiochem AM80)를 완충액 (PBS+0. 5% FBS + 0.05% Tween20) 중에 1:4000으로 희석하고 세포에 첨가하고 4 °C에서 밤새 배양하였다.

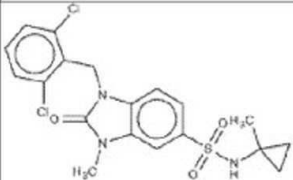
[1947] 다음날, 세포를 PBS로 3회 세척하고, 이어서 1:1000으로 희석된 2차 항체 (Alexa Fluor 488 염소 항 마우스 IgG (H+L)) 및 완충액 (PBS 중의 5% FBS + 0.05% Tween20) 중에 1:5000으로 희석된 Hoechst로 1시간 동안 배양하였다.

[1948] 세포를 PBS로 3회 세척하고, 플레이트를 내광성 씰로 밀봉하였다.

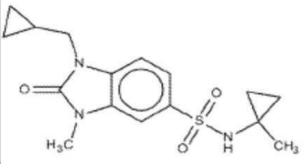
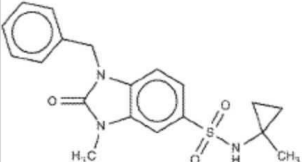
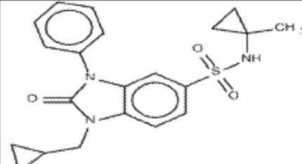
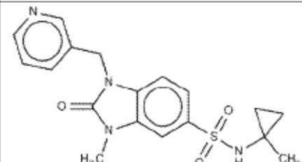
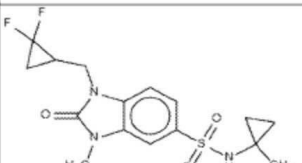
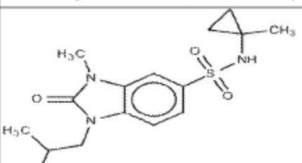
[1949] 세포 영상을 ThermoFisher CellInsight 상에서 캡처하고 핵 내의 485 nm에서 형광을 나타내는 지점의 평균 총 강도를 보고하였다.

표 1

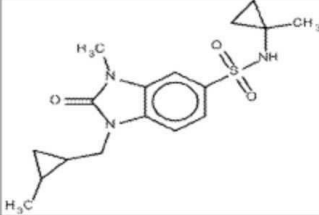
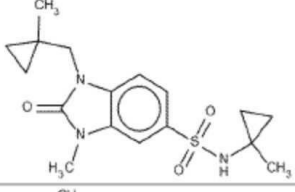
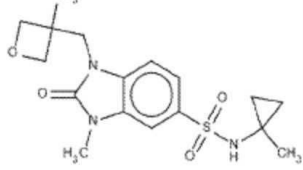
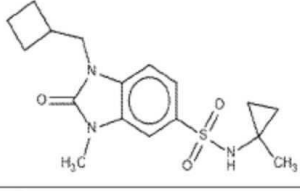
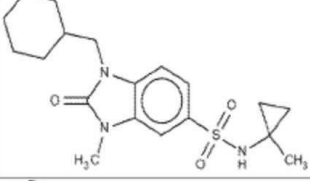
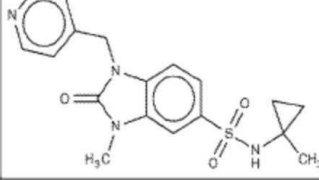
합성 방법 및 PARG 활성(생물화학과 세포 활성)

실시예	화합물	방법	PARG _{EC50} 효소	PARG 세포 IC50 기하 평균 (μM)
실시예 1		A1	9.410	

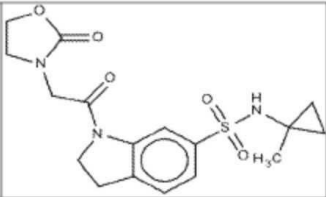
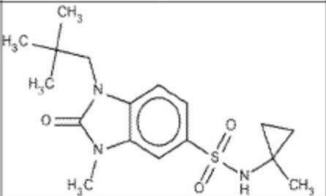
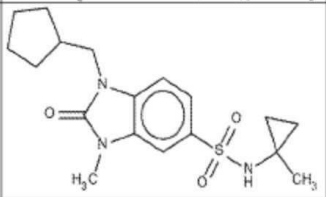
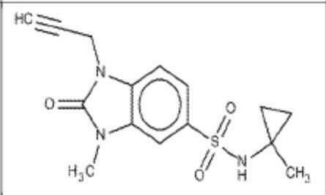
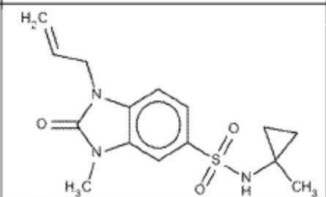
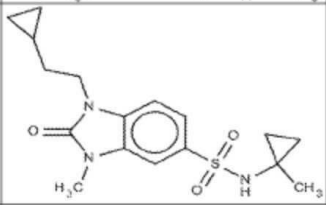
[1950]

실시예 2		A1	4.995	
실시예 3		A2	8.283	
실시예 4		A2	2.906	
실시예 5		A2	6.761	
실시예 6		A10	8.319	
실시예 7		A10	9.787	

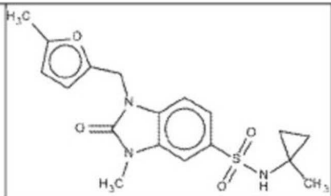
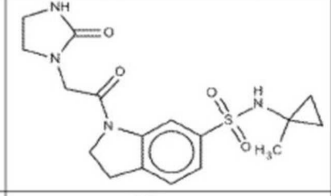
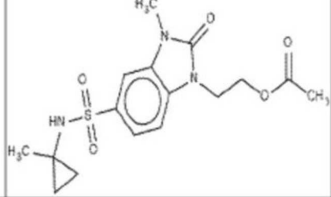
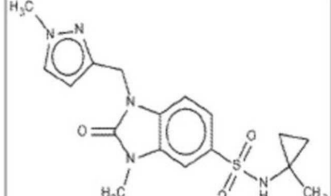
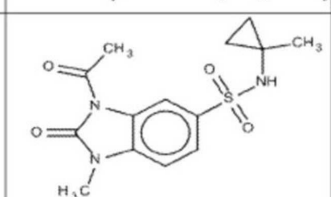
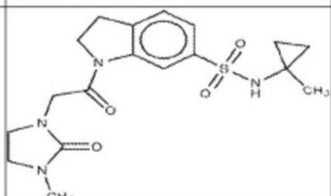
[1951]

실시예 8		A10	4.506	
실시예 9		A10	4.040	
실시예 10		A10	8.418	
실시예 11		A2	4.672	
실시예 12		A2	8.294	
실시예 13		A2	7.117	

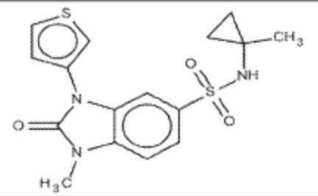
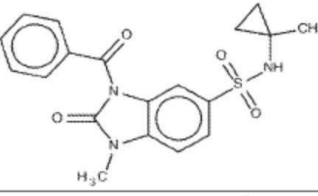
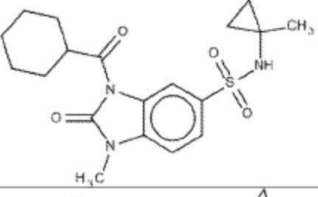
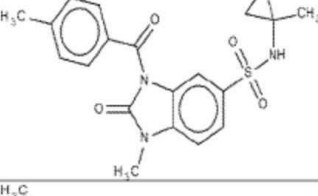
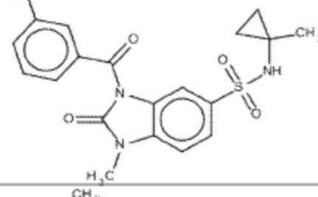
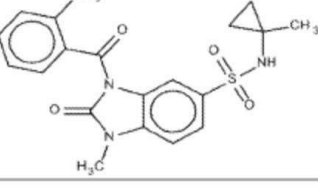
[1952]

실시예 14		반응식 8	4.278	
실시예 15		A10	6.593	
실시예 16		A10	3.385	
실시예 17		A10	4.781	
실시예 18		A10	7.560	
실시예 19		A10	5.358	

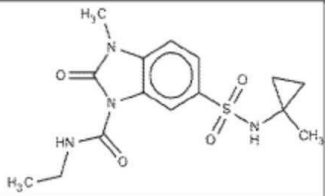
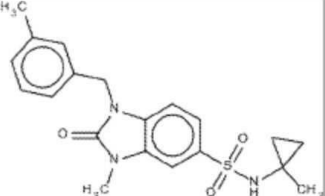
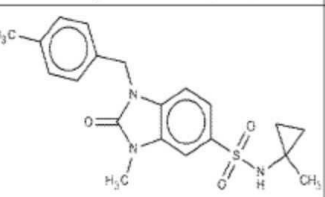
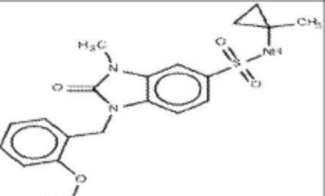
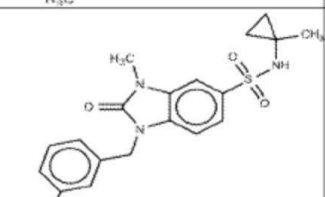
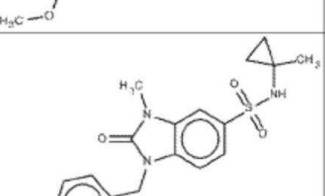
[1953]

실시예 20		A10	3.500	
실시예 21		반응식 8	5.233	
실시예 22		A10	9.181	
실시예 23		A10	8.832	
실시예 24		A2	2.797	
실시예 25		반응식 8	8.918	

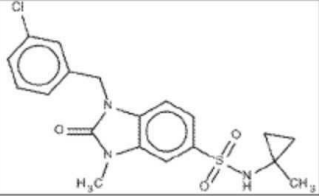
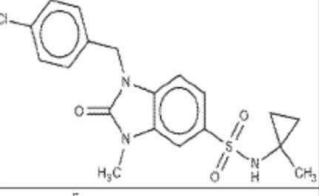
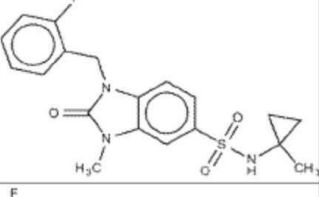
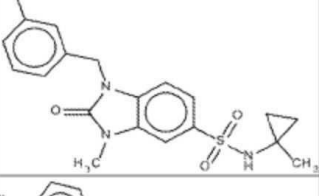
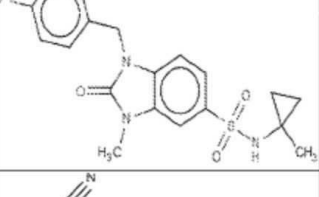
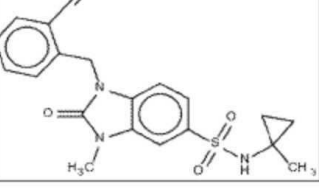
[1954]

실시예 26		A13	6.991	
실시예 27		A2	0.925	
실시예 28		A2	0.352	
실시예 29		A2	4.456	
실시예 30		A2	9.568	
실시예 31		A2	4.912	

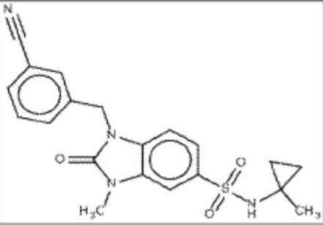
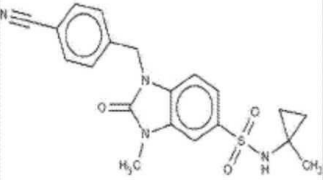
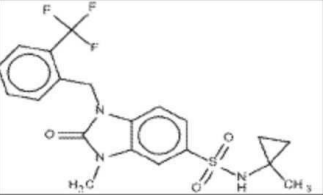
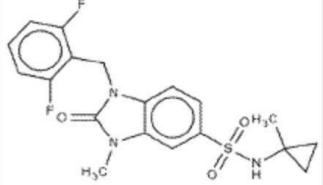
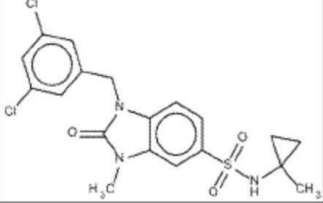
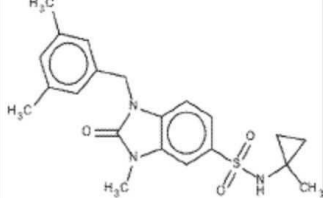
[1955]

실시예 32		A2	6.859	
실시예 33		A4	6.312	
실시예 34		A4	6.205	
실시예 35		A4	7.694	
실시예 36		A4	6.166	
실시예 37		A4	3.145	

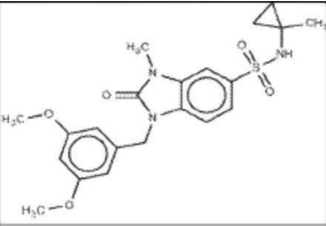
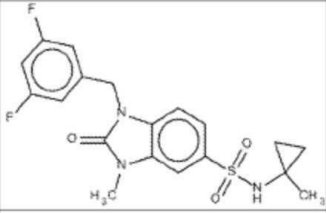
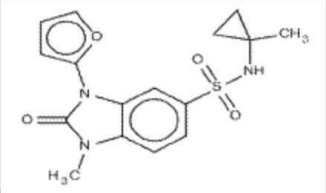
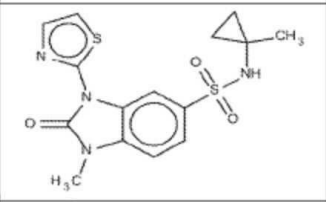
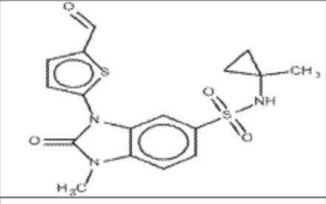
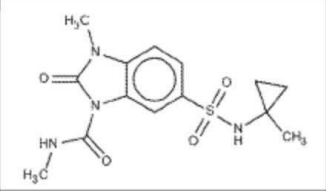
[1956]

실시예 38		A4	5.715	
실시예 39		A4	3.737	
실시예 40		A4	6.303	
실시예 41		A4	5.769	
실시예 42		A4	2.347	
실시예 43		A4	5.245	

[1957]

실시예 44		A4	3.354	
실시예 45		A4	3.204	
실시예 46		A4	9.747	
실시예 47		A4	5.718	
실시예 48		A4	7.833	
실시예 49		A4	5.071	

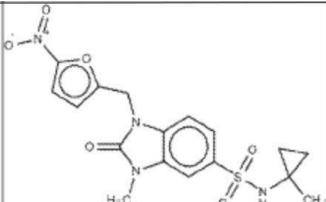
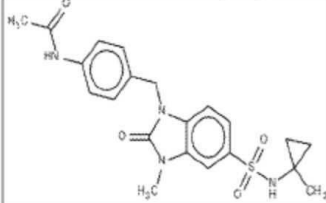
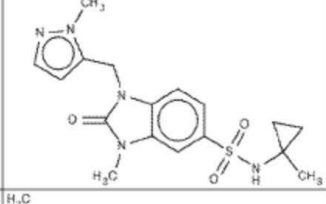
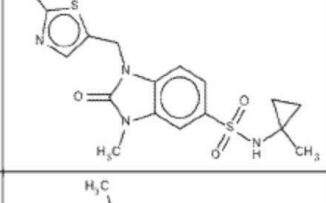
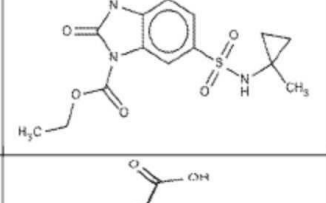
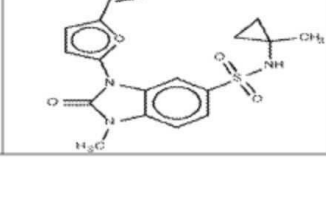
[1958]

실시예 50		A4	4.913	
실시예 51		A4	5.262	
실시예 52		A14	5.158	
실시예 53		A14	2.857	
실시예 54		A14	9.071	
실시예 55		A3	7.047	

[1959]

실시예 56		원 아미드 포스트 합성 설 라이프	8.296	
실시예 57		A13	5.634	
실시예 58		A4	4.645	
실시예 59		A4	2.656	
실시예 60		A4	5.962	
실시예 61		A4	6.062	

[1960]

실시예 62		A4	5.901	
실시예 63		A4	4.172	
실시예 64		A4	8.501	
실시예 65		A4	9.799	
실시예 66		A3	1.349	
실시예 67		비히티 반응 및 산 탈보호	4.454	

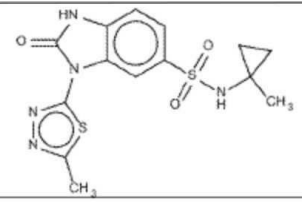
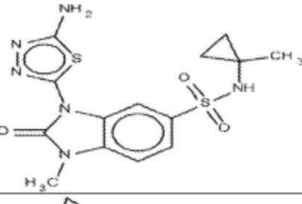
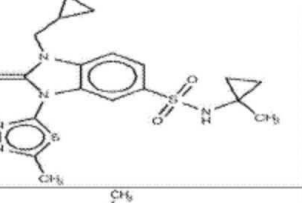
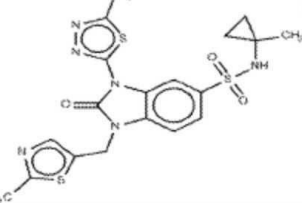
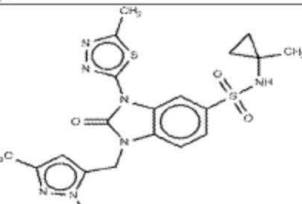
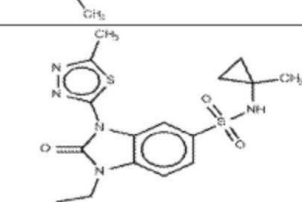
[1961]

실시예 68		A14	0.902	
실시예 69		비히티 반응 및 산 탈보호	3.214	
실시예 70		수소화	0.804	
실시예 71		아미드 형성	7.053	
실시예 72		중간체 S3-D1	8.300	
실시예 73		A14	0.636	0.107

[1962]

실시예 74		아미드 형성	9.731	
실시예 75		A3	0.925	
실시예 76		A14	2.714	
실시예 77		A14	5.002	
실시예 78		A14	0.717	
실시예 79		A14	0.652	

[1963]

실시예 80		중간체 S4-C2	0.732	
실시예 81		아미드 탈보호	1.552	
실시예 82		A5	0.155	0.193
실시예 83		A11	0.151	0.127
실시예 84		A11	0.359	0.271
실시예 85		A5	0.684	

[1964]

실시예 86		A5	0.403	0.277
실시예 87		A11	0.068	0.109
실시예 88		A11	0.053	0.038
실시예 89		중간체 S3-D2	9.266	
실시예 90		A15	0.040	0.063
실시예 91		A15	3.041	

[1965]

실시예 92		A15	3.315	
실시예 93		A15	1.340	
실시예 94		중간체 S4-C1	1.455	
실시예 95		A15	0.740	
실시예 96		A15	7.029	
실시예 97		A15	0.816	

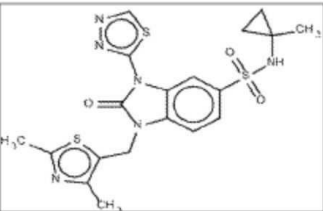
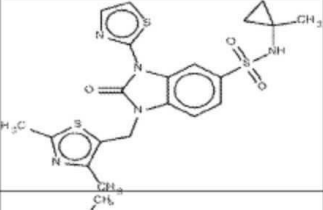
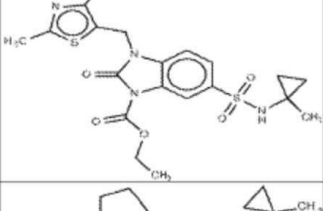
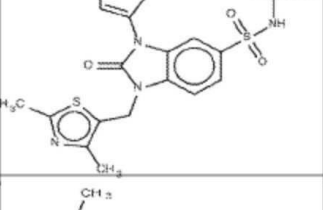
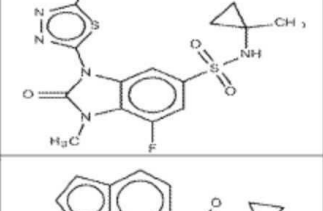
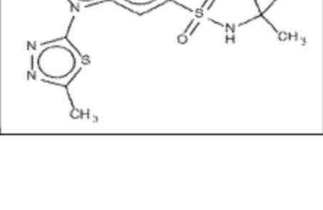
[1966]

실시예 98		A15	0.359	0.694
실시예 99		A11	0.202	0.342
실시예 100		A5	0.265	0.194
실시예 101		A12	0.246	0.390
실시예 102		A12	0.212	0.508
실시예 103		A12	0.284	0.221

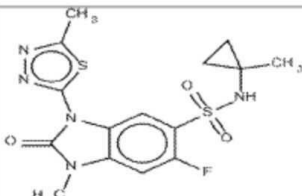
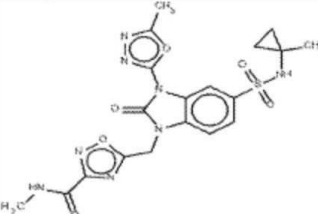
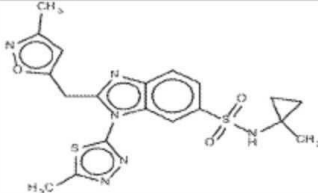
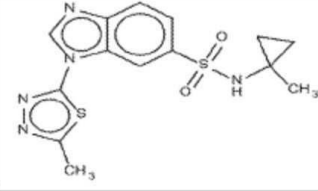
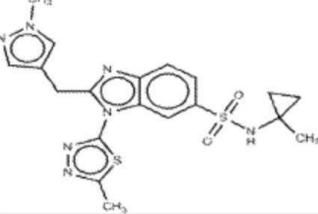
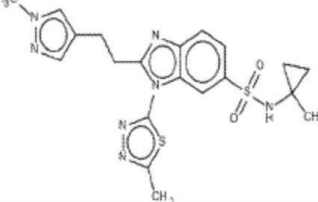
[1967]

실시예 104		A12	0.280	0.245
실시예 105		A12	0.269	0.246
실시예 106		A15	1.516	
실시예 107		A15	0.086	0.159
실시예 108		A15	0.069	0.067
실시예 109		A15	0.878	

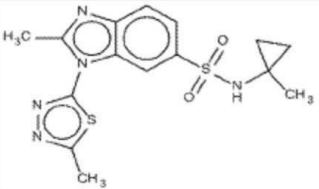
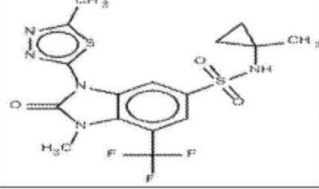
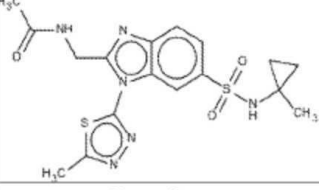
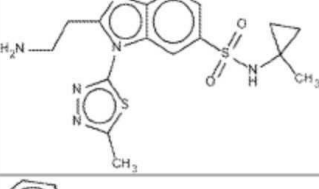
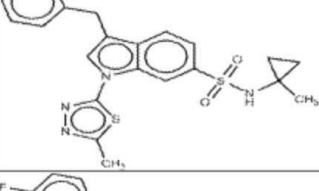
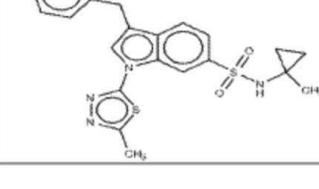
[1968]

실시예 110		A15	0.234	
실시예 111		A15	0.147	0.507
실시예 112		A3	0.140	0.850
실시예 113		A13	0.632	
실시예 114		반응식 5	0.679	
실시예 115		반응식 7	2.320	

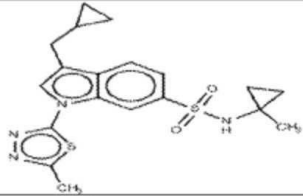
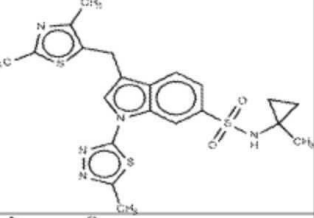
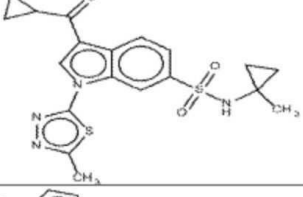
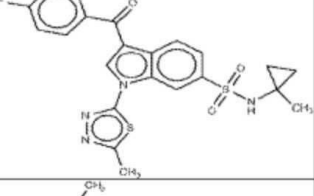
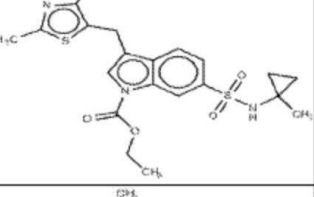
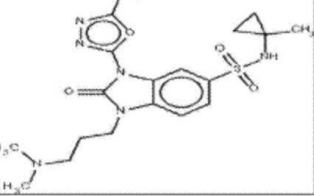
[1969]

실시예 116		반응식 5	0.245	0.197
실시예 117		A3	0.275	24.670
실시예 118		반응식 9	0.671	
실시예 119		반응식 9	1.034	
실시예 120		반응식 9	0.867	
실시예 121		반응식 9	1.018	

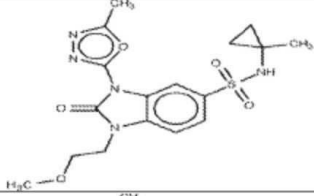
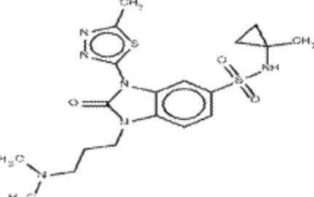
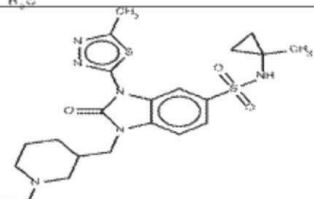
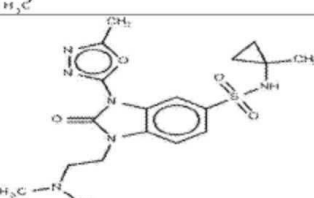
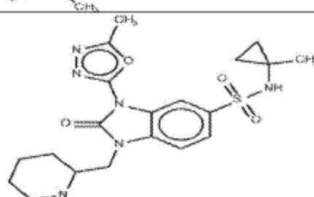
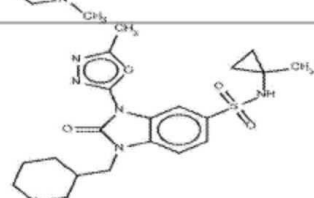
[1970]

실시예 122		반응식 9	1.529	
실시예 123		반응식 5	0.734	
실시예 124		반응식 9	7.677	
실시예 125		반응식 9	2.556	
실시예 126		반응식 7	4.275	
실시예 127		반응식 7	6.046	

[1971]

실시예 128		반응식 7	2.108	
실시예 129		반응식 7	0.371	0.251
실시예 130		반응식 7	0.218	0.1352
실시예 131		반응식 7	0.261	0.2284
실시예 132		반응식 7	7.422	
실시예 133		A6	1.135	

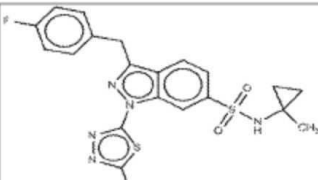
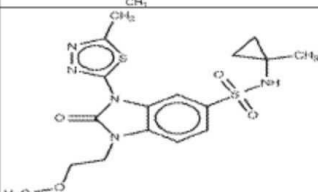
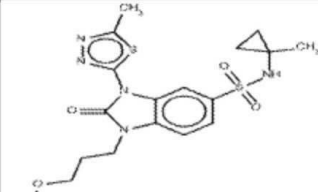
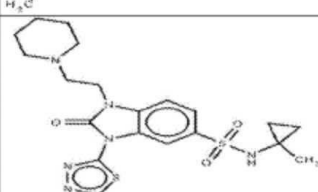
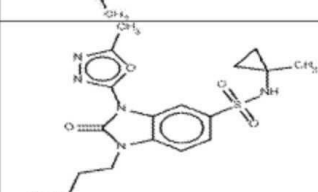
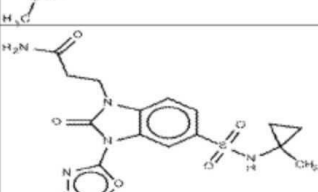
[1972]

실시예 134		A6	0.910	
실시예 135		A7	0.512	0.371
실시예 136		A7	0.567	
실시예 137		A6	2.284	
실시예 138		A7	1.020	
실시예 139		A6	1.154	

[1973]

실시예 140		A7	1.969	
실시예 141		A7	1.116	
실시예 142		A7	3.800	
실시예 143		A7	0.441	0.343
실시예 144		반응식 7	0.595	
실시예 145		반응식 7	0.134	0.0466

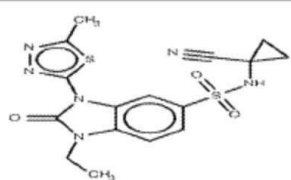
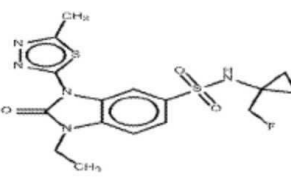
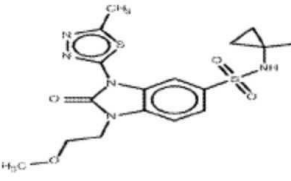
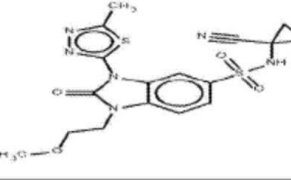
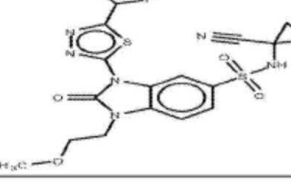
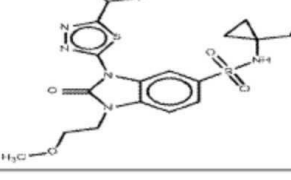
[1974]

실시예 146		반응식 6	1.192	
실시예 147		A6	0.461	0.437
실시예 148		A7	0.373	0.238
실시예 149		A7	0.735	
실시예 150		A8	0.904	
실시예 151		A8	1.156	

[1975]

실시예 152		A8	0.275	0.194
실시예 153		A8	1.121	
실시예 154		A8	0.614	9.082
실시예 155		A9	0.464	0.166
실시예 156		반응식 5	0.686	0.589
실시예 157		반응식 10	1.166	3.495

[1976]

실시예 158		반응식 10	1.037	0.486
실시예 159		반응식 10	0.590	0.349
실시예 160		반응식 11	0.616	0.453
실시예 161		반응식 11	0.616	0.491
실시예 162		반응식 11	0.260	0.176
실시예 163		반응식 11	0.090	0.104

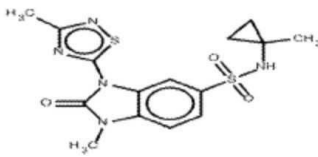
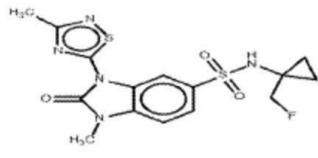
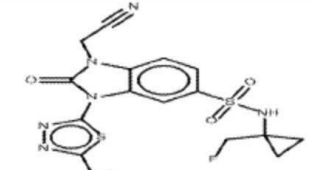
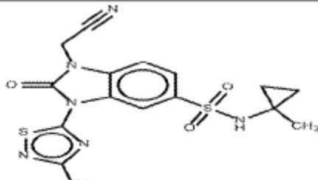
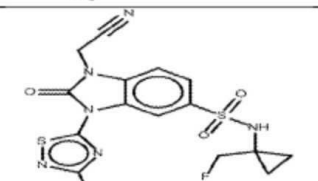
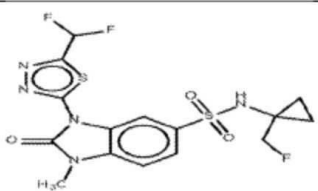
[1977]

실시예 164		반응식 11	0.203	0.109
실시예 165		반응식 11	0.234	0.127
실시예 166		설폰아미드 클로로벤 자미드 염	0.784	0.291
실시예 167		벤즈이미다졸론 N1-알킬화	0.074	0.046
실시예 168		실시예 160	0.099	0.032
실시예 169		실시예 160	0.355	0.036

[1978]

실시예 170		반응식 12	0.092	0.089
실시예 171		실시예 160	7.113	1.555
실시예 172		실시예 160	12.030	2.087
실시예 173		실시예 160	0.141	0.064
실시예 174		실시예 160	0.091	0.041
실시예 175		실시예 160	0.250	0.551

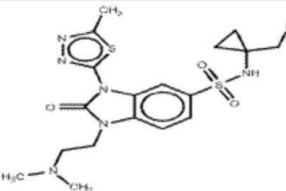
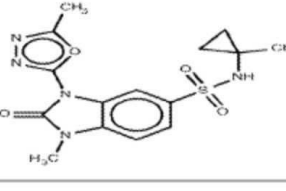
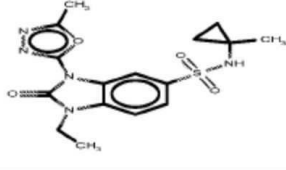
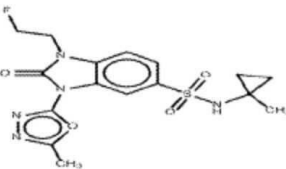
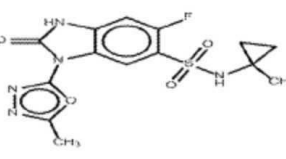
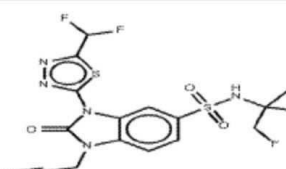
[1979]

실시예 176		실시예 160	6.021	1.787
실시예 177		실시예 160	12.160	2.539
실시예 178		실시예 160	0.682	0.903
실시예 179		실시예 160	1.147	1.162
실시예 180		실시예 160	1.130	1.935
실시예 181		실시예 160	0.291	0.109

[1980]

실시예 182		실시예 160	0.309	0.537
실시예 183		실시예 160	0.549	0.376
실시예 184		실시예 160	1.394	0.701
실시예 185		벤즈이미다졸론 N1-알킬화	3.780	0.740
실시예 186		실시예 85	4.228	3.118
실시예 187		실시예 185	0.427	0.201

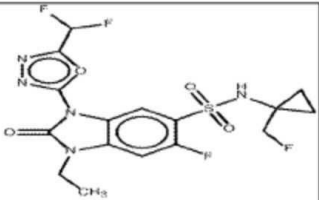
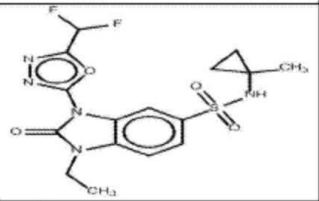
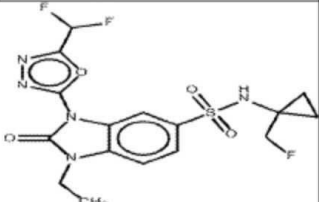
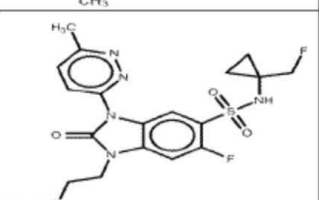
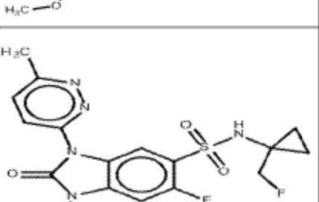
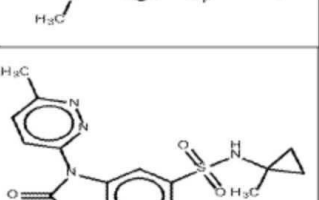
[1981]

실시예 188		실시예 185	0.610	0.347
실시예 189		벤즈이미다졸론 N1-알킬화	1.793	1.226
실시예 190		벤즈이미다졸론 N1-알킬화	0.934	0.404
실시예 191		벤즈이미다졸론 N1-알킬화	0.967	0.807
실시예 192		실시예 160	1.455	11.680
실시예 193		벤즈이미다졸론 N1-알킬화	0.153	0.040

[1982]

실시예 194		실시예 160	1.240	>30
실시예 195		실시예 160	1.009	0.457
실시예 196		실시예 160	0.789	0.469
실시예 197		벤즈이미다졸론 N1-알킬화	0.759	0.538
실시예 198		벤즈이미다졸론 N1-알킬화	0.419	0.297
실시예 199		실시예 160	0.314	0.145

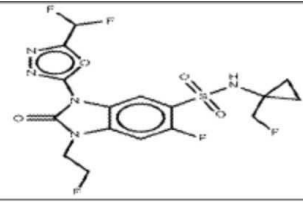
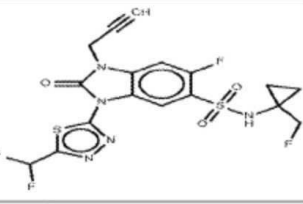
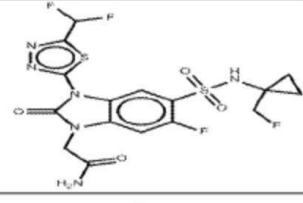
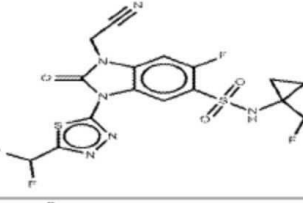
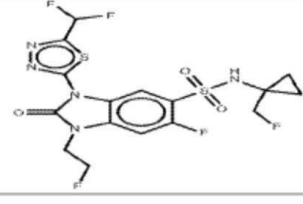
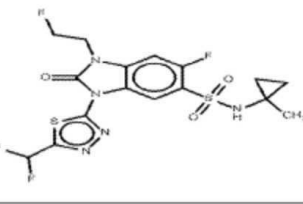
[1983]

실시예 200		실시예 160	0.112	0.126
실시예 201		실시예 160	0.759	0.189
실시예 202		실시예 160	0.421	0.240
실시예 203		실시예 160	4.833	3.704
실시예 204		실시예 160	6.190	4.229
실시예 205		실시예 160	6.687	5.756

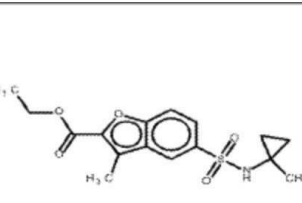
[1984]

실시예 206		실시예 160	3.974	0.970
실시예 207		실시예 160	0.133	0.024
실시예 208		실시예 160	0.054	0.029
실시예 209		실시예 160	0.930	0.219
실시예 210		실시예 160	0.349	0.224
실시예 211		실시예 160	0.401	0.135

[1985]

실시예 212		실시예 160	0.129	0.110
실시예 213		벤즈이미다졸론 N1-알킬화	0.029	0.016
실시예 214		실시예 215	0.165	1.525
실시예 215		실시예 160	0.170	0.086
실시예 216		실시예 160	0.051	0.033
실시예 217		실시예 160	0.156	0.036

[1986]

실시예 218		선택된 포아미드	15.82	2.810
---------	---	-------------	-------	-------

[1987]

표 2

LC-MS 데이터

실시예	높은 pH					낮은 pH				
	LC-MS 방법	LC- MS 순도	부가물	관찰된 MW	실온 (분)	LC-MS 방법	LC- MS 순도	부가물	관찰된 MW	실온 (분)
실시예 1	B	>95	[M+H] ⁺	440.0	0.80	B	>95	[M+H] ⁺	439.9	0.80
실시예 2	A	>95	[M+H] ⁺	336.6	0.96	A	>95	[M+H] ⁺	336.6	1.02
실시예 3	A	>95	[M+H] ⁺	372.6	1.08	A	>95	[M+H] ⁺	372.6	1.09
실시예 4	A	85-90	[M+H] ⁺	398.6	1.17	A	90-95	[M+H] ⁺	398.6	1.19
실시예 5	B	>95	[M+H] ⁺	373.0	0.60	B	>95	[M+H] ⁺	373.0	0.62
실시예 6	A	90-95	[M-H] ⁻	370.5	1.02	A	90-95	[M+H] ⁺	372.5	1.01
실시예 7	A	90-95	[M+H] ⁺	338.6	1.06	A	90-95	[M+H] ⁺	338.6	1.05
실시예 8	A	>95	[M+H] ⁺	350.6	1.09	A	>95	[M+H] ⁺	350.6	1.09
실시예 9	A	>95	[M+H] ⁺	350.5	1.08	A	>95	[M+H] ⁺	350.5	1.08
실시예 10	A	>95	[M+H] ⁺	366.6	0.89	A	>95	[M+H] ⁺	366.6	0.86
실시예 11	A	90-95	[M+H] ⁺	350.6	1.09	A	90-95	[M+H] ⁺	350.6	1.10
실시예 12	A	>95	[M+H] ⁺	378.6	1.22	A	>95	[M+H] ⁺	378.6	1.22
실시예 13	B	>95	[M+H] ⁺	373.0	0.59	B	>95	[M+H] ⁺	373.0	0.64

[1988]

실시예 14	A	>95	[M+H] ⁺	380.6	0.87	A	>95	[M+H] ⁺	380.6	0.86
실시예 15	A	90-95	[M+H] ⁺	352.6	1.12	A	90-95	[M-H] ⁻	350.5	1.13
실시예 16	A	>95	[M+H] ⁺	364.6	1.15	A	>95	[M+H] ⁺	364.6	1.16
실시예 17	A	>95	[M+H] ⁺	320.5	0.93	A	>95	[M+H] ⁺	320.6	0.92
실시예 18	A	90-95	[M+H] ⁺	322.6	0.95	A	>95	[M+H] ⁺	322.6	0.95
실시예 19	A	>95	[M-H] ⁻	348.6	1.06	A	>95	[M+H] ⁺	350.6	1.06
실시예 20	A	90-95	[M-H] ⁻	374.6	1.07	A	<85	[M-H] ⁻	374.6	1.09
실시예 21	A	>95	[M-H] ⁻	377.5	0.78	A	>95	[M-H] ⁻	377.5	0.82
실시예 22	A	90-95	[M+H] ⁺	368.5	0.89	A	90-95	[M-H] ⁻	366.5	0.88
실시예 23	A	90-95	[M+H] ⁺	376.5	0.88	A	90-95	[M-H] ⁻	374.5	0.85
실시예 24	A	85-90	[M-H] ⁻	322.5	0.97	A	85-90	[M-H] ⁻	322.5	0.97
실시예 25	A	>95	[M-H] ⁻	391.5	0.88	A	>95	[M-H] ⁻	391.5	0.87
실시예 26	A	>95	[M+H] ⁺	364.4	1.02	A	90-95	[M+H] ⁺	364.4	1.02
실시예 27	A	90-95	[M+H] ⁺	386.5	1.09	A	>95	[M-H] ⁻	384.5	1.10
실시예 28	A	>95	[M+H] ⁺	392.6	1.28	A	>95	[M+H] ⁺	392.6	1.30
실시예 29	A	>95	[M+H] ⁺	400.5	1.15	A	>95	[M+H] ⁺	400.5	1.16
실시예 30	A	>95	[M+H] ⁺	400.5	1.15	A	>95	[M+H] ⁺	400.5	1.16
실시예 31	A	>95	[M+H] ⁺	400.4	1.14	A	>95	[M+H] ⁺	400.5	1.15
실시예 32	A	>95	[M+H] ⁺	353.5	1.03	A	>95	[M+H] ⁺	353.5	1.03

[1989]

실시예 33	B	>95	[M+H] ⁺	386.1	0.78	B	>95	[M+H] ⁺	386.1	0.78
실시예 34	B	>95	[M+H] ⁺	386.1	0.78	B	>95	[M+H] ⁺	386.0	0.78
실시예 35	B	>95	[M+H] ⁺	402.1	0.76	B	>95	[M+H] ⁺	402.1	0.76
실시예 36	B	>95	[M+H] ⁺	402.1	0.74	B	>95	[M+H] ⁺	402.0	0.74
실시예 37	B	>95	[M+H] ⁺	402.1	0.74	B	>95	[M+H] ⁺	402.1	0.74
실시예 38	B	>95	[M+H] ⁺	406.0	0.79	B	>95	[M+H] ⁺	406.0	0.79
실시예 39	B	>95	[M+H] ⁺	406.0	0.79	B	>95	[M+H] ⁺	406.0	0.79
실시예 40	B	>95	[M+H] ⁺	390.0	0.75	B	>95	[M+H] ⁺	390.0	0.75
실시예 41	B	>95	[M+H] ⁺	390.0	0.75	B	>95	[M+H] ⁺	390.0	0.75
실시예 42	B	>95	[M+H] ⁺	390.0	0.75	B	>95	[M+H] ⁺	390.0	0.75
실시예 43	B	>95	[M+H] ⁺	397.0	0.71	B	>95	[M+H] ⁺	397.0	0.71
실시예 44	B	>95	[M-H] ⁻	395.0	0.70	B	>95	[M+H] ⁺	414.1	0.71
실시예 45	B	>95	[M+H] ⁺	397.0	0.70	B	>95	[M+H] ⁺	397.1	0.70
실시예 46	B	>95	[M+H] ⁺	440.0	0.82	B	>95	[M+H] ⁺	440.0	0.82
실시예 47	B	>95	[M+H] ⁺	408.0	0.74	B	>95	[M+H] ⁺	408.0	0.74
실시예 48	B	>95	[M+H] ⁺	440.0	0.85	B	>95	[M+H] ⁺	440.0	0.85
실시예 49	B	>95	[M+H] ⁺	400.1	0.82	B	>95	[M+H] ⁺	400.1	0.82
실시예 50	B	>95	[M+H] ⁺	432.1	0.75	B	>95	[M+H] ⁺	432.1	0.75
실시예 51	B	>95	[M+H] ⁺	408.0	0.77	B	>95	[M-H] ⁻	406.0	0.77

[1990]

실시예 52	A	90-95	[M+H] ⁺	348.4	1.00	A	>95	[M+H] ⁺	384.5	1.00
실시예 53	A	>95	[M-H] ⁻	363.5	1.10	A	>95	[M+H] ⁺	365.5	1.08
실시예 54	A	>95	[M+H] ⁺	392.5	1.00	A	>95	[M+H] ⁺	392.5	1.01
실시예 55	A	>95	[M+H] ⁺	339.5	0.95	A	>95	[M+H] ⁺	339.5	0.94
실시예 56	A	>95	[M+H] ⁺	314.5	0.88	A	>95	[M+H] ⁺	314.4	0.87
실시예 57	A	>95	[M+H] ⁺	358.5	1.07	A	>95	[M+H] ⁺	358.5	1.06
실시예 58	B	>95	[M+H] ⁺	415.0	0.72	B	>95	[M+H] ⁺	415.0	0.72
실시예 59	B	>95	[M-H] ⁻	413.0	0.58	B	>95	[M+H] ⁺	415.0	0.58
실시예 60	B	>95	[M-H] ⁻	419.0	0.57	B	>95	[M-H] ⁻	419.0	0.57
실시예 61	B	>95	[M+H] ⁺	432.1	0.59	B	>95	[M+H] ⁺	432.1	0.59
실시예 62	B	>95	[M-H] ⁻	404.9	0.70	B	90-95	[M-H] ⁻	404.9	0.69
실시예 63	B	>95	[M+H] ⁺	446.0	0.61	B	>95	[M+H] ⁺	446.1	0.61
실시예 64	B	>95	[M+H] ⁺	376.0	0.60	B	>95	[M+H] ⁺	376.0	0.60
실시예 65	B	>95	[M+H] ⁺	392.9	0.62	B	>95	[M+H] ⁺	393.0	0.63
실시예 66	A	>95	[M-H] ⁻	416.5	0.95	A	>95	[M-H] ⁻	416.5	0.93
실시예 67	A	>95	[M-H] ⁻	416.5	0.71	A	>95	[M-H] ⁻	416.5	0.95
실시예 68	A	>95	[M+H] ⁺	380.4	0.99	A	>95	[M+H] ⁺	380.4	0.99
실시예 69	A	>95	[M-H] ⁻	433.4	0.74	A	>95	[M-H] ⁻	433.4	1.00
실시예 70	A	>95	[M-H] ⁻	435.4	0.72	A	>95	[M-H] ⁻	435.4	0.98

[1991]

실시예 71	A	>95	[M+H] ⁺	464.5	1.01	A	>95	[M+H] ⁺	464.5	1.01
실시예 72	A	>95	[M+H] ⁺	376.4	1.02	A	>95	[M+H] ⁺	376.4	0.99
실시예 73	A	>95	[M+H] ⁺	474.4	1.21	A	>95	[M+H] ⁺	474.4	1.22
실시예 74	A	>95	[M+H] ⁺	450.5	0.93	A	>95	[M+H] ⁺	450.5	0.94
실시예 75	A	>95	[M+H] ⁺	448.5	1.17	A	>95	[M+H] ⁺	448.5	1.18
실시예 76	A	90-95	[M-H] ⁻	457.5	1.27	A	>95	[M-H] ⁻	457.5	1.28
실시예 77	A	>95	[M+H] ⁺	366.4	0.95	A	>95	[M+H] ⁺	366.4	0.95
실시예 78	A	>95	[M+H] ⁺	434.4	1.21	A	>95	[M+H] ⁺	434.4	1.22
실시예 79	A	>95	[M+H] ⁺	416.4	1.12	A	>95	[M+H] ⁺	416.4	1.13
실시예 80	A	>95	[M+H] ⁺	366.5	0.73	A	>95	[M+H] ⁺	366.5	0.89
실시예 81	A	90-95	[M+H] ⁺	381.5	0.85	A	90-95	[M+H] ⁺	381.5	0.86
실시예 82	A	>95	[M+H] ⁺	420.5	1.14	A	>95	[M+H] ⁺	420.5	1.15
실시예 83	A	>95	[M+H] ⁺	477.5	1.04	A	>95	[M+H] ⁺	477.5	1.00
실시예 84	A	>95	[M+H] ⁺	474.6	0.99	A	>95	[M+H] ⁺	474.6	1.00
실시예 85	A	>95	[M+H] ⁺	437.6	1.00	A	>95	[M+H] ⁺	437.3	0.72
실시예 86	A	>95	[M+H] ⁺	486.6	1.17	A	>95	[M+H] ⁺	486.6	1.19
실시예 87	A	>95	[M+H] ⁺	491.6	1.04	A	>95	[M+H] ⁺	491.6	1.03
실시예 88	A	>95	[M+H] ⁺	527.5	1.14	A	>95	[M+H] ⁺	527.5	1.17
실시예 89	A	90-95	[M+H] ⁺	393.5	0.86	A	90-95	[M+H] ⁺	393.5	0.86

[1992]

실시예 90	A	>95	[M+H] ⁺	477.5	1.10	A	>95	[M+H] ⁺	477.5	1.12
실시예 91	A	>95	[M-H] ⁻	457.5	0.88	A	>95	[M-H] ⁻	457.6	0.90
실시예 92	A	>95	[M+H] ⁺	459.5	0.89	A	>95	[M+H] ⁺	459.4	0.91
실시예 93	A	>95	[M-H] ⁻	474.6	1.06	A	90-95	[M-H] ⁻	474.6	1.09
실시예 94	A	>95	[M+H] ⁺	350.6	0.67	A	85-90	[M+H] ⁺	350.6	0.82
실시예 95	A	>95	[M+H] ⁺	476.6	1.07	A	>95	[M+H] ⁺	476.6	1.10
실시예 96	A	>95	[M+H] ⁺	473.6	1.01	A	>95	[M+H] ⁺	473.6	1.04
실시예 97	A	>95	[M+H] ⁺	476.6	0.97	A	>95	[M+H] ⁺	476.6	1.00
실시예 98	A	>95	[M+H] ⁺	366.5	1.05	A	>95	[M+H] ⁺	366.5	1.08
실시예 99	A	90-95	[M+H] ⁺	475.6	0.96	A	90-95	[M+H] ⁺	475.6	0.98
실시예 100	A	>95	[M+H] ⁺	404.5	1.05	A	>95	[M+H] ⁺	404.5	1.08
실시예 101	A	>95	[M+H] ⁺	447.6	0.98	A	>95	[M+H] ⁺	447.6	0.98
실시예 102	A	>95	[M+H] ⁺	446.6	0.92	A	>95	[M+H] ⁺	446.6	0.91
실시예 103	A	>95	[M+H] ⁺	460.6	1.18	A	>95	[M+H] ⁺	460.6	1.19
실시예 104	A	>95	[M+H] ⁺	476.6	1.23	A	>95	[M+H] ⁺	476.6	1.24
실시예 105	A	90-95	[M+H] ⁺	507.4	1.15	A	>95	[M+H] ⁺	507.4	1.18
실시예 106	A	>95	[M+H] ⁺	490.3	1.18	A	>95	[M+H] ⁺	490.3	1.20
실시예 107	A	>95	[M+H] ⁺	490.4	1.19	A	>95	[M+H] ⁺	490.4	1.21
실시예 108	A	>95	[M+H] ⁺	555.3	1.21	A	>95	[M+H] ⁺	555.3	1.23

[1993]

실시예 109	A	>95	[M+H] ⁺	471.4	0.97	A	>95	[M+H] ⁺	471.4	0.98
실시예 110	A	90-95	[M+H] ⁺	477.3	1.01	A	>95	[M+H] ⁺	477.4	1.02
실시예 111	A	>95	[M+H] ⁺	476.3	1.12	A	>95	[M+H] ⁺	476.4	1.14
실시예 112	A	>95	[M+H] ⁺	465.4	1.03	A	>95	[M+H] ⁺	465.4	1.03
실시예 113	A	>95	[M] ⁺	459.4	1.14	A	>95	[M] ⁺	459.4	1.15
실시예 114	A	>95	[M+H] ⁺	398.3	1.07	A	>95	[M+H] ⁺	398.3	1.08
실시예 115	A	>95	[M+H] ⁺	349.3	1.05	A	>95	[M+H] ⁺	349.3	1.07
실시예 116	A	>95	[M+H] ⁺	398.3	1.00	A	>95	[M+H] ⁺	398.3	1.01
실시예 117	A	>95	[M+H] ⁺	489.4	0.84	A	>95	[M+H] ⁺	489.4	0.84
실시예 118	A	>95	[M+H] ⁺	445.3	0.96	A	>95	[M+H] ⁺	445.3	0.97
실시예 119	A	>95	[M] ⁺	350.3	0.89	A	>95	[M] ⁺	350.3	0.90
실시예 120	A	>95	[M+H] ⁺	444.3	0.88	A	>95	[M+H] ⁺	444.3	0.89
실시예 121	A	>95	[M+H] ⁺	458.3	0.91	A	>95	[M+H] ⁺	458.4	0.92
실시예 122	A	>95	[M+H] ⁺	364.3	0.90	A	>95	[M+H] ⁺	364.3	0.90
실시예 123	A	>95	[M+H] ⁺	448.2	1.18	A	90-95	[M+H] ⁺	448.2	1.20
실시예 124	A	>95	[M+H] ⁺	421.3	0.79	A	90-95	[M+H] ⁺	421.3	0.77
실시예 125	A	>95	[M+H] ⁺	394.3	0.81	A	>95	[M+H] ⁺	394.3	0.66
실시예 126	A	>95	[M+H] ⁺	439.3	1.27	A	>95	[M+H] ⁺	439.3	1.30
실시예 127	A	>95	[M+H] ⁺	457.3	1.26	A	>95	[M+H] ⁺	457.3	1.29

[1994]

실시예 128	A	>95	[M+H] ⁺	403.3	1.26	A	>95	[M+H] ⁺	403.3	1.29
실시예 129	A	>95	[M+H] ⁺	474.3	1.11	A	>95	[M+H] ⁺	474.3	1.12
실시예 130	A	>95	[M+H] ⁺	417.2	1.11	A	>95	[M+H] ⁺	417.2	1.13
실시예 131	A	>95	[M+H] ⁺	471.3	1.20	A	>95	[M+H] ⁺	471.3	1.23
실시예 132	A	>95	[M+H] ⁺	448.3	1.20	A	>95	[M+H] ⁺	448.3	1.22
실시예 133	C	>95	[M+H] ⁺	435.2	1.45	A	>95	[M+H] ⁺	435.3	0.67
실시예 134	C	>95	[M+H] ⁺	408.3	1.54	A	>95	[M+H] ⁺	408.3	0.92
실시예 135	C	>95	[M+H] ⁺	451.3	1.01	A	>95	[M+H] ⁺	451.3	0.74
실시예 136	C	90-95	[M+H] ⁺	477.3	1.63	A	90-95	[M+H] ⁺	477.4	0.77
실시예 137	C	90-95	[M+H] ⁺	421.3	1.51	A	>95	[M+H] ⁺	421.3	0.65
실시예 138	C	90-95	[M+H] ⁺	461.4	1.58	A	>95	[M+H] ⁺	461.4	0.70
실시예 139	C	90-95	[M+H] ⁺	461.4	1.49	A	>95	[M+H] ⁺	461.4	0.70
실시예 140	C	90-95	[M+H] ⁺	461.4	1.70	A	>95	[M+H] ⁺	461.4	0.70
실시예 141	C	>95	[M+H] ⁺	463.4	1.48	A	>95	[M+H] ⁺	463.4	0.68
실시예 142	C	>95	[M+H] ⁺	447.4	0.96	A	>95	[M+H] ⁺	447.4	0.68
실시예 143	C	>95	[M+H] ⁺	477.3	1.70	A	>95	[M+H] ⁺	477.3	0.77
실시예 144	A	>95	[M+H] ⁺	391.3	1.00	A	>95	[M+H] ⁺	391.3	1.02
실시예 145	A	90-95	[M+H] ⁺	453.3	1.19	A	>95	[M+H] ⁺	453.3	1.22
실시예 146	A	85-90	[M+H] ⁺	458.3	1.29	A	>95	[M+H] ⁺	458.3	1.32

[1995]

실시예 147	C	>95	[M+H] ⁺	424.2	1.58	A	>95	[M+H] ⁺	424.3	1.03
실시예 148	C	90-95	[M+H] ⁺	438.3	1.70	A	>95	[M+H] ⁺	438.3	1.07
실시예 149	C	>95	[M+H] ⁺	476.8	1.69	A	90-95	[M+H] ⁺	477.3	0.77
실시예 150	C	>95	[M+H] ⁺	422.3	1.58	A	>95	[M+H] ⁺	422.2	0.94
실시예 151	C	>95	[M+H] ⁺	421.2	1.35	A	>95	[M+H] ⁺	421.1	0.75
실시예 152	C	>95	[M+H] ⁺	479.2	1.60	A	>95	[M+H] ⁺	479.2	0.77
실시예 153	C	>95	[M+H] ⁺	463.2	1.94	A	>95	[M+H] ⁺	463.2	0.74
실시예 154	C	>95	[M+H] ⁺	437.2	1.45	A	>95	[M+H] ⁺	437.1	0.83
실시예 155	C	>95	[M+H] ⁺	463.2	1.72	A	>95	[M+H] ⁺	463.3	0.74
실시예 156	A	>95	[M+H] ⁺	398.1	0.95	A	>95	[M+H] ⁺	398.1	0.95
실시예 157	A	>95	[M+H] ⁺	377.0	0.60	A	>95	[M+H] ⁺	377.0	0.82
실시예 158	A	>95	[M+H] ⁺	405.0	0.91	A	>95	[M+H] ⁺	405.0	0.96
실시예 159	A	>95	[M+H] ⁺	412.1	1.02	A	>95	[M+H] ⁺	412.1	1.01
실시예 160	A	>95	[M+H] ⁺	442.1	0.99	A	>95	[M+H] ⁺	442.1	0.98
실시예 161	A	>95	[M+H] ⁺	435.1	0.87	A	>95	[M+H] ⁺	435.1	0.94
실시예 162	A	>95	[M+H] ⁺	471.1	1.01	A	>95	[M+H] ⁺	471.1	1.07
실시예 163	A	>95	[M+H] ⁺	378.1	1.12	A	>95	[M+H] ⁺	378.1	1.05
실시예 164	A	>95	[M+H] ⁺	528.1	1.08	A	>95	[M+H] ⁺	528.1	1.08
실시예 165	A	>95	[M+H] ⁺	521.1	0.98	A	>95	[M+H] ⁺	521.1	1.04

[1996]

실시예 166	A	>95	[M+H] ⁺	405.0	0.98	A	>95	[M+H] ⁺	405.0	0.98
실시예 167	A	>95	[M+H] ⁺	496.4	1.13	A	>95	[M+H] ⁺	496.1	1.13
실시예 168	A	90-95	[M+H] ⁺	478.1	1.16	A	90-95	[M+H] ⁺	478.1	1.17
실시예 169	A	>95	[M+H] ⁺	460.1	1.14	A	>95	[M+H] ⁺	460.1	1.15
실시예 170	A	>95	[M+H] ⁺	505.2	1.10	A	>95	[M+H] ⁺	505.2	0.82
실시예 171	A	90-95	[M+H] ⁺	460.1	1.14	A	>95	[M+H] ⁺	460.1	1.15
실시예 172	A	90-95	[M+H] ⁺	416.1	1.05	A	90-95	[M+H] ⁺	416.1	1.06
실시예 173	A	>95	[M+H] ⁺	434.1	1.12	A	>95	[M+H] ⁺	434.1	1.09
실시예 174	A	>95	[M+H] ⁺	452.1	1.08	A	>95	[M+H] ⁺	452.1	1.09
실시예 175	A	>95	[M+H] ⁺	384.0	1.00	A	>95	[M+H] ⁺	384.0	1.00
실시예 176	A	>95	[M+H] ⁺	380.2	1.08	A	>95	[M+H] ⁺	380.1	1.08
실시예 177	A	85-90	[M+H] ⁺	398.1	1.03	A	85-90	[M+H] ⁺	398.2	1.03
실시예 178	A	90-95	[M+H] ⁺	423.1	0.94	A	90-95	[M+H] ⁺	423.1	0.94
실시예 179	A	>95	[M+H] ⁺	405.1	1.06	A	>95	[M+H] ⁺	405.1	1.06
실시예 180	A	>95	[M+H] ⁺	423.1	1.02	A	>95	[M+H] ⁺	423.1	1.02
실시예 181	A	90-95	[M+H] ⁺	434.1	1.10	A	90-95	[M+H] ⁺	434.1	1.07
실시예 182	A	>95	[M+H] ⁺	424.2	1.10	A	>95	[M+H] ⁺	424.2	1.11
실시예 183	A	>95	[M+H] ⁺	428.2	1.03	A	>95	[M+H] ⁺	428.2	1.03
실시예 184	A	90-95	[M+H] ⁺	442.2	1.06	A	90-95	[M+H] ⁺	442.1	1.06
실시예 185	A	>95	[M+H] ⁺	456.3	1.09	A	>95	[M+H] ⁺	456.2	1.10

[1997]

실시예 186	A	>95	[M+H] ⁺	455.0	1.04	A	>95	[M+H] ⁺	455.2	0.75
실시예 187	A	>95	[M+H] ⁺	456.2	1.01	A	>95	[M+H] ⁺	456.2	1.02
실시예 188	A	>95	[M+H] ⁺	455.2	0.96	A	>95	[M+H] ⁺	455.2	0.69
실시예 189	A	>95	[M+H] ⁺	364.2	0.89	A	>95	[M+H] ⁺	364.2	0.86
실시예 190	A	90-95	[M+H] ⁺	378.2	0.95	A	90-95	[M+H] ⁺	378.2	0.93
실시예 191	A	90-95	[M+H] ⁺	396.2	0.92	A	90-95	[M+H] ⁺	396.2	0.90
실시예 192	A	>95	[M+H] ⁺	368.1	0.68	A	>95	[M+H] ⁺	368.1	0.81
실시예 193	A	>95	[M-H] ⁻	456.1	1.14	A	>95	[M+H] ⁺	458.1	1.12
실시예 194	A	90-95	[M+H] ⁺	386.1	0.65	A	90-95	[M+H] ⁺	386.1	0.76
실시예 195	A	85-90	[M+H] ⁺	400.2	1.01	A	90-95	[M+H] ⁺	400.2	1.00
실시예 196	A	90-95	[M+H] ⁺	418.1	0.98	A	90-95	[M+H] ⁺	418.1	0.95
실시예 197	A	>95	[M+H] ⁺	382.1	0.90	A	>95	[M+H] ⁺	382.1	0.88
실시예 198	A	>95	[M+H] ⁺	414.2	0.94	A	>95	[M+H] ⁺	414.2	0.91
실시예 199	A	>95	[M+H] ⁺	432.1	1.07	A	90-95	[M+H] ⁺	432.1	1.07
실시예 200	A	>95	[M+H] ⁺	450.1	1.03	A	>95	[M+H] ⁺	450.1	1.03
실시예 201	A	90-95	[M+H] ⁺	414.1	1.06	A	90-95	[M+H] ⁺	414.1	1.05
실시예 202	A	>95	[M+H] ⁺	432.2	1.02	A	>95	[M+H] ⁺	432.2	1.00
실시예 203	A	>95	[M-H] ⁻	452.2	0.95	A	>95	[M+H] ⁺	454.2	0.95
실시예 204	A	>95	[M-H] ⁻	408.2	0.91	A	>95	[M+H] ⁺	410.2	0.91
실시예 205	A	>95	[M-H] ⁻	390.2	0.95	A	>95	[M+H] ⁺	392.2	0.95

[1998]

실시예 206	A	>95	[M+H] ⁻	462.2	1.12	A	>95	[M+H] ⁺	464.2	1.12
실시예 207	A	>95	[M+H] ⁺	448.2	1.20	A	>95	[M+H] ⁺	448.2	1.20
실시예 208	A	>95	[M+H] ⁺	466.1	1.16	A	>95	[M+H] ⁺	466.1	1.15
실시예 209	A	>95	[M+H] ⁺	418.1	1.01	A	>95	[M+H] ⁺	418.1	1.01
실시예 210	A	90-95	[M+H] ⁺	436.1	0.98	A	90-95	[M+H] ⁺	436.1	0.97
실시예 211	A	>95	[M+H] ⁺	450.2	1.04	A	>95	[M+H] ⁺	450.1	1.04
실시예 212	A	>95	[M-H] ⁻	468.1	1.00	A	>95	[M+H] ⁺	468.2	1.00
실시예 213	A	>95	[M-H] ⁻	474.1	1.13	A	>95	[M+H] ⁺	476.1	1.12
실시예 214	A	>95	[M-H] ⁻	493.1	0.93	A	>95	[M+H] ⁺	495.1	0.93
실시예 215	A	>95	[M-H] ⁻	475.1	1.07	A	>95	[M-H] ⁻	475.1	1.06
실시예 216	A	>95	[M-H] ⁻	482.1	1.12	A	>95	[M+H] ⁺	484.2	1.11
실시예 217	A	>95	[M-H] ⁻	464.1	1.13	A	>95	[M+H] ⁺	466.1	1.14
실시예 218	A	>95	[M+H] ⁺	338.1	1.21	A	>95	[M+H] ⁺	338.2	1.20

[1999]

표 3

¹H NMR 데이터

실시예	NMR 순도	¹ H NMR
실시예 73	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 2H), 0.56 - 0.42 (m, 2H)
실시예 82	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.04 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.69 - 0.60 (m, 2H), 0.57 - 0.47 (m, 4H)
실시예 83	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)
실시예 84	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.87 - 0.76 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)
실시예 86	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.87 - 0.76 (m, 2H), 0.54 - 0.43 (m, 2H)
실시예 87	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.86 - 0.79 (m, 2H), 0.54 - 0.48 (m, 2H)
실시예 88	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 53.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.06 (br. s., 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.82 (br. s., 2H), 0.56 - 0.46 (m, 2H)
실시예 90	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.02 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.84 - 0.78 (m, 2H), 0.55 - 0.47 (m, 2H)
실시예 98	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.87 - 0.79 (m, 2H), 0.56 - 0.48 (m, 2H)
실시예 99	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.46 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 2H)
실시예 100	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.82 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.42 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 4H), 0.87 - 0.81 (m, 3H), 0.54 - 0.48 (m, 3H)
실시예 101	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), 0.53 - 0.47 (m, 2H)
실시예 102	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.84 (br. s., 1H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.74 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.70 - 0.52 (m, 2H), 0.44 - 0.28 (m, 2H)
실시예 103	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 5.10 (s, 2H), 4.97 (br. s., 1H), 2.81 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 2H), 0.55 - 0.43 (m, 2H)

[2000]

실시예 104	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H)
실시예 105	90-95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.87 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)
실시예 107	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)
실시예 108	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 2H)
실시예 111	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.83 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 0.51 (d, J = 2.1 Hz, 2H)
실시예 112	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.57 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.83 - 0.75 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)
실시예 116	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.71 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.37 (br. s, 1H), 7.63 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.78 - 0.55 (m, 2H), 0.49 - 0.34 (m, 2H)
실시예 117	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.62 (br. s., 2H), 0.39 (br. s., 2H)
실시예 129	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), 0.52 - 0.46 (m, 2H)
실시예 130	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.67 (br. s., 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.53 (br. s., 1H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.08 (dd, J = 3.5, 7.8 Hz, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H), 0.53 - 0.42 (m, 2H)
실시예 131	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.86 - 0.77 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)
실시예 135	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.76 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.64 - 0.56 (m, 2H), 0.38 - 0.30 (m, 2H)
실시예 143	>95	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.28 (br. s., 1H), 4.33 (dd, J = 4.3, 14.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.4, 14.2 Hz, 1H), 2.91 (td, J = 4.1, 11.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.55 - 2.46 (m, 4H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.77 - 1.53 (m, 5H), 1.43 - 1.30 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.89 - 0.76 (m, 2H), 0.56 - 0.43 (m, 2H)
실시예 145	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.77 (s, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 2.62 - 2.43 (m, 1H), 1.35 (td, J = 3.9, 7.7 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (qd, J = 3.8, 7.6 Hz, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 2H), 0.55 - 0.46 (m, 2H)
실시예 147	>95	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 9.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.19 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.75 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.91 - 0.80 (m, 2H), 0.53 - 0.48 (m, 2H)

[2001]

실시예 148	90-95	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 9.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.09 (quin, J = 6.1 Hz, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)
실시예 152	>95	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 9.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 1.23 (s, 3H), 0.88 - 0.78 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)
실시예 154	>95	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (br s., 1H), 6.94 (br s., 1H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.58 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.64 - 0.57 (m, 2H), 0.42 - 0.32 (m, 2H)
실시예 155	>95	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 9.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 4.8, 14.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 7.2, 14.3 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 2.6, 7.0, 9.5 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)
실시예 156	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.74 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.63 - 8.39 (m, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 0.69 (br s, 4H)
실시예 157	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 12.36 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.78 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 2.75 (br s, 3H), 1.39 (br s, 2H), 1.24 (br s, 2H)
실시예 158	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.85 - 8.77 (m, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 2H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 4.06 (br d, J=6.6 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.38 (br s, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 2H)
실시예 159	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.76 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.69 (s, 4H)
실시예 160	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) Shift = 9.10 - 9.02 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.50 - 5.36 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.76 (br s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.82 (br s, 3H), 1.04 (br s, 2H), 0.80 (br s, 2H)
실시예 161	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 9.25 - 9.18 (m, 1H), 8.81 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.20 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.68 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 2H)
실시예 162	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 9.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.94 - 7.61 (m, 3H), 4.23 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.42 (br s, 2H), 1.24 (br s, 2H)
실시예 163	>95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) Shift = 9.08 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.40 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.26 - 6.88 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.23 (br t, J=4.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (br t, J=4.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.05 (br s, 2H), 0.81 (br s, 2H)
실시예 164	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.80 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.43 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.70 (br s, 4H)
실시예 165	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.85 (s, 1H), 8.45 - 8.25 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.92 - 7.38 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.23 (br s, 2H)
실시예 166	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.42 - 0.31 (m, 2H), 0.18 - 0.07 (m, 2H)
실시예 167	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.81 (s, 1H), 8.72 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.43 (m, 2H), 4.41 - 4.09 (m, 4H), 3.68 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 0.83 - 0.69 (m, 4H)

[2002]

실시예 168	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.75 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 - 7.40 (m, 2H), 4.19 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.68 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.73 - 0.63 (m, 2H), 0.49 - 0.38 (m, 2H)
실시예 169	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.79 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 - 7.43 (m, 3H), 4.20 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.69 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.68 - 0.56 (m, 2H), 0.45 - 0.33 (m, 2H)
실시예 170	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.45 (m, 3H), 4.34 - 4.13 (m, 4H), 4.06 (t, J=6.6 Hz, 3H), 2.30 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.88 (t, J=6.6 Hz, 2H), 0.70 (s, 4H)
실시예 171	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.65 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.67 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.73 - 0.61 (m, 2H), 0.48 - 0.37 (m, 2H)
실시예 172	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.79 (s, 1H), 8.63 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J=49.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 0.81 - 0.73 (m, 4H)
실시예 173	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.72 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 - 7.43 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.73 - 0.61 (m, 2H), 0.48 - 0.37 (m, 2H)
실시예 174	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ = 8.82 (s, 1H), 8.70 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.46 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 0.80 - 0.71 (m, 4H)
실시예 175	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.82 (s, 1H), 8.74 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.81 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J=49.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 0.73 - 0.64 (m, 4H)
실시예 176	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.71 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.70 - 0.59 (m, 2H), 0.46 - 0.35 (m, 2H)
실시예 177	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.69 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 0.71 (s, 4H)
실시예 178	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.78 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.32 - 4.13 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.74 - 0.67 (m, 4H)
실시예 179	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.75 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.71 - 0.59 (m, 2H), 0.47 - 0.36 (m, 2H)
실시예 180	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.74 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.87 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 0.74 (s, 4H)
실시예 181	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.85 - 7.44 (m, 3H), 4.35 - 4.08 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 0.74 - 0.64 (m, 4H)
실시예 182	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.19 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.70 - 0.60 (m, 2H), 0.46 - 0.36 (m, 2H)
실시예 183	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.82 (s, 1H), 8.76 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 4H), 3.70 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 0.70 (s, 4H)
실시예 184	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) Shift = 8.72 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.13 (m, 4H), 3.70 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 0.73 (s, 4H)

[2003]

실시예 185	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.12 (m, 2H), 4.06 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.38 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.97 (quin, J=6.4 Hz, 2H), 0.72 (s, 4H)
실시예 186	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.72 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.7, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 4.11 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 5H), 2.20 (s, 6H), 0.73 (s, 4H)
실시예 187	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.76 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.11 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.38 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.96 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 0.69 (s, 4H)
실시예 188	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.76 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 2H), 4.10 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 0.70 (s, 4H)
실시예 189	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.24 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.65 - 0.56 (m, 2H), 0.41 - 0.32 (m, 2H)
실시예 190	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.97 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.64 - 0.56 (m, 2H), 0.41 - 0.32 (m, 2H)
실시예 191	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.27 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.84 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.35 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.61 (s, 2H), 0.43 - 0.34 (m, 2H)
실시예 192	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 12.20 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.21 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.71 - 0.60 (m, 2H), 0.45 - 0.35 (m, 2H)
실시예 193	85-90	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.80 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90 - 7.45 (m, 3H), 4.94 (d, J=2.3 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.51 (t, J=2.4 Hz, 1H), 0.75 - 0.66 (m, 4H)
실시예 194	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 12.22 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.22 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.02 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 0.78 - 0.66 (m, 4H)
실시예 195	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.34 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 - 7.41 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.66 - 0.56 (m, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 2H)
실시예 196	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.40 (m, 3H), 4.32 - 4.12 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 0.74 - 0.64 (m, 4H)
실시예 197	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.71 - 0.59 (m, 2H), 0.45 - 0.37 (m, 2H)
실시예 198	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.24 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.82 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.66 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (t, J=4.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.69 - 0.62 (m, 2H), 0.45 - 0.38 (m, 2H)
실시예 199	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.40 (m, 2H), 3.97 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H)
실시예 200	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.28 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.40 (m, 2H), 4.33 - 4.11 (m, 2H), 3.98 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.75 (br. s., 4H)

[2004]

실시예 201	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.35 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 - 7.41 (m, 3H), 4.00 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.66 - 0.57 (m, 2H), 0.42 - 0.34 (m, 2H)
실시예 202	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.41 (m, 3H), 4.35 - 4.11 (m, 2H), 4.00 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 4H), 0.70 (br. s., 4H)
실시예 203	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 3H), 3.68 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 0.81 - 0.65 (m, 4H)
실시예 204	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.67 (s, 1H), 8.46 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 0.79 - 0.69 (m, 4H)
실시예 205	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.48 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 7.82 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.66 (dd, J=5.0, 7.8 Hz, 2H), 0.40 (dd, J=4.8, 7.8 Hz, 2H)
실시예 206	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.84 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.76 - 8.66 (m, 2H), 8.49 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 0.80 - 0.71 (m, 4H)
실시예 207	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.74 (d, J=6.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 - 7.44 (m, 2H), 4.04 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.72 - 0.63 (m, 2H), 0.47 - 0.39 (m, 2H)
실시예 208	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.44 (m, 2H), 4.34 - 4.13 (m, 2H), 4.04 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.76 (br. s., 4H)
실시예 209	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.41 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H)
실시예 210	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.41 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H)
실시예 211	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 4.83 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 1.16 - 1.12 (m, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H)
실시예 212	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.41 (m, 2H), 4.83 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.11 (m, 4H), 0.76 (br. s., 4H)
실시예 213	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.87 (s, 1H), 8.74 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.45 (m, 2H), 4.92 (d, J=2.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.52 (t, J=2.4 Hz, 1H), 0.82 - 0.70 (m, 4H)
실시예 214	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.84 (br. s, 1H), 8.74 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.43 (m, 4H), 4.66 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 0.81 - 0.70 (m, 4H)
실시예 215	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.89 (br. s, 1H), 8.75 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.46 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 0.85 - 0.69 (m, 4H)
실시예 216	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.84 (s, 1H), 8.74 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.44 (m, 2H), 4.86 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.36-4.37 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 0.82 - 0.72 (m, 4H)
실시예 217	>95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.76 (d, J=6.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 - 7.44 (m, 2H), 4.86 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J=4.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.68 (dd, J=4.8, 7.8 Hz, 2H), 0.43 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 2H)
실시예 218	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) Shift = 8.26-8.24 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 4.39 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.62-0.57 (m, 2H), 0.40 - 0.35 (m, 2H)

[2005]

[2006]

ARH3 및 PARP1 검정 (선택도 데이터)

[2007]

ARH3 검정

[2008]

ARH3 시험관 내 선택도 검정을 표준 384 웰 포맷에서 총 15 μ l의 부피에서 수행하였다. 5 μ l의 인간 전장 ARH3 (Enzo Life Sciences: ALX-201-292)을 17.5nM의 최종 반응 농도로 사용하여 검정 완충액 (50mM Tris pH7.4, 0.1mg/ml BSA, 3mM EDTA, 0.4mM EGTA, 1mM DTT, 0.01% Tween 20, 50mM KCl) 중의 4.5nM의 최종 반응 농도로 5 μ l의 리보실화된 PARP 기질 (역시 Astra Zeneca에 의해 내부적으로 생산됨)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하고, 이어서 5 μ l의 검출제를 첨가하였다. 검출제는 42nM MAb 항-6HIS XL665 (CisBio: 61HISXLB) 및 2.25nM Streptavidin Europium Cryptate (CisBio: 610SAKLB)로 구성되어 있으며, 이 둘 모두는 0.1mg/ml의 50mM Tris pH7.4, BSA 및 100mM의 KF의 검출 완충액 중의 3X 작동 저장 농도 (각각 14nM 및 0.75nM의 최종 농도)이다. 실온에서 어두운 곳에서 60분 동안 인큐베이션한 후, TR-FRET 신호를 Ex 340 및 Em 665 및 Em 620에서 측정하였다. 각 웰에 대한 비율을 Em665/Em620x104로 계산하여 시험 화합물의 억제 퍼센트를 계산하는데 사용하였다.

[2009]

PARP1 검정

[2010]

PARP1 시험관 내 선택도 검정을 Histones가 사내에서 사전-코팅된 NUNC Maxisorp 384-웰 검정 플레이트에서 10 μ l의 반응 부피로 수행하였다. 5 μ l의 인간 고 특이적 활성 PARP1 (Trevigen: 4668-100-01)을, 10X PARP 억제

일 (Trevigen: 4671-096-03), 10X 활성화 DNA (Trevigen: 4671-096-06) 및 20X PARP 완충액 (위와 같음)의 혼합물인 5ul의 1X PARP 카테일과 함께, 1X PARP 완충액 (Trevigen: 4671-096-02) 중의 0.02유닛/ml의 최종 반응 농도로 사용하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하여 플레이트에 코팅된 히스톤을 PAR화(PARylate) 하였다. 이어서, 웰을 PBS/0.1% Triton X100으로 세척하였다. 이어서 PARP1 활성을 PAR화 정도를 측정하여 검출 하였다. 먼저, 1X PARP 검정 완충액 (Trevigen: 4680-096-02) 중에 1/250으로 희석된 10ul의 Streptavidin-HRP (Trevigen: 4800-30-06)을 각 웰에 첨가하고 실온에서 60분 동안 인큐베이션 하였다. 두 번째로, PBS/0.1% Triton X100로 또 한번 세척한 후에, Peroxy Glow Reagents A 및 B (Trevigen: 4675-096-01 및 4675-096-02)를 사용 직전 동량으로 혼합하여 100ul를 각 웰에 첨가하였다. 이어서 발광 신호를 즉시 측정하였다.

표 4

ARH3 및 PARP1 활성 데이터 (선택도 데이터)

실시예	ARH3 생물화학 IC50 (mM)	PARP1 생물화학 IC50 (mM)
실시예 73	>100	>150
실시예 79	>100	>150
실시예 82	>100	>150
실시예 83	>100	>150
실시예 87	76.7	>150
실시예 88	>100	>150
실시예 90	>100	>150
실시예 14	>150	>150
실시예 118	>150	>150
실시예 119	>150	>150
실시예 129	>16.7 (150 uM의 최고 농도에서 간섭이 나타남)	>150
실시예 145	>150	>150
실시예 146	>16.7 (150 uM의 최고 농도에서 간섭이 나타남)	>150
실시예 174	>50	>150
실시예 200	>150	
실시예 208	>150	>150
실시예 211	>150	
실시예 212	>150	
실시예 213	>150	
실시예 216	>150	

참조문헌

- [1] Ame, J. C., E. Fouquerel, L. R. Gauthier, D. Biard, F. D. Boussin, F. Dantzer, G. de Murcia and V. Schreiber (2009). "Radiation-induced mitotic catastrophe in PARP-deficient cells." J Cell Sci 122(Pt 12): 1990-2002.
- [2] Barber, L. J., S. Sandhu, L. Chen, J. Campbell, I. Kozarewa, K. Fenwick, I. Assiotis, D. N. Rodrigues, J. S. Reis Filho, V. Moreno, J. Mateo, L. R. Molife, J. De Bono, S. Kaye, C. J. Lord and A. Ashworth (2013). "Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor." J Pathol 229(3): 422-429.
- [3] Blenn, C., P. Wyrsh and F. R. Althaus (2011). "The ups and downs of tannins as inhibitors of poly(ADP-ribose)glycohydrolase." Molecules 16(2): 1854-1877.
- [4] Caiafa, P., T. Guastafierro and M. Zampieri (2009). "Epigenetics: poly(ADP-ribosyl)ation of PARP-1 regulates genomic methylation patterns." FASEB J 23(3): 672-678.
- [5] Curtin, N. J. and C. Szabo (2013). "Therapeutic applications of PARP inhibitors: anticancer therapy and beyond." Mol Aspects Med 34(6): 1217-1256.
- [6] Dahl, M., V. Maturi, P. Lonn, P. Papoutsoglou, A. Zieba, M. Vanlandewijck, L. P. van der

Heide, Y. Watanabe, O. Soderberg, M. O. Hottiger, C. H. Heldin and A. Moustakas (2014). "Fine-tuning of Smad protein function by poly(ADP-ribose) polymerases and poly(ADP-ribose) glycohydrolase during transforming growth factor beta signaling." *PLoS One* 9(8): e103651.

- [2019] [7] Drost, R. and J. Jonkers (2014). "Opportunities and hurdles in the treatment of BRCA1-related breast cancer." *Oncogene* 33(29): 3753-3763.
- [2020] [8] Erdelyi, K., P. Bai, I. Kovacs, E. Szabo, G. Mocsar, A. Kakuk, C. Szabo, P. Gergely and L. Virag (2009). "Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells." *FASEB J* 23(10): 3553-3563.
- [2021] [9] Fathers, C., R. M. Drayton, S. Solovieva and H. E. Bryant (2012). "Inhibition of poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) specifically kills BRCA2-deficient tumor cells." *Cell Cycle* 11(5): 990-997.
- [2022] [10] Fisher, A. E., H. Hochegger, S. Takeda and K. W. Caldecott (2007). "Poly(ADP-ribose) polymerase 1 accelerates single-strand break repair in concert with poly(ADP-ribose) glycohydrolase." *Mol Cell Biol* 27(15): 5597-5605.
- [2023] [11] Frizzell, K. M., M. J. Gamble, J. G. Berrocal, T. Zhang, R. Krishnakumar, Y. Cen, A. A. Sauve and W. L. Kraus (2009). "Global analysis of transcriptional regulation by poly(ADP-ribose) polymerase-1 and poly(ADP-ribose) glycohydrolase in MCF-7 human breast cancer cells." *J Biol Chem* 284(49): 33926-33938.
- [2024] [12] Fujihara, H., H. Ogino, D. Maeda, H. Shirai, T. Nozaki, N. Kamada, K. Jishage, S. Tanuma, T. Takato, T. Ochiya, T. Sugimura and M. Masutani (2009). "Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase deficiency sensitizes mouse ES cells to DNA damaging agents." *Curr Cancer Drug Targets* 9(8): 953-962.
- [2025] [13] Guastafierro, T., A. Catizone, R. Calabrese, M. Zampieri, O. Martella, M. G. Bacalini, A. Reale, M. Di Girolamo, M. Miccheli, D. Farrar, E. Klenova, F. Ciccarone and P. Caiafa (2013). "ADP-ribose polymer depletion leads to nuclear Ctfc re-localization and chromatin rearrangement(1)." *Biochem J* 449(3): 623-630.
- [2026] [14] Ji, Y. and A. V. Tulin (2009). "Poly(ADP-ribosyl)ation of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins modulates splicing." *Nucleic Acids Res* 37(11): 3501-3513.
- [2027] [15] Le May, N., I. Iltis, J. C. Ame, A. Zhovmer, D. Biard, J. M. Egly, V. Schreiber and F. Coin (2012). "Poly (ADP-ribose) glycohydrolase regulates retinoic acid receptor-mediated gene expression." *Mol Cell* 48(5): 785-798.
- [2028] [16] Mashimo, M., J. Kato and J. Moss (2014). "Structure and function of the ARH family of ADP-ribosyl-acceptor hydrolases." *DNA Repair (Amst)*.
- [2029] [17] Mortusewicz, O., E. Fouquerel, J. C. Ame, H. Leonhardt and V. Schreiber (2011). "PARG is recruited to DNA damage sites through poly(ADP-ribose)- and PCNA-dependent mechanisms." *Nucleic Acids Res* 39(12): 5045-5056.
- [2030] [18] Nakadate, Y., Y. Kodera, Y. Kitamura, T. Tachibana, T. Tamura and F. Koizumi (2013). "Silencing of poly(ADP-ribose) glycohydrolase sensitizes lung cancer cells to radiation through the abrogation of DNA damage checkpoint." *Biochem Biophys Res Commun* 441(4): 793-798.
- [2031] [19] Shirai, H., H. Fujimori, A. Gunji, D. Maeda, T. Hirai, A. R. Poetsch, H. Harada, T. Yoshida, K. Sasai, R. Okayasu and M. Masutani (2013). "Parg deficiency confers radio-sensitization through enhanced cell death in mouse ES cells exposed to various forms of ionizing radiation." *Biochem Biophys Res Commun* 435(1): 100-106.
- [2032] [20] Shirai, H., A. R. Poetsch, A. Gunji, D. Maeda, H. Fujimori, H. Fujihara, T. Yoshida, H. Ogino and M. Masutani (2013). "PARG dysfunction enhances DNA double strand break formation in S-phase after alkylation DNA damage and augments different cell death pathways." *Cell Death Dis* 4: e656.

- [2033] [21] Sun, Y., T. Zhang, B. Wang, H. Li and P. Li (2012). "Tannic acid, an inhibitor of poly(ADP-ribose) glycohydrolase, sensitizes ovarian carcinoma cells to cisplatin." *Anticancer Drugs* 23(9): 979-990.
- [2034] [22] Zhou, Y., X. Feng and D. W. Koh (2010). "Enhanced DNA accessibility and increased DNA damage induced by the absence of poly(ADP-ribose) hydrolysis." *Biochemistry* 49(34): 7360-7366.
- [2035] [23] Zhou, Y., X. Feng and D. W. Koh (2011). "Synergistic cytotoxicity of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and absence of poly(ADP-ribose) glycohydrolase involves chromatin decondensation." *Int J Oncol* 39(1): 121-127.