

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2024-0124952
(43) 공개일자 2024년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 409/12 (2006.01) A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 409/12 (2013.01)
A61K 31/502 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7023082

(22) 출원일자(국제) 2022년12월22일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년07월10일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/087613

(87) 국제공개번호 WO 2023/118507

국제공개일자 2023년06월29일

(30) 우선권주장

21217181.3 2021년12월22일
유럽특허청(EPO)(EP)21217182.1 2021년12월22일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

어거스틴 테라퓨틱스

벨기에, 3001 루벤, 가스통 진슬란 1

(72) 발명자

셀라니르 실뱅

벨기에, 3001 루벤, 가스통 진슬란 1, 바이오-인
큐베이터 루벤, 씨/오 어거스틴 테라퓨틱스

도스 산토스 카르발로 주앙 페르난도

벨기에, 3001 헤벌리, 버스 0201, 켈데나크세반
266

(73) 대리인

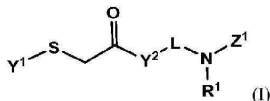
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 HDAC6 억제제로서의 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물에 관한 것이다:



상기 식에서, Y¹은 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로아릴이고, Y²는 5원 헤테로아릴이고, Z¹은 (C=O)-R⁹, S(O)-R⁹ 및 S(O₂)-R⁹로부터 선택되고, L은 알킬-, 사이클로알킬- 또는 헤테로사이클로알킬-기반 링커이고, R¹ 및 R⁹는 다양한 기일 수 있다. 본 발명은 추가로, 전형적으로 HDAC6 연관 질환, 예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 신경병증 또는 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 HDAC6 억제제로서의 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C07D 487/04 (2022.08)

(72) 발명자

롬바우츠 프레데릭 안 리타

벨기에, 3001 루벤, 가스통 진슬란 1, 바이오-인큐
베이터 루벤, 씨/오 어거스틴 테라퓨틱스

첸헨 피터 크리스티안

독일, 80801 뮌헨, 프란츠-조셉-슈트라쎬 7

쿠시오 미셸

벨기에, 3060 베르템, 달렘스트라트 2에이

라이스 페드로 조아나 카타리나

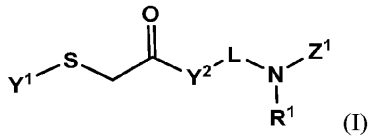
벨기에, 3060 베르템, 달렘스트라트 2에이

명세서

청구범위

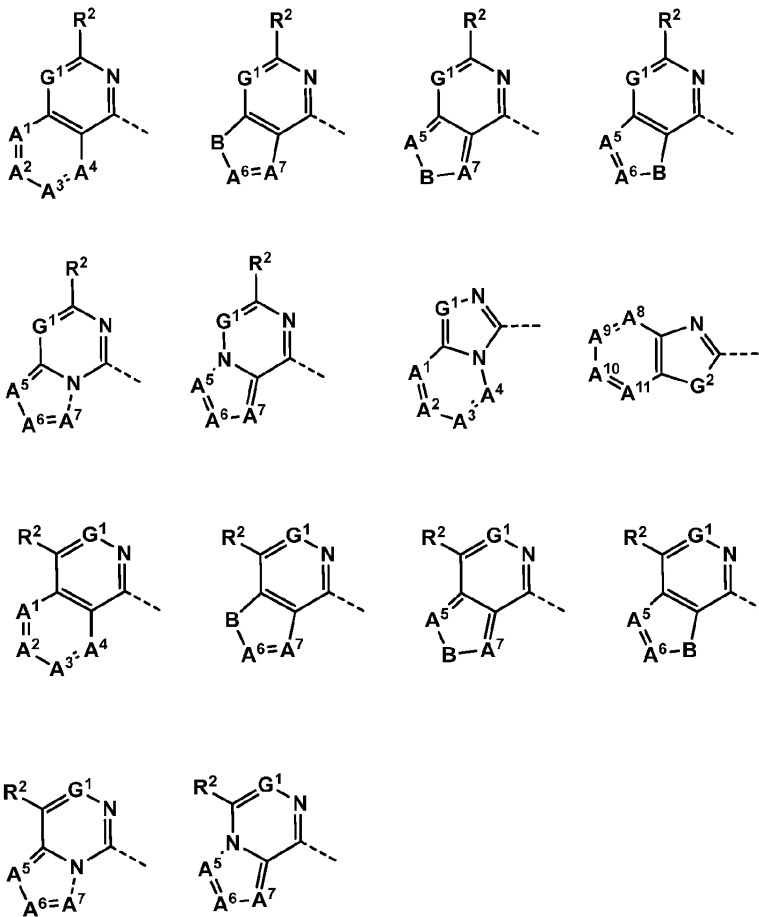
청구항 1

HDAC6 연관 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 화합물로서, 상기 화합물이 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물인 화합물:



상기 식에서,

- Y¹은 하기 화학식으로부터 선택되는 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로아릴(bicyclic heteroaryl)이고:



여기서 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ 및 A⁷은 각각 독립적으로 C-R⁷ 및 N으로부터 선택되고;

A⁸, A⁹, A¹⁰ 및 A¹¹은 각각 독립적으로 C-R⁷ 및 N으로부터 선택되되, 단, A⁸, A⁹, A¹⁰ 또는 A¹¹ 중 적어도 하나는 N 이고;

G¹은 C-R³ 및 N으로부터 선택되고;

G²은 O 및 N-R⁴로부터 선택되고;

B는 O, S 및 N-R⁵로부터 선택되며,

단, A⁵, A⁶ 및 A⁷이 C-R⁷인 경우, 이때 B는 S가 아니고;

R²는 수소, 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, -(C₁-C₆) 알킬, -(C₃-C₇) 사이클로알킬, -(C₃-C₇) 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -(C₁-C₆) 알킬렌-(C₃-C₇) 사이클로알킬, -(C₁-C₆) 알킬렌-(C₃-C₇) 헤테로사이클로알킬, -OR¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -O-(C₂-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -NR¹⁶(C₂-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -O-(C₂-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -NR¹⁶(C₂-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-SO₂-NR^{17,18}, -NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -O-(C₂-C₆) 알킬렌-NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -NR¹⁶(C₂-C₆) 알킬렌-NR¹⁷-SO₂-R¹⁵, -C(O)-NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)-NR^{17,18}, -O-(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)-NR^{17,18}, -NR¹⁶(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)-NR^{17,18}, -NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -O-(C₂-C₆) 알킬렌-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -NR¹⁶(C₂-C₆) 알킬렌-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -C(O)-R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)OR¹⁵, -O-(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)OR¹⁵, -NR¹⁶(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)OR¹⁵로부터 선택되고;

R³은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, -(C₁-C₆) 알킬, -(C₃-C₇) 사이클로알킬, -(C₃-C₇) 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -(C₁-C₆) 알킬렌-(C₃-C₇) 사이클로알킬, -(C₁-C₆) 알킬렌-(C₃-C₇) 헤테로사이클로알킬, -OR¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -O-(C₂-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -NR¹⁶(C₂-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -O-(C₂-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -NR¹⁶(C₂-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-SO₂-NR^{17,18}, -NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -O-(C₂-C₆) 알킬렌-NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -NR¹⁶(C₂-C₆) 알킬렌-NR¹⁷-SO₂-R¹⁵, -C(O)-NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)-NR^{17,18}, -O-(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)-NR^{17,18}, -NR¹⁶(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)-NR^{17,18}, -NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -O-(C₂-C₆) 알킬렌-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -NR¹⁶(C₂-C₆) 알킬렌-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -C(O)-R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)OR¹⁵, -O-(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)OR¹⁵, -NR¹⁶(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)OR¹⁵로부터 선택되고;

R⁴는 수소, -(C₁-C₆) 알킬, -(C₃-C₇) 사이클로알킬, -(C₁-C₆) 알킬렌-(C₃-C₇) 사이클로알킬, -(C₁-C₆) 알킬렌-(C₃-C₇) 헤테로사이클로알킬, -(C₁-C₆) 알킬렌-아릴, -(C₁-C₆) 알킬렌-헤테로아릴, -(C₁-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)-NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)OR¹⁵, 및 -(C₁-C₆) 알킬렌-OC(O)-R¹⁵로부터 선택되고;

R⁵는 수소, -(C₁-C₆) 알킬, -(C₃-C₇) 사이클로알킬, -(C₃-C₇) 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -(C₁-C₆) 알킬렌-(C₃-C₇) 사이클로알킬, -(C₁-C₆) 알킬렌-(C₃-C₇) 헤테로사이클로알킬, -(C₁-C₆) 알킬렌-아릴, -(C₁-C₆) 알킬렌-헤테로아릴, -(C₁-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)-NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-C(O)OR¹⁵, 및 -(C₁-C₆) 알킬렌-OC(O)-R¹⁵로부터 선택되고;

R⁷은 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록시, -(C₁-C₆) 알킬, -(C₃-C₇) 사이클로알킬, -(C₁-C₆) 알킬렌-(C₃-C₇) 사이클로알킬, -(C₁-C₆) 알킬렌-(C₃-C₇) 헤테로사이클로알킬, -(C₃-C₇) 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -OR¹⁵, -(C₁-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -O-(C₂-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -NR¹⁶(C₂-C₆) 알킬렌-OR¹⁵, -NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -O-(C₂-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -NR¹⁶(C₂-C₆) 알킬렌-NR^{17,18}, -SO-R¹⁵, -SO₂-R¹⁵, -SO₂NR^{17,18}, -(C₁-C₆) 알킬렌

$-SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{17}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-C(O)-OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-C(O)-OR^{15}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-C(O)-OR^{15}$, $-OC(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-OC(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-OC(O)-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-OC(O)-R^{15}$ 또는 $-NR^{16}-C(O)-OR^{15}$ 로부터 선택되고;

여기서

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^7 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N-((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^7 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N-((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N-((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

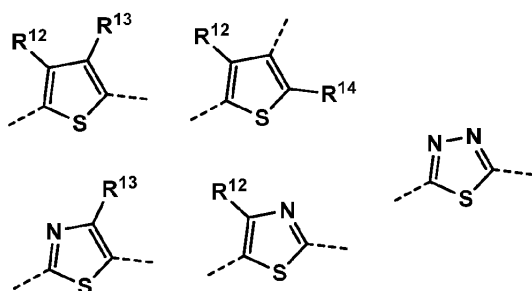
R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴로부터 선택되고/거나; R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 로부터 선택되는 2개의 기는 함께 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

여기서

R^{15} , R^{16} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N-((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{15} , R^{16} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N-((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N-((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

$-Y^2$ 는 하기 화학식으로부터 선택되는 5원 헤테로아릴이고:



여기서 R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ 알킬)₂, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N-((C_1-C_6)$ 알킬)₂로부터 선택되고;

여기서 R^{12} , R^{13} 또는 R^{14} 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N-((C_1-C_6)$ 알킬)₂로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

- L 은 $-(CR^{10}R^{11})_n$, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬 및 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

여기서

n 은 1, 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이고;

R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, $-(C_1-C_3)$ 알킬, $-(C_1-C_2)$ 할로알킬, $-(C_1-C_2)$ 히드록시 알킬, $-(C_1-C_2)$ 아미노알킬, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_3)$ 알킬 및 $-N-((C_1-C_3)$ 알킬)₂로부터 선택되고;

L 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬 또는 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ 알킬)₂, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N-((C_1-C_6)$ 알킬)₂로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

- Z^1 은 $(C=O)-R^9$ 및 $S(O_2)-R^9$ 로부터 선택되고;

여기서 R^9 는 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{21} , $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{22}-C(O)-R^{21}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{21}$, $-OR^{21}$, $-NR^{23}R^{24}$, $-NR^{22}-C_2-C_6$ 알킬렌- OR^{21} , $-NR^{22}-C_2-C_6$ 알킬렌- $NR^{23}R^{24}$, $-NR^{22}-C_1-C_6$ 알킬렌- $C(O)OR^{21}$ 로부터 선택되고;

여기서

R^9 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N-((C_1-C_6)$ 알킬)₂로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^9 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ 알킬)₂, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N-((C_1-C_6)$ 알킬)₂로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 할로사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴로부터 선택되고/거나; R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 로부터 선택되는 2개의 기는 함께 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

여기서

R^{21} , R^{22} , R^{23} 또는 R^{24} 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{21} , R^{22} , R^{23} 또는 R^{24} 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^1 은 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{19} 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{19}R^{20}$ 으로부터 선택되고,

여기서

R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬로부터 선택되거나; 또는 R^{19} 및 R^{20} 은 함께 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬 및 $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

R^1 , R^{19} 및 R^{20} 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{15} , R^{16} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬 또는 $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^1 과 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 함께 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

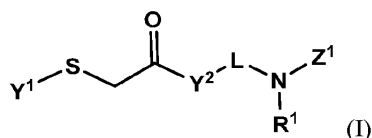
여기서 R^1 및 R^{10} 또는 R^{11} 에서 상기 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되거나; 또는

R^1 과 R^9 는 함께 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

여기서 R^1 및 R^9 에서 상기 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환된다.

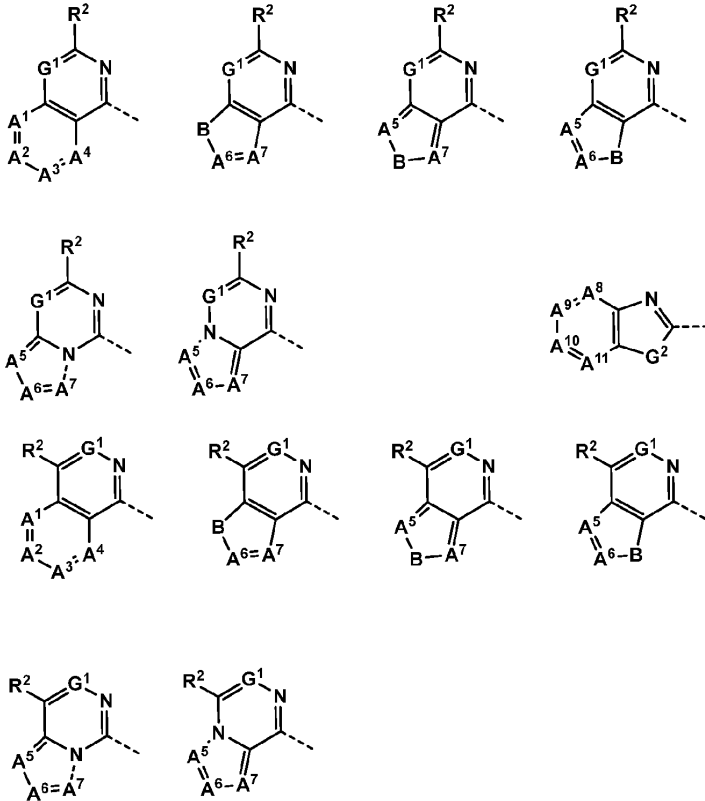
청구항 2

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물;



상기 식에서,

- Y^1 은 하기 화학식으로부터 선택되는 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로아릴이고:



여기서 $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6$ 및 A^7 은 각각 독립적으로 $C-R^7$ 및 N으로부터 선택되고;

A^8, A^9, A^{10} 및 A^{11} 은 각각 독립적으로 $C-R^7$ 및 N으로부터 선택되며, 단, A^8, A^9, A^{10} 또는 A^{11} 중 적어도 하나는 N 이고;

G^1 은 $C-R^3$ 및 N으로부터 선택되고;

G^2 는 O 및 $N-R^4$ 로부터 선택되고;

B는 O, S 및 $N-R^5$ 로부터 선택되며,

단, A^5, A^6 및 A^7 이 $C-R^7$ 인 경우, 이때 B는 S가 아니고;

R^2 는 수소, 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$,

$-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$ 로부터 선택되고;

R^3 은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$ 로부터 선택되고;

R^4 는 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $OC(O)-R^{15}$ 로부터 선택되고;

R^5 는 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $OC(O)-R^{15}$ 로부터 선택되고;

R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록시, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-SO-R^{15}$, $-SO_2-R^{15}$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $-NR^{17}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-OR^{15}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-OR^{15}$, $-OC(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $OC(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $OC(O)-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $OC(O)-R^{15}$ 또는 $-NR^{16}-C(O)-OR^{15}$ 로부터 선택되고;

여기서

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^7 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6)알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^7 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{-O}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{-NH}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{-N}((C_1-C_6) \text{알킬})_2$, $-\text{O}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{NH}-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-\text{N}((C_1-C_6) \text{알킬})_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

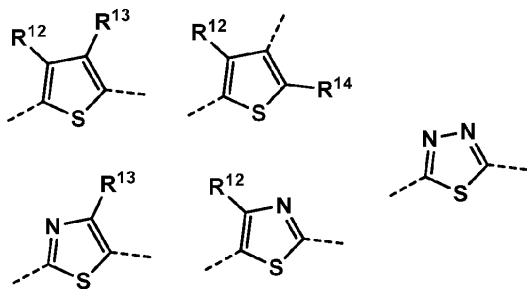
R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴로부터 선택되고/거나; R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 로부터 선택되는 2개의 기는 함께 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

여기서

R^{15} , R^{16} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-\text{O}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{NH}-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-\text{N}((C_1-C_6) \text{알킬})_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{15} , R^{16} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{-O}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{-NH}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{-N}((C_1-C_6) \text{알킬})_2$, $-\text{O}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{NH}-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-\text{N}((C_1-C_6) \text{알킬})_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

- Y^2 는 하기 화학식으로부터 선택되는 5원 헤테로아릴이고:



여기서 R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{-O}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{-NH}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{-N}((C_1-C_6) \text{알킬})_2$, $-\text{O}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{NH}-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-\text{N}((C_1-C_6) \text{알킬})_2$ 로부터 선택되고;

여기서 R^{12} , R^{13} 또는 R^{14} 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-\text{O}-(C_1-C_6)$ 알킬, $-\text{NH}-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-\text{N}((C_1-C_6) \text{알킬})_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

- L 은 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n$, $-(C_4-C_7)$ 사이클로알킬 및 (C_4-C_7) 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

여기서

n 은 1 또는 2로부터 선택되는 정수이고;

R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, $-(C_1-C_3)$ 알킬, $-(C_1-C_2)$ 할로알킬, $-(C_1-C_2)$ 히드록시

알킬, $-(C_1-C_2)$ 아미노알킬, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_3)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_3) 알킬)_2$ 로부터 선택되고;

L에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬 또는 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

$-Z^1$ 은 $-C(O)-R^9$ 및 $-SO_2-R^9$ 로부터 선택되고;

여기서 R^9 는 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{21} , $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{22}-C(O)-R^{21}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{21}$, $-OR^{21}$, $-NR^{23}R^{24}$, $-NR^{22}-C_2-C_6$ 알킬렌- OR^{21} , $-NR^{22}-C_2-C_6$ 알킬렌- $NR^{23}R^{24}$, $-NR^{22}-C_1-C_6$ 알킬렌- $C(O)OR^{21}$ 로부터 선택되고;

여기서

R^9 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^9 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴로부터 선택되고/거나; R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 로부터 선택되는 2개의 기는 함께 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

여기서

R^{21} , R^{22} , R^{23} 또는 R^{24} 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{21} , R^{22} , R^{23} 또는 R^{24} 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

$-R^1$ 은 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{19} 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{19}R^{20}$ 로부터 선택되고,

여기서

R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬로부터 선택되거나; 또는 R^{19} 및 R^{20} 은 함께 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬 및 $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

R^1 , R^{19} 및 R^{20} 에서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{15} , R^{16} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 상기 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬 또는 $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬은 각각 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되고;

R^1 과 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 함께 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

여기서 R^1 및 R^{10} 또는 R^{11} 에서 상기 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되거나; 또는

R^1 과 R^9 는 함께 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

여기서 R^1 및 R^9 에서 상기 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 임의적으로 치환되며;

단,

- Y^1 이 퀴나졸리닐이고, R^1 이 수소인 경우, 이때 Z^1 은 $-C(O)$ -메틸 및 $-S(O)_2$ -메틸로부터 선택되지 않고;

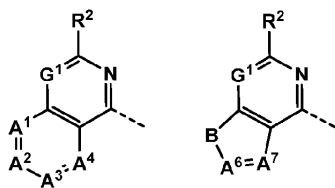
- Y^1 이 1H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐이고, R^1 이 수소인 경우, 이때 Z^1 은 $-C(O)$ -메틸, $-C(O)$ -*t*-부틸 및 $-SO_2$ -메틸로부터 선택되지 않고;

- 화학식 (I)의 화합물은 N-(2-(5-(2-((5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드가 아니다.

청구항 3

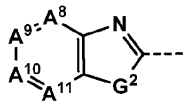
제1항에 있어서, 또는 제2항에 있어서, Y^1 이

하기 화학식



(여기서 A^1-A^4 , A^6 , A^7 , G^1 및 R^2 는 독립적으로 제1항 또는 제2항에서 정의된 바와 같다); 및

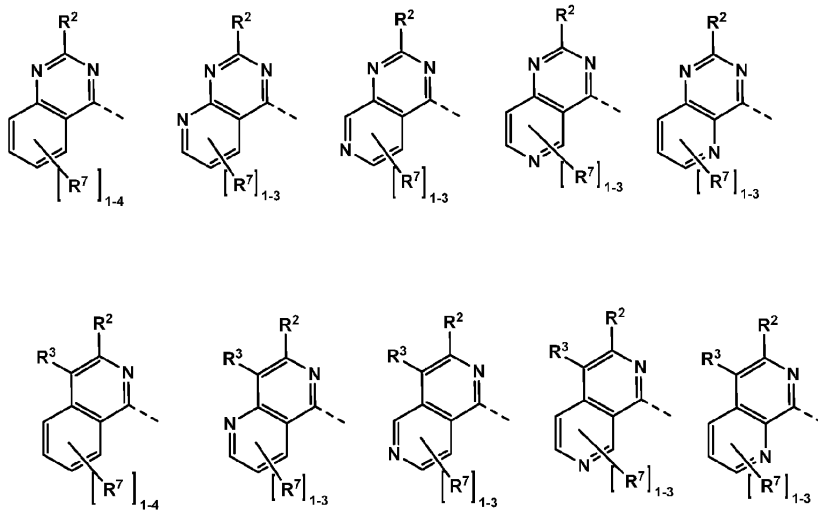
하기 화학식



(여기서 A^8-A^{11} 및 G^2 는 독립적으로 제1항 또는 제2항에서 정의된 바와 같다)으로부터 선택되는 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로아릴인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 또는 제2항에 있어서, Y^1 이 하기 화학식:

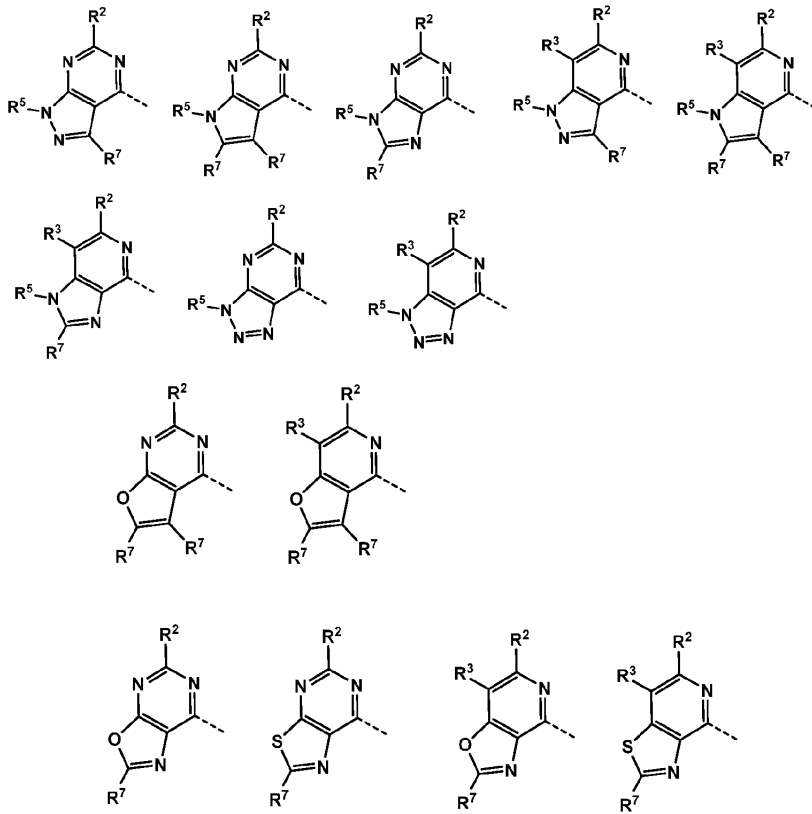


(여기서 R^2 , R^3 및 R^7 은 독립적으로 제1항 또는 제2항에서 정의된 바와 같다)으로부터 선택되는 10원 [6,6] 비사이클릭 헤테로아릴인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물.

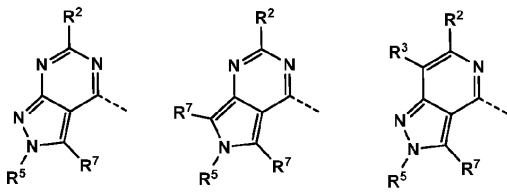
청구항 5

제1항에 있어서, 또는 제2항에 있어서, Y^1 이 하기 화학식:

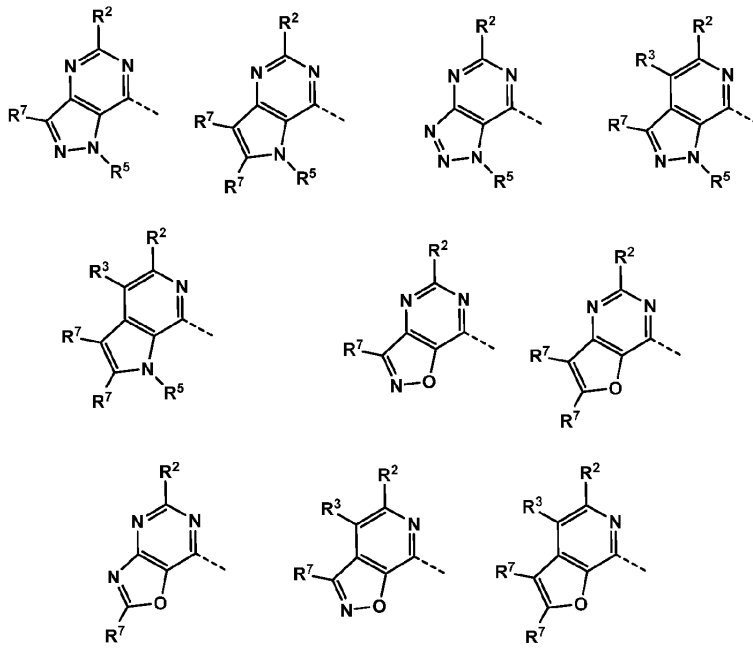
하기 화학식



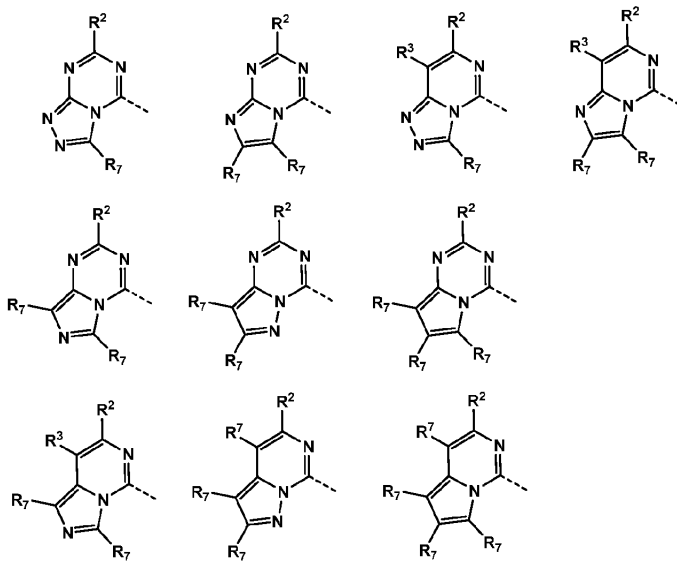
하기 화학식



하기 화학식

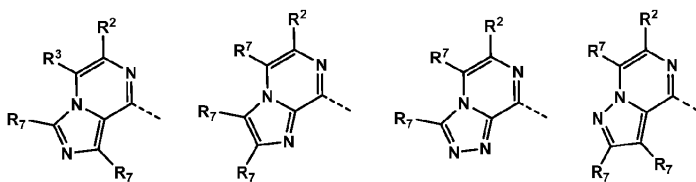


하기 화학식



및

하기 화학식

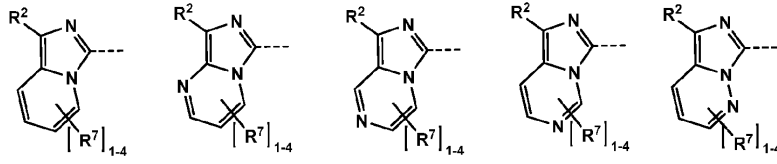


(여기서 R^2 , R^3 , R^5 및 R^7 은 독립적으로 제1항 또는 제2항에서 정의된 바와 같다)으로부터 선택되는 9원 비사이클릭 [6,5] 헤테로아릴인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물.

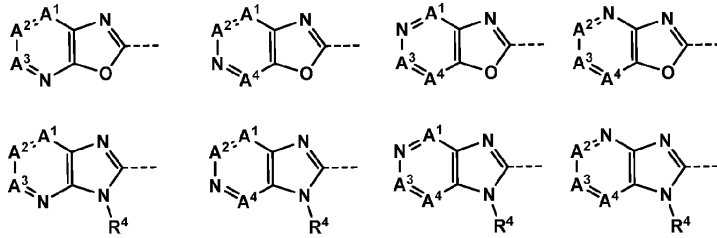
청구항 6

제1항에 있어서, 또는 제2항에 있어서, Y^1 이

하기 화학식



및 하기 화학식

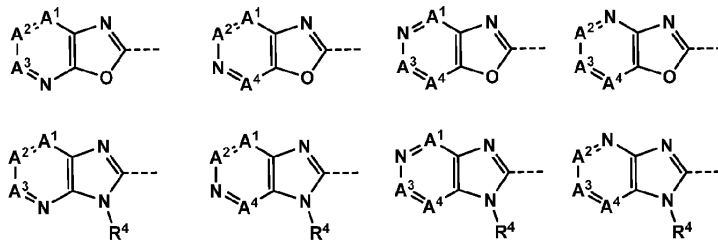


(여기서 A^1, A^3, A^4, R^2, R^4 및 R^7 은 독립적으로 제1항 또는 제2항에서 정의된 바와 같다)으로부터 선택되는 9원 비사이클릭 [5,6] 헤테로아릴인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, Y^1 이

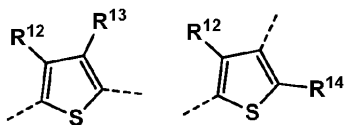
하기 화학식



(여기서 A^1, A^3, A^4 및 R^4 는 독립적으로 제1항 또는 제2항에서 정의된 바와 같다)으로부터 선택되는 9원 비사이클릭 [5,6] 헤테로아릴인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Y^2 가 하기 화학식으로부터 선택되는 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물:



여기서 R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 제1항에서 정의된 바와 같고,

바람직하게, R^{12} 및 R^{13} , 또는 R^{12} 및 R^{14} 는 수소 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택되고, 더욱 바람직하게, R^{12} 및 R^{13} ,

또는 R^{12} 및 R^{14} 는 각각 수소이다.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 및 R^{11} 이 독립적으로 수소 및 (C₁-C₃) 알킬로부터 선택되고, 바람직하게, R^{10} 및 R^{11} 이 각각 수소인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 수소 및 (C₁-C₃) 알킬로부터 선택되고, 바람직하게, R^1 이 수소 또는 메틸이고, 더욱 바람직하게, R^1 이 수소인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 과 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나가 함께 1개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 바람직하게, R^{10} 또는 R^{11} 이 함께 피롤리딘을 형성하는 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 과 R^9 가 함께 1개의 질소 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 바람직하게, R^1 및 R^9 가 함께 피롤리딘 또는 모르폴린-3-온을 형성하는 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 가 메틸, *tert*-부틸, 사이클로프로필, *O-tert*-부틸, 히드록시메틸, (S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필, 2-히드록시프로판-2-일, 1-히드록시사이클로프로필, 메톡시메틸, 피리딘-2-일메틸, 피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 페닐메틸, 페닐 2,2-디플루오로사이클로프로필 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필, H₂N-메틸, *N*-메틸-NH-메틸, 메틸아제티디닐, 1-히드록시에틸 및 피롤리디닐로부터 선택되고; 바람직하게, R^9 가 사이클로프로필, 히드록시메틸, (S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필, 2-히드록시프로판-2-일, 1-히드록시사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필로부터 선택되는 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, *n*이 1 및 2로부터 선택되는 정수이고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 이 독립적으로 수소 및 (C₁-C₃) 알킬로부터 선택되고, 바람직하게, R^{10} 및 R^{11} 이 수소인 것인, 사용하기 위한 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물이

99	N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
100	N-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
101	N-(2-(5-(2-((2-사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
102	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
103	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
104	N-(2-(5-(2-((5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드

및 이의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물로부터 선택되는 것인, 사용하기 위한 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기술된 바와 같은 화합물 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, HDAC6 연관 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 17

제1항 또는 제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 또는 제16항에 있어서, 상기 HDAC6 연관 질환이 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 통증, 신경병증, 신경정신 질환, 신경발달 장애, 수면 장애 및 심혈관 질환으로부터 선택되는 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 HDAC6 연관 질환이 악성 흑색종(malignant melanoma), 다발성 골수종(multiple myeloma), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 유방암(breast cancer) 및 호지킨병(Hodgkin's disease)으로부터 선택되는 암인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 HDAC6 연관 질환이 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 픽병(Pick's disease), 니만-픽 증후군(니만-픽 증후군), 다운병(Down's disease), 루이소체 치매(Lewy body dementia), HIV 치매, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis: ALS) 및 다발성 경화증(multiple sclerosis)으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 HDAC6 연관 질환이 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 만성 염증성 탈수초 다발신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP), 다초점성 운동 신경병증(multifocal motor neuropathy: MMN), 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease), 유전성 감각 및 자율 신경병증(hereditary sensory and autonomic neuropathy), 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(familial amyloidotic polyneuropathy), 화학요법 항암제를 사용하는 화학요법 유발 말초 신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN), 당뇨병 말초 신경병증(diabetic peripheral neuropathy: DPN), 신경통(neuralgia), 통증 및/또는 신경병성 통증(neuropathic pain)으로부터 선택되는 신경병증인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 21

제17항에 있어서, 상기 HDAC6 연관 질환이 심부전(heart failure), 심근병증(cardiomyopathy) 및/또는 심근염

(myocarditis)으로부터 선택되는 심혈관 질환인 것인, 사용하기 위한 화합물, 또는 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 22

제2항에 있어서, 상기 화합물이

1	N-((5-(2-((2-이소프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
2	N-((5-(2-((2-사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
3	N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
4	N-((5-(2-((2-(메톡시메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
5	N-((5-(2-((1,6-디메틸-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
6	N-((5-(2-((6-사이클로프로필-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
7	N-((5-(2-((2-메틸피리도[2,3- <i>d</i>]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
8	N-((5-(2-((7-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드

9	N-((5-(2-((6-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
10	N-((5-(2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
11	N-((5-(2-((7-디메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
12	N-((5-(2-((7-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
13	N-((5-(2-((2-에틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
14	N-((5-(2-((2-사이클로부틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
15	N-((5-(2-((8-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
16	N-((5-(2-((2-디메틸아미노)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
17	N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
18	N-((5-(2-((2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
19	N-((5-(2-((2-디플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
20	N-((5-(2-((1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
21	N-((5-(2-((6-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
22	N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
23	N-((5-(2-((5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
24	3-메틸-1-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
25	1-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
26	1-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
27	N-((2-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티아졸-5-일)메틸)피발아미드
28	N-((3-플루오로-5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
29	N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
30	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)벤즈아미드
31	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복사미드

32	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-페닐아세트아미드
33	N-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
34	N-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복스아미드
35	N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복스아미드
36	N-(2-(5-(2-((2-트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)사이클로프로판카르복스아미드
37	N-(2-(5-(2-((2-트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)벤즈아미드
38	N-((5-(2-((2-트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
39	2,2-디플루오로-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
40	2,2,3,3,3-펜타플루오로-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
41	N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복스아미드
42	3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
43	N-((5-(2-((2-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드
44	N-((5-(2-((2-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판아미드
45	1-히드록시-N-((5-(2-((5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
46	3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
47	1-히드록시-N-((5-(2-((6-모르폴리노-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
48	2-히드록시-2-메틸-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
49	1-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
50	1-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
51	N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복스아미드

52	2-히드록시-2-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
55	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-(피리딘-2-일)아세트아미드
56	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-(피리딘-3-일)아세트아미드
57	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-(피리딘-4-일)아세트아미드
58	2-메톡시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
59	2-히드록시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
60	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
61	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
62	N-((5-(2-((2-에틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
63	2-히드록시-N-((5-(2-((6-모르폴리노-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
64	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
65	N-((5-(2-((2,6-디메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
66	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
67	N-((5-(2-((6-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
68	N-((5-(2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
69	N-((5-(2-((6-디플루오로메틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
70	2-히드록시-N-((5-(2-((7-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
71	2-히드록시-N-((5-(2-((6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
72	2-히드록시-N-((5-(2-((5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
73	N-((5-(2-((6-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
74	2-히드록시-N-((5-(2-((1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
75	N-((5-(2-((7-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드

76	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
77	N-((5-(2-((6-사이클로프로필-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
78	N-((5-(2-((6-((사이클로프로필메틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
79	N-((5-(2-((2-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
80	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
81	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-모르폴리노퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
82	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
83	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
84	N-((5-(2-((6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
85	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
86	2-히드록시-1-(3-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)피롤리딘-1-일)에탄-1-온
87	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)메탄술폰아미드
88	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)벤젠술폰아미드
89	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판술폰아미드
90	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-1-페닐메탄술폰아미드
91	N-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판술폰아미드
92	N-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-1-(피리딘-4-일)메탄술폰아미드
93	1-사이클로프로필-N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)메탄술폰아미드
94	N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)메탄술폰아미드
95	1-(5-(1-(메틸술폰닐)피롤리딘-3-일)티오펜-2-일)-2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온
96	3-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)피롤리딘-1-술폰아미드
97	N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)메탄술폰아미드

98	N-(2-(5-(2-(2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드
105	2-히드록시-N-((5-(2-(5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
106	N-((5-(2-(6-사이클로프로필-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
107	2-히드록시-N-((5-(2-(7-메틸-2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
108	N-((5-(2-(8-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
109	2-히드록시-N-((5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-N-메틸아세트아미드
110	2,2-디플루오로-N-((5-(2-(2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
111	2,2-디플루오로-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
112	N-((5-(2-(7-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
113	2-히드록시-N-((5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
114	2,2-디플루오로-N-((5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
115	3-히드록시-1-(2-(5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)피롤리딘-2-온
116	2-히드록시-N-메틸-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
117	2-히드록시-N-((5-(2-(5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
118	2-히드록시-N-((5-(2-(6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
119	2-히드록시-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
120	2,2-디플루오로-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
121	2-히드록시-N-((5-(2-(6-메톡시-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
122	N-((5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판술폰아미드
123	2,2,2-트리플루오로-N-((5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)에탄-1-술폰아미드
124	N-((5-(2-(6-플루오로-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드

125	2-히드록시-N-((5-(2-((1-(2-메톡시에틸)-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
126	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
127	N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)에탄숯산아미드
128	(S)-2-히드록시-N-((1-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
129	(S)-2-히드록시-N-((1-(5-(2-((6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
130	(S)-2-히드록시-N-((1-(5-(2-((1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
131	2-히드록시-N-메틸-N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
132	2-히드록시-N-((5-(2-((2-(2-메톡시에틸)-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
133	N-((5-(2-((1-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
134	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-메틸프로판아미드
135	N-((5-(2-((2-에틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
136	N-((5-(2-((1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
137	4-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온
138	4-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온
139	N-((5-(2-((2-(디플루오로메틸)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
140	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
141	3-히드록시-1-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
142	N-((5-(2-((6-클로로-8-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
143	2-히드록시-N-((5-(2-((5-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
144	N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
145	N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드

146	N-((5-(2-((6-클로로-5-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
147	N-((5-(2-((6-(2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-5-일)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
148	2-히드록시-N-((5-(2-((8-메톡시-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
149	N-((5-(2-((6-(디메틸아미노)-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
150	N-((5-(2-((8-(디메틸아미노)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
151	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-8-(메틸아미노)-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
152	2-히드록시-N-((5-(2-((6-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
153	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
154	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
155	(S)-3-히드록시-1-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
156	(R)-3-히드록시-1-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
157	1-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
158	N-((5-(2-((5-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
159	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-N-메틸아세트아미드
160	N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
161	4-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온
162	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-N-메틸아세트아미드
163	2-메톡시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
164	N-((5-(2-((2-(디플루오로메틸)-6-메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
165	N-((5-(2-((1,7-나프티리딘-8-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드

166	N-((5-(2-((6-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
167	2-히드록시-N-((5-(2-((5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
168	2-히드록시-N-((5-(2-((4-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
169	2-히드록시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다조[1,2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
170	2-히드록시-N-((5-(2-((5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
171	N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
172	2,2-디플루오로-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
173	2-히드록시-N-((5-(2-((5-메톡시-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
174	N-((5-(2-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
176	2-히드록시-N-((5-(2-(이미다조[1,2-a]피라진-8-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
177	2-아미노-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
178	N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-1-메틸아제티딘-3-카르복스아미드
179	N-((5-(2-((1,6-나프티리딘-5-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
180	N-((5-(2-((2,7-나프티리딘-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
181	2-히드록시-N-((5-(2-(이미다조[1,5-a]피라진-8-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
182	2-히드록시-N-((5-(2-(피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
183	N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-(메틸아미노)아세트아미드
184	N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드
185	(S)-2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
186	(R)-2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
189	3-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-1,1-디메틸우레아
190	tert-부틸 ((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)카르바메이트
191	N-((5-(2-(3-(트리플루오로메틸)이소퀴놀린-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드

192	N-((5-(2-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)피발아미드
193	N-((5-(2-(프탈라진-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
194	N-((5-(2-((4-메틸프탈라진-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
195	N-((5-(2-(4-(트리플루오로메틸)프탈라진-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드)
196	2-히드록시-N-((5-(2-((4-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드

및 이의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 23

(i) 선형 또는 사이클릭 아민을 아실 클로라이드, 카르복실산 또는 술폰닐 클로라이드와 반응시키거나; 또는

(ii) 할로-케톤을 티올과 반응시키는 단계를 포함하는, 제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 또는 제22항에 따른 화합물을 제조하기 위한 방법.

청구항 24

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 또는 제22항에 따른 화합물 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 25

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항, 또는 제22항에 있어서, 또는 제24항에 있어서, 의약(medicament)으로서 사용하기 위한 화합물, 또는 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **본 발명의 기술분야**

[0002] 본 발명은 히스톤 데아세틸라제 서브타입 6 (HDAC6) 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 증식성 질환, 예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 신경병증 또는 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] **본 발명의 배경**

[0004] HDAC 부류의 효소, 특히, HDAC6 효소의 억제제는 인간의 유전자 발현에서 중요한 역할을 한다. 따라서, 강력한 HDAC 억제제의 개발은 주요 질환 및 희귀 질환, 둘 모두를 비롯한 심각한 의학적 병태에서 가장 임상적으로 중요하다 (문헌 [Seidel C *et al.*: "Histone deacetylase 6 in health and disease." Epigenomics. 2015, Vol. 7, No. 1, pp. 103-18]). HDAC6 억제제는 예를 들어, 종양학, 신경학, 신경정신의학, 신경퇴행, 염증 (예컨대, 신경염증), 신장병, 신경병증 및 통증에 유용할 것으로 예상된다. 증식성 질환 치료에 잠재적인 의학적 적용이 가능한 HDAC6 억제제의 중요한 예는 보리노스타트 (또는 "SAHA," 상표명 졸린자(Zolinza)®), 트리코스타틴 A (TSA), 벨리노스타트(상품명 벨레오닥(Beleodaq)®), 파노비노스타트 (파리닥(Farydak)®) 또는 로미덱신 (이스토닥스(Istodax)®)를 포함하는, 히드록사메이트 부류 (히드록삼산 및 이의 염)의 약물이다.

[0005] 그러나, 현재까지 확인된 많은 HDAC6 억제제들은 선택성이 높지 않은 바, 이에 심각한 부작용을 일으킬 수 있다. 불량한 약동학적 성질 및 낮은 생체이용률 또한 일부 HDAC6 억제제의 효력을 제한한다. 따라서, 대부분의 HDAC6 억제제는 종양학에서 생명을 위협하는 적용에서도 개발가능성 프로파일이 불량하다. 예를 들어, 고용량의 비선택적 HDAC 억제제는 피로감 및 구역의 원인이 된다. 특히, 클래스 I HDAC의 억제로 인해 부작용이 발생할 수 있다. 추가로, 승인된 HDAC 억제제에서 히드록사메이트 기능과 관련된 돌연변이 유발성 문제가 보고되었다 (문헌 [Shen S. and Kozikowski A. P. ChemMedChem 2016, No. 11, pp. 15-21]).

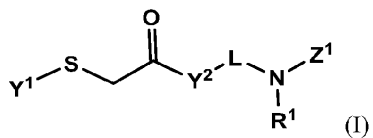
[0006] 따라서, 예컨대, 히드록삼산-기반 HDCA6 억제제와 같은 일부 최신 HDCA6 억제제의 한계를 극복하는 선택성이 높은 HDAC6 억제제의 개발이 절실히 요구되고 있다. 범-HDAC에 비해 이소폼 선택적 억제제는 치료 효능 및 독성 측면, 둘 모두에서 잠재적으로 유리하다. 특히, 세포질 HDAC6의 선택적 억제는 다른 HDAC의 억제로 인한 독성을 피할 수 있다.

[0007] 본 출원인은 놀랍게도 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물이 고도로 선택적인 HDAC6 억제제라는 것을 발견하였다. 이들 화합물의 사용은 또한 예컨대, 히드록사메이트와 같은 선행 기술의 약물에 비해 생체이용률, 부작용, 약동학 및/또는 수용성 측면에서 상당한 개선을 나타낼 수 있다.

발명의 내용

[0008] **요약**

[0009] 본 발명은 HDAC6 연관 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 화합물에 관한 것이며; 여기서 상기 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물이다:



[0010]

[0011]

상기 식에서, Y¹, Y², L, R¹ 및 Z¹은 청구범위 또는 상세한 설명에 기술된 바와 같다.

[0012]

본 발명은 또한 HDAC6 연관 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 제약 조성물은 본 발명에 따른 화합물 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 담체를 포함한다.

[0013]

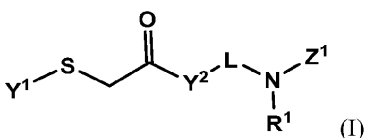
한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 통증, 신경병증, 신경정신 질환, 신경발달 장애, 수면 장애 및 심혈관 질환으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, HDAC6 연관 질환은 악성 흑색종(malignant melanoma), 다발성 골수종(multiple myeloma), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 유방암(breast cancer) 및 호지킨병(Hodgkin's disease)으로부터 선택되는 암이다. 한 실시양태에서, HDAC6 연관 질환은 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 픽병(Pick's disease), 니만-픽 증후군(니만-픽 증후군), 다운병(Down's disease), 루이소체 치매(Lewy body dementia), HIV 치매, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis: ALS) 및 다발성 경화증(multiple sclerosis)으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환이다. 한 실시양태에서, HDAC6 연관 질환은 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 만성 염증성 탈수초 다발신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP), 다초점성 운동 신경병증(multifocal motor neuropathy: MMN), 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease), 유전성 감각 및 자율 신경병증(hereditary sensory and autonomic neuropathy), 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(familial amyloidotic polyneuropathy), 화학요법 항암제를 사용하는 화학요법 유발 말초 신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN), 당뇨병 말초 신경병증(diabetic peripheral neuropathy: DPN), 신경통(neuralgia), 통증 및/또는 신경병성 통증(neuropathic pain)으로부터 선택되는 신경병증이다. 한 실시양태에서, HDAC6 연관 질환은 심부전(heart failure), 심근병증(cardiomyopathy) 및/또는 심근염(myocarditis)으로부터 선택되는 심혈관 질환이다.

[0014]

한 실시양태에 따라, 화합물은 본원 2에 열거된 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물로부터 선택된다.

[0015]

본 발명은 또한 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물에 관한 것이다:



[0016]

[0017]

상기 식에서, Y¹, Y², L, R¹ 및 Z¹은 청구범위 또는 상세한 설명에 기술된 바와 같다.

[0018]

한 실시양태에 따라, 화합물은 본원 1에 열거된 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물로부터 선택된다.

[0019]

본 발명은 또한 (i) 선형 또는 사이클릭 아민을 아실 클로라이드, 카르복실산 또는 술폰닐 클로라이드와 반응시키거나; 또는 (ii) 할로-케톤을 티올과 반응시키는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 화합물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0020]

본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0021]

본 발명은 또한 의약(medicament)으로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물 또는 본 발명에 따른 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에 따라, 화합물 또는 제약 조성물은 HDAC6 연관 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 것이다. 한 실시양태에서, HDAC6 연관 질환은 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 통증, 신경병증, 신경정신 질환, 신경발달 장애, 수면 장애 및 심혈관 질환으로부터

선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 정의
- [0023] 본 발명에서, 하기 용어는 달리 명시하지 않는 한, 하기 의미를 갖는다.
- [0024] **화학적 정의**
- [0025] 예컨대, 예를 들어, "알킬렌-헥테로아릴"과 같은 기의 조합을 언급할 때, 주 구조에 대한 부착 지점은 좌측에 인용된 기에 있다. 따라서, 용어 "알킬렌-사이클릴" 및 이의 변형 (예컨대, "알킬렌-헥테로아릴," "알킬렌-헥테로사이클," "알킬렌-사이클로알킬," "알킬렌-아릴," "알킬렌-헥테로아릴," "알킬렌-헥테로사이클" 및 "알킬렌-사이클로알킬")은 알킬 모이더를 통해 주 구조에 부착된 사이클릴 기를 지칭한다. 즉, 부착 지점은 사이클릴 기가 아니라, 알킬렌 기이다.
- [0026] "알켄" 또는 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합, 및 전형적으로 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게, 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄를 지칭한다. 알케닐 기의 비제한적인 예로는 에틸렌, 2-프로펜일, 2-부텐일, 3-부텐일, 2-펜텐일 및 이의 이성질체, 2-헥세닐 및 이의 이성질체 및 2,4-펜타디에닐을 포함한다.
- [0027] "알킬"은 전형적으로 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게, 1 내지 6개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게, 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 포화 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄를 지칭한다. 본 발명에서, 알킬 기는 1가 또는 다가일 수 있지만 (즉, 본원에 정의된 "알킬렌" 기는 "알킬" 정의에 포함된다), 알킬 기는 전형적으로 1가이다. 알킬 기의 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *i*-부틸, *s*-부틸 및 *t*-부틸, 펜틸 및 이의 이성질체 (예컨대, *n*-펜틸, *is*-펜틸), 및 헥실 및 이의 이성질체 (예컨대, *n*-헥실, *is*-헥실)를 포함한다. 바람직한 알킬 기는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *s*-부틸 및 *t*-부틸을 포함한다.
- [0028] "알킬렌"은 2가 알킬 기를 지칭한다. 알킬렌 기의 비제한적인 예로는 메틸렌, 에틸렌, *n*-프로필렌, *i*-프로필렌, 2가 부틸, 2가 펜틸 및 2가 헥실을 포함한다. 바람직한 알킬렌 기는 메틸렌, 에틸렌, *n*-프로필렌, *n*-부틸렌 및 *n*-부틸렌을 포함한다.
- [0029] "알킨" 또는 "알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합, 및 전형적으로 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게, 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄를 지칭한다. 알키닐 기의 비제한적 예로는 에틸렌, 2-프로피닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 2-펜티닐 및 이의 이성질체, 및 2-헥시닐 및 이의 이성질체를 포함한다.
- [0030] "아민"은 하나 이상의 수소 원자가 치환기, 예컨대, 예를 들어, 알킬 또는 아릴에 의해 대체된 암모니아 (NH₃)의 유도체를 지칭한다.
- [0031] "아미노"는 -NH₂ 기를 지칭한다.
- [0032] "아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 사이클릭, 다중불포화, 방향족 히드로카르빌 기를 지칭한다. 아릴 기는 단일 고리 (즉, 페닐)를 가질 수 있거나, 또는 함께 융합되거나 (예컨대, 나프틸), 또는 공유적으로 연결된 다중 방향족 고리를 가질 수 있다. 전형적으로, 아릴 기는 5 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 방향족 고리는 이에 융합된 1 내지 2개의 추가 고리 (사이클로알킬, 헥테로사이클로알킬 또는 헥테로아릴)를 임의적으로 포함할 수 있다. 아릴은 또한 적어도 하나의 고리가 방향족인 한, 본원에 열거된 카르보사이클릭 시스템의 부분적으로 수소화된 유도체를 포함하는 것으로 의도된다. 아릴 기의 비제한적 예로는 페닐, 비페닐, 비페닐레닐, 5- 또는 6-테트라리닐, 나프탈렌-1- 또는 -2-일, 4-, 5-, 6 또는 7-인덴일, 1- 2-, 3-, 4- 또는 5-아세나프틸레닐, 3-, 4- 또는 5-아세나프테닐, 1- 또는 2-펜탈레닐, 4- 또는 5-인다닐, 5-, 6-, 7- 또는 8-테트라히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 1,4-디히드로나프틸, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5-피레닐을 포함한다. 바람직한 아릴 기는 페닐이다.
- [0033] 사이클릭 기를 언급할 때, "비사이클릭"은 사이클릭 기가 정확하게 2개의 융합된 고리로 구성된 것을 의미한다. 1가 비사이클릭 기에서, "[x, y]" 표기 (여기서 x 및 y가 정수이다)는 본원에서 하나의 사이클이 x원이고, 나머지 다른 사이클은 y원이며, 주 구조에 대한 부착 지점은 x원 사이클 상에 위치한다는 것을 나타내는 것으로 사용된다. "트리사이클릭" 등은 그에 따라 해석되어야 한다.
- [0034] "시아노"는 -CN 기를 지칭한다.

- [0035] "사이클릴"은 본원에 정의된 "사이클로알킬," "헤테로사이클로알킬," "아릴" 및 "헤테로아릴" 기를 집합적으로 지칭한다.
- [0036] "사이클로알킬"은 전형적으로 3 내지 11개의 탄소 원자, 바람직하게, 4 내지 9개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게, 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함하는 사이클릭 1가 알킬을 지칭한다. 본 정의는 폴리사이클릭 사이클로알킬 (예컨대, 비사이클) 및 브리지된 사이클로알킬 구조를 포함한다.
- [0037] 기 명칭 앞의 "(C_x-C_y)"는 화학 분야의 일반적인 용어에 따라 기가 x 내지 y개의 탄소 원자를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0038] "디플루오로메틸"은 -CHF₂ 기를 지칭한다.
- [0039] "할라이드," "할로" 또는 "할로겐"은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자, 전형적으로, 염소 또는 브로민 원자를 지칭한다.
- [0040] "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬기에서, 헤테로원자는 알킬 쇄를 따라 탄소 원자에만 결합되어 있고, 즉, 각 헤테로원자는 적어도 하나의 탄소 원자만큼 임의의 다른 헤테로원자와 분리되어 있다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의적으로 4급화될 수 있다. 헤테로알킬 기는 하나 이상의 옥소 (=O) 기를 추가로 포함할 수 있다. 헤테로알킬은 탄소 원자를 통해서만 또 다른 기 또는 분자에 결합되어 있고, 즉, 결합 원자는 헤테로알킬 기에 포함된 헤테로원자 중에서 선택되지 않는다. 하나 이상의 다른 기(들)에 의해 치환되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알킬은 탄소 원자 또는 헤테로원자 (예컨대, 질소)를 통해 치환될 수 있다. 헤테로알킬의 비제한적인 예로는 알콕시, 에테르 및 폴리에테르, 2급 아민, 3급 아민 및 티오에테르를 포함한다.
- [0041] "헤테로아릴"은 함께 융합되거나, 또는 공유적으로 연결된 1 또는 2개의 고리를 갖고, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 여기서 이들 고리 중 하나 이상의 것에서 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 및/또는 황 원자로 대체된 것인, 5 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게, 6 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 방향족 고리 또는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. "헤테로아릴"은 또한 아릴 기 중의 적어도 하나의 탄소 원자는 헤테로원자로 대체되고, 여기서 생성된 분자는 화학적으로 안정한, 본원에 정의된 "아릴" 기로 간주될 수 있다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의적으로 4급화될 수 있다. 헤테로아릴 기의 비제한적 예로는 푸라닐, 티오펜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사트리아졸릴, 티아트리아졸릴, 피리디닐, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 옥사지닐, 디옥시닐, 티아지닐, 트리아지닐, 이미다조[2,1-b][1,3] 티아졸릴, 티에노[3,2-b]푸라닐, 티에노[3,2-b]티오펜, 티에노[2,3-d][1,3]티아졸릴, 티에노[2,3-d]이미다졸릴, 테트라졸로[1,5-a]피리디닐, 인돌릴, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤즈옥사졸릴, 1,2-벤즈이속사졸릴, 2,1-벤즈이속사졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 1,2-벤조이소티아졸릴, 2,1-벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 1,2,3-벤즈옥사디아졸릴, 2,1,3-벤즈옥사디아졸릴, 1,2,3-벤조티아디아졸릴, 2,1,3-벤조티아디아졸릴, 티에노피리디닐, 퓨리닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 6-옥소-피리다진-1-(6H)-일, 2-옥소피리딘-1-(2H)-일, 6-옥소-피리다진-1-(6H)-일, 2-옥소피리딘-1-(2H)-일, 1,3-벤조디옥솔릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐 및 프탈라지닐을 포함한다.
- [0042] "헤테로사이클로알킬"은 전형적으로 2 내지 7개의 탄소 원자, 바람직하게, 3 내지 6개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게, 4 내지 5개의 탄소 원자를 포함하는 사이클릭 1가 헤테로알킬을 지칭한다. 이 정의는 한 원자 ("스피로")를 통해 또는 2개의 원자를 통해 함께 결합된 사이클을 포함하여 폴리사이클릭 헤테로사이클로알킬 (예컨대, 비사이클) 및 브릿지된 헤테로사이클로알킬 구조를 포함한다. 한 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 탄소 원자를 통해 또 다른 기 또는 분자에 결합되어 있고, 즉, 결합 원자는 그 안에 포함된 헤테로원자 중에서 선택되지 않는다. 한 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 그 안에 포함된 헤테로원자 중 하나를 통해 또 다른 기 또는 분자에 결합된다. 하나 이상의 다른 기(들)에 의해 치환되는 경우, 헤테로사이클로알킬은 달리 명시하지 않는 한, 탄소 원자를 통해 또는 헤테로원자 (예컨대, 질소)를 통해 치환될 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 비제한적 예로는 아지리딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 ("헥사히드로피라진"으로도 공지), 모르폴린, 티오모르폴린, 아제판, 아조칸, 옥타히드로-1*H*-이소인돌, 데카히드로이소퀴놀린, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 테트라히드로이소퀴놀린 (예컨대, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린), 헥사히드로피리다진, 헥사히드로피리미딘, 데카히드로퀴놀린, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤, 이소인돌린, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 및 옥세

탄을 포함한다.

[0043] "히드록시"는 -OH 기를 지칭한다.

[0044] "케톤"은 C-(C=O)-C 연결성을 갖는 작용기를 지칭한다.

[0045] "옥소"는 =O 기, 즉, 전형적으로, 탄소 원자에 이중 결합된 하나의 산소 원자를 지칭한다.

[0046] "트리플루오로메틸"은 -CF₃ 기를 지칭한다.

[0047] **일반 정의**

[0048] 본원에서 사용되는 "약"이란, ~의 대략, 거의, 썸, 또는 부근이라는 것을 의미한다. 수치 앞의 "약"이라는 용어는 수치 값의 ±10%를 의미한다. "약"이라는 용어가 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 명시된 수치 값의 위아래로 경계를 10%만큼 확장하여 해당 범위를 수정한다.

[0049] "투여" 또는 이의 변형 (예컨대, "투여하는")은 병태, 증상 또는 질환이 치료 및/또는 예방되어야 하는 환자에게 치료제 (예컨대, 본 발명의 화합물)를 단독으로 또는 제약상 허용되는 조성물의 일부로 제공하는 것을 의미한다.

[0050] "결합 부위" 또는 "결합 포켓"은 화합물 (예컨대, 본 발명의 화합물)이 결합하는 단백질 상에 (예컨대, HDAC6 상에) 위치하는 아미노산의 특정 배열을 지칭한다. 결합 부위는 화학적으로 활성인 아미노산 표면 기로 구성되는 경우가 많으며, 특정 3차원 구조적 특징 뿐만 아니라, 특정 전하 특성을 갖는다. 에피토프와 유사하게, 결합 부위는 선형이거나, 입체배열일 수 있고, 즉, 단백질의 1차 구조에서 반드시 인접할 필요는 없는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0051] "포함하다(comprise)" 또는 이의 변형 (예컨대, "포함하다(comprises)," "포함하는")은 본원에서 일반 특허 출원 초안 작성 용어에 따라 사용된다. 따라서, 대상이 선행하고, 구성 요소가 뒤따르는 "포함하다"는 대상 중 구성 요소가 (전형적으로 조성물의 구성 요소로서) 존재하여야 하지만, 대상에 임의의 추가 구성 요소가 존재하는 것을 배제하지 않는다는 것을 의미한다. 또한, 본원에서 "포함하다" 또는 이의 변형의 임의의 존재는 또한 "실질적으로 ~으로 구성된다" 또는 "본질적으로 ~으로 구성된다"라는 더 좁은 표현, "~으로 구성된다"라는 더 좁은 표현 및 이의 임의의 변형 (예컨대, "~으로 구성된다," "~으로 구성된")을 포괄한다.

[0052] "HDAC" 또는 "히스톤 데아세틸라제"는 히스톤 상의 ε-N-아세틸 리신 아미노산으로부터 아세틸 기 (O=C-CH₃)를 제거하여 히스톤이 DNA를 더 단단하게 감싸고, 염색질을 응축시킬 수 있게 하는 효소 부류를 지칭한다. 유전자 발현은 히스톤 아세틸화 및 탈아세틸화, 및, 따라서, HDAC 활성에 의해 조절된다. 본 발명에서, HDAC는 전형적으로 본원에 정의된 "HDAC6"이다.

[0053] "HDAC 연관 질환" 또는 "HDAC6 기능과 관련된 질환" 또는 이의 변형 (예컨대, "HDAC6 연관 질환")은 HDAC 기질 (예컨대, 히스톤, 튜블린, Hsp90, 코르타틴)의 비정상적인 아세틸화 프로파일을 초래하는, 대상체에서 적어도 하나의 HDAC 효소의 활성의 조절 장애, 및 특히 증가에 기인하거나, 그에 의해 유발되거나, 또는 그를 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 본 출원에서, "HDAC 연관 질환" 및 "HDAC6 기능과 관련된 질환"은 동의어이며 상호교환적으로 사용될 수 있다. 전형적으로, HDAC 연관 질환은 특히 유전자 발현 및/또는 세포 운동성의 후생적 조절 변경과 연관되어 있다. 이 정의는 정상적인 HDAC 활성을 감소 (억제)하여 질환을 치료 및/또는 예방하는 질환을 포함한다. 전형적으로, HDAC 연관 질환은 HDAC 억제를 통해 예방 및/또는 치료될 수 있다. HDAC 연관 질환의 비제한적인 예로는 신경병증, 신경퇴행성 질환, 증식성 질환 (예컨대, 암), 대사 장애, 면역 장애 및 염증성 질환을 포함한다.

[0054] "HDAC6," "HDAC6 효소" 또는 "히스톤 데아세틸라제 서브타입 6"은 인간에서 HDAC6 유전자에 의해 코딩되는 HDAC 효소를 지칭한다.

[0055] "HDAC6 유전자"는 인간에서 HDAC6을 코딩하는 유전자를 지칭한다. HDAC6 유전자는 KIAA0901 또는 JM21로도 상호교환적으로 지칭된다.

[0056] "인간"은 신생아, 유아, 미성년, 청소년 및 성인을 포함하여 모든 발달 단계의 남성 또는 여성 대상체를 지칭한다.

[0057] "환자"는 의료 서비스를 받기를 기다리고 있거나, 또는 받고 있거나, 의료 절차의 대상이거나/대상이 되는, 동물, 전형적으로, 온혈 동물, 바람직하게, 포유동물 (예컨대, 마우스, 래트, 고양이를, 기니아 피그, 개, 원숭이

또는 인간), 더욱 바람직하게, 인간을 지칭한다. 환자는 예방적 진료나 시술의 대상이 될 수도 있다.

[0058] "제약상 허용되는"이란, 조성물의 성분이 서로 상용성이고, 이를 투여받는 환자에게 해롭지 않다는 것을 지칭한다.

[0059] "제약상 허용되는 담체"는 동물, 바람직하게, 인간에게 투여될 때 유해한 반응, 알레르기 반응 또는 다른 바람직하지 않은 반응을 일으키지 않는 부형제를 지칭한다. 이는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 인간 투여의 경우, 제제는 예컨대, FDA 사무국 또는 EMA와 같은 규제 기관에서 요구하는 무균성, 발열성, 일반 안전성 및 순도 표준을 충족하여야 한다.

[0060] "예방하다," "예방하는" 및 "예방"은 병태 및/또는 질환 및/또는 이에 수반되는 증상 중 어느 하나의 발병을 지연시키거나, 또는 방해하거나, 환자가 병태 또는 질환에 걸리는 것을 막거나, 또는 환자가 병태 및/또는 질환 및/또는 이에 수반되는 증상에 걸릴 위험을 감소시키는 것을 지칭한다. 병태 및/또는 질환을 "예방"함으로써 발생하는 효과를 "예방(prophylactic)"이라고 한다.

[0061] "프로드럭"은 생체내 생체변환 생성물이 치료제 (활성 약물)인 치료제 (예컨대, 본 발명의 화합물)의 약리학적 으로 허용되는 유도체를 지칭한다. 프로드럭은 전형적으로 생체이용률 증가를 특징으로 하며, 생체내에서 활성 화합물로 쉽게 대사된다. 프로드럭의 비제한적 예로는 아미드 프로드럭 및 카르복실산 에스테르 프로드럭, 특히, 알킬 에스테르, 사이클로알킬 에스테르 및 아릴 에스테르를 포함한다.

[0062] 본원에서 "~로부터 선택되는"이란, 항목이 선택되는 요소의 목록을 도입하기 위해 일반 특허 출원 초안 작성 용어에 따라 사용된다. 본 명세서에서 "~로부터 선택되는"이라는 것이 임의로 존재하는 것은 상호간에 그 의미를 변경하지 않고 "~을 하거나, 또는 ~로 구성된 군으로부터 선택되는"으로 대체될 수 있다.

[0063] "용매화물"은 화학양론적 또는 준화학양론적 양의 하나 이상의 용매의 하나 이상의 분자와 함께 화합물을 포함하는 분자 복합체를 의미하며, 전형적으로, 용매는 제약상 허용되는 용매, 예컨대, 예를 들어, 에탄올이다. "수화물"이라는 용어는 용매가 물 (H₂O)인 경우의 용매화물을 지칭한다.

[0064] "치료제," "활성 제약 성분" 및 "활성 성분"은 치료 용도 및 건강과 관련된 화합물을 지칭한다. 특히, 치료제 (예컨대, 본 발명의 화합물)는 질환, 바람직하게, 감염성 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 것으로 표시될 수 있다. 활성 성분은 또한 또 다른 치료제의 치료 활성을 개선시키기 위한 것으로 표시될 수 있다.

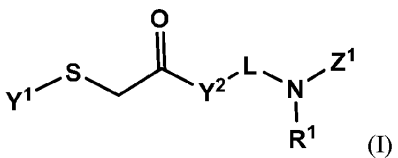
[0065] "치료학적 유효량" (간단히 "유효량")은 투여받는 환자에서 원하는 치료 또는 예방 효과를 달성하기에 충분한 치료제 (예컨대, 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다.

[0066] "치료하다," "치료하는" 및 "치료"는 병태 및/또는 질환 및/또는 이에 수반되는 증상 중 어느 하나, 예컨대, 감염성 질병을 완화, 약화 또는 근절시키는 것을 지칭한다.

[0067] 상세한 설명

[0068] 화합물

[0069] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



[0070] 상기 식에서, Y¹, Y², L, R¹ 및 Z¹은 이하 상세한 설명에서 정의된다.

[0072] 이하 상세한 설명에서 기술되는 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에서, 달리 명시되지 않는 한, 임의의 알킬 기 (알킬렌 기 포함)는 "임의적으로 치환"될 수 있고, 즉, 알킬 모이리티에서 탄소 원자에 결합된 각 수소 원자는 임의적으로 적어도 하나의 저분자량 치환기, 예컨대, 예를 들어, 할로젠, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, -O-(C₁-C₆) 알킬, -NH-(C₁-C₆) 알킬 및 -N-((C₁-C₆) 알킬)₂로부터 선택되는 치환기에 의해 대체될 수 있다. 생성된 분자가 화학적으로 안정한 치환만이 본 정의에 포함된다. 전형적으로, 치환기에 존재하는 (C₁-C₆) 알킬 기(들)는 그 자체로 추가로 치환되지 않는다. 바람직한 치환된 알킬은 하나 이상의 플루오린 원자(들) 및/또는 히드

록시, 예컨대, 예를 들어, 트리플루오로메틸에 의해 치환된 알킬을 포함한다.

[0073] 이하 상세한 설명에서 기술되는 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에서, 달리 명시되지 않는 한, **임의의 사이클릴 기** (즉, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기)는 **"임의적으로 치환"될 수 있고**, 즉, 사이클릴 모이어티에서 탄소 원자에 결합된 각 수소 원자는 임의적으로 적어도 하나의 저분자량 치환기, 예컨대, 예를 들어, 할로겐, 시아노, 히드록시, 옥소, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택되는 기에 의해 대체될 수 있다. 생성된 분자가 화학적으로 안정한 치환만이 본 정의에 포함된다. 전형적으로, 치환기에 존재하는 (C_1-C_6) 알킬 기(들)는 그 자체로 추가로 치환되지 않는다. 바람직한 치환된 사이클릴 기는 하나 이상의 플루오린 원자(들) 및/또는 히드록시 예컨대, 예를 들어, 디플루오로사이클로프로필에 의해 치환된 사이클릴을 포함한다.

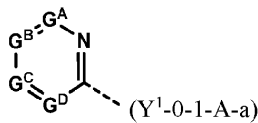
[0074] 본원에 제시된 화학식에서, 점선 ----은 도시된 모이어티의 주 분자 구조에의 부착 지점을 나타낸다.

[0075] **Y¹ 정의**

[0076] 상기 화학식 (I)에서, Y¹은 비사이클릭 헤테로아릴(bicyclic heteroaryl)이다. 한 실시양태에 따라, Y¹은 9 내지 11원 비사이클릭 헤테로아릴이다. 한 실시양태에 따라, Y¹은 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로아릴이다. 한 실시양태에 따라, Y¹은 5원 헤테로아릴 및 6원 헤테로아릴로부터 선택되는 2개의 융합된 고리를 포함한다.

[0077] 한 실시양태에 따라, Y¹은 2개의 융합된 고리를 포함하고, 상기 고리는

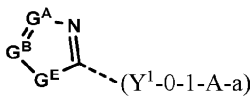
[0078] - * 화학식 (Y¹-0-1-A-a)



[0079]

[0080] (상기 식에서, G^A는 C-R² 및 N으로부터 선택되고, G^B는 C-R³ 및 N으로부터 선택되고, G^C 및 G^D는 독립적으로 C-R², C-R³ 및 N으로부터 선택된다 (여기서 R² 및 R³는 독립적으로 본원 하기에 정의되는 바와 같다)), 및

[0081] * 화학식 (Y¹-0-1-A-b)

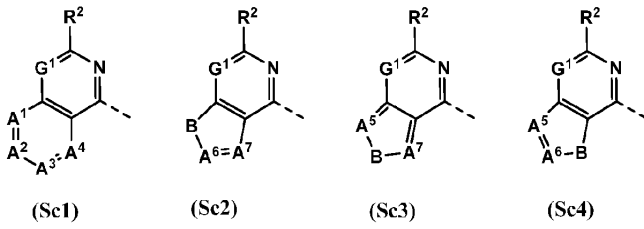


[0082]

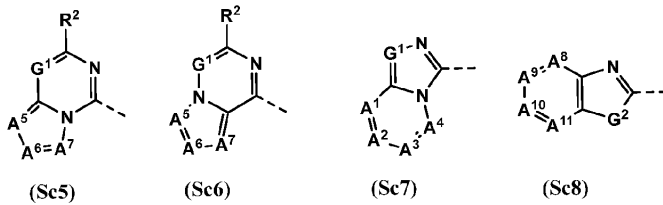
[0083] (상기 식에서, G^A 및 G^B는 독립적으로 C-R², C-R³ 및 N으로부터 선택되고, G^E는 O, S 및 N-R⁴로부터, 특히, O 및 N-R⁴로부터 선택된다 (여기서 R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 본원 하기에 정의되는 바와 같다))로부터 선택되는 제1 5 또는 6원 헤테로아릴 고리, 및

[0084] - 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 및 아릴로부터 선택되는 제2 고리이며, 여기서 제2 고리는 제1 고리의 G^A 및 G^B, G^C 및 G^D, 또는 G^B 및 G^E와 융합되어 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 또는 아릴을 형성하는 것인 제2 고리로 구성된다.

[0085] 한 실시양태에 따라, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-I)의 기로부터 선택되는 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로아릴이다:



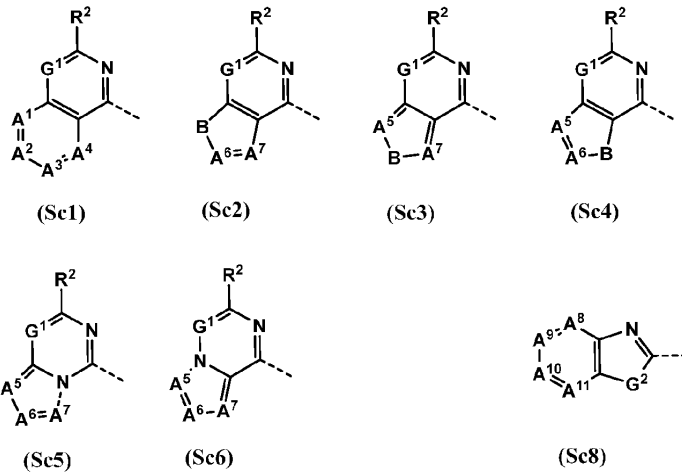
[0086]



[0087]

[0088] 상기 식에서, $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6$ 및 A^7 은 각각 독립적으로 $C-R^7$ 및 N으로부터 선택되고; A^8, A^9, A^{10} 및 A^{11} 은 각각 독립적으로 $C-R^7$ 및 N으로부터 선택되고; G^1 은 $C-R^3$ 및 N으로부터 선택되고; G^2 는 O 및 $N-R^4$ 로부터 선택되고; B는 O, S 및 $N-R^5$ 로부터 선택된다. "(ScX)"는 "(스캐폴드 n° X)"를 의미한다.

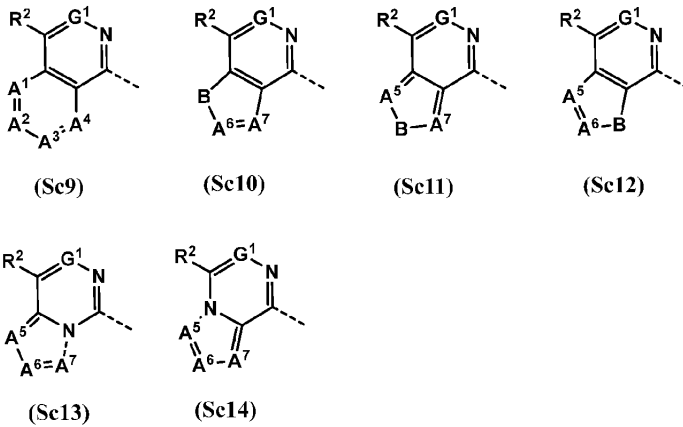
[0089] 한 실시양태에 따라, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-I')의 기로부터 선택되는 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로아릴이다:



[0090]

[0091] 상기 식에서, $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6$ 및 A^7 은 각각 독립적으로 $C-R^7$ 및 N으로부터 선택되고; A^8, A^9, A^{10} 및 A^{11} 은 각각 독립적으로 $C-R^7$ 및 N으로부터 선택되고; G^1 은 $C-R^3$ 및 N으로부터 선택되고; G^2 는 O 및 $N-R^4$ 로부터 선택되고; B는 O, S 및 $N-R^5$ 로부터 선택된다. "(ScX)"는 "(스캐폴드 n° X)"를 의미한다.

[0092] 한 실시양태에 따라, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1 -Ia)의 기로부터 선택되는 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로아릴이다:

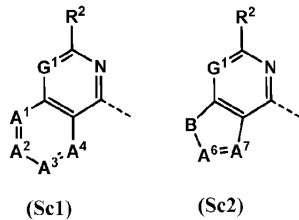


[0093]

[0094] 상기 식에서, $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6$ 및 A^7 은 각각 독립적으로 $C-R^7$ 및 N으로부터 선택되고; A^8, A^9, A^{10} 및 A^{11} 은 각각 독립적으로 $C-R^7$ 및 N으로부터 선택되고; G^1 은 $C-R^3$ 및 N으로부터 선택되고; B는 O, S 및 $N-R^5$ 로부터 선택된다. "(ScX)"는 "(스캐폴드 n° X)"를 의미한다.

[0095] 한 실시양태에서, A^8, A^9, A^{10} 및 A^{11} 이 존재할 때, A^8, A^9, A^{10} 또는 A^{11} 중 적어도 하나는 N이다. 한 실시양태에서, A^5 및 A^6 이 존재할 때, A^5 및 A^6 이 $C-R^7$ 인 경우, 이때 B는 S가 아니다. 한 실시양태에서, A^5, A^6 및 A^7 이 존재할 때, A^5, A^6 및 A^7 이 $C-R^7$ 인 경우, 이때 B는 S가 아니다. 한 실시양태에서, G^1 은 N이다.

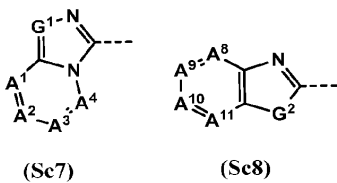
[0096] 한 실시양태에 따라, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1 -I-1)의 기로부터 선택되는 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로아릴이다:



[0097]

[0098] 상기 식에서, A^1-A^4, A^6, A^7, G^1 및 R^2 는 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

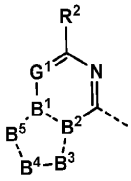
[0099] 한 실시양태에 따라, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1 -I-2)의 기로부터 선택되는 9원 비사이클릭 헤테로아릴이다:



[0100]

[0101] 상기 식에서, A^1-A^4, A^8-A^{11}, G^1 및 G^2 는 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

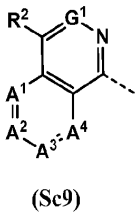
[0102] 한 실시양태에 따라, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-0-2)의 9원 비사이클릭 헤테로아릴이다:



[0103]

[0104] 상기 식에서, G^1 은 C- R^3 및 N으로부터 선택되고, B^1-B^5 는 O, S, 및 본원에 정의된 바와 같은 A^5 , A^6 또는 A^7 중 어느 하나로부터 선택되고; B^1-B^5 는 함께 5원 헤테로아릴을 형성하고, 즉, B^1-B^5 사이의 결합은 사이클이 방향족이 되도록 배열되고, B^1-B^5 중 적어도 하나는 O, S 및 N- R^5 로부터 선택된다.

[0105] 한 실시양태에 따라, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-Ia-1)의 10원 비사이클릭 헤테로아릴이다:



[0106]

[0107] 상기 식에서, A^1-A^4 , G^1 및 R^2 는 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0108] 본원에 정의된 바와 같은 Y^1 에서, R^2 는 수소, 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{16}$ - (C_2-C_6) 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}$ - (C_2-C_6) 알킬렌- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}$ - (C_2-C_6) 알킬렌- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}$ - (C_1-C_6) 알킬렌- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}$ - (C_2-C_6) 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}$ - (C_1-C_6) 알킬렌- $C(O)OR^{15}$ 로부터 선택된다.

[0109] 한 실시양태에서, R^2 는 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 예컨대, 예를 들어, 메틸, 이소-프로필, 에틸 또는 알킬이고, 여기서 알킬은 임의적으로 적어도 하나의 플루오린 원자에 의해 치환된다. 바람직한 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬은 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸을 포함한다.

[0110] 한 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 한 실시양태에서, R^2 는 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, 예컨대, 예를 들어, 임의적으로 적어도 하나의 메틸, 히드록시 또는 플루오린 원자에 의해 치환된 사이클로프로필이다. 한 실시양태에서, R^2 는 $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 예컨대, 예를 들어, 임의적으로 적어도 하나의 메틸에 의해 치환된 테트라히드로티오펜 또는 테트라히드로푸란이다. 한 실시양태에서, R^2 는 헤테로아릴, 예컨대, 예를 들어, 임의적으로 적어도 하나의 메틸 또는 에틸에 의해 치환된 티오펜 또는 푸란이다. 한 실시양태에서, R^2 는 $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 예컨대, 예를 들어, 임의적으로 적어도 하나의 메틸, 히드록시 또는 플루오린 원자에 의해 치환된 모르

폴린이다.

[0111] 본원에 정의된 바와 같은 Y^1 에서, R^3 은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{17,18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17,18}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17,18}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17,18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $SO_2-NR^{17,18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17,18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17,18}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17,18}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17,18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$ 로부터 선택된다.

[0112] 본원에 정의된 바와 같은 Y^1 에서, R^4 는 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17,18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17,18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$ 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $OC(O)-R^{15}$ 로부터 선택된다.

[0113] 한 실시양태에서, R^4 는 수소이다.

[0114] 본원에 정의된 바와 같은 Y^1 에서, R^5 는 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17,18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17,18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$ 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $OC(O)-R^{15}$ 로부터 선택된다.

[0115] 한 실시양태에서, R^5 는 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 예컨대, 메틸이다. 한 실시양태에서, R^5 는 아릴, 예컨대, 예를 들어, 임의적으로 적어도 하나의 할로 또는 메틸에 의해 치환된 페닐이다.

[0116] 본원에 정의된 바와 같은 Y^1 에서, R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록시, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- OR^{15} , $-NR^{17,18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17,18}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17,18}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17,18}$, $-SO-R^{15}$, $-SO_2-R^{15}$, $-SO_2NR^{17,18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $SO_2-NR^{17,18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17,18}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17,18}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17,18}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{17,18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- $NR^{17}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{15}$, $-OC(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $OC(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ 알킬렌- $OC(O)-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ 알킬렌- $OC(O)-R^{15}$ 또는 $-NR^{16}C(O)OR^{15}$ 로부터 선택된다.

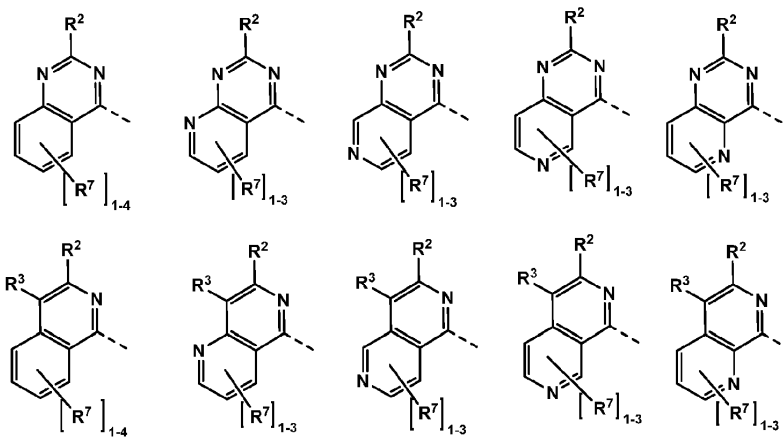
[0117] 한 실시양태에서, R^7 은 수소이다. 한 실시양태에서, R^7 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 예컨대, 예를 들어, 메틸이다.

[0118] 한 실시양태에서, R^7 은 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, 예컨대, 예를 들어, 임의적으로 치환된 모르폴리닐, 임의적으로 치환된 피페리디닐, 임의적으로 치환된 1,4-옥사제파닐, 임의적으로 치환된 피롤리디닐, 임의적으로 치환된 피페라지닐 또는 임의적으로 치환된 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-5-일이다. 한 실시양태에서, (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬은 1 또는 2개의 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 예컨대, 예를 들어, 1 또는 2개의 메틸에 의해 치환된다.

[0119] 본원에 정의된 바와 같은 R^2 , R^3 , R^4 및 R^7 에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴로부터 선택되고/거나; R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 로부터 선택되는 2개 기는 함께 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 사이클을 형성한다.

[0120] 한 실시양태에서, Y^1 은 10원 [6,6] 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0121] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-1)의 기로부터 선택된다:

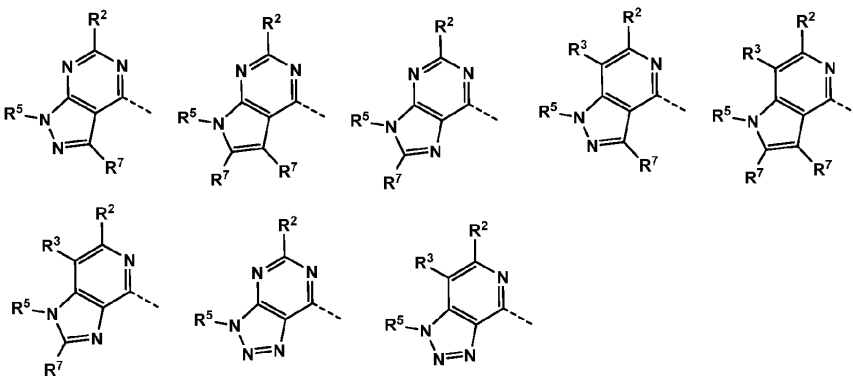


[0122]

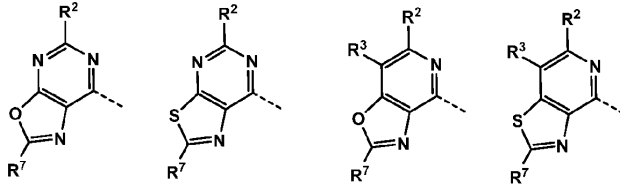
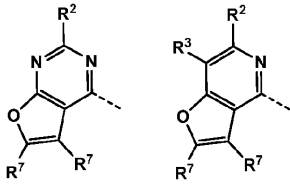
[0123] 상기 식에서, R^2 , R^3 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0124] 한 실시양태에서, Y^1 은 9원 비사이클릭 [6,5] 헤테로아릴이다.

[0125] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-2)의 기로부터 선택된다:



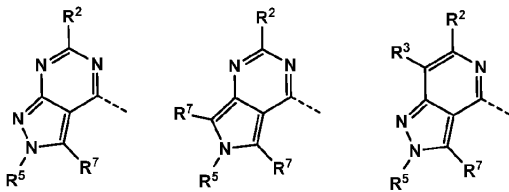
[0126]



[0127]

[0128] 상기 식에서, R^2 , R^3 , R^5 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

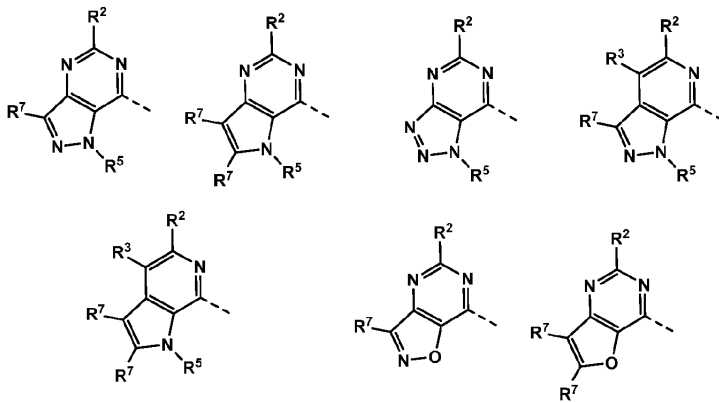
[0129] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-3)의 기로부터 선택된다:



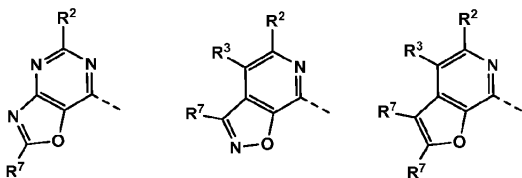
[0130]

[0131] 상기 식에서, R^2 , R^3 , R^5 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0132] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-4)의 기로부터 선택된다:



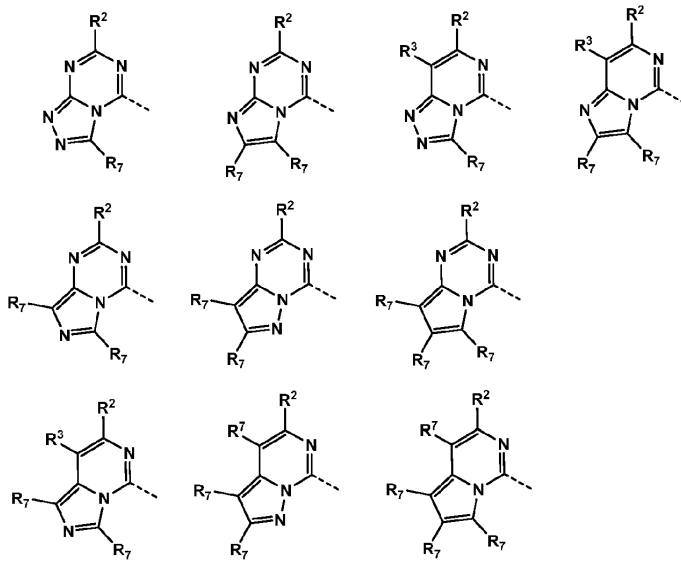
[0133]



[0134]

[0135] 상기 식에서, R^2 , R^3 , R^5 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

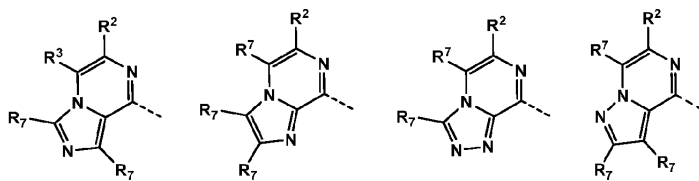
[0136] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-5)의 기로부터 선택된다:



[0137]

[0138] 상기 식에서, R^2 , R^3 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0139] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-6)의 기로부터 선택된다:

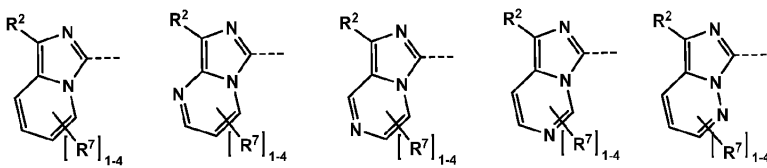


[0140]

[0141] 상기 식에서, R^2 , R^3 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0142] 한 실시양태에서, Y^1 은 9원 비사이클릭 [5,6] 헤테로아릴이다.

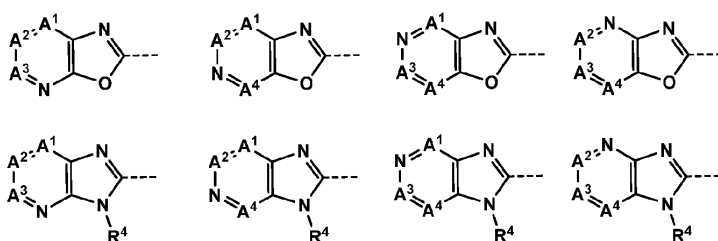
[0143] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-7)의 기로부터 선택된다:



[0144]

[0145] 상기 식에서, R^2 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0146] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1-8)의 기로부터 선택된다:



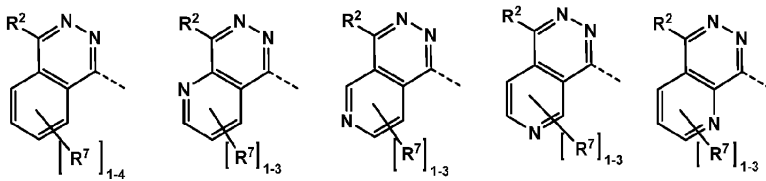
[0147]

[0148] 상기 식에서, A^1, A^2, A^3, A^4 및 R^4 는 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0149] 한 실시양태에서, Y^1 은 임의적으로 치환된 나프티리딘 (예컨대, 예를 들어, 임의적으로 치환된 1,7-나프티리딘, 1,6-나프티리딘 또는 2,7-나프티리딘), 임의적으로 치환된 1*H*-피라졸로-피리미딘, 임의적으로 치환된 2*H*-피라졸로-피리미딘, 임의적으로 치환된 벤즈이미다졸, 임의적으로 치환된 벤즈옥사졸, 임의적으로 치환된 이미다조 [1,2-*a*]피라진, 임의적으로 치환된 이미다조[1,5-*a*]피라진, 임의적으로 치환된 이미다조[4,5-*b*]피리딘, 임의적으로 치환된 피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진, 임의적으로 치환된 피라졸로[1,5-*a*]피라진, 임의적으로 치환된 피리도[2,3-*d*]피리미딘, 임의적으로 치환된 피리도[3,2-*d*]피리미딘, 임의적으로 치환된 피리도[3,4-*d*]피리미딘, 임의적으로 치환된 옥사졸로[4,5-*b*]피리딘, 임의적으로 치환된 옥사졸로[4,5-*c*]피리딘, 임의적으로 치환된 옥사졸로[5,4-*b*]피리딘, 치환된 옥사졸로[5,4-*c*]피리딘, 임의적으로 치환된 퀴나졸린, 임의적으로 치환된 퀴놀린, 및 임의적으로 치환된 프탈라진으로부터 선택된다.

[0150] 한 실시양태에서, Y^1 은 임의적으로 치환된 1*H*-피라졸로-피리미딘이다. 한 실시양태에서, Y^1 은 1*H*-피라졸로-피리미딘이다. 한 실시양태에서, Y^1 은 임의적으로 치환된 2*H*-피라졸로-피리미딘이다. 한 실시양태에서, Y^1 은 2*H*-피라졸로-피리미딘이다. 한 실시양태에서, Y^1 은 임의적으로 치환된 피리도[2,3-*d*]피리미딘, 임의적으로 치환된 피리도[3,2-*d*]피리미딘 및 임의적으로 치환된 피리도[3,4-*d*]피리미딘으로부터 선택된다. Y^1 은 피리도[2,3-*d*]피리미딘, 피리도[3,2-*d*]피리미딘 및 피리도[3,4-*d*]피리미딘으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, Y^1 은 임의적으로 치환된 퀴나졸린이다. 한 실시양태에서, Y^1 은 퀴나졸린이다.

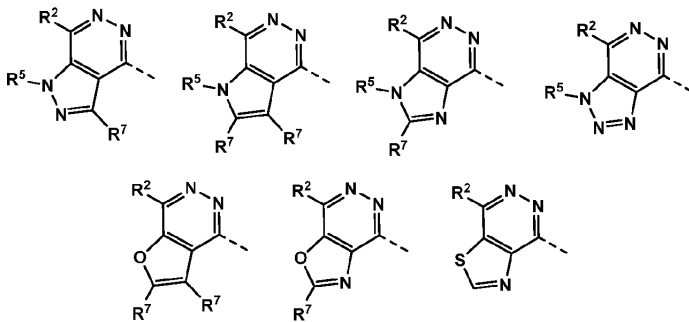
[0151] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1 -1a)의 기로부터 선택된다:



[0152]

[0153] 상기 식에서, R^2 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

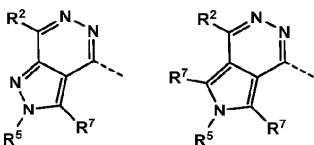
[0154] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1 -2a)의 기로부터 선택된다:



[0155]

[0156] 상기 식에서, R^2, R^5 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

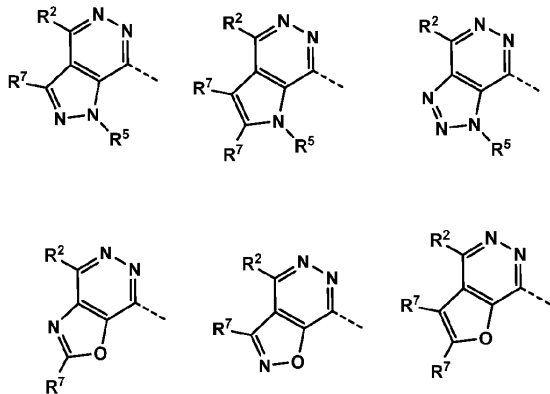
[0157] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1 -3a)의 기로부터 선택된다:



[0158]

[0159] 상기 식에서, R^2 , R^5 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

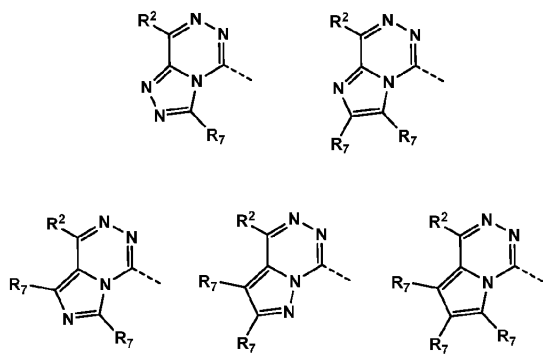
[0160] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1 -4a)의 기로부터 선택된다:



[0161]

[0162] 상기 식에서, R^2 , R^5 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0163] 한 실시양태에서, Y^1 은 하기 화학식 (Y^1 -5a)의 기로부터 선택된다:



[0164]

[0165] 상기 식에서, R^2 및 R^7 은 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

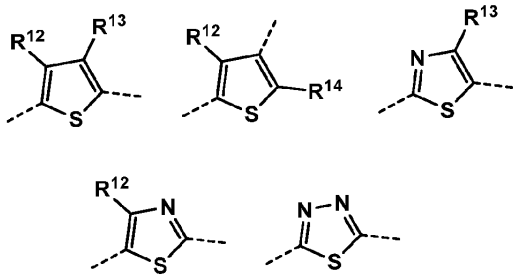
[0166] 한 실시양태에서, Y^1 은 임의적으로 치환된 프탈라진 (예컨대, 예를 들어, 프탈라진-1-일)이다.

[0167] 한 실시양태에서, Y^1 에서 비사이클릭 헤테로아릴은 1 또는 2개의 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 예컨대, 예를 들어, 1 또는 2개의 메틸에 의해 치환된다.

[0168] Y^2 정의

[0169] 상기 화학식 (I)에서, Y^2 는 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 아릴이다. 한 실시양태에 따라, Y^2 는 5 또는 6원 헤테로아릴이다. 한 실시양태에 따라, Y^2 는 5원 헤테로아릴이다.

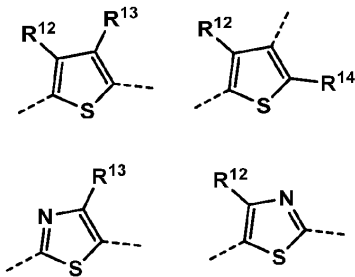
[0170] 한 실시양태에 따라, Y^2 는 하기 화학식 (Y^2-0)의 기로부터 선택된다:



[0171]

[0172] 상기 식에서, R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택된다.

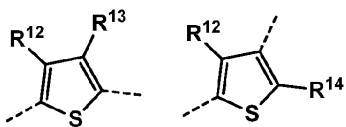
[0173] 한 실시양태에 따라, Y^2 는 하기 화학식 (Y^2-I)의 기로부터 선택된다:



[0174]

[0175] 상기 식에서, R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2-N((C_1-C_6) 알킬)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택된다.

[0176] 한 실시양태에 따라, Y^2 는 하기 화학식 (Y^2-1)의 기로부터 선택된다:



[0177]

[0178] 상기 식에서, R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0179] 한 실시양태에서, Y^2 는 임의적으로 치환된 티아디아졸, 임의적으로 치환된 티아졸 및 임의적으로 치환된 티오펜 으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, Y^2 는 티오펜, 플루오로-티오펜, 티아디아졸 및 티아졸로부터 선택된다.

[0180] 한 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13} , 또는 R^{12} 및 R^{14} 는 수소 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13} , 또는 R^{12} 및 R^{14} 는 각각 수소이고, 즉, Y^2 는 2가 비치환된 티오펜이다.

[0181] **L 정의**

[0182] 상기 화학식 (I)에서, L 은 $-(CR^{10}R^{11})_n$, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬 및 $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 n 은 1 내지 10 범위의 정수이고; R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알

킬, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_6) 알킬)_2$ 로부터 선택된다.

[0183] 한 실시양태에 따라, n 은 1, 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0184] 한 실시양태에 따라, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, $-(C_1-C_3)$ 알킬, $-(C_1-C_2)$ 할로알킬, $-(C_1-C_2)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_2)$ 아미노알킬, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_3)$ 알킬 및 $-N((C_1-C_3) 알킬)_2$ 로부터 선택된다.

[0185] 한 실시양태에서, L 은 $-(C_4-C_7)$ 사이클로알킬 및 $-(C_4-C_7)$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다. 한 특정 실시양태에서, L 은 $-(C_5-C_6)$ 사이클로알킬 및 $-(C_5-C_6)$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0186] 한 실시양태에서, n 은 1, 2 및 3으로부터 선택되는 정수이다. 한 실시양태에서, n 은 1 및 2로부터 선택되는 정수이다. 한 실시양태에서, n 은 1이다. 한 실시양태에서, n 은 2이다.

[0187] 한 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 수소이다.

[0188] Z^1 정의

[0189] 상기 화학식 (I)에서, Z^1 은 $(C=O)-R^9$, $S(O)-R^9$ 및 $S(O)_2-R^9$ 로부터 선택된다. 한 실시양태에 따라, Z^1 은 $(C=O)-R^9$ 및 $S(O)_2-R^9$ 로부터 선택된다.

[0190] 본원에 정의된 바와 같은 Z^1 에서, R^9 는 아미노, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{21} , $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{22}-C(O)-R^{21}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)OR^{21}$, $-OR^{21}$, $-NR^{23}R^{24}$, $-NR^{22}-C_2-C_6$ 알킬렌- OR^{21} , $-NR^{22}-C_2-C_6$ 알킬렌- $NR^{23}R^{24}$, $-NR^{22}-C_1-C_6$ 알킬렌- $C(O)OR^{21}$ 로부터 선택된다.

[0191] 본원에 정의된 바와 같은 R^9 에서, R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 할로사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴, 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-아릴로부터 선택되고/거나; R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 로부터 선택되는 2개 기는 함께 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 사이클을 형성한다.

[0192] 한 실시양태에서, R^9 는 메틸, *tert*-부틸, 사이클로프로필, *O-tert*-부틸, 히드록시메틸, (S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필, 2-히드록시프로판-2-일, 1-히드록시사이클로프로필, 메톡시메틸, 피리딘-2-일메틸, 피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 페닐메틸, 페닐 2,2-디플루오로사이클로프로필 2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필, H_2N -메틸, *N*-메틸-NH-메틸, 메틸아제티디닐, 1-히드록시에틸 (예컨대, (S)-1-히드록시에틸 또는 (R)-1-히드록시에틸) 및 피롤리딘으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^9 는 사이클로프로필, 히드록시메틸, (S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필, 2-히드록시프로판-2-일, 1-히드록시사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필로부터 선택된다.

[0193] R^1 정의

[0194] 상기 화학식 (I)에서, R^1 은 단일 비-사이클릭 모이어티이거나, 또는 R^1 은 화학식 (I) 중의 또 다른 모이어티와

병합되어 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0195] 본 발명의 제1 실시양태에서, R^1 은 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- OR^{19} 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^{19}R^{20}$ 으로부터 선택되고, 여기서 R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬로부터 선택되고/거나; R^{19} 및 R^{20} 은 함께 $-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬 및 $-(C_3-C_7)$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 사이클을 형성한다.

[0196] 본 발명의 제2 실시양태에서, R^1 과 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 함께 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0197] 본 발명의 제3 실시양태에서, R^1 및 R^9 (본원 R^9 의 정의에서 정의된 바와 같이)는 함께 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 (C_3-C_7) 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0198] 한 실시양태에서, R^1 은 수소 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 선택되고, 바람직하게, R^1 은 수소 또는 메틸이다. 한 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 한 실시양태에서, R^1 과 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 함께 하나의 질소 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 한 실시양태에서, R^1 과 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 함께 피롤리딘을 형성한다. 한 실시양태에서, R^1 및 R^9 는 함께 하나의 질소 원자를 포함하는 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 한 실시양태에서, R^1 및 R^9 는 함께 피롤리딘 또는 모르폴린-3-온을 형성한다.

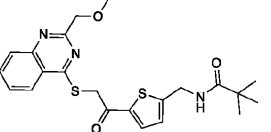
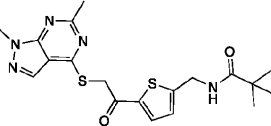
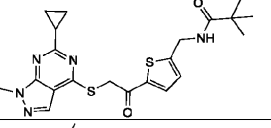
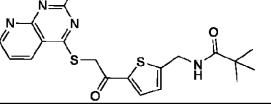
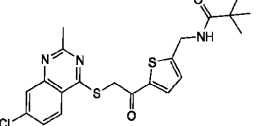
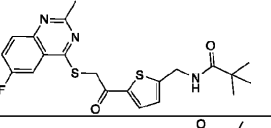
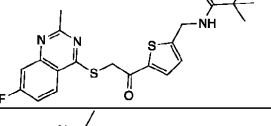
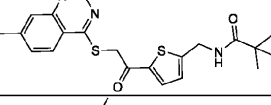
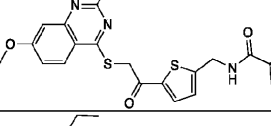
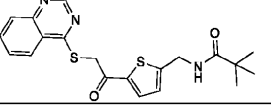
[0199] **구체적 화합물**

[0200] 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 하기 표 1의 화합물로부터 선택된다.

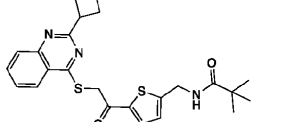
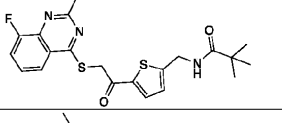
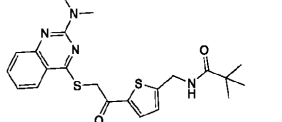
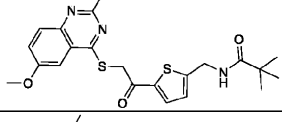
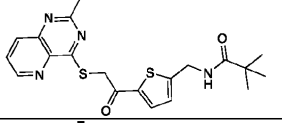
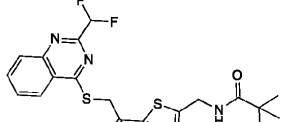
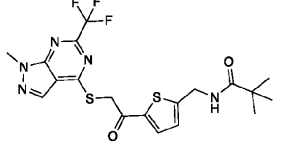
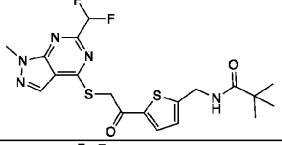
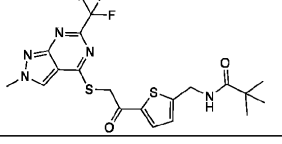
표 1

Cpd #	구조	명칭
1		N-((5-(2-((2-이소프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)피발아미드
2		N-((5-(2-((2-사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)피발아미드
3		N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)피발아미드

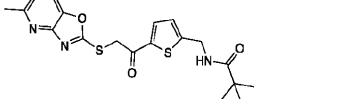
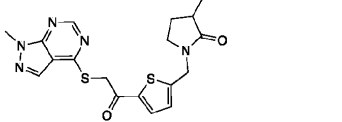
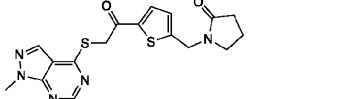
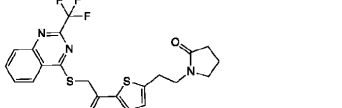
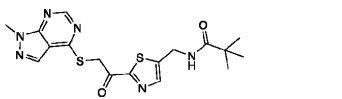
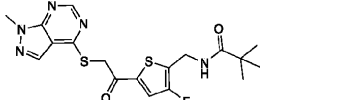
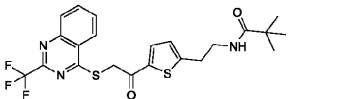
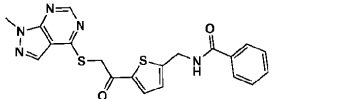
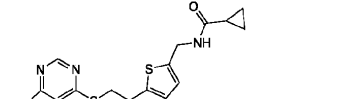
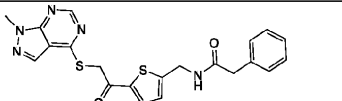
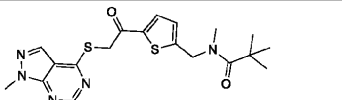
[0201]

4		N-((5-(2-((2-(메톡시메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
5		N-((5-(2-((1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
6		N-((5-(2-((6-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
7		N-((5-(2-((2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
8		N-((5-(2-((7-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
9		N-((5-(2-((6-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
10		N-((5-(2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
11		N-((5-(2-((2,7-디메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
12		N-((5-(2-((7-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
13		N-((5-(2-((2-에틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드

[0202]

14		N-((5-(2-((2-사이클로부틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
15		N-((5-(2-((8-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
16		N-((5-(2-((2-(디메틸아미노)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
17		N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
18		N-((5-(2-((2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
19		N-((5-(2-((2-(디플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
20		N-((5-(2-((1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
21		N-((5-(2-((6-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
22		N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드

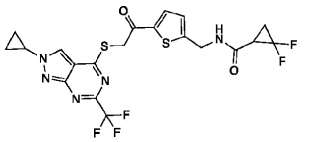
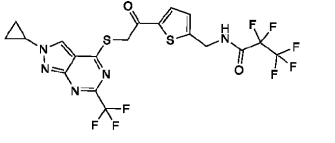
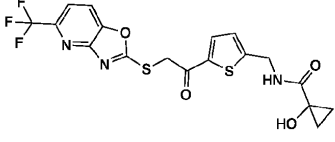
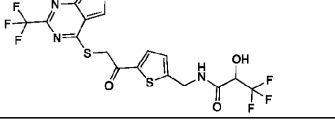
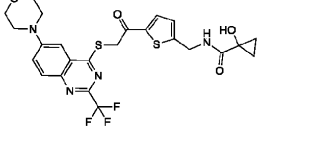
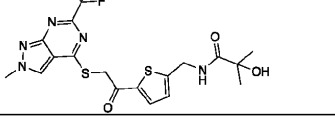
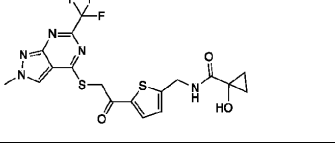
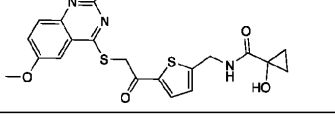
[0203]

23		N-((5-(2-((5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
24		3-메틸-1-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
25		1-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
26		1-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)피롤리딘-2-온
27		N-(2-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티아졸-5-일)메틸)피발아미드
28		N-(3-플루오로-5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
29		N-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)피발아미드
30		N-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)벤즈아미드
31		N-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복사미드
32		N-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-페닐아세트아미드
33		N-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드

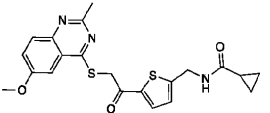
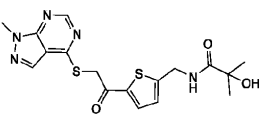
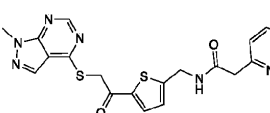
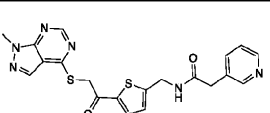
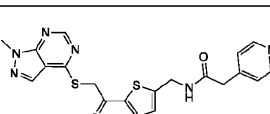
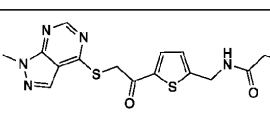
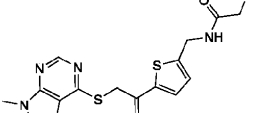
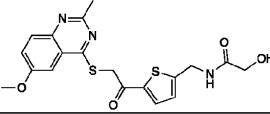
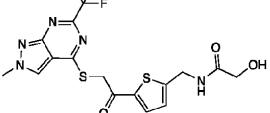
[0204]

34		N-메틸-N-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)사이클로프로판카르복사미드
35		N-(5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)사이클로프로판카르복사미드
36		N-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)사이클로프로판카르복사미드
37		N-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)벤즈아미드
38		N-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)피발아미드
39		2,2-디플루오로-N-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)사이클로프로판-1-카르복사미드
40		2,2,3,3-테트라플루오로-N-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)프로판아미드
41		N-(5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)사이클로프로판카르복사미드
42		3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-N-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)프로판아미드

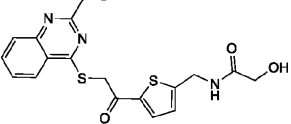
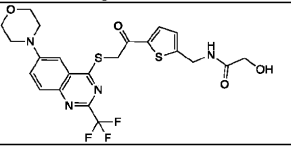
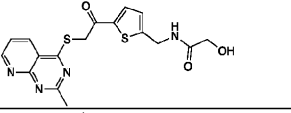
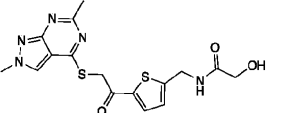
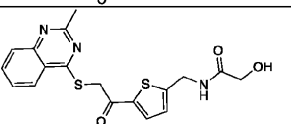
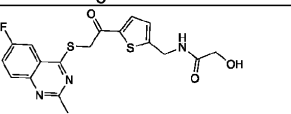
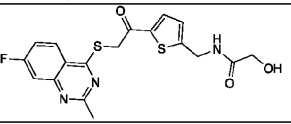
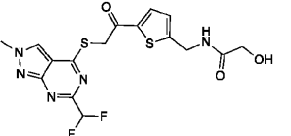
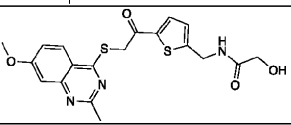
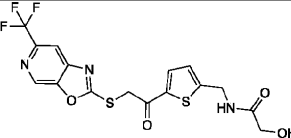
[0205]

43		<p>N-((5-(2-(2-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미드</p>
44		<p>N-((5-(2-(2-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판아미드</p>
45		<p>1-히드록시-N-((5-(2-(5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복사미드</p>
46		<p>3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드</p>
47		<p>1-히드록시-N-((5-(2-(6-모르폴리노-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복사미드</p>
48		<p>2-히드록시-2-메틸-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드</p>
49		<p>1-히드록시-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복사미드</p>
50		<p>1-히드록시-N-((5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복사미드</p>

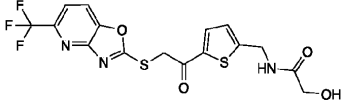
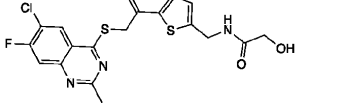
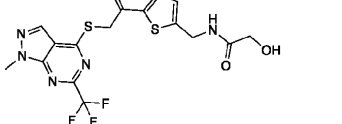
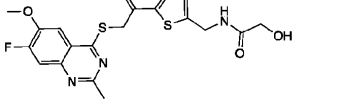
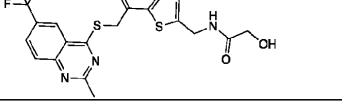
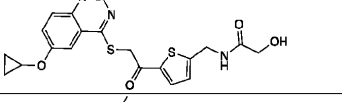
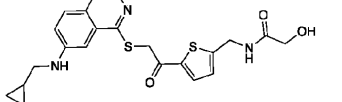
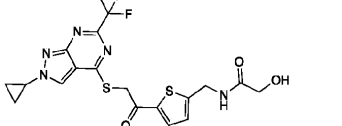
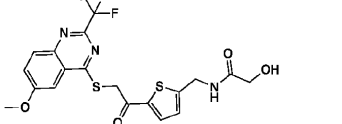
[0206]

51		N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)사이클로프로판카복사미드
52		2-히드록시-2-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)프로판아미드
55		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)-2-(피리딘-2-일)아세트아미드
56		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)-2-(피리딘-3-일)아세트아미드
57		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)-2-(피리딘-4-일)아세트아미드
58		2-메톡시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드
59		2-히드록시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드
60		2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드
61		2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드

[0207]

62		N-((5-(2-(2-에틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
63		2-히드록시-N-((5-(2-((6-모르폴리노-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
64		2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
65		N-((5-(2-((2,6-디메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
66		2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
67		N-((5-(2-((6-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
68		N-((5-(2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
69		N-((5-(2-((6-디플루오로메틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
70		2-히드록시-N-((5-(2-((7-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
71		2-히드록시-N-((5-(2-((6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드

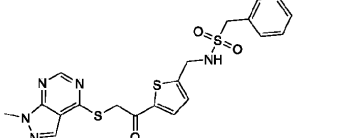
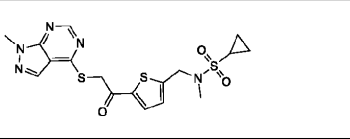
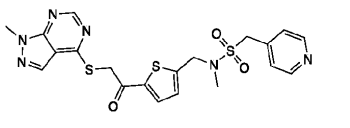
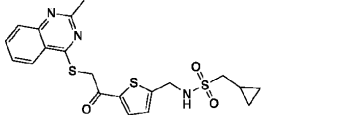
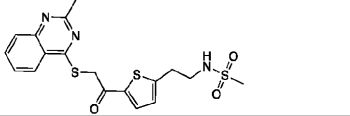
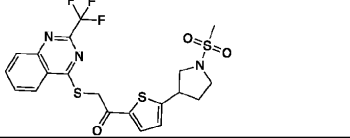
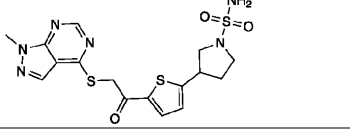
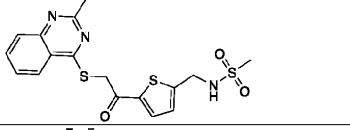
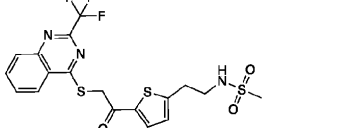
[0208]

72		2-히드록시-N-((5-(2-(5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
73		N-((5-(2-(6-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
74		2-히드록시-N-((5-(2-(1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
75		N-((5-(2-(7-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
76		2-히드록시-N-((5-(2-(2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
77		N-((5-(2-(6-(사이클로프로폭시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
78		N-((5-(2-(6-(사이클로프로필메틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
79		N-((5-(2-(2-(사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
80		2-히드록시-N-((5-(2-(6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드

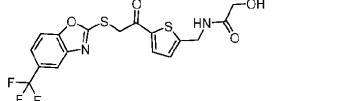
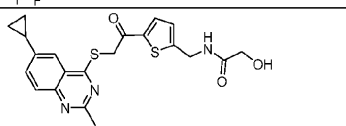
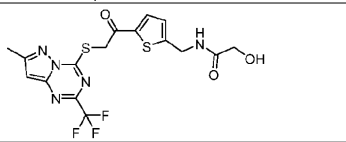
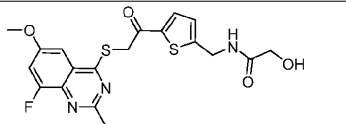
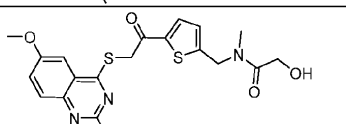
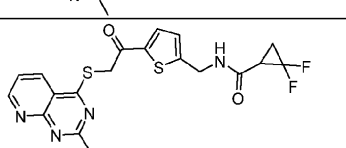
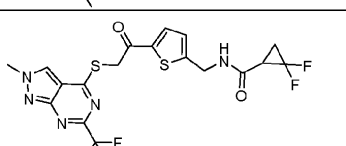
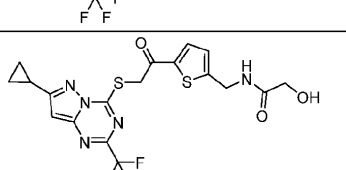
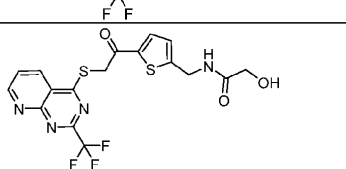
[0209]

81		2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-모르폴리노퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
82		2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
83		2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
84		N-((5-(2-((6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
85		2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
86		2-히드록시-1-(3-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)피롤리딘-1-일)에탄-1-온
87		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)메탄술폰아미드
88		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)벤젠술폰아미드
89		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판술폰아미드

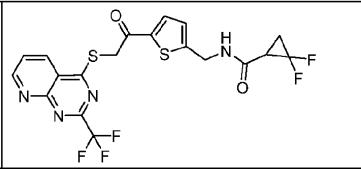
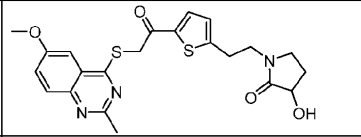
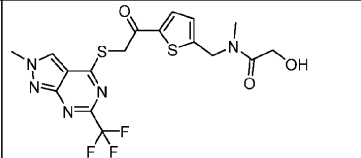
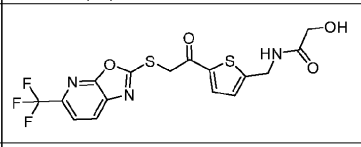
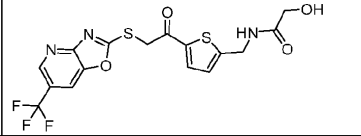
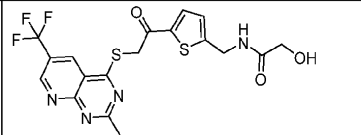
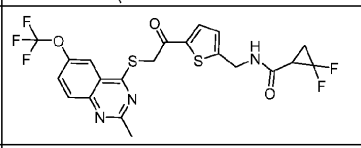
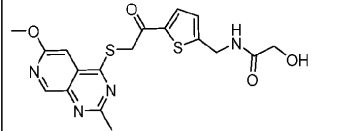
[0210]

90		<p>N-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸-1-페닐메탄술폰아미드</p>
91		<p>N-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판술폰아미드</p>
92		<p>N-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-1-(피리딘-4-일)메탄술폰아미드</p>
93		<p>1-사이클로프로필-N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)메탄술폰아미드</p>
94		<p>N-(2-(5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드</p>
95		<p>1-(5-(1-(메틸술폰닐)피롤리딘-3-일)티오펜-2-일)-2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온</p>
96		<p>3-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)피롤리딘-1-술폰아미드</p>
97		<p>N-(5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸메탄술폰아미드</p>
98		<p>N-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드</p>

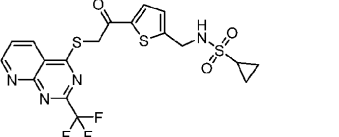
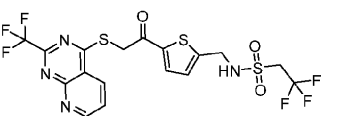
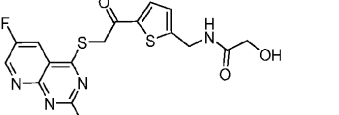
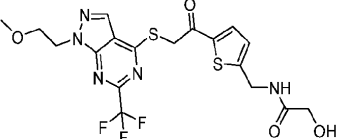
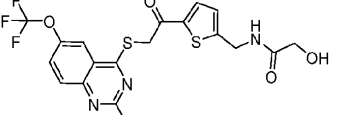
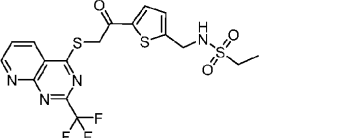
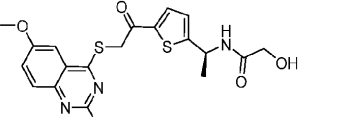
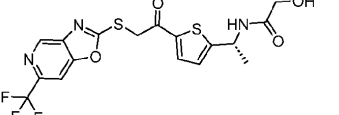
[0211]

105		2-히드록시-N-((5-(2-(5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
106		N-((5-(2-(6-사이클로프로필-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
107		2-히드록시-N-((5-(2-(7-메틸-2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
108		N-((5-(2-(8-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
109		2-히드록시-N-((5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-N-메틸아세트아미드
110		2,2-디플루오로-N-((5-(2-(2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복사미드
111		2,2-디플루오로-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복사미드
112		N-((5-(2-(7-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
113		2-히드록시-N-((5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드

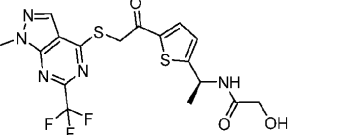
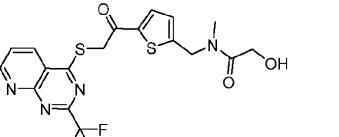
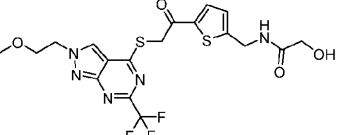
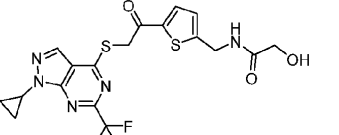
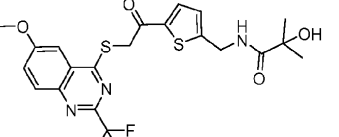
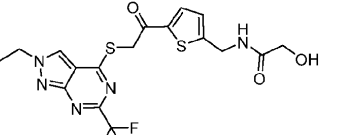
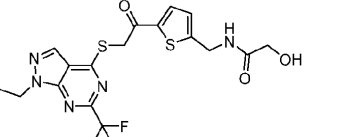
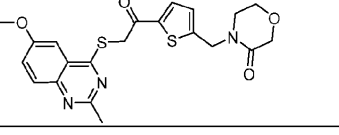
[0212]

<p>114</p>		<p>2,2-디플루오로-N-((5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드</p>
<p>115</p>		<p>3-히드록시-1-(2-(5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)피롤리딘-2-온</p>
<p>116</p>		<p>2-히드록시-N-메틸-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드</p>
<p>117</p>		<p>2-히드록시-N-((5-(2-(5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드</p>
<p>118</p>		<p>2-히드록시-N-((5-(2-(6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드</p>
<p>119</p>		<p>2-히드록시-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드</p>
<p>120</p>		<p>2,2-디플루오로-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드</p>
<p>121</p>		<p>2-히드록시-N-((5-(2-(6-메톡시-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드</p>

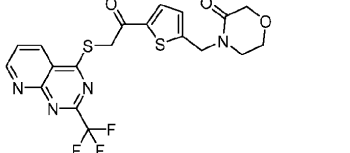
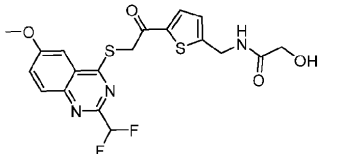
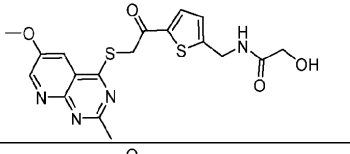
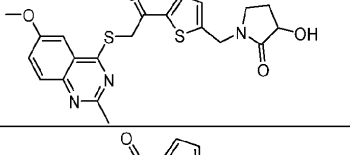
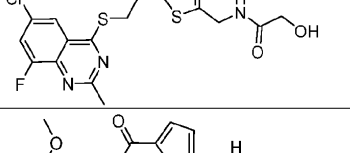
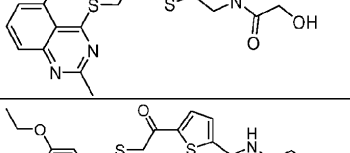
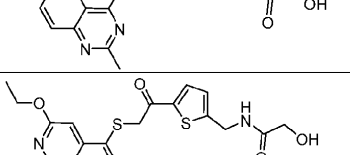

[0213]

<p>122</p>		<p>N-((5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판술폰아미드</p>
<p>123</p>		<p>2,2,2-트리플루오로-N-((5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)에탄-1-술폰아미드</p>
<p>124</p>		<p>N-((5-(2-(6-플루오로-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드</p>
<p>125</p>		<p>2-히드록시아세트-N-((5-(2-(1-(2-메톡시에틸)-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드</p>
<p>126</p>		<p>2-히드록시아세트-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드</p>
<p>127</p>		<p>N-((5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)에탄술폰아미드</p>
<p>128</p>		<p>(S)-2-히드록시아세트-N-((1-(5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드</p>
<p>129</p>		<p>(S)-2-히드록시아세트-N-((1-(5-(2-(6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드</p>

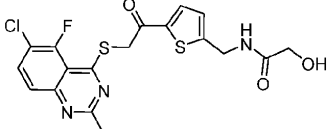
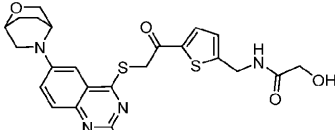
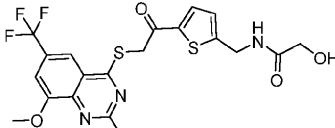
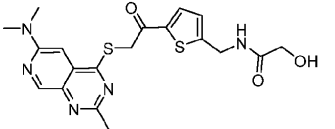
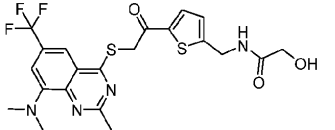
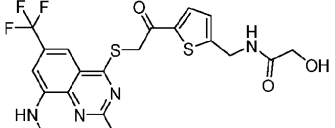
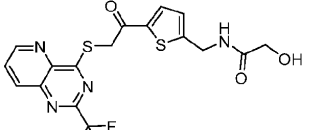
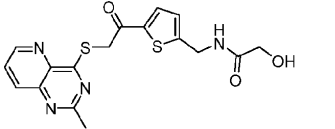
[0214]

130		(S)-2-히드록시-N-(1-(5-(2-((1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
131		2-히드록시-N-메틸-N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
132		2-히드록시-N-(5-(2-((2-(2-메톡시에틸)-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸아세트아미드
133		N-(5-(2-((1-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
134		2-히드록시-N-(5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-메틸프로판아미드
135		N-(5-(2-((2-에틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
136		N-(5-(2-((1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
137		4-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온

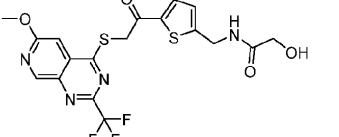
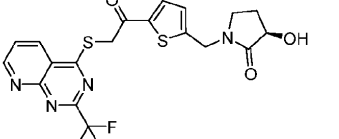
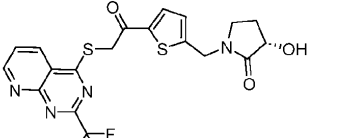
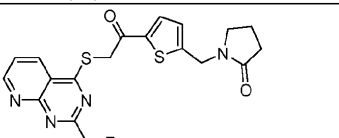
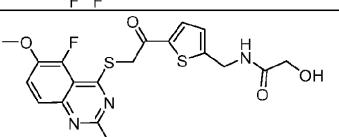
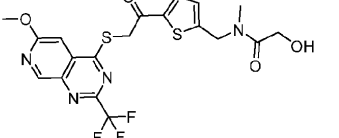
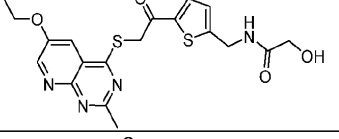
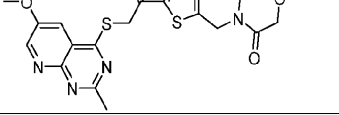
[0215]

<p>138</p>		<p>4-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)보르폴린-3-온</p>
<p>139</p>		<p>N-((5-(2-((2-(디플루오로메틸)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드</p>
<p>140</p>		<p>2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드</p>
<p>141</p>		<p>3-히드록시-1-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온</p>
<p>142</p>		<p>N-((5-(2-((6-클로로-8-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드</p>
<p>143</p>		<p>2-히드록시-N-((5-(2-((5-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드</p>
<p>144</p>		<p>N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드</p>
<p>145</p>		<p>N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드</p>

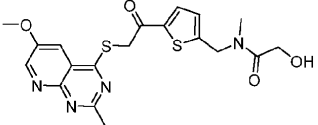
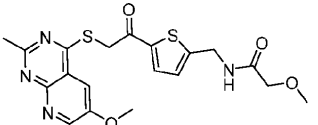
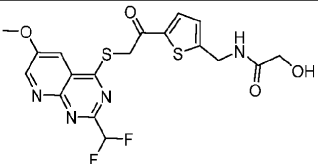
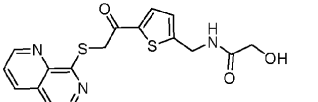
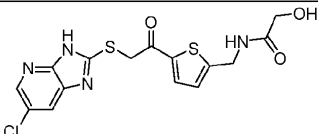
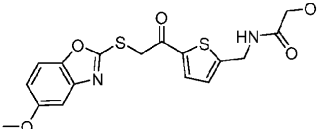
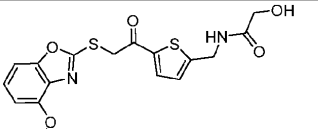
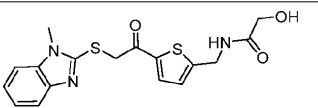
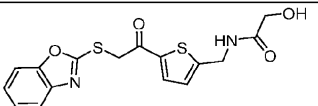
[0216]

146		N-((5-(2-((6-클로로-5-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
147		N-((5-(2-((6-(2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-5-일)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
148		2-히드록시-N-((5-(2-((8-메톡시-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
149		N-((5-(2-((6-(디메틸아미노)-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
150		N-((5-(2-((8-(디메틸아미노)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
151		2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-8-(메틸아미노)-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
152		2-히드록시-N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
153		2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드

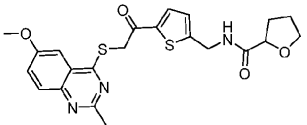
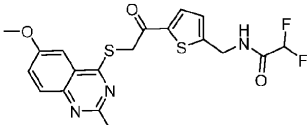
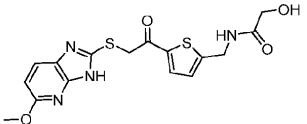
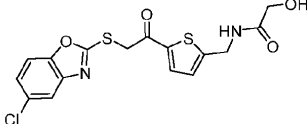
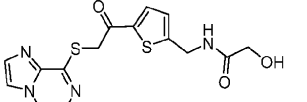
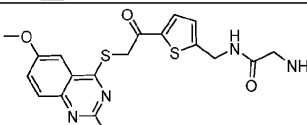
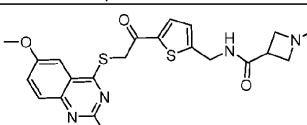
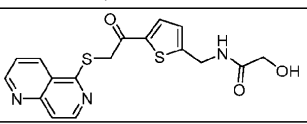
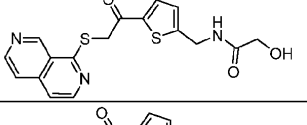
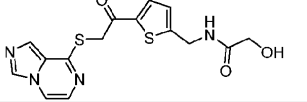
[0217]

154		2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
155		(S)-3-히드록시-1-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
156		(R)-3-히드록시-1-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
157		1-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
158		N-((5-(2-((5-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
159		2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-N-메틸아세트아미드
160		N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
161		4-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온

[0218]

162		2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-N-메틸아세트아미드
163		2-메톡시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
164		N-((5-(2-((2-(디플루오로메틸)-6-메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
165		N-((5-(2-((1,7-나프타리딘-8-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
166		N-((5-(2-((6-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
167		2-히드록시-N-((5-(2-((5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
168		2-히드록시-N-((5-(2-((4-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
169		2-히드록시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다조-1-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
170		2-히드록시-N-((5-(2-((5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드

[0219]

171		N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)테트라히드로푸란-2-카르복사미드
172		2,2-디플루오로-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
173		2-히드록시-N-((5-(2-((5-메톡시-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
174		N-((5-(2-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
176		2-히드록시-N-((5-(2-(이미다조[1,2-a]피라진-8-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
177		2-아미노-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
178		N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-1-메틸아제티딘-3-카르복사미드
179		N-((5-(2-((1,6-나프티리딘-5-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
180		N-((5-(2-((2,7-나프티리딘-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
181		2-히드록시-N-((5-(2-(이미다조[1,5-a]피라진-8-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드

[0220]

182		2-히드록시-N-((5-(2-(피라졸로[1,5-a]피리진-4-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드
183		N-((5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)-2-(메틸아미노)아세트아미드
184		N-((5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-카르복사미드
185		(S)-2-히드록시-N-((5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)프로판아미드
186		(R)-2-히드록시-N-((5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)프로판아미드
189		3-((5-(2-(6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)-1,1-디메틸우레아
190		tert-부틸 ((5-(2-(6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)카르바메이트
191		N-((5-(2-(3-(트리플루오로메틸)이소퀴놀린-1-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)피발아미드
192		N-((5-(2-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일티오)아세틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)피발아미드

[0221]

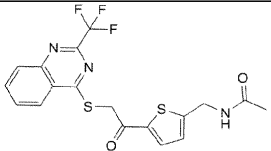
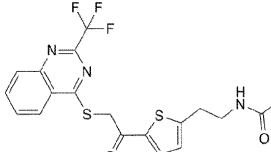
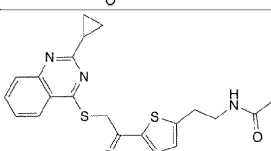
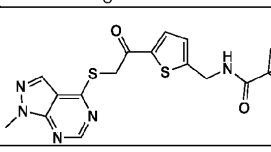
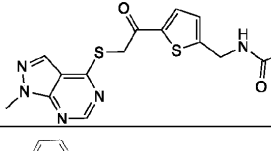
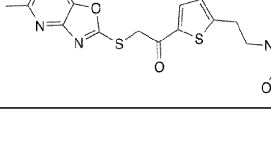
193		N-((5-(2-(프탈라진-1-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)피발아미드
194		N-((5-(2-(4-메틸프탈라진-1-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)피발아미드
195		N-((5-(2-(4-(트리플루오로메틸)프탈라진-1-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)피발아미드
196		2-히드록시-N-((5-(2-(4-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드

[0222]

[0223]

한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 하기 표 2의 화합물로부터 선택된다.

표 2

Cpd #	CAS#	바탕체	명칭
99	1287068-38-5		N-(5-(2-(2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세트일)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
100	1147354-39-9		N-(2-(5-(2-(2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세트일)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
101	1010596-81-2		N-(2-(5-(2-(사이클로프로필)퀴나졸린-4-일)티오)아세트일)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
102	1210761-93-5		N-(5-(2-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세트일)티오펜-2-일)에틸)피발아미드
103	1011002-97-3		N-(5-(2-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세트일)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
104	2419446-18-5		N-(2-(5-(2-(5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세트일)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드

[0224]

[0225] 표 1 및 표 2의 화합물은 ChemDraw® Professional 15.0 (퍼킨엘머(PerkinElmer))을 사용하여 명명하였다.

[0226] 한 실시양태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물은 본원의 표 1 또는 표 2의 화합물로부터 선택된다.

[0227] 대체 화합물

[0228] 본원에서 본 발명의 화합물 (예컨대, "화학식 (I)의 화합물")에 대한 모든 언급은 엄 - 바람직하게, 이의 제약상 허용되는 엄, 용매화물, 다성분 복합체 및 액정에 대한 언급을 포함한다. 본원에서 본 발명의 화합물에 대한 모든 언급은 이의 다형체 및 결정 습성에 대한 언급을 포함한다. 본 발명의 화합물에 대한 모든 언급은 이의 제약상 허용되는 프로드럭에 대한 언급을 포함한다. 본 발명의 화합물에 대한 모든 언급은 중수소화된 화합물을 포함하여 동위원소 표지된 화합물에 대한 언급을 포함한다.

[0229] 본 발명의 화합물 (예컨대, "화학식 (I)의 화합물") 및 이의 서브화학식의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심 (들)을 함유할 수 있고, 따라서, 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물에 대한 모든 언급은 가능한 모든 입체이성질체에 대한 언급을 포함하며, 라세미 화합물 뿐만 아니라, 개별 거울상이성질체 및 이의 비라세미 혼합물도 포함한다. 화합물이 단일 거울상이성질체로서 요구되는 경우, 상기 단일 거울상이성질체는 입체특이적 합성, 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분할에 의해, 또는 각각 당업계 에 공지된 키랄 크로마토그래피 방법에 의해 수득될 수 있다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분할은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0230] 본 발명의 화합물 (예컨대, "화학식 (I)의 화합물")은 제약상 허용되는 엄의 형태일 수 있다. 제약상 허용되는 엄은 이의 산 부가염 및 염기 염을 포함한다. 적합한 산 부가염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예로는 아세테이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술

페이트/술페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 시클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 핵사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프틸레이트, 2-넵실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/인산수소/인산이수소, 피로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 시나포에이트 염을 포함한다. 적합한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예로는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 디올아민, 에탄올아민, 글리신, 4-(2-히드록시에틸)-모르폴린, 리신, 마그네슘, 메글루민, 모르폴린, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다. 예를 들어 헤미술페이트 및 헤미칼슘 염과 같은 산 및 염기의 반염도 형성될 수 있다. 화합물이 염기성 기 뿐만 아니라 산성 기도 포함하는 경우, 화합물은 내부 염을 형성할 수도 있으며, 이러한 화합물은 본 발명의 범주 내에 있다. 화합물이 수소 공여 헤테로원자 (예컨대, NH)를 함유하는 경우, 본 발명은 또한 상기 수소 원자가 분자 내의 염기성 기 또는 원자로 전달되어 형성된 염 및/또는 이성질체도 포함한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 (i) 화합물을 원하는 산과 반응시킴으로써; (ii) 화합물을 원하는 염기와 반응시킴으로써; (iii) 화합물의 적합한 전구체로부터 산- 또는 염기-불안정한 보호기를 제거하거나, 원하는 산을 사용하여 적합한 사이클릭 전구체, 예컨대, 락톤 또는 락탐을 개환함으로써; 및/또는 (iv) 적절한 산과의 반응에 의해 또는 적절한 이온 교환 컬럼에 의해 화합물의 한 염을 또 다른 염으로 전환시킴으로써 상기 방법 중 하나 이상의 것에 의해 제조될 수 있다. 이러한 모든 반응은 전형적으로 용액에서 수행된다. 염은 용액으로부터 침전될 수 있고, 여과에 의해 수집될 수 있거나, 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 염의 이온화 정도는 완전히 이온화된 것부터 거의 이온화되지 않은 것까지 다양할 수 있다.

[0231] 추가 화합물 정의

[0232] 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1287068-38-5: N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 2182075-55-2: N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1147354-39-9: N-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1010596-74-3: N-(2-(5-(2-((2-사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 871674-28-1: N-((5-(2-((2-(티오펜-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1147537-22-1: N-((5-(2-((2-(푸란-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1009199-55-6: N-(2-(5-(2-((2-(티오펜-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1010596-81-2: N-(2-(5-(2-((2-사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1089547-51-2: N-(2-(5-(2-((2-(푸란-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1321173-73-2: N-((5-(2-((2-(모르폴리노메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1320446-60-3: N-(2-(5-(2-((2-(모르폴리노메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다.

[0233] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은

[0234] CAS # 2182075-55-2: N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드,

[0235] CAS # 1010596-74-3: N-(2-(5-(2-((2-사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드,

[0236] CAS # 871674-28-1: N-((5-(2-((2-(티오펜-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)펜-2-일)메틸)아세트아미드,

- [0237] CAS # 1147537-22-1: N-((5-(2-((2-(푸란-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드,
- [0238] CAS # 1009199-55-6: N-(2-(5-(2-((2-(티오펜-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드,
- [0239] CAS # 1089547-51-2: N-(2-(5-(2-((2-(푸란-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드,
- [0240] CAS # 1321173-73-2: N-((5-(2-((2-(모르폴리노메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드,
- [0241] CAS # 1320446-60-3: N-(2-(5-(2-((2-(모르폴리노메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드, 및
- [0242] 이의 제약상 허용되는 염 및 용매화물로부터는 선택되지 않는다.
- [0243] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은
- [0244] CAS # 1287068-38-5: N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0245] CAS # 2182075-55-2: N-((5-(2-((2-(메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0246] CAS # 1147354-39-9: N-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
- [0247] CAS # 1010596-74-3: N-(2-(5-(2-((2-(사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드
- [0248] CAS # 871674-28-1: N-((5-(2-((2-(티오펜-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0249] CAS # 1147537-22-1: N-((5-(2-((2-(푸란-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0250] CAS # 1009199-55-6: N-(2-(5-(2-((2-(티오펜-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드
- [0251] CAS # 1010596-81-2: N-(2-(5-(2-((2-(사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
- [0252] CAS # 1089547-51-2: N-(2-(5-(2-((2-(푸란-2-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
- [0253] CAS # 1321173-73-2: N-((5-(2-((2-(모르폴리노메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0254] CAS # 1320446-60-3: N-(2-(5-(2-((2-(모르폴리노메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드, 및
- [0255] 이의 제약상 허용되는 염 및 용매화물로부터는 선택되지 않는다.
- [0256] 한 실시양태에 따라, Y^1 이 임의적으로 치환된 퀴나졸리닐 (예컨대, 퀴나졸린-4-일)인 경우, 이때 R^2 는 임의적으로 치환된 (C_1 - C_6) 알킬, 예컨대, 예를 들어, 메틸 또는 트리플루오로메틸이 아니다. 한 실시양태에서, Y^1 이 임의적으로 치환된 퀴나졸리닐 (예컨대, 퀴나졸린-4-일)인 경우, 이때 R^2 는 임의적으로 치환된 (C_3 - C_7) 사이클로알킬, 예컨대, 예를 들어, 사이클로프로필이 아니다. 한 실시양태에서, Y^1 이 임의적으로 치환된 퀴나졸리닐 (예컨대, 퀴나졸린-4-일)인 경우, 이때 R^2 는 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 예컨대, 예를 들어, 푸라닐 또는 티오페닐이 아니다. 한 실시양태에서, Y^1 이 임의적으로 치환된 퀴나졸리닐 예컨대, 퀴나졸린-4-일인 경우, 이때 R^2 는 임의적으로 치환된 (C_1 - C_6) 알킬렌-(C_3 - C_7) 헤테로사이클로알킬, 예컨대, 예를 들어, $-CH_2$ -모르폴리닐이 아니다.
- [0257] 한 실시양태에서, Y^1 은 임의적으로 치환된 퀴나졸린-4-일이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y^1 은 임의적으로 치환된 퀴나졸리닐이 아니다.

- [0258] 한 실시양태에 따라, Y^1 이 임의적으로 치환된 쿠나졸리닐 (예컨대, 쿠나졸린-4-일)이고, R^1 이 수소인 경우, 이때 Z^1 은 임의적으로 치환된 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, 예컨대, 예를 들어, $-C(O)$ -메틸이 아니다.
- [0259] 한 실시양태에 따라, Y^1 이 임의적으로 치환된 쿠나졸리닐 (예컨대, 쿠나졸린-4-일)이고, R^1 이 수소인 경우, 이때 Z^1 은 임의적으로 치환된 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 알킬, 예컨대, 예를 들어, $-S(O)_2$ -메틸이 아니다.
- [0260] 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS# 1210761-93-5: N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS# 1011056-89-5: N-(2-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS# 1060780-01-9: N-(2-(5-(2-((1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 N-(2-(5-(2-((1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드 [CAS# 1326255-51-9] 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS# 920953-29-3: N-(2-(5-(2-((1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS# 1324562-11-9: N-(2-(5-(2-((1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS# 1011002-97-3: N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드 및 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS# 1030737-65-5: N-((5-(2-((1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다.
- [0261] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은
- [0262] CAS# 1011056-89-5: N-(2-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드,
- [0263] CAS# 1060780-01-9: N-(2-(5-(2-((1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드,
- [0264] CAS# 1326255-51-9: N-(2-(5-(2-((1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드,
- [0265] CAS# 920953-29-3: N-(2-(5-(2-((1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드,
- [0266] CAS# 1324562-11-9: N-(2-(5-(2-((1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드,
- [0267] CAS# 1030737-65-5: N-((5-(2-((1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드, 및
- [0268] 이의 제약상 허용되는 염 및 용매화물로부터는 선택되지 않는다.
- [0269] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은
- [0270] CAS# 1210761-93-5: N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
- [0271] CAS# 1011056-89-5: N-(2-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
- [0272] CAS# 1060780-01-9: N-(2-(5-(2-((1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드

- [0273] CAS# 1326255-51-9: N-(2-(5-(2-((1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드
- [0274] CAS# 920953-29-3: N-(2-(5-(2-((1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
- [0275] CAS# 1324562-11-9: N-(2-(5-(2-((1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드
- [0276] CAS# 1011002-97-3: N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0277] CAS# 1030737-65-5: N-((5-(2-((1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드, 및
- [0278] 이의 제약상 허용되는 염 및 용매화물로부터는 선택되지 않는다.
- [0279] 한 실시양태에 따라, Y^1 이 임의적으로 치환된 1H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐 (예컨대, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)인 경우, 이때 R^5 는 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 예컨대, 예를 들어, 메틸이 아니다. 한 실시양태에서, Y^1 이 임의적으로 치환된 1H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐 (예컨대, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)인 경우, 이때 R^5 는 임의적으로 치환된 아릴, 예컨대, 예를 들어, 페닐 또는 플루오로페닐 (예컨대, 4-플루오로페닐)이 아니다.
- [0280] 한 실시양태에서, Y^1 은 임의적으로 치환된 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y^1 은 임의적으로 치환된 1H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐이 아니다.
- [0281] 한 실시양태에 따라, Y^1 이 임의적으로 치환된 1H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐 (예컨대, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)이고, R^1 이 수소인 경우, 이때 Z^1 은 임의적으로 치환된 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, 예컨대, 예를 들어, $-C(O)$ -메틸 및 $-C(O)-t$ -부틸이 아니다.
- [0282] 한 실시양태에 따라, Y^1 이 임의적으로 치환된 1H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐 (예컨대, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)이고, R^1 이 수소인 경우, 이때 Z^1 은 임의적으로 치환된 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 알킬, 예컨대, 예를 들어, $-SO_2$ -메틸이 아니다.
- [0283] 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1325066-46-3: N-((5-(2-(이미다조[1,5-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1324658-47-0: N-(2-(5-(2-(이미다조[1,5-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1325082-97-0: N-(2-(5-(2-(이미다조[1,5-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 949826-51-1: 2-(5-(2-((2,4-디메틸-5-페닐이미다조[1,5-b]피리다진-7-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1099735-84-8: N-((5-(2-((2,4-디메틸-5-페닐이미다조[1,5-b]피리다진-7-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1009471-75-3: N-(2-(5-(2-((2,4-디메틸-5-페닐이미다조[1,5-b]피리다진-7-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1118826-22-4: N-(2-(5-(2-((6,8-디클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1299961-73-1: N-((5-(2-((8-클로로-6-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1302276-01-2: N-(2-(5-(2-((8-클로로-6-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-

일)에틸)메탄술폰아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1293687-72-5: N-((5-(2-((5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 878598-17-5: N-((5-(2-((5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 2184821-90-5: N-(2-(5-(2-((8-클로로-6-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1297565-13-9: N-(2-(5-(2-((6-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 919869-52-6:

N-(2-(5-(2-((5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1001791-67-8: 2-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-1-(5-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)티오펜-2-일)에탄-1-온 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 874609-73-1: N-((5-(2-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다. 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS # 1010352-07-4: N-(2-(5-(2-((6-(N,N-디에틸술폰아미도)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 아니다.

- [0284] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은
- [0285] CAS# 1325066-46-3: N-((5-(2-(이미다조[1,5-a]피리딘-3-일티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0286] CAS# 1324658-47-0: N-(2-(5-(2-(이미다조[1,5-a]피리딘-3-일티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드
- [0287] CAS# 1325082-97-0: N-(2-(5-(2-(이미다조[1,5-a]피리딘-3-일티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
- [0288] CAS# 949826-51-1: 2-(5-(2-((2,4-디메틸-5-페닐이미다조[1,5-b]피리다진-7-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)아세트아미드
- [0289] CAS# 1099735-84-8: N-((5-(2-((2,4-디메틸-5-페닐이미다조[1,5-b]피리다진-7-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0290] CAS# 1009471-75-3: N-(2-(5-(2-((2,4-디메틸-5-페닐이미다조[1,5-b]피리다진-7-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
- [0291] CAS# 1118826-22-4: N-(2-(5-(2-((6,8-디클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드
- [0292] CAS# 1299961-73-1: N-((5-(2-((8-클로로-6-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0293] CAS# 1302276-01-2: N-(2-(5-(2-((8-클로로-6-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)메탄술폰아미드
- [0294] CAS# 1293687-72-5: N-((5-(2-((5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0295] CAS# 878598-17-5: N-((5-(2-((5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
- [0296] CAS# 2184821-90-5: N-(2-(5-(2-((8-클로로-6-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
- [0297] CAS# 1297565-13-9: N-(2-(5-(2-((6-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
- [0298] CAS# 919869-52-6:

N-(2-(5-(2-((5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드

[0299] CAS# 1001791-67-8: 2-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-1-(5-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)티오펜-2-일)에탄-1-온

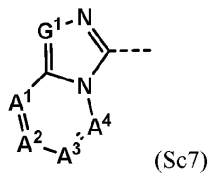
[0300] CAS# 874609-73-1: N-((5-(2-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드

[0301] CAS# 1010352-07-4: N-(2-(5-(2-((6-(N,N-디에틸술파모일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드, 및

[0302] 이의 제약상 허용되는 염 및 용매화물로부터는 선택되지 않는다.

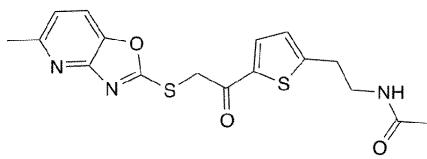
[0303] 한 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 이미다조[1,5-a]피리딘-3-일이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 이미다조[1,5-a]피리디닐이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 이미다조[1,5-b]피리다진-7-일이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 이미다조[1,5-b]피리다지닐이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-3-일이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미디닐이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐이 아니다.

[0304] 한 특정 실시양태에서, Y¹은 하기 화학식 (Sc7)의 기가 아니다:



[0305] 상기 식에서, A¹-A⁴ 및 G¹은 독립적으로 본원 상기에서 정의되는 바와 같다.

[0307] 한 실시양태에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 CAS# 2419446-18-5: N-(2-(5-(2-((5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드 [ChemDraw® Professional 15.0 (퍼킨엘머)을 사용하여 명명]:



[0308] 도, 이의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물도 아니다.

[0309] 한 실시양태에 따라, Y¹은 임의적으로 치환된 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일 예컨대, 예를 들어, 5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일이 아니다. 한 특정 실시양태에서, Y¹은 임의적으로 치환된 옥사졸로[4,5-b]피리디닐 예컨대, 예를 들어, 5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리디닐이 아니다.

[0310] 한 실시양태에 따라, Y¹이 임의적으로 치환된 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일 (예컨대, 5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)이고, R¹이 수소인 경우, 이때 Z¹은 임의적으로 치환된 -C(O)-(C₁-C₆) 알킬, 예컨대, 예를 들어, -C(O)-메틸 및 -C(O)-*t*-부틸이 아니다.

[0311] **제조 프로세스**

[0312] 본 발명은 또한 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다. 한 실시양태

에 따라, 본 프로세스는 (i) 선형 또는 사이클릭 아민을 아실 클로라이드, 카르복실산 또는 술폰일 클로라이드와 반응시키거나; 또는 (ii) 할로-케톤을 티올과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0313] **제약 조성물**

[0314] 본 발명은 또한 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0315] 한 실시양태에 따라, 제약 조성물은 본 발명의 화합물 이외의 다른 어떤 치료제도 포함하지 않는다. 또 다른 실시양태에 따라, 제약 조성물은 적어도 또 다른 치료제를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 적어도 또 다른 치료제는 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환(암과 같은), 신경퇴행성 질환, 통증, 신경병증, 정신 질환, 신경발달 장애, 수면 장애, 심혈관 질환, 중독 관련 질환, 위장 질환, 폐 질환, 대사 또는 호르몬 장애, 면역 장애, 연령 관련 질환 및/또는 특발성 질환 을 치료하기 위해 당업계에 공지된 치료제로부터 선택된다.

[0316] 본 발명의 화합물은 각각의 투여 경로에 적절한 통상적인 비독성 제약상 허용되는 담체(carrier), 애주번트(adjuvant) 및 비히클(vehicle)을 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로 단독으로 또는 함께 제형화될 수 있다.

[0317] **의학적 용도 및 치료 방법**

[0318] 본 발명은 또한 의약으로서 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.

[0319] 한 특정 실시양태에 따라, 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물은 본원에서 정의되는 바와 같은 HDAC6 연관 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 것이다.

[0320] 본 발명은 또한 HDAC6 효소를 억제시키는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에 따라, HDAC6 효소 억제는 HDAC6 연관 질환을 치료 및/또는 예방한다. 한 실시양태에 따라, 본 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0321] 본 발명은 또한 HDAC6 연관 질환 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, HDAC6 연관 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 HDAC6 연관 질환 치료용 및/또는 예방용 의약 제조에서의 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 HDAC6 연관 질환 치료 및/또는 예방에서의 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0322] 유리하게, 본 발명의 화합물은 HDAC 연관 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 최신 화합물과 비교하여 HDAC 효소 (예컨대, 클래스 II HDAC 효소, 바람직하게, HDAC6 효소)에 대해 우수한 억제 활성을 나타낸다. 유리하게, 본 발명의 화합물은 HDAC 연관 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 최신 화합물과 비교하여 HDAC 효소 (예컨대, 클래스 II HDAC 효소, 바람직하게, HDAC6 효소)에 대해 낮은 독성 (예컨대, 급성 독성, 만성 독성, 유전 독성, 혈액 독성, 생식 독성, 심장 독성, 발암성)을 나타낸다. 특히, 본 발명의 화합물은 낮은 유전 독성을 나타낸다.

[0323] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환 (예컨대, 암), 신경퇴행성 질환, 통증, 신경병증, 신경정신 질환, 신경발달 장애, 수면 장애, 심혈관 질환, 중독 관련 장애, 위장 질환, 폐 질환, 대사 또는 호르몬 장애, 면역 장애, 연령 관련 질환, 및 특발성 질환을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환 (예컨대, 암), 신경퇴행성 질환, 통증, 신경병증, 신경정신 질환, 신경발달 장애, 수면 장애 및 심혈관 질환을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 증식성 질환 (예컨대, 암), 신경퇴행성 질환, 신경병증 및 심혈관 질환을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0324] HDAC6의 억제가 특정 부류의 질환을 치료 및/또는 예방하는 효과가 있음을 입증하는 참고문헌의 선택이 하기 표 3에 열거되어 있다.

표 3

질환	참고문헌
염증성 질환	<p>Ran J and Zhou J.: "Targeted inhibition of histone deacetylase 6 in inflammatory diseases." <i>Thorac. Cancer.</i> 2019; 10(3):405-412.</p> <p>Lee JW et al.: "Histone Deacetylase 6 Inhibitor CKD-506 Inhibits NF-κB Signaling in Intestinal Epithelial Cells and Macrophages and Ameliorates Acute and Chronic Murine" <i>Colitis. Inflamm. Bowel Dis.</i> 2020; 26(6):852-862.</p> <p>Zhang Q et al. "Role of HDAC6 inhibition in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome." <i>Exp Ther Med.</i> 2021; 21(5):422.</p>
자가면역 질환	<p>Park JK et al.: "Therapeutic potential of CKD-506, a novel selective histone deacetylase 6 inhibitor, in a murine model of rheumatoid arthritis." <i>Arthritis Res Ther.</i> 2020; 22(1):176.</p> <p>Choi EW et al. "CKD-506, a novel HDAC6-selective inhibitor, improves renal outcomes and survival in a mouse model of systemic lupus erythematosus." <i>Sci Rep.</i> 2018 Nov 23; 8(1):17297.</p>
증식성 질환	<p>Yussuf KM et al. "Overcome the tumor immunotherapy resistance by combination of the HDAC6 inhibitors with antitumor immunomodulatory agents." <i>Bioorg Chem.</i> 2021; 109:104754.</p> <p>Yang J et al.: "Histone Deacetylase 6 as a Therapeutic Target in B cell-associated Hematological Malignancies." <i>Front Pharmacol.</i> 2020; 11:971.</p> <p>Batchu SN et al.: "The therapeutic hope for HDAC6 inhibitors in malignancy and chronic disease." <i>Clin Sci (Lond).</i> 2016; 130(12):987-1003.</p> <p>Giuliani N et al.: "Novel targets for the treatment of relapsing multiple myeloma." <i>Expert Rev Hematol.</i> 2019, 12(7):481-496.</p> <p>Li T et al.: "Histone deacetylase 6 in cancer." <i>J Hematol Oncol.</i> 2018; 11(1):111.</p>
신경퇴행성 질환	<p>Shen S and Kozikowski AP. "A patent review of histone deacetylase 6 inhibitors in neurodegenerative diseases (2014-2019)." <i>Expert Opin Ther Pat.</i> 2020;30(2):121-136.</p> <p>Li Y et al.: "Inhibition of Histone Deacetylase 6 (HDAC6) as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: A review (2010-2020)." <i>Eur J Med Chem.</i> 2021; 226:113874.</p> <p>Zhang K et al.: "Targeting autophagy using small-molecule compounds to improve potential therapy of Parkinson's disease." <i>Acta Pharm Sin B.</i> 2021; 11(10):3015-3034.</p> <p>Lemos M and Stefanova N. "Histone Deacetylase 6 and the Disease Mechanisms of alpha-Synucleinopathies." <i>Front Synaptic Neurosci.</i> 2020; 12:586453.</p> <p>Bae D et al.: "CKD-506: A novel HDAC6-selective inhibitor that exerts therapeutic effects in a rodent model of multiple sclerosis." <i>Sci Rep.</i> 2021; 11(1):14466.</p> <p>Guo W and Van Den Bosch L.: "Therapeutic potential of HDAC6 in amyotrophic lateral sclerosis." <i>Cell Stress.</i> 2017 Dec 19; 2(1):14-16</p>

[0325]

통증	Sakloth F et al.: "HDAC6-selective inhibitors decrease nerve-injury and inflammation-associated mechanical hypersensitivity in mice." <i>Psychopharmacology (Berl)</i> . 2020, 237(7):2139-2149.
신경병증	English K and Barton MC. "HDAC6: A Key Link Between Mitochondria and Development of Peripheral Neuropathy." <i>Front Mol Neurosci</i> . 2021; 14:684714. Rossaert E and Van Den Bosch L. "HDAC6 inhibitors: Translating genetic and molecular insights into a therapy for axonal CMT." <i>Brain Res</i> . 2020; 1733:146692. Prior R et al.: "HDAC6 as a potential therapeutic target for peripheral nerve disorders." <i>Expert Opin Ther Targets</i> . 2018;22(12):993-1007. Van Helleputte L et al.: "Inhibition of histone deacetylase 6 (HDAC6) protects against vincristine-induced peripheral neuropathies and inhibits tumor growth." <i>Neurobiol Dis</i> . 2018; 111:59-69.
신경정신 질환 또는 신경발달 장애	LoPresti P.: "HDAC6 in Diseases of Cognition and of Neurons." <i>Cells</i> . 2020;10(1):12. Kozikowski AP and al.: "Brain Penetrable Histone Deacetylase 6 Inhibitor SW-100 Ameliorates Memory and Learning Impairments in a Mouse Model of Fragile X Syndrome." <i>ACS Chem Neurosci</i> . 2019; 10(3):1679-1695.
심혈관 질환	Patent application WO 2021/067859 A1 (2021-04-08): Mandegar, M. A. et al. "5-Fluoronicotinamide Derivatives as HDAC6 Inhibitors for Treating Heart Diseases".
면역 장애	Zhang L and al. "Diverse roles of HDAC6 in viral infection: Implications for antiviral therapy." <i>Pharmacol Ther</i> . 2016; 164:120-5.

[0326]

[0327]

한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 염증성 질환, 예컨대, 예를 들어, 급성 췌장염(acute pancreatitis), 만성 췌장염(chronic pancreatitis), 천식(asthma), 성인 호흡 곤란 증후군(adult respiratory distress syndrome), 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease: COPD), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 염증성 골 질환, 염증성 폐 질환, 염증성 장 질환, 셀리악병(celiac disease), 간염(hepatitis), 전신 염증성 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome: SIRS), 수술 후 또는 외상 후 염증(postoperative or posttraumatic inflammation), 폐렴(pneumonia), 신장염(nephritis), 수막염(meningitis), 방광염(cystitis), 인후두염(pharyngolaryngitis), 위점막 손상, 척추염(spondylitis), 관절염(arthritis), 피부염(dermatitis), 만성 폐렴, 기관지염(bronchitis), 폐 경색(pulmonary infarction), 규폐증(silicosis), 폐 유육종증(pulmonary sarcoidosis), 당뇨병성 신장병, 포도막염(uveitis), 화농성 한선염(suppurative hidradenitis), 뇌척수막염(cerebrospinal meningitis), 염증성 장 질환, 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 크론병(Crohn's disease) 등이다. 한 실시양태에서, 염증성 질환은 급성 췌장염, 만성 췌장염, 천식, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증, 염증성 골 질환, 염증성 폐 질환, 염증성 장 질환, 셀리악병, 간염, 전신 염증성 반응 증후군 (SIRS), 수술 후 또는 외상 후 염증, 폐렴, 신장염, 수막염, 방광염, 인후두염, 위점막 손상, 척추염, 관절염, 피부염, 만성 폐렴, 기관지염, 폐 경색, 규폐증, 폐 유육종증, 당뇨병성 신장병, 포도막염, 화농성 한선염, 뇌척수막염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염 및 크론병을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0328]

한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 자가면역 질환, 예컨대, 예를 들어, 관절염, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 건선(psoriasis), 염증성 장 질환 (예컨대, 크론병 또는 궤양성 대장염), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 루푸스 신장염(lupus nephritis), 원반상 홍반성 루푸스(discoid lupus erythematosus), 캐슬만병(Castleman's disease), 강직성 척추관절염(ankylopoietic spondylarthritis), 다발근염(polymyositis), 피부근염(dermatomyositis: DM), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa: PN), 혼합성 결합 조직 질환(mixed connective tissue disease: MCTD), 피부경화증(scleroderma), 심재 홍반 루푸스(lupus erythematosus profundus), 만성 갑상선염

(chronic thyroiditis), 그레이브스병(Graves' disease), 자가면역 위염(autoimmune gastritis), 타입 I 당뇨병(type I diabetes), 자가면역 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 자가면역 호중구감소증(autoimmune neutropenia), 혈소판감소증(thrombocytopenia), 아토피성 피부염(atopic dermatitis), 천포창(pemphigus), 만성 활동성 간염, 중증근육무력증(myasthenia gravis), 이식편대숙주병(graft versus host disease), 피부염, 방사선피부염(radiodermatitis), 원발성 담즙성 간경변증(primary biliary cirrhosis) 등이다. 한 실시양태에서, 자가면역 질환은 관절염, 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환(예컨대, 크론병 또는 궤양성 대장염), 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신장염, 원반상 홍반성 루푸스, 케슬만병, 강직성 척추관절염, 다발근염, 피부근염(DM), 결절성 다발동맥염(PN), 혼합성 결합 조직 질환(MCTD), 피부경화증, 심재 홍반 루푸스, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 타입 I 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 천포창, 만성 활동성 간염, 중증근육무력증, 이식편대숙주병, 피부염, 방사선피부염 및 원발성 담즙성 간경변증을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0329]

한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 증식성 질환, 예컨대, 암, 예컨대, 예를 들어, 악성 종양, 혈관신생 녹내장(angiogenesis glaucoma), 영아 혈관종(infantile hemangioma), 다발성 골수종, 만성 육종, 전이 흑색종(metastasis melanoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 혈관 증식, 악액질(cachexia), 유방암 전이, 결장직장암(colorectal cancer)(예컨대, 가족성 결장직장암(familial colorectal cancer), 유전성 비용종증 결장직장암(hereditary nonpolyposis colorectal cancer) 또는 위장관 간질 종양(gastrointestinal stromal tumor)), 폐암(예컨대, 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 소세포 폐암(small cell lung cancer) 또는 악성 중피종(malignant mesothelioma)), 중피종, 췌장암(pancreatic cancer)(예컨대, 췌장관암(pancreatic duct cancer)), 위암(gastric cancer)(예컨대, 유두상 선암종(papillary adenocarcinoma), 점액성 선암종(mucinous adenocarcinoma) 또는 선편평세포 암종(adenosquamous carcinoma)), 유방암(예컨대, 침윤성 유관 암종(invasive ductal carcinoma), 관상피내암(ductal carcinoma in situ) 또는 염증성 유방암), 난소암(ovarian cancer)(예컨대, 난소 상피 암종(ovarian epithelial carcinoma), 생식선외 생식 세포 종양(extragenadal germ cell tumor), 난소 생식 세포 종양(ovarian germ cell tumor) 또는 난소 저악성 잠재성 종양(ovarian low malignant potential tumor)), 전립선암(prostate cancer)(예컨대, 호르몬 의존성 전립선암(hormone-dependent prostate cancer) 또는 비호르몬 의존성 전립선암(non-hormone dependent prostate cancer)), 간암(liver cancer)(예컨대, 원발성 간암(primary liver cancer) 또는 간외담관암(extrahepatic bile duct cancer)), 갑상선암(thyroid cancer)(예컨대, 수질 갑상선 암종(medullary thyroid carcinoma)), 신장암(예컨대, 신세포 암종(renal cell carcinoma), 신장의 이행 세포 암종(transitional cell carcinoma in kidney) 또는 요로의 이행 세포 암종(transitional cell carcinoma in urinary duct)), 자궁암, 뇌 종양(예컨대, 송과체 정상세포종(pineal astrocytoma), 털모양 정상세포종(pilocytic astrocytoma), 미만성 정상세포종(diffuse astrocytoma) 또는 역형성 정상세포종(anaplastic astrocytoma)), 흑색종, 육종, 방광암(urinary bladder cancer), 혈액암 등(다발성 골수종 포함), 뇌하수체 선종(hypophyseal adenoma), 신경교종(glioma), 청신경종(acoustic neurinoma), 망막모세포종(retinoblastoma), 인두암(pharyngeal cancer), 후두암(laryngeal cancer), 혀암, 흉선종(thymoma), 식도암(esophagus cancer), 십이지장암(duodenal cancer), 결장직장암, 직장암(rectal cancer), 간암종(hepatoma), 췌장 내분비 종양(pancreatic endocrine tumor), 담관암(bile duct cancer), 담낭암(gallbladder cancer), 음경암(penile cancer), 요관암(urinary duct cancer), 고환 종양(고환 종양), 외음부암(vulvar cancer), 자궁경부암(cervix cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 자궁 육종, 융모막 질환(chorionic disease), 질암(vaginal cancer), 피부암, 균상식육종(fungoid mycosis), 기저 세포 종양(basal cell tumor), 연조직 육종(soft tissue sarcoma), 악성 림프종, 호지킨병, 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome), 성인 T 세포 백혈병, 만성 골수 증식성 질환, 췌장 내분비, 종양 섬유성 조직구종(tumor fibrous histiocytoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 원발성 불명의 암, 백혈병(예컨대, 급성 백혈병(예컨대, 급성 림프성 백혈병(acute lymphatic leukemia) 또는 급성 골수성 백혈병(acute myelocytic leukemia)), 만성 백혈병(예컨대, 만성 림프성 백혈병 또는 만성 골수성 백혈병)), 골수이형성 증후군, 자궁 육종(예컨대, 혼합 중배엽 종양(mixed mesodermal tumor), 자궁 평활근육종(uterine leiomyosarcoma) 또는 자궁내막 간질 종양(endometrial stromal tumor)), 골수섬유증(myelofibrosis) 등이다. 한 실시양태에서, 증식성 질환, 예컨대, 암은 악성 종양, 혈관신생 녹내장, 영아 혈관종, 다발성 골수종, 만성 육종, 전이 흑색종, 카포시 육종, 혈관 증식, 악액질, 유방암 전이, 결장직장암(예컨대, 가족성 결장직장암, 유전성 비용종증 결장직장암 또는 위장관 간질 종양), 폐암(예컨대, 비소세포 폐암, 소세포 폐암 또는 악성 중피종), 중피종, 췌장암(예컨대, 췌장관암), 위암(예컨대, 유두상 선암종, 점액성 선암종 또는 선편평세포 암

중), 유방암 (예컨대, 침윤성 유관 암종, 관상피내암 또는 염증성 유방암), 난소암 (예컨대, 난소 상피 암종, 생식선의 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양 또는 난소 저악성 잠재성 종양), 전립선암 (예컨대, 호르몬 의존성 전립선암 또는 비호르몬 의존성 전립선암), 간암 (예컨대, 원발성 간암 또는 간외담관암), 갑상선암 (예컨대, 수질 갑상선 암종), 신장암 (예컨대, 신세포 암종, 신장의 이행 세포 암종 또는 요로의 이행 세포 암종), 자궁암, 뇌 종양 (예컨대, 송과체 성상세포종, 털모양 성상세포종, 미만성 성상세포종 또는 역형성 성상세포종), 흑색종, 육종, 방광암, 혈액암 등 (다발성 골수종 포함), 뇌하수체 선종, 신경교종, 청신경종, 망막모세포종, 인두암, 후두암, 혀암, 흉선종, 식도암, 십이지장암, 결장직장암, 직장암, 간암종, 췌장 내분비 종양, 담관암, 담낭암, 음경암, 요관암, 고환 종양, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁 육종, 융모막 질환, 질암, 피부암, 균상식육종, 기저 세포 종양, 연조직 육종, 악성 림프종, 호지킨병, 골수이형성 증후군, 성인 T 세포 백혈병, 만성 골수 증식성 질환, 췌장 내분비, 종양 섬유성 조직구종, 평활근육종, 횡문근육종, 원발성 불명의 암, 백혈병 (예컨대, 급성 백혈병 (예컨대, 급성 림프성 백혈병 또는 급성 골수성 백혈병), 만성 백혈병 (예컨대, 만성 림프성 백혈병 또는 만성 골수성 백혈병)), 골수이형성 증후군, 자궁 육종 (예컨대, 혼합 증배엽 종양, 자궁 평활근육종 또는 자궁내막 간질 종양) 및 골수섬유증을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다. 한 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 암이다. 한 실시양태에서, 암은 악성 흑색종, 다발성 골수종, 백혈병, 림프종, 유방암 및 호지킨병을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0330] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 신경퇴행성 질환, 예컨대, 예를 들어, 알츠하이머병, 알츠하이머형 치매(dementia of Alzheimer type), 알츠하이머형 노인성 치매(Alzheimer-type senile dementia), 파킨슨병, 근이영양증(muscular dystrophy), 치매와 연관된 파킨슨병, 노인성 치매, 연령 관련 인지 기억 장애(age-related cognition memory disorder), 헌팅턴병, 다경색 치매(multi-infarct dementia), 전두측두엽 변성(frontotemporal lobar degeneration), 전두측두엽 치매, 픽병, 파킨슨형 치매(Parkinson's type dementia), 니만-픽 증후군, 다운병, 혈관성 치매(vascular dementia), 뇌염후 파킨슨증(postencephalitic parkinsonism), 루이소체 치매, 루빈스타인-타이비 증후군(Rubinstein-Taybi syndrome), HIV 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 운동 신경발생 질환(motor neurogenesis disease: MND), 크로이츠펠트(Creutzfeldt) 등이다. 한 실시양태에서, 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 알츠하이머형 치매, 알츠하이머형 노인성 치매, 파킨슨병, 근이영양증, 치매와 연관된 파킨슨병, 노인성 치매, 연령 관련 인지 기억 장애, 헌팅턴병, 다경색 치매, 전두측두엽 변성, 전두측두엽 치매, 픽병, 파킨슨형 치매, 니만-픽 증후군, 다운병, 혈관성 치매, 뇌염후 파킨슨증, 루이소체 치매, 루빈스타인-타이비 증후군, HIV 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 운동 신경발생 질환(MND) 및 크로이츠펠트를 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다. 한 특정 실시양태에서, 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 전두측두엽 치매, 픽병, 니만-픽 증후군, 다운병, 루이소체 치매, HIV 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 및 다발성 경화증을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0331] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 통증 (중추 또는 말초 통증 포함), 예컨대, 예를 들어, 통증, 암성 통증, 염증으로 인한 급성 통증, 만성 염증과 연관된 통증, 수술 후 통증 (예컨대, 절개통(incision pain), 심부 통증(deep pain), 내장통(visceral pain) 또는 수술 후 만성 통증), 근육통 (예컨대, 만성 통증 질환 또는 어깨 결림과 관련된 근육통), 관절통(arthralgia), 치통(toothache), 측두하악골 관절 통증(temporomandibular joint pain), 두통(headache) (예컨대, 편두통(migraine), 긴장성 두통(catatonic headache), 발열 연관 두통 또는 고혈압 연관 두통), 내장통 (예컨대, 심장 통증, 협심증 통증(angina pain), 복통(abdominal pain), 신장 통증, 요로 통증 또는 방광 통증), 산부인과 통증 (배란통(mittelschmerz), 월경통(dysmenorrhea), 분만통(labor pain)), 신경병성 통증 (예컨대, 추간판 탈장(hernia of intervertebral disk), 신경근 통증(nerve root pain), 대상포진 후 신경통(neuralgia after herpes zoster), 삼차 신경통(trigeminal neuralgia) 또는 요통(lumbago)), 편두통, 스트레스 두통, 긴장성 두통, 근육 경련(muscular spasm), 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome) 등이다. 한 실시양태에서, 통증은 통증, 암성 통증, 염증으로 인한 급성 통증, 만성 염증과 연관된 통증, 수술 후 통증 (예컨대, 절개통, 심부 통증, 내장통 또는 수술 후 만성 통증), 근육통 (예컨대, 만성 통증 질환 또는 어깨 결림과 관련된 근육통), 관절통, 치통, 측두하악골 관절 통증, 두통 (예컨대, 편두통, 긴장성 두통, 발열 연관 두통 또는 고혈압 연관 두통), 내장통 (예컨대, 심장 통증, 협심증 통증, 복통, 신장 통증, 요로 통증 또는 방광 통증), 산부인과 통증 (예컨대, 배란통, 월경통, 또는 분만통), 신경병성 통증 (예컨대, 추간판 탈장, 신경근 통증, 대상포진 후 신경통, 삼차 신경통 또는 요통), 편두통, 스트레스 두통, 긴장성 두통, 근육 경련 및 과민성 대장 증후군을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0332] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 신경병증 (중추 또는 말초 신경병증 포함), 예컨대, 예를 들어, 탈수초 질환 및 신경병증 (예컨대, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군, 피셔 증후군(Fisher syndrome), 만성 염증성 탈수초 다발신경병증 (CIDP), 다초점성 운동 신경병증 (MMN), 샤르코-마리-투스병, 유전성 감각 및 자율 신경병증

또는 가족성 아밀로이드성 다발신경병증), 항암제에서 유래된 말초 신경병증 (CIPN) 및 이와 관련된 신경학적 증상 (예컨대, 화학요법 유발 신경병성 통증 (CINP)), 당뇨병성 신경병증, 자율신경 운동실조(autonomic ataxia), 손상 관련 신경병증 (예컨대, 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury) 또는 뇌졸중(cerebral apoplexy)) 등이다. 신경병증을 유발할 수 있는 항암제로는 탁산 (예컨대, 파클리탁셀 (탁솔)), 빈카 알칼로이드 (예컨대, 빈크리스틴), 백금 기반 제제 (예컨대, 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴) 또는 다른 분자 표적화 약물 (예컨대, 보르테조미드)을 포함한다. 한 실시양태에서, 신경병증은 탈수초 질환 및 신경병증 (예컨대, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군, 피셔 증후군, 만성 염증성 탈수초 다발신경병증 (CIDP), 다초점성 운동 신경병증 (MMN), 샤르코-마리-투스병, 유전성 감각 및 자율 신경병증 또는 가족성 아밀로이드성 다발신경병증), 항암제에서 유래된 말초 신경병증 (CIPN) 및 이와 관련된 신경학적 증상(예컨대, 화학요법 유발 신경병성 통증 (CINP)), 당뇨병성 신경병증, 자율신경 운동실조 및 손상 관련 신경병증 (예컨대, 외상성 뇌 손상 또는 뇌졸중)을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0333] 한 특정 실시양태에서, 신경병증은 길랭-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초 다발신경병증 (CIDP), 다초점성 운동 신경병증 (MMN), 샤르코-마리-투스병, 유전성 감각 및 자율 신경병증, 가족성 아밀로이드성 다발신경병증, 화학요법 항암제를 사용하는 화학요법 유발 말초 신경병증(CIPN), 당뇨병성 말초 신경병증 (DPN), 신경통, 통증 및 신경병성 통증을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0334] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 신경정신 질환, 예컨대, 예를 들어, 우울증(depression), 주요 우울증 (major depression), 양극성 우울증(bipolar depression), 정신병적 주요 우울증, 불응성(refractory) 주요 우울증, 치료 저항성 우울증(treatment-resistant depression), 우울증 증상, 산후 우울증(postpartum depression), 양극성 장애(bipolar disorder), 정신분열증(schizophrenia) (예컨대, 양성 증상, 음성 증상 또는 인지 증상), 정신분열증과 연관된 인지 기능장애, 스트레스 장애, 조증(mania), 불안(anxiety), 일반 불안 장애, 불안 증후군, 공황 장애(panic disorder), 사회 불안 장애, 강박 장애(obsessive disorder), 외상 후 스트레스 증후군(post-traumatic stress syndrome), 외상 후 스트레스 장애, 기분부전 장애(dysthymic disorder), 정서 장애(emotional disorder) (예컨대, 계절성 정동 장애(seasonal affective disorder)), 공포증(phobia), 사회 공포증, 신경증(neurosis), 만성 피로 증후군, 간질(epilepsy), 순환기분증(cyclothymia), 중독(addiction), 신경성 식욕부진(neurotic anorexia), 섭식 장애(eating disorder), 거식증(anorexia nervosa), 식욕과다증(hyperorexia) 또는 다른 섭식 장애, 약물애호증(pharmacophilia), 약물공포증(pharmacophobia), 약물광증(pharmacomania) 등이다. 한 실시양태에서, 신경정신 질환은 우울증, 주요 우울증, 양극성 우울증, 정신병적 주요 우울증, 불응성 주요 우울증, 치료 저항성 우울증, 우울증 증상, 산후 우울증, 양극성 장애, 정신분열증 (예컨대, 양성 증상, 음성 증상 또는 인지 증상), 정신분열증과 연관된 인지 기능장애, 스트레스 장애, 조증, 불안, 일반 불안 장애, 불안 증후군, 공황 장애, 사회 불안 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 증후군, 외상 후 스트레스 장애, 기분부전 장애, 정서 장애 (예컨대, 계절성 정동 장애), 공포증, 사회 공포증, 신경증, 만성 피로 증후군, 간질, 순환기분증, 중독, 신경성 식욕부진, 섭식 장애, 거식증, 식욕과다증 또는 다른 섭식 장애, 약물애호증, 약물공포증, 및 약물광증을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0335] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 신경발달 장애, 예컨대, 예를 들어, 투렛 증후군(Tourette syndrome), 자폐증(autism), 자폐 스펙트럼 증후군(autistic spectrum syndrome), 취약 X 증후군(fragile X syndrome), 레트 증후군(Rett syndrome), 주의력 결핍 과잉 행동 장애(attention deficit hyperactivity disorder: ADHD) 등이다. 한 실시양태에서, 신경발달 장애는 투렛 증후군, 자폐증, 자폐 스펙트럼 증후군, 취약 X 증후군, 레트 증후군, 및 주의력 결핍 과잉 행동 장애 (ADHD)를 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0336] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 수면 장애, 예컨대, 예를 들어, 내인성 수면 장애 (예컨대, 정신생리학적 불면증(insomnia)), 외인성 수면 장애, 일주기 리듬 장애(circadian rhythm disorder) (예컨대, 시간대 변경 증후군(time zone change syndrome) (시차증(jet lag)), 교대 근무 수면 장애, 불규칙한 수면-각성 패턴, 지연된 수면 단계 증후군, 진행된 수면 단계 증후군 또는 비-24시간 수면-각성), 사건수면(parasomnia), 사건수면(parasomnia), 내과적 또는 신경정신 장애 (예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌혈관성 치매, 정신분열증, 우울증 또는 불안 신경증)와 연관된 수면 장애, 스트레스, 불면증, 불면증, 불면증 신경증, 수면 무호흡 증후군(sleep apnea syndrome) 등이다. 한 실시양태에서, 수면 장애는 내인성 수면 장애 (예컨대, 정신생리학적 불면증), 외인성 수면 장애, 일주기 리듬 장애 (예컨대, 시간대 변경 증후군 (시차증), 교대 근무 수면 장애, 불규칙한 수면-각성 패턴, 지연된 수면 단계 증후군, 진행된 수면 단계 증후군 또는 비-24시간 수면-각성), 사건수면, 내과적 또는 신경정신 장애 (예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌혈관

성 치매, 정신분열증, 우울증 또는 불안 신경증)와 연관된 수면 장애, 스트레스, 불면증, 불면증, 불면증 신경증 및 수면 무호흡 증후군을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0337] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 심혈관 질환, 예컨대, 예를 들어, 만성 심부전 또는 급성 심부전, 급성 비대상성 심부전(acute decompensated heart failure), 허혈성 심장 질환(ischemic heart disease), 심근병증, 심근염, 판막 질환(valvular disease), 고혈압(hypertension), 심장 질환, 빈맥(tachycardia), 울혈성 심부전(congestive cardiac failure) 등이다. 한 실시양태에서, 심혈관 질환은 만성 심부전 또는 급성 심부전, 급성 비대상성 심부전, 허혈성 심장 질환, 심근병증, 심근염, 판막 질환, 고혈압, 심장 질환, 빈맥 및 울혈성 심부전을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다. 한 특정 실시양태에서, 심장 관련 질환은 심부전, 심근병증 및 심근염을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0338] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 중독 관련 장애, 예컨대, 예를 들어, 알콜 의존, 알콜 남용, 알콜성 기억상실증(alcoholic amnesia), 알콜 편집증(alcohol paranoia), 알콜 선호, 알콜 금단증, 알콜성 정신이상(alcoholic insanity), 알콜 중독, 알콜성 질투, 알콜성 조증, 알콜 의존성 신경정신 장애, 알콜성 정신이상, 약물 금단증 등이다. 한 실시양태에서, 중독 관련 장애는 알콜 의존, 알콜 남용, 알콜성 기억상실증, 알콜 편집증, 알콜 선호, 알콜 금단증, 알콜성 정신이상, 알콜 중독, 알콜성 질투, 알콜성 조증, 알콜 의존성 신경정신 장애, 알콜성 정신이상 및 약물 금단증을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0339] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 위장 질환, 예컨대, 예를 들어, 소화성 궤양(peptic ulcer), 스트레스성 위장 장애, 스트레스성 구토, 소화성 궤양, 설사(diarrhea), 변비(constipation) 또는 수술 후 장폐색증(postoperative ileus) 등이다. 한 실시양태에서, 위장 질환은 소화성 궤양, 스트레스성 위장 장애, 스트레스성 구토, 소화성 궤양, 설사, 변비 장폐색증 및 수술 후 장폐색증을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0340] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 폐 질환, 예컨대, 예를 들어, 과호흡(hyperventilation), 기관지 천식, 무호흡(apnea) 등이다. 한 실시양태에서, 폐 질환은 과호흡, 기관지 천식 및 무호흡을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0341] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 대사 또는 호르몬 장애, 예컨대, 예를 들어, 비만, 당뇨병, 말단비대증(acromegaly), 불임(infertility), 대사 증후군 등이다. 한 실시양태에서, 대사 또는 호르몬 장애는 비만, 당뇨병, 말단비대증, 불임 및 대사 증후군을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0342] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 면역 장애, 예컨대, 예를 들어, 알레르기 질환, HIV 감염으로 인한 면역결핍 증후군, 스트레스로 인한 면역결핍 증후군 등이다. 실시양태에서, 면역 장애는 HIV 감염으로 인한 면역결핍 증후군 및 스트레스로 인한 면역결핍 증후군을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0343] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 연령 관련 질환, 예컨대, 예를 들어, 탈모증(alopecia), 녹내장(glaucoma), 발기부전(impotence), 갱년기 장애(climacteric disorder), 요실금(incontinence), 골다공증(osteoporosis) 등이다. 한 실시양태에서, 연령 관련 질환은 탈모증, 녹내장, 발기부전, 갱년기 장애, 요실금 및 골다공증을 포함하거나, 또는 그로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0344] 한 실시양태에 따라, HDAC6 연관 질환은 특발성 질환, 예컨대, 예를 들어, 메니에르병(Meniere's disease), 영아 돌연사 증후군(sudden infant death syndrome) 등이다. 한 실시양태에서, 특발성 질환은 메니에르병 또는 영아 돌연사 증후군이다.

[0345] 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물은 경구, 비경구 (예컨대, 근육내, 복강내, 정맥내, 뇌실내 (ICV), 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 임플란트), 흡입 스프레이, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 감염성 질환의 치료 및/또는 예방에서, 적절한 투여량 수준은 1일 환자 체중 kg당 약 0.01 내지 500 mg (mg/kg/일)일 수 있으며, 이는 단일 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 전형적으로, 투여량 수준은 약 0.1 내지 약 250 mg/kg/일, 바람직하게, 약 0.5 내지 약 100 mg/kg/일, 더욱 바람직하게, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg/일일 것이다. 화합물은 1일 1 내지 4회, 바람직하게, 1일 1회 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 투여 빈도는 다양할 수 있으며, 사용된 특정 화합물의 활성, 대사 안정성 및 상기 화합물의 작용 기간, 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 모드 및 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특정 질환의 중증도 및 요법을 받는 호스트를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이라는 점을 이해할 것이다.

[0346] 유리하게, 본 발명의 화합물은 HDAC6 이외의 적어도 하나의 HDAC에 대해, 바람직하게 HDAC6 이외의 적어도 하나

의 클래스 II HDAC에 대해, 더욱 바람직하게 HDAC6 이외의 임의의 클래스 II HDAC에 대해, 추가로 바람직하게 HDAC6 이외의 HDAC에 대해 선택적이다. 특히 유리하게, 본 발명의 화합물은 HDAC1에 대해 선택적이다. 특히 유리하게, 본 발명의 화합물은 HDAC10에 대해 선택적이다. 선택성은 HDAC 억제제의 부작용 회피와 밀접한 연관이 있다.

[0347] **키트**

[0348] 본 발명은 또한 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또한 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물, 및 상기 화합물 또는 제약 조성물을 투여하기 위한 수단을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0349] 화합물 또는 제약 조성물을 투여하기 위한 수단은 당업계에 널리 공지되어 있고, 원하는 투여 경로에 따라 당업자에 의해 확인될 수 있다.

[0350] **실시예**

[0351] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다.

[0352] **실시예 1: 화합물 합성**

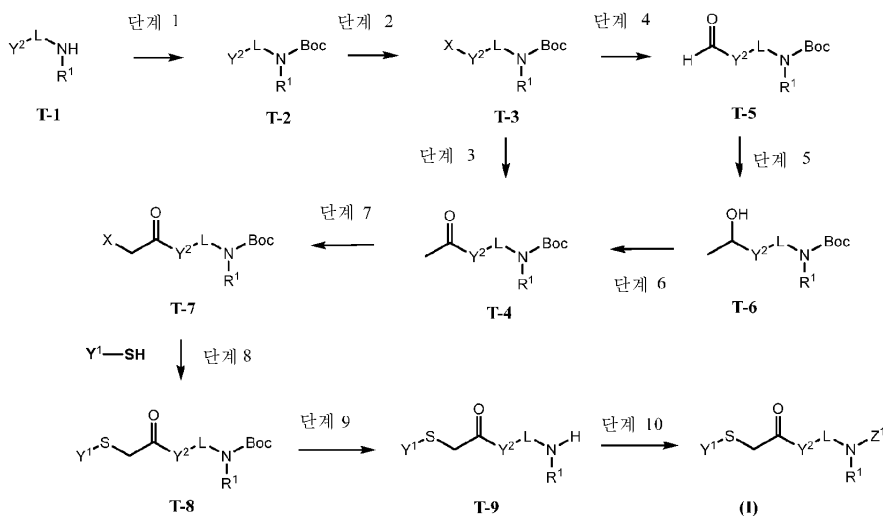
[0353] 본원 상기 표 1 및/또는 표 2에 제시된 화학식 (I) (1)-(196)의 화합물을 본원 하기에 기술되는 바와 같이 제조하였다. 화합물 99 (CAS 1287068-38-5), 100 (CAS 1147354-39-9), 102 (CAS 1210761-93-5) 및 104 (CAS 2419446-18-5)를 상업적으로 구입하였다. 그러나, 이는 유사한 방법을 사용함으로써 제조할 수 있다.

[0354] **일반 합성 방법**

[0355] 본 발명에 따른 화합물, 특히, 화학식 (I)에 따른 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에게 공지된 방법에 의해, 또는 하기 합성 반응식을 사용하여 제조될 수 있다. 하기 기술되는 모든 반응식에서, 감수성 또는 반응성 기에 대한 보호기는 유기 화학의 일반 원리에 따라 필요한 경우 사용되는 것으로 이해된다. 보호기는 표준 방법에 따라 조작된다 (문헌 [T.W. Green and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 1991, John Wiley & Sons, Inc.]). 이어서, 상기 기는 당업자에게 쉽게 알려진 방법을 사용하여 합성의 편리한 단계에서 제거된다. Y¹ 또는 Y²가 헤테로아릴인 화학식 (I)의 헤테로사이클릭 화합물 중 다수는 당업계에 널리 공지된 합성 경로를 사용하여 제조될 수 있다 (문헌 [A.R. Katritzky and C. W. Rees, 1984, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press]).

[0356] 본 발명에 개시된 HDAC6 억제제 합성은 하기 합성 반응식을 사용하여 제조되었다. 이들 반응을 수행하기 위한 구체적인 조건은 상세한 실시예에 제공되어 있다. 하기 기술되는 합성 반응식은 본 발명의 화합물에 대한 예시적인 접근법을 보여주지만, 이러한 경로가 본 발명의 화합물에 대한 유일한 가능한 합성 경로로 간주되어서는 안 된다.

[0357] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 1에 따라 수득될 수 있다:



[0358]

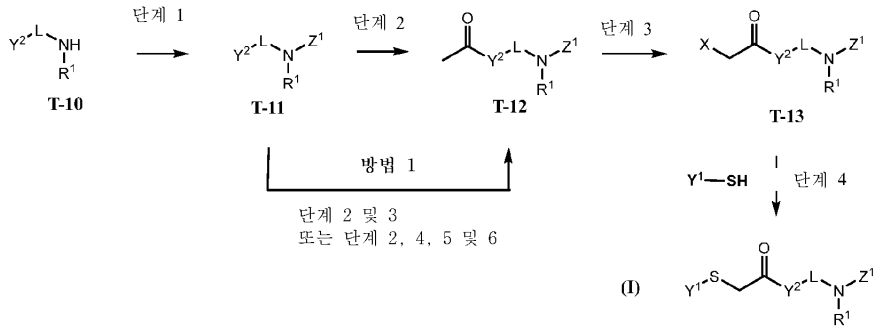
[0359]

아민 **T-1**은 상업적으로 이용가능하거나, 또는 문헌에 기술된 다양한 방식을 사용하여 유기 화학 분야의 당업자에 의해 합성될 수 있다. 중간체 **T-2**는 예를 들어, 적절한 온도에서 염기 (예컨대, Et₃N 또는 NaHCO₃) 존재하에 및 용매 (예컨대, DCM 또는 THF) 중에서 Boc₂O를 사용하여 **T-1**의 아민 기를 보호함으로써 제조될 수 있다 (단계 1). 보호된 아민 중간체 **T-2**는 예를 들어, 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM) 중 NBS 또는 Br₂를 사용하여 X가 할로, 예컨대, 예를 들어, 브로모 (Br)인 **T-3**을 제공하는 할로젠화 단계에 참여할 수 있다 (단계 2). 이어서, 할라이드 **T-3**은 단일 단계 또는 다단계 시퀀스로, 예를 들어: (옵션 1) 2단계 시퀀스로, 예컨대, 적절한 온도에서 용매 (예컨대, 디옥산) 중 촉매/리간드 시스템 (예컨대, Pd(PPh₃)₄, 염기 (예컨대, *t*-BuOK)의 존재하에 트리부틸(1-에톡시비닐)주석을 이용하여 에놀 에테르 중간체를 제공하고, 이는 차례로 적절한 온도에서 산성 매질, 예컨대, 수성 HCl 또는 포름산을 이용하여 원하는 케톤 **T-4**로 변환시키는 금속 촉매화 교차 커플링 시퀀스 (단계 3); 또는 (옵션 2) 3단계 시퀀스로, 예컨대, (i) 건성 THF와 같은 비양성자성 용매 중 -78°C와 같은 제어된 온도에서 질소 대기와 같은 불활성 대기하에 예를 들어, n-BuLi를 이용하는 금속-할라이드 교환 후, 이어서, 디메틸포름알데히드, 또는 등가 시약을 도입하여 상응하는 알데히드 중간체 **T-5**를 제공하는 것 (단계 4)과 같은 방식으로 상응하는 케톤 **T-4**로 변환시킬 수 있다. 중간체 **T-5**를 적절한 온도에서 비양성자성 용매 (예컨대, THF) 중 메틸화제, 예컨대, 예를 들어, MeMgBr로 처리하여 생성된 알콜 **T-6**을 제공할 수 있다 (단계 5). 알콜 **T-6**은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM) 중 산화제, 예를 들어, DMP 또는 PCC 사용에 의해 상응하는 케톤 **T-4**로 변환시킬 수 있다 (단계 6). 케톤 **T-4**는 추가로 예를 들어, 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM 또는 THF) 중 예를 들어, NBS 또는 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드를 이용하여 할로-케톤 **T-7**을 제공하는 할로젠화 반응에 참여할 수 있다 (단계 7). 이어서, 할로-케톤 **T-7**을 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DMF 또는 ACN) 중 염기 (예컨대, MeONa 또는 K₂CO₃) 존재하에 화학식 Y¹-SH의 티올 헤테로-아릴 유도체와 반응시켜 헤테로아릴 중간체 **T-8**을 제공한다 (단계 8). 헤테로아릴 Y¹-SH는 상업적으로 이용가능하거나, 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 적절한 온도에서 용매 (예컨대, 톨루엔) 중 라웬슨 시약(Lawesson's reagent) 또는 P₂S₅ 시약을 이용하여 상응하는 헤테로아릴 Y¹-OH 유도체로부터 제조될 수 있다. 헤테로아릴 Y¹-OH는 상업적으로 이용가능하거나, 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이어서, 보호된 아민 **T-8**은 보호기의 선택에 따라 산성 또는 염기성 매질 중에서, 예를 들어, 산성 매질, 예컨대, 예를 들어, 포름산 또는 수성 HCl 중에서 탈보호화하여 Boc 보호기를 제거할 수 있거나, 또는 양성자성 용매 (예컨대, MeOH) 중 촉매 (예컨대, Pd(OH)₂) 존재하에 H₂를 이용하는 수소 첨가 분해시 벤질 타입 보호기, 예컨대, 예를 들어, Cbz를 제거하여 최종적으로는 상응하는 아민 중간체 **T-9**를 제공할 수 있다 (단계 9).

[0360]

Z¹이 CO-R⁹인 화학식 (I)의 최종 화합물은 적절한 온도에서 적합한 용매 (예컨대, DCM 또는 THF) 중 염기 (예컨대, Et₃N)의 존재하에 아민 **T-9**를 화학식 R⁹-COCl의 아실 클로라이드와 반응시킴으로써 획득할 수 있다 (단계 10a). 대안적으로, Z¹이 CO-R⁹인 화학식 (I)의 최종 화합물은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DMF) 중 커플링제 (예컨대, HOBt 또는 HATU), 염기 (예컨대, Et₃N)의 존재하에 아민 **T-9**를 화학식 R⁹-CO₂H 산의 카르복실산과 반응시킴으로써 획득할 수 있다 (단계 10b). Z¹이 CO-R⁹이고, R⁹가 -CH₂-OH인 화학식 (I)의 최종 화합물은 예를 들어, 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DMF) 중 커플링제 (예컨대, EDCI/HOBt 또는 HATU), 염기 (예컨대, Et₃N)의 존재하에 아민 **T-9**를 화학식 HO₂C-CH₂-OSiR₃의 카르복실산 (여기서 SiR₃은 예를 들어, *tert*-부틸디페닐실릴 (TBDS-)이다)과 반응시킨 후, 이어서, 적절한 온도에서 비양성자성 용매 (예컨대, THF) 중 플루오라이드-기반 작용제 (예컨대, TBAF)를 이용하는 실릴 에테르 작용기 -OSiR₃을 탈보호화함으로써 획득할 수 있다 (단계 10c). Z¹이 SO₂-R⁹인 화학식 (I)의 최종 화합물은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM 또는 THF) 중 염기 (예컨대, Et₃N)의 존재하에 아민 **T-9**를 화학식 R⁹-SO₂Cl의 술폰닐 클로라이드와 반응시킴으로써 획득한다 (단계 10b).

[0361] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 2 (방법 2)에 따라 수득될 수 있다:



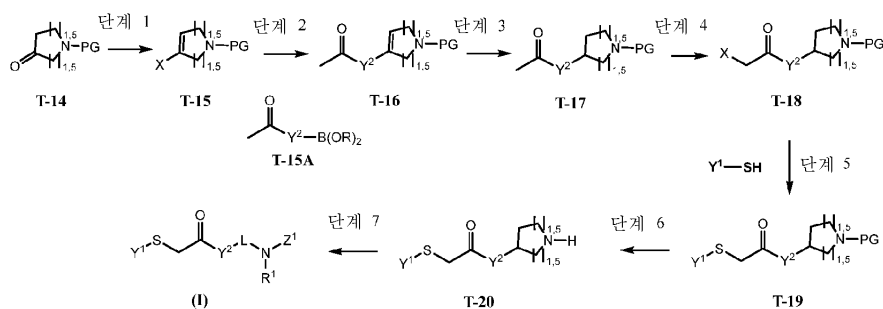
반응식 2/방법 2

[0362]

[0363] 아민 T-10은 상업적으로 이용가능하거나, 또는 문헌에 기술된 다양한 방식을 사용하여 유기 화학 분야의 당업자에 의해 합성될 수 있다. Z¹이 CO-R⁹인 중간체 화합물 T-11은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM 또는 THF) 중 염기 (예컨대, Et₃N)의 존재하에 화학식 R⁹-COCl의 아실 클로라이드와; 또는 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DMF) 중 커플링제 (예컨대, EDCI/HOBt 또는 HATU), 염기 (예컨대, Et₃N)의 존재하에 화학식 R⁹-CO₂H 산의 카르복실산과 아민 T-10을 반응시킴으로써 제조할 수 있다 (단계 1a). Z¹이 SO₂-R⁹인 중간체 화합물 T-11은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM 또는 THF) 중 염기 (예컨대, Et₃N)의 존재하에 화학식 R⁹-SO₂Cl의 술폰일 클로라이드와 아민 T-10을 반응시킴으로써 수득할 수 있다 (단계 1b). 이어서, 헤테로아릴 중간체 T-11을 적절한 온도에서 적합한 용매 (예컨대, DCM) 중 적합한 촉매, 예컨대, 예를 들어, AlCl₃의 존재하에 아실화제, 예를 들어, 아세틸 클로라이드와 반응시켜 중간체 케톤 T-12를 제공한다 (단계 2). 케톤 T-12를 제조하는 대체 방법, 예컨대, 반응식 1의 단계 2 및 단계 3, 또는 단계 2 내지 단계 6 합성 반응 시퀀스를 사용하는 반응식 1에 기술된 방법 (방법 1)이 사용될 수 있다. 케톤 T-12는 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM 또는 THF) 중 예를 들어, NBS 또는 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드를 이용하여 할로-케톤 T-13을 제공하는 할로겐화 반응에 참여할 수 있다 (단계 3). 할로-케톤 T-13은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DMF 또는 ACN) 중 염기 (예컨대, MeONa 또는 K₂CO₃)의 존재하에 화학식 Y¹-SH의 헤테로아릴 티올 유도체와 반응하여 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다 (단계 4).

[0364] 일부 경우에서, Z¹은 보호기, 예컨대, 예를 들어, tert-부틸디페닐실릴 (TBDPS)을 보유할 수 있다. 상기 보호기는 예컨대, 예를 들어, 단계 3과 같은 반응 단계 중 하나에서 제거될 수 있다. 대안적으로, 상기 보호기는 적합한 온도, 예컨대, 예를 들어, 30°C에서 적합한 용매, 예컨대, 예를 들어, ACN 중 적절한 탈보호화 시약, 예컨대, 예를 들어, 피리디늄 플루오라이드 (HF.Py)를 이용하여 별도의 탈보호화 단계에서 제거될 수 있다.

[0365] L 및 R¹이 함께 연결되어 사이클릭 아민을 형성하는 화학식 (I)의 화합물 또한 하기 반응식 3 (방법 3)에 따라 수득될 수 있다:



반응식 3/방법 3

[0366]

[0367]

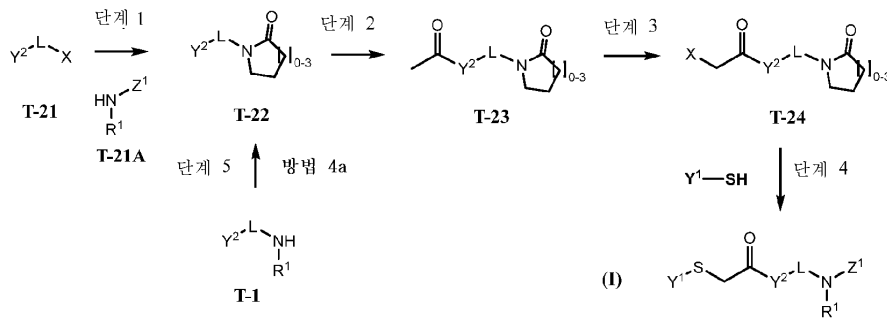
보호된 사이클릭 아민 **T-14**는 상업적으로 이용가능하거나, 또는 예를 들어, **반응식 1**, 방법 1에 기술된 단계 1을 이용하여 상응하는 유리 사이클릭 아민으로부터 합성하는 것과 같이, 문헌에 기술된 다양한 방식을 사용하여 유기 화학 분야의 당업자에 의해 합성될 수 있다. 화합물 **T-14**를 적절한 온도에서 용매 (예컨대, THF) 중 적합한 염기 (예컨대, LiHMDS) 존재하에 페닐트리플리미드, *N*-(5-클로로피리딘-2-일)-1,1,1-트리플루오로-*N*-트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드 또는 트리플루오로메탄술포산 무수물과 반응시켜 X가 OSO₂CF₃ 기인 트리플레이트 예를 에테르 **T-15**를 제공할 수 있다 (단계 1). 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DMF) 중 촉매 (예컨대, Pd(dppf)Cl₂), 염기 (예컨대, Cs₂CO₃)의 존재하에 트리플레이트 **T-15**와 화학식 **T-15A**의 보론산 또는 보론산 에스테르의 스즈키(Suzuki) 교차 커플링 타입 반응은 중간체 케톤 **T-16**을 제공할 수 있다 (단계 2). 화학식 **T-15A**의 보론산 또는 보론산 에스테르는 상업적으로 이용가능하거나, 또는 문헌에 기술된 다양한 방식을 사용하여 유기 화학 분야의 당업자에 의해 합성될 수 있다. 이어서, 사이클릭 아민 중간체 **T-16**의 이중 결합은 용매 (예컨대, MeOH) 중 촉매 (예컨대, Pd/C 또는 Pd(OH)₂)의 존재하에 H₂를 이용하는 수소화시 환원되어 상응하는 포화된 아민 중간체 **T-17**을 제공할 수 있다 (단계 3). 케톤 **T-17**은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM 또는 THF) 중 예를 들어, NBS 또는 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드를 이용하여 할로-케톤 **T-18**을 제공하는 할로젠화 반응에 참여할 수 있다 (단계 4). 이어서, 할로-케톤 **T-18**은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DMF 또는 ACN) 중 염기 (예컨대, MeONa 또는 K₂CO₃)의 존재하에 화학식 Y¹-SH의 티올 헤테로-아릴 유도체와 반응하여 헤테로아릴 중간체 **T-19**를 제공할 수 있다 (단계 5). 보호된 아민 **T-19**는 보호기의 선택에 따라 산성, 중성 또는 염기성 매질 중에서 예를 들어, 산성 매질 중에서 포름산 또는 수성 HCl 용액을 이용하여 BoC 보호기를 제거하여 탈보호화하여 상응하는 아민 중간체 **T-20**을 제공할 수 있다 (단계 6).

[0368]

Z¹이 CO-R⁹인 화학식 (I)의 최종 화합물은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM 또는 THF) 중 염기 (예컨대, Et₃N)의 존재하에 화학식 R⁹-COCl의 아실 클로라이드와; 또는 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DMF) 중 커플링제 (예컨대, EDCI/HOBt 또는 HATU), 염기 (예컨대, Et₃N)의 존재하에 화학식 R⁹-CO₂H 산의 카르복실산과 반응시킴으로써 수득할 수 있다 (단계 7a). Z¹이 SO₂-R⁹인 화학식 (I)의 최종 화합물은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM 또는 THF) 중 염기 (예컨대, Et₃N)의 존재하에 화학식 R⁹-SO₂Cl의 술포닐 클로라이드와 사이클릭 아민 **T-20**을 반응시킴으로써 수득할 수 있다 (단계 7b).

[0369]

Z¹ 기의 L 및 R⁹가 함께 연결되어 사이클릭 헤테로사이클, 예를 들어, 사이클릭 아마이드를 형성하는 화학식 (I)의 화합물 또한 하기 **반응식 4** (방법 4)에 따라 수득될 수 있다:



반응식 4/방법 4

[0370]

[0371]

X가 할라이드인 중간체 **T-21**은 상업적으로 이용가능하거나, 또는 예를 들어, 적절한 온도에서 용매 (예컨대, THF) 중 할로겐화제 (예컨대, SOCl_2) 를 이용하여 상응하는 알콜 ($\text{X}=\text{OH}$)로부터 합성하는 것과 같이, 문헌에 기술된 다양한 방식을 사용하여 유기 화학 분야의 당업자에 의해 합성될 수 있다. 할라이드 **T-21**은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, THF) 중 염기 (예컨대, NaH)의 존재하에서 헤테로사이클릭 아미드 화학식 **T-21A**와 반응시켜 상응하는 중간체 **T-22**를 제공할 수 있다 (단계 1). 대안적으로, 화합물 **T-22**는, 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DCM) 중 염기 (예컨대, Et_3N)의 존재하에서 클로로 알킬 아실 클로라이드 예컨대, 예를 들어, 3-클로로 프로피오닐 클로라이드와의 반응 후 (단계 1), 이어서, 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DMF) 중 염기 (예컨대, NaH)의 존재하에서 분자내 고리화 (단계 2)에 의해 수행되는, R^1 이 H인 상기 언급된 중간체 **T-1**로부터 2단계 시퀀스로 제조될 수 있다 (단계 5, 방법 4a). **T-22** 상의 케톤 기 도입은 앞서 반응식 1 (단계 2 및 단계 3; 또는 단계 2 내지 단계 6)에 또는 반응식 2 (단계 2)에 기술된 방법을 사용하여 수행됨으로써 케톤 유도체 **T-23**을 제공할 수 있다 (단계 2). 케톤 중간체 **T-23**은 적절한 온도에서 용매 (예컨대, ACN 또는 DCM 또는 THF) 중 예를 들어, NBS 또는 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드를 이용하여 할로-케톤 **T-24**를 제공하는 할로겐화 반응에 참여할 수 있다 (단계 3).

[0372]

이어서, 할로-케톤 **T-24**는 적절한 온도에서 용매 (예컨대, DMF 또는 ACN) 중 염기 (예컨대, MeONa 또는 K_2CO_3)의 존재하에서 화학식 $\text{Y}^1\text{-SH}$ 의 티올 헤테로-아릴 유도체와 반응하여 화학식 (I)의 최종 화합물을 제공한다 (단계 4).

[0373]

화합물 합성 - 실험 결과

[0374]

본 발명의 화합물을 제조하는 여러 방법이 하기 실시예에 예시되어 있다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 출발 물질은 상업적 공급업체로부터 구입하여 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 구체적으로, 실시예 및 명세서 전반에 걸쳐 하기 약어가 사용될 수 있다.

[0375]

물질 및 분석 방법

[0376]

모든 반응은 0.25 mm E. 머크(E. Merck) 미리 코팅된 실리카 겔 플레이트 (60 F254) 및 워터스(Waters) 액체 크로마토그래피-질량 분광법 (LCMS)을 사용하여 TLC에 의해 모니터링하였다.

[0377]

LCMS (방법 1): 하기 시스템을 이용하여 워터스 액유티(Waters Acquity) I 클래스 UPLC 시스템에서 LC-MS 스펙트럼을 기록하였다. 포름산 및 아세트니트릴은 HPLC 등급으로 사용되었다. 분석적 RP-HPLC 분석을 위해, 하기 구매 조건을 사용하였다:

칼럼	ECLIPS XBD C18 (4.6 x 150 mm, 3.5 μm)				
칼럼 온도	주변 온도				
이동상 A (MPA)	물 중 0.01% FA				
이동상 B (MPB)	MeCN				
유속	0.8 mL/min				
주입 부피	10 μL				
구배 비	시간 (min)	0.01	2	20	30
	A (%)	90	90	10	10
	B (%)	10	10	90	90
검출	225 nm 및 254 nm				
MS 모드	양이온				
MS 범위	100-1000				

[0378]

[0379]

LCMS (방법 2): LCMS를 애질런트(Agilent) 1200 & 6120B 장치에서 기록하였다. 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 측정은 LC 펌프, 다이오드 어레이 또는 UV 검출기를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동은 대기압 이온 소스로 구성된 질량 분석기 (MS)로 전달되었다. 화합물의 공칭 단일동위원소 분자량 (MW) 및/또는 정확한 질량 단일동위원소 분자량을 확인할 수 있는 이온을 획득하기 위해 조정 파라미터를 설정하는 것은 당업자의 지식 범위 내에 있다. 데이터 수집은 적절한 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. ES MS 검출기를 사용하여 양이온화 또는 음이온화 모드에서 획득하였다. 화합물은 $[M+H]^+$ (양성자화된 분자) 또는 $[M-H]^+$ (탈양성자화된 분자)에 상응하는 분자 이온으로 기술될 수 있다. 여러 동위원소 패턴이 있는 분자 (Br, Cl)의 경우, 보고된 값은 가장 낮은 동위원소 질량에 대해 획득된 값이다. 모든 결과는 사용된 방법과 일반적으로 연관된 실험적 불확실성하에 획득되었다. 사용된 구배 조건은 하기와 같다:

칼럼	Xbridge C18 2.1 * 50 mm, 5 μm						
칼럼 온도	40 °C						
이동상 A (MPA)	H ₂ O+10 mM NH ₄ HCO ₃						
이동상 B (MPB)	아세트오닐트릴						
유속:	0.8 mL/min						
구배 비:	시간 (min)	0.00	0.40	3.40	3.85	3.86	4.50
	A (%)	95	95	5	5	95	95
	B (%)	5	5	95	95	5	5
검출	220 nm						
MS 모드	양이온						
MS 범위	100-1000						

[0380]

[0381]

LCMS (방법 3): 액체 크로마토그래피-질량 분광법 (LCMS) 스펙트럼을 워터스 액티비티 I 클래스 UPLC 시스템에서 기록하였다. 사용된 구배 조건은 하기와 같다:

칼럼	방법 3: 키넨텍스(Kinetex) EVO C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm)					
칼럼 온도	40 °C					
이동상 A (MPA)	물 중 0.01% FA					
이동상 B (MPB)	ACN 중 0.01% FA					
유속:	0.8 mL/min					
구배 비:	시간 (min)	0.01	0.2	1.5	3	
	A (%)	90	90	10	10	
	B (%)	10	10	90	90	
검출:	220 nm 및 254 nm					
MS 모드:	양이온 및 음이온					
MS 범위:	100-1000					

[0382]

[0383]

LCMS (방법 4): 액체 크로마토그래피-질량 분광법 (LCMS) 스펙트럼을 워터스 액티비티 I 클래스 UPLC 시스템에서 기록하였다. 사용된 구배 조건은 하기와 같다:

칼럼	LUNA 5 μ C18 (4.6 x 100 mm)				
칼럼 온도	40 °C				
이동상 A (MPA)	물 중 0.01% FA				
이동상 B (MPB)	ACN				
유속:	0.8 mL/min				
구배 비:	시간 (min)	0.01	2	20	30
	A (%)	90	90	10	10
	B (%)	10	10	90	90
검출:	220 nm 및 254 nm				
MS 모드:	양이온 및 음이온				
MS 범위:	100-1000				

[0384]

[0385]

LCMS (방법 5): 하기 시스템을 이용하여 워터스 액쿼티 I 클래스 UPLC 시스템에서 LCMS 스펙트럼을 기록하였다. 포름산 및 암모니아 또는 TFA를 HPLC 등급으로 사용하였다. 하기 구배 조건을 사용하였다:

칼럼	인터칠 액쿼티(Interchim Acquity) BEH C18 (2.1 x 100 mm, 1.7 μ m)				
칼럼 온도	주변 온도				
이동상 A (MPA)	물 중 0.01% FA				
이동상 B (MPB)	ACN 중 0.01% FA				
유속	0.4 mL/min				
주입 부피	10 μ L				
구배 비	시간 (min)	0.01	0.5	4	7
	A (%)	90	90	10	10
	B (%)	10	10	90	90
검출	220 nm 및 254 nm				
MS 모드	양이온				
MS 범위	100-1000				

[0386]

[0387]

LCMS (방법 6): LCMS를 애질런트 1200 장치에서 기록하였다. 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 측정은 LC 펌프, 다이오드 어레이 또는 UV 검출기를 사용하여 수행하였다. 하기 구배 조건을 사용하였다:

칼럼	워터스, Xbridge C18 50 * 2.1 mm, 5 μ m	
이동상	A: 물 (4 L) + TFA (1.5 mL)	
	B: 아세트니트릴 (4 L) + TFA (0.75 mL)	
	시간 (min)	B%
	0	1
	0.4	1
	3.4	90
	3.85	100
3.86	1	
유속	0.8 mL/min	
파장	UV 220 nm	
오븐 온도	40 °C	
MS 이온화	ESI	

[0388]

[0389]

LCMS (방법 7): LCMS를 애질런트 1200 장치에서 기록하였다. 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 측정은 LC 펌프, 다이오드 어레이 또는 UV 검출기를 사용하여 수행하였다. 하기 구배 조건을 사용하였다:

칼럼	워터스, Xbridge C18 50 * 2.1 mm, 5 um	
이동상	A: 물 (4 L) + TFA (1.5 mL)	
	B: 아세트니트릴 (4 L) + TFA (0.75 mL)	
	시간 (min)	B%
	0	10
	0.4	10
	3.4	100
이동상	3.85	100
	3.86	10
	유속	0.8 mL/min
파장	UV 220 nm	
MS 모드 :	양이온	
MS 범위 :	100-1350	

[0390]

[0391]

LCMS (방법 8): LCMS를 애질런트 1200 장치에서 기록하였다. 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 측정은 LC 펌프, 다이오드 어레이 또는 UV 검출기를 사용하여 수행하였다. 하기 구배 조건을 사용하였다:

칼럼	워터스, Xbridge C18 50 * 2.1 mm, 5 um	
이동상	A: 물 (4 L) + NH ₃ /H ₂ O (1.5 mL)	
	B: 아세트니트릴	
	시간 (min)	B%
	0	15
	0.5	15
	3.4	100
	3.9	100
	3.91	15
이동상	4	15
	유속	0.8 mL/min
파장	UV 220 nm	
MS 모드 :	양이온	
MS 범위 :	100-1350	

[0392]

[0393]

RP-HPLC: 하기 시스템을 이용하여 워터스 HPLC 시스템에서 역상 HPLC를 수행하였다 [용매 A: 아세트니트릴, 용매 B: 물 중 0.1% NH₃] 또는 [용매 A: 아세트니트릴, 용매 B: 물 중 0.1% TFA]. 암모니아는 HPLC 등급으로 사용하였다. 모든 분리는 주변 온도에서 수행하였다.

[0394]

플래쉬 컬럼 크로마토그래피: 반응 생성물의 정제는 상업적으로 이용가능한 실리카를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해, 또는 텔레다인 이스코 레드세프 Rf 고성능 골드(Teledyne Isco RediSep Rf High Performance Gold) 또는 실리사이클 실리아세프 고성능(Silicycle SiliaSep High Performance) 칼럼 (40, 80, 또는 120 g)과 함께 콤비플래쉬 Rf(Combiflash Rf)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수행하였다. 모든 최종 화합물의 순도는 95%를 초과하였고, 워터스 LCMS 시스템으로 분석하였다.

[0395]

¹H NMR: ¹H NMR 스펙트럼을 베리안(Varian) 400 MHz 분광계에서 기록하였고, ppm 단위로 기록하고, 용매 공명을 내부 표준으로 사용하였다 [7.26 ppm의 CDCl₃, 2.50 ppm의 DMSO-d₆]. 피크는 (s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선 또는 미분해, br s = 광범위 신호, 커플링 상수(들) (Hz), 적분)로 기록되어 있다.

[0396]

DSC: 시차 주사 열량측정법을 사용하여 용점을 측정하였다. 시차 주사 열량계를 사용하여 용점을 결정하였다. 하기 기구, 파라미터 및 절차를 사용하였다:

기구	시차 주사 열량계	
기구 모델	DSC 214	
제조업체	NETZSCH	
도가니 타입	고압 금 도금 도가니	
가스	질소	
유속	100 mL/min	
온도 프로그램:		
시작 온도 /°C	가열 속도 / (K/min)	최종 온도 /°C
30	10	400
<p>작업 절차:</p> <p>1-8 mg의 샘플을 칭량하여 고압 도가니에 넣고; 매칭 도구로 실링하고, 제조된 샘플을 기구의 상응하는 위치에 놓고, 소프트웨어에서 파라미터를 호출하고, 시퀀스 실행을 시작한다.</p>		

[0397]

[0398]

약어

[0399] 약어는 하기와 같이 사용된다.

약어	명칭	약어	명칭
aq.	수성	M	몰
AMC	7-아미노-4-메틸쿠마린	Me	메틸
1-BuOH	1-부탄올	MeOH	메탄올
ACN	아세토니트릴	MeONa	나트륨 메톡사이드
AIBN	아조비스이소부티로니트릴	mg	밀리그램
BRET	생물발광 공명 에너지 전달	MHz	메가헤르츠
BSA	우혈청 알부민	μw	마이크로웨이브
(Boc)₂O	디-tert-부틸 디카르보네이트	N₂	질소
cHex	사이클로헥산	NaH	수소화나트륨
Cpd	화합물	Na₂CO₃	탄산나트륨
d	일	NaHCO₃	중탄산나트륨
DBU	1,8-디아자비사이클로 [5.4.0]온덱-7-엔		
DCM	디클로로메탄	NaOH	수산화나트륨
DEAD	디에틸 아조디카르복실레이트	Na₂SO₄	황산나트륨
DIBAL-H	디이소부틸수소화 알루미늄	NBS	N-브로모숙신이미드
DIPEA 또는 DIEA	N,N-디에틸이소프로필 아민	NMP	N-메틸피롤리돈
DMAP	4-디메틸아미노피리딘	NMR	핵 자기 공명
DMF	N,N-디메틸포름아미드	PBS	포스페이트 완충처리된 염수
DMSO	디메틸 술폭사이드	P₂S₅	오황화인
DPPA	디페닐포스포릴 아지드	PCC	피리디늄 클로로크로메이트
DTT	디티오프레일	Pd/C	목탄상 팔라듐
EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노-프로필)카르보다이미드	PdCl₂(dppf)	[1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로 팔라듐 (II)
EDTA	에틸렌디아민테트라-아세트산	Pd(PPh₃)₄	테트라키스 (트리페닐포스핀) 팔라듐
Et₂O	디에틸 에테르	Pd(OH)₂	수산화팔라듐
EtOAc	에틸레이트	quant.	정량적

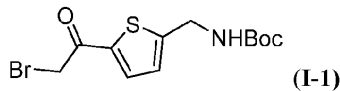
[0400]

eq. 또는 equiv.	당량	R _r 또는 R _t	머무름 인자 또는 머무름 시간
FA	포름산	RP	역상
g	그램	rt	실온
GST	글루타리온-S-트랜스퍼라제	SAHA	수베로일아닐리드 히드록삼산
h	시간	Sat.	포화
H	양성자	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
HCl	염산	SiO ₂	실리카
HATU	헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸테트라메틸우로늄	SOCl ₂	티오닐 클로라이드
HDAC	히스톤 데아세틸라제	TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
HOBt	1-히드록시-벤조트리아졸	TBATB	테트라부틸암모늄 트리브로마이드
Hz	헤르츠	TBDPS	tert-부틸디페닐실릴
IPA	이소-프로판올	TBS	tert-부틸디메틸실릴
J	스칼라 ¹ H- ¹ H 결합 상수	TEA	트리에틸아민
K ₂ CO ₃	탄산칼륨	TFA	트리플루오로아세트산
KOH	수산화칼륨	THF	테트라히드로푸란
LCMS	액체 크로마토그래피 - 질량 분석법	TLC	박층 크로마토그래피
LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드	TMSCF ₃	트리플루오로메틸트리메틸실릴란
		TSA	트리코스타틴 A

[0401]

[0402] 합성 중간체 제조

[0403] 방법 1 (반응식 1)에 따른 tert-부틸 ((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)카르바메이트 (I-1) 합성



[0404]

[0405] tert-부틸 (티오펜-2-일메틸)카르바메이트 (I-1a) 합성 THF (500 mL) 중 티오펜-2-일메탄아민 (50.0 g, 441.770 mmol)의 용액 혼합물에 NaHCO₃ (37.1 g, 485.947 mmol) 및 (Boc)₂O (111.5 mL, 441.770 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 헥산 중 30% EtOAc로 희석하고, 실리카 겔을 통해 통과시켜 백색 점착성 고체로서 화합물 (I-1a) (100 g, 정량적)를 수득하였다. tert-부틸 ((5-브로모티오펜-2-일)메틸)카르바메이트 (I-1b) 합성 0°C에서 DMF (500.0 mL) 중 화합물 I-1a (50 g, 234.741 mmol)의 용액 혼합물에 NBS (45.9 g, 258.215 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc (2x 500 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 10% EtOAc를 이용하여 용리시켜 갈색 점착성 액체로서 화합물 (I-1b) (60.5 g, 수율: 87%)를 수득하였다. tert-부틸 ((5-포르밀티오펜-2-일)메틸)카르바메이트 (I-1c) 합성 -78°C에서 건성 THF (600.0 mL) 중 화합물 I-1b (30.0 g, 102.739 mmol)의 용액 혼합물에 n-BuLi (헥산 중 1.6 M) (321 mL, 513.698 mmol)를 첨가하고, 동일한 온도에서 30 min 동안 교반하였다. DMF (39 mL, 513.698 mmol)를 -78°C에서 적가하고, 2 h 동안 계속 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 sat. NH₄Cl 용액 (200 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2x 500 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 12% EtOAc를 이용하여 용리시켜 갈색 점착성 액체로서 화합물 I-1c (12.0 g, 수율: 49%)를 수득하였다. ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃]: 9.83 (s, 1H), 7.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.0 (s, 1H) 4.52 (d, J = 6

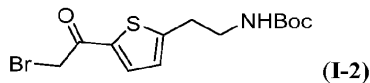
Hz, 2H) 1.41 (s, 9H). **tert-부틸 ((5-(1-히드록시에틸)티오펜-2-일)메틸)카르바메이트 (I-1d) 합성** 0℃에서 건성 THF (400.0 mL) 중 화합물 **I-c** (18.5 g, 76.7 mmol)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M) (767 mL, 767.0 mmol)를 첨가하고, 그 후, rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 sat. NH₄Cl 용액 (500 mL)으로 킨칭하고, EtOAc (2x 500 mL)로 세척하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 20% EtOAc를 이용하여 용리시켜 갈색 점착성 액체로서 화합물 **I-1d** (13.0 g, 수율: 66%)를 수득하였다.

¹H NMR [400 MHz, DMSO-*d*₆]: 8.13 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (d,

J = 2.0 Hz, 1H) 1.38-1.23 (m, 12H). **tert-부틸 ((5-아세틸티오펜-2-일)메틸)카르바메이트 (I-1e) 합성** 실온에서 DCM (65.0 mL) 중 화합물 **I-1d** (6.5 g, 25.26 mmol)의 용액 혼합물에 PCC (13.6 g, 63.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 진공에서 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 20% EtOAc를 이용하여 용리시켜 갈색 점착성 액체로서 화합물 **I-1e** (4.9 g, 수율: 75%)를 수득하였다.

tert-부틸 ((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)카르바메이트 (I-1) 합성 0℃에서 THF (50 mL) 중 화합물-6 (4.8 g, 18.8 mmol)의 용액 혼합물에 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드 (4.95 g, 13.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 콤비-플래시 C-18 정제를 사용하여 정제하여 연갈색 고체로서 **화합물 I-1** (1.5 g, 수율: 24%)을 수득하였다. ¹H NMR [400 MHz, DMSO-*d*₆]: 7.91 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.77(s, 2H), 4.31(d, *J* = 6 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

[0406] 방법 1 (반응식 1)에 따른 **tert-부틸 (2-(5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)에틸)카르바메이트 (I-2) 합성:**



[0407]

[0408] **tert-부틸 (2-(티오펜-2-일)에틸)카르바메이트 (I-2a) 합성** 0℃로 냉각된 디클로로메탄 (200 mL) 중 2-(티오펜-2-일)에탄-1-아민 (20.0 g, 157.22 mmol)의 교반된 용액에 (Boc)₂O (41.1 g, 188.66 mmol), 이어서, Et₃N (24.6 g, 243.10 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하고, 그 후 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하고, 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 10% EtOAc를 이용하여 용리시키고, 순수한 분획을 증발시켜 갈색 점착성 액체로서 화합물 **I-2a** (28 g, 수율: 74%)를 수득하였다.

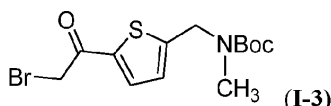
tert-부틸 (2-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)카르바메이트 (I-2b) 합성 0℃로 냉각된 DMF (400 mL) 중 화합물 **I-2a** (28 g, 123.172 mmol)의 용액에 NBS (21.9 g, 123.172 mmol)를 소량씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반한 후, 빙수 (100 mL) 및 EtOAc (200 mL) 혼합물에 부었다. 유기층을 분리하고, 염수 용액 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 감압하에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 10% EtOAc를 이용하여 용리시켜 회백색 고체로서 화합물 **I-2b** (37.08 g, 수율: 98%)를 수득하였다.

tert-부틸 (2-(5-포르밀티오펜-2-일)에틸)카르바메이트 (I-2c) 합성 -78℃로 냉각된 건성 THF (200 mL) 중 화합물 **I-2b** (20.0 g, 65.312 mmol) 용액에 n-BuLi (헥산 중 1.6 M 용액) (204.0 mL, 326.563 mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 이후 건성 DMF (35.9 g, 491.80 mmol)를 첨가하고, 동일한 온도에서 30 min 동안 계속 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 sat. aq. NH₄Cl 용액 (150 mL)으로 킨칭하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다.

조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 액체로서 화합물 **I-2c** (10.0 g, 수율: 57%)를 수득하였다. **tert-부틸 (2-(5-(1-히드록시에틸)티오펜-2-일)에틸)카르바메이트 (I-2d) 합성** 0℃로 냉각된 건성 THF (180 mL) 중 화합물 **I-2c** (18.0 g, 70.496 mmol) 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M 용액) (705.0 mL, 70.496 mmol)를 적가한 후, rt로 천천히 가온시키고, 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 300 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 20% EtOAc

를 이용하여 용리시켜 점착성 고체로서 화합물 **I-2d** (15.0 g, 수율: 78%)를 수득하였다. **tert-부틸 (2-(5-아세틸티오펜-2-일)에틸)카르바메이트 (I-2e) 합성** 0°C로 냉각된 건성 DCM (100 mL) 중 화합물 **I-2d** (10 g, 36.849 mmol) 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (46.8 g, 110.547 mmol)을 첨가한 후, rt로 천천히 가온시키고, 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척한 후, 용매를 감압하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 15% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 고체로서 화합물 **I-2e** (7.1 g, 수율: 72%)를 수득하였다. **tert-부틸 (2-(5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)에틸)카르바메이트 (I-2) 합성** 건성 THF (70.0 mL) 중 화합물 **I-2e** (7.0 g, 25.987 mmol) 용액에 트리메틸페닐암모늄 트리브로마이드 (7.8 g, 20.789 mmol)를 첨가한 후, 이어서, 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 미정제 물질을 콤비-플래시 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 회백색 고체로서 **I-2** (2.05 g, 수율: 23%)를 수득하였다.

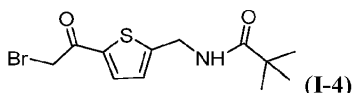
[0409] 방법 1 (반응식 1)에 따른 **tert-부틸 ((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (I-3) 합성:**



[0410]

[0411] **tert-부틸 ((5-브로모티오펜-2-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (I-3a) 합성** 0°C에서 DMF (400.0 mL) 중 **tert-부틸 ((5-브로모티오펜-2-일)메틸)카르바메이트 (I-1b)** (40 g, 136.986 mmol)의 용액 혼합물에 NaH (6.56 g, 273.0 mmol), 이어서, 메틸 아이오다이드 (12.8 mL, 205.479 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (150 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 43 g의 화합물 **I-3a** 미정제 물질을 수득하고, 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다. **tert-부틸 ((5-포르밀티오펜-2-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (I-3b) 합성** -78°C에서 건성 THF (400.0 mL) 중 화합물 **(I-3a)** (22.0 g, 71.89 mmol)의 용액 혼합물에 n-BuLi (헥산 중 1.6 M) (224 mL, 359.47 mmol)를 첨가하고, -78°C에서 30 min 동안 교반하였다. -78°C에서 DMF (27.9 mL, 359.47 mmol)를 첨가하고, 2 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 sat. NH₄Cl 용액 (200.0 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하고, 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 12% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 액체로서 화합물 **I-3b** (6.5 g, 수율: 35%)를 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다. **tert-부틸 ((5-(1-히드록시에틸)티오펜-2-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (I-3c) 합성** 0°C에서 건성 THF (250.0 mL) 중 화합물 **I-3b** (13.0 g, 50.9 mmol)의 용액 혼합물에 메틸 마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M) (509 mL, 509.0 mmol)를 첨가하고, rt에서 2 h 동안 반응물을 교반하였다. 반응 혼합물을 sat. NH₄Cl 용액 (500 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2x 500 mL)로 세척하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 20% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 액체로서 화합물 **I-3c** (10 g, 수율: 72%)를 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다. **tert-부틸 ((5-아세틸티오펜-2-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (I-3d) 합성** rt에서 DCM (100.0 mL) 중 화합물 **I-3c** (10.0 g, 36.9 mmol)의 용액 혼합물에 PCC (19.8 g, 92.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 20% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 액체로서 화합물 **I-3d** (7.6 g, 수율: 77%)를 수득하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. **tert-부틸 ((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (I-3) 합성** 0°C에서 THF (50 mL) 중 화합물 **I-3d** (4.3 g, 15.9 mmol)의 용액 혼합물에 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드 (4.20 g, 11.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 콤비-플래시 역상 정제 (물 중 ACN 및 0.001% TFA 사용)를 이용하여 정제하여 연갈색 고체로서 화합물 **I-3** (1.5 g, 수율: 27%)을 수득하였다.

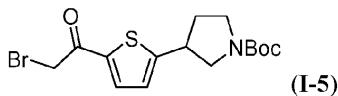
[0412] 방법 2 (반응식 2)에 따른 **N-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드 (I-4) 합성:**



[0413]

[0414] **N-(티오펜-2-일메틸)피발아미드 (I-4a) 합성** 0°C에서 DCM (300.0 mL) 중 티오펜-2-일메탄아민 (30 g, 265.062 mmol)의 용액 혼합물에 Et₃N (55.7 mL, 398.230 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 10 min 동안 교반하고, 이후 피발로일 클로라이드 (39.14 mL, 318.584 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (500.0 mL)으로 희석하고, 물 (2x 100 mL)로 세척하고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 10% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 액체로서 화합물 **I-4a** (40 g, 수율: 77%)를 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다. **N-((5-아세틸티오펜-2-일)메틸)피발아미드 (I-4b) 합성** 0°C에서 DCM (166.0 mL) 중 AlCl₃ (14.05 g, 105.30 mmol)의 용액 혼합물에 아세틸 클로라이드 (3.60 mL, 50.5 mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 5 min 후, 0°C에서 화합물-**I-4a** (8.3 g, 42.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 냉수 (100 mL)로 켄칭하고, DCM (2 x 300 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 20% EtOAc를 이용하여 용리시켜 백색 고체로서 화합물 **I-4b** (8.0 g, 수율: 80%)를 수득하였다. **N-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드 (I-4) 합성** 0°C에서 THF (460 mL) 중 화합물 **I-4b** (25 g, 104.6 mmol)의 용액 혼합물에 페닐트리메틸 암모늄 트리브로마이드 (27.53 g, 73.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 베트를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 콤비-플래시 역상 정제 (물 중 ACN 및 0.001% TFA 사용)를 이용하여 정제하여 회백색 고체로서 **I-4** (6.2 g, 수율: 19%)를 수득하였다. ¹H NMR [400 MHz, DMSO-d₆]: 8.37-8.32 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.11(s, 9H).

[0415] 방법 3 (반응식 3)에 따른 **tert-부틸 3-(5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (I-5) 합성**:

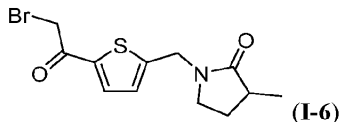


[0416]

[0417] **tert-부틸 3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (I-5a) 합성** -78°C로 냉각된 건성 THF (10 mL) 중 tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 5.398 mmol) 용액에 LiHMDS (THF 중 1.0 M soln.) (6.0 mL, 5.934 mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 60 min 동안 교반하였다. THF (2.33 g, 5.934 mmol) 중 N-(5-클로로피롤리딘-2-일)-1,1,1-트리플루오로-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드를 상기 용액에 첨가하고, 동일한 온도에서 30 min 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 rt로 가온시키고, sat. aq. NaHCO₃ (10 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (60-120 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 10% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 액체로서 화합물 **I-5a** (0.63 g, 37% 수율)를 수득하였다. **tert-부틸 3-(5-아세틸티오펜-2-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (I-5b) 합성** 디옥산:H₂O (30 mL, 3:1) 중 (5-아세틸티오펜-2-일) 보론산 (1.6 g, 9.463 mmol) 및 tert-부틸 3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 2 (3 g, 9.463 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃ (3.9 g, 28.389 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (1.0 g, 0.9463 mmol)를 첨가하였다. 15 min 동안 반응물에 N₂를 퍼징한 후, 16 h 동안 100°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 sat. aq. NaHCO₃ (20 mL)으로 켄칭한 후, 이어서, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (60-120 메시, 용리제: 헥산 중 50% EtOAc)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 점착성 액체로서 표제 화합물 **I-5b** (2.7 g, 75% 수율)를 수득하였다. **tert-부틸 3-(5-아세틸티오펜-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (I-5c) 합성** MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 3-(5-아세틸티오펜-2-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 **I-5b** (2 g, 6.825 mmol)의 교반된 용액에 10% Pd-C (2.0 g)를 첨가한 후, 이어서, H₂ 가스를 5 h 동안 60 psi로 삽입하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 셀라이트 베트를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 (60-120 메시, 용리제: 헥산 중 50% EtOAc) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 액체로서 표제 화합물 **I-5c** (1.5 g, 74% 수율)를 수득하였다. **tert-부틸 3-(5-(2-브로모아**

세틸)티오펜-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (I-5) 합성 건성 THF (5 mL) 중 화합물 **I-5c** (0.2 g, 0.680 mmol) 용액에 테트라부틸암모늄 트리브로마이드 (0.8 g, 1.360 mmol)를 첨가한 후, 이어서, 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 콤비-플래시 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 **I-5** (0.07 g, 27% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR [400 MHz, DMSO-d₆]: 7.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.40-3.23 (m, 4H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

[0418] 방법 4 (반응식 4)에 따른 **1-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-2-온 (I-6) 합성:**



[0419]

[0420] 방법 4, 단계 1에 따른 **2-(클로로메틸)티오펜 (I-6a) 합성:** 0°C에서 THF (20 mL) 중 티오펜-2-일메탄올 (2.0 g, 17.518 mmol) 용액에 SOCl₂ (2.5 g, 21.021 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 3 h 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다.

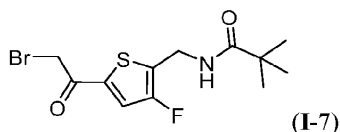
3-메틸-1-(티오펜-2-일메틸)피롤리딘-2-온 (I-6b) 합성 0°C에서 건성 THF (5.0 mL) 중 화합물 **I-6a** (0.5 g, 5.043 mmol) 용액에 NaH (오일 중 60%) (0.3 g, 7.575 mmol)를 첨가하였다. 3-메틸피롤리딘-2-온 (0.66 g, 5.043 mmol)을 동일한 온도에서 첨가하고, 혼합물을 30 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그 전에 rt로 가져와 또 다른 16 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 (60-120 메시, 용리제: 헥산 중 10% EtOAc) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 점착성 액체로서 화합물 **I-6b** (0.45 g, 50% 수율)를 수득하였다.

1-((5-브로모티오펜-2-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-2-온 (I-6c) 합성 0°C에서 아세토니트릴 (5.0 mL) 중 화합물 **I-6b** (0.45 g, 2.304 mmol) 용액에 NBS (0.4 g, 2.304 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 콤비-플래시 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 점착성 액체로서 화합물 **I-6c** (0.5 g, 79% 수율)를 수득하였다.

1-((5-아세틸티오펜-2-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-2-온 (I-6d) 합성. 톨루엔 중 화합물 **I-6c** (0.5 g, 1.824 mmol)의 교반된 용액에 N₂를 퍼징한 후, 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (0.78 g, 2.160 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.2 g, 0.182 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 16 h 동안 교반하였다. KF 포화 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, rt에서 30 min 동안 계속 교반하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. THF (20 mL) 및 conc. HCl을 조 반응 혼합물에 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, pH ~7까지 고체 Na₂CO₃을 첨가하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (2x50 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 (60-120 메시, 용리제 헥산 중 20% EtOAc) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 화합물 **I-6d** (0.3 g, 70% 수율)를 수득하였다.

1-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-2-온 (I-6) 합성 건성 THF (5 mL) 중 화합물 **I-6d** (0.3 g, 1.265 mmol) 용액에 테트라부틸암모늄 트리브로마이드 (0.6 g, 1.265 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래시 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 **I-6** (0.07 g, 16% 수율)을 수득하였다.

[0421] 방법 2 (반응식 2)에 따른 **N-((5-(2-브로모아세틸)-3-플루오로티오펜-2-일)메틸)피발아미드 (I-7) 합성**

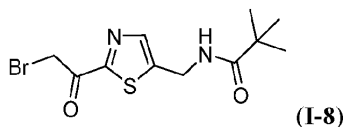


[0422]

[0423] **(3-플루오로티오펜-2-일)메탄올 (I-7a) 합성** 0°C에서 건성 THF (50 mL) 중 메틸 3-플루오로티오펜-2-카르복실레이트 (5.0 g, 31.25 mmol)의 교반된 용액에 수소화 알루미늄리튬 (THF 중 1 M 용액, 30 mL)을 적가하고, 반응 혼합물을 질소하에 0°C에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 10 mL 물, 15% NaOH 용액 (10 mL)으로 켄칭하고, 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 셀라이트 패드를 EtOAc 및

THF로 세척하였다. 수성 층을 추출하고, 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 8% EtOAc/헥산을 이용하여 용리시켜 순황색 액체 화합물 **I-7a** (3.0 g, 수율: 73%)를 수득하였다. ¹H NMR [400 MHz, DMSO-*d*₆]: 7.464-7.440 (m, 1H), 6.936-6.920 (m, 1H), 5.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 2H). **2-(아지도메틸)-3-플루오로티오펜 (I-7b) 합성** 0°C에서 톨루엔 (30 mL) 중 화합물 **I-7a** (3 g, 22.7 mmol)의 교반된 용액에 DPPA (5.8 mL, 27.2 mmol), 이어서, DBU (4 mL, 27.2 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 하에 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후 (TLC 모니터링), 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 2% EtOAc/헥산을 이용하여 용리시켜 무색 오일로서 화합물 **I-7b** (2.5 g, 수율: 71%)를 수득하였다. ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃]: 7.22-7.19 (m, 1H), 6.83-6.61 (m, 1H), 4.44 (s, 2H). **(3-플루오로티오펜-2-일)메탄아민 (I-7c) 합성** 0°C에서 건성 THF (40 mL) 중 화합물 **I-7b** (2.6 g, 16.5 mmol)의 교반된 용액에 THF 중 LAH (1.2 g, 33.1 mmol) 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C에서 30 min 동안 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 물 및 10% NaOH 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 세척하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 2% MeOH/DCM을 이용하여 용리시켜 노랑빛을 띠는 오일성 화합물 **I-7c** (2 g, 수율: 95%)를 수득하였다. ¹H NMR [400 MHz, DMSO-*d*₆]: 7.37-7.35 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 3.83 (s, 2H). **N-((3-플루오로티오펜-2-일)메틸)피발아미드 (I-7d) 합성** 방법 2 (단계 1)에 따라: DCM (25 mL) 중 화합물 **I-7c** (2.5 g, 19.08 mmol)의 교반된 용액에 TEA (6.7 mL, 47.7 mmol), 이어서, 피발로일 클로라이드 (3.5 mL, 28.6 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 모니터링하고, 완료 후, 혼합물을 물 중에서 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 용리제로서 10% 내지 30% 에틸 아세테이트: 석유 에테르를 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 **I-7d** (2.5g, 수율: 61%)를 수득하였다. **N-((5-브로모-3-플루오로티오펜-2-일)메틸)피발아미드 (I-7e) 합성** 방법 2 (단계 2)에 따라: ACN (12 mL) 중 화합물 **I-7d** (1.2 g, 5.6 mmol)의 교반된 용액에 NBS (1 g, 5.6 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 조 화합물을 용리제로서 10% 아세토니트릴:H₂O (0.01% FA)를 사용하여 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 **I-7e** (400 mg, 수율: 25%)를 수득하였다. **N-((5-아세틸-3-플루오로티오펜-2-일)메틸)피발아미드 (I-7f) 합성** 방법 2 (단계 3)에 따라: 디옥산 (10 mL) 중 화합물 **I-7e** (770 mg, 2.6 mmol)의 교반된 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (1.2 g, 3.4 mmol), 이어서, Pd (PPh₃)₄ (0.3 g, 2.6 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 하에 110°C에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 rt로 냉각시켰다. KF 포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 후, EtOAc (20 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 추출하고, 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 고체 잔류물을 2 N HCl 중에 용해시키고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, pH >7까지 고체 Na₂CO₃을 혼합물에 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 용리제로서 20% 에틸 아세테이트: 석유 에테르를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 순 화합물 **I-7f** (290 mg, 수율: 43%)를 수득하였다. **N-((5-(2-브로모아세틸)-3-플루오로티오펜-2-일)메틸)피발아미드 (I-7) 합성** 방법 2 (단계 4)에 따라: 0°C에서 건성 THF (4 mL) 중 화합물 **I-7f** (290 mg, 1.1 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 트리브로마이드 (1 g, 2.2 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에서 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 콤비-플래시를 사용하여 정제하여 점착성 고체로서 화합물 **I-7** (130 mg, 수율: 34%)을 수득하였다.

[0424] 방법 2 (반응식 2)에 따른 **N-((2-(2-브로모아세틸)티아졸-5-일)메틸)피발아미드 (I-8) 합성**



[0425]

[0426] **(2-브로모티아졸-5-일)메탄올 (I-8a) 합성** 0°C에서 건성 THF (200 mL) 중 메틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트

트 (24.0 g, 101.69 mmol) 용액에 DIBAL-H (톨루엔 중 1.0 M) (203.0 mL, 203.38 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15 min 동안 교반한 후, 2 h 동안 rt로 천천히 가온시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 sat. aq. NH₄Cl (200 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (60-120 메시, 용리제: 헥산 중 10% EtOAc) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 점착성 고체로서 화합물 **I-8a** (11.1 g, 56% 수율)를 수득하였다.

2-((2-브로모티아졸-5-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (I-8b) 합성 0°C에서 건성 THF (100 mL) 중 트리페닐포스핀 (16.2 g, 61.8 mmol)의 교반된 용액에 DEAD (9.8 g, 56.6 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 상기 온도에서 15 min 동안 교반하였다. 0°C에서 THF (20 mL) 중 화합물 **I-8a** (10.0 g, 51.5 mmol)를 반응 혼합물에 첨가한 후, 이소인돌린-1,3-디온 (8.3 g, 56.6 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 물 (150 mL)로 희석하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하고, 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 (60-120 메시, 용리제: 헥산 중 30% EtOAc) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 화합물-**I-8b** (8.0 g, 50% 수율)를 수득하였다.

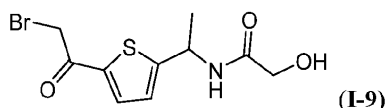
(2-브로모티아졸-5-일)메탄아민 (I-8c) 합성 0°C에서 EtOH (80 mL)를 중 화합물 **I-8b** (8.0 g, 24.76 mmol)의 교반된 용액에 히드라진 수화물 (3.9 g, 123.8 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 15 min 동안 교반한 후, 75°C에서 2 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 조 화합물 **I-8c** (4.0 g 미정제 물질, LCMS에 의하면 46% 순수)를 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다.

N-((2-브로모티아졸-5-일)메틸)피발아미드 (I-8d) 합성 방법 2 (단계 1)에 따라: 0°C에서 DCM (10 mL) 중 화합물 **I-8c** (1.0 g, 5.177 mmol)의 교반된 용액에 Et₃N (1.0 g, 10.354 mmol), 이어서, 피발로일 클로라이드 (0.92 g, 7.765 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반한 후, 이어서, 감압하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (2 x 50 mL)을 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 (60-120 메시, 용리제: 헥산 중 20% EtOAc) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 조 화합물 **I-8d** (0.7 g)를 수득하였다.

N-((2-아세틸티아졸-5-일)메틸)피발아미드 (I-8e) 합성 방법 1 (단계 2 미 단계 3)에 따라: N₂ 하에 톨루엔 (20 mL) 화합물 **I-8d** (2.0 g, 7.220 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (3.3 g, 9.386 mmol)의 교반된 용액에 (Pd(PPh₃)₄) (0.8 g, 0.72 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 플루오르화칼륨 포화 용액을 첨가하고, rt에서 30 min 동안 계속 교반하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에서 농축시켰다. THF, 이어서, conc. HCl을 잔류물에 첨가하고, 2상 혼합물을 30 min 동안 교반하였다. 고체 Na₂CO₃을 천천히 첨가하여 반응 혼합물 pH를 >7로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 물 (80 mL)로 희석하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 용리제로서 10% 에틸 아세테이트:석유 에테르를 사용하여 실리카 겔 (60-120 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 점착성 고체로서 조 화합물 **I-8e** (0.5 g, LCMS에 의하면 36% 생성물)를 수득하고, 그 자체로 사용하였다.

N-((2-(2-브로모아세틸)티아졸-5-일)메틸)피발아미드 (I-8) 합성. 방법 2 (단계 3)에 따라: 건성 THF (4.0 mL) 중 화합물 **I-8e** (0.450 g, 1.87 mmol) 용액에 테트라부틸암모늄트리브로마이드 (0.9 g, 1.8 mmol)를 첨가하고, 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 잔류물을 콤비-플래시 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 **I-8** (0.15 g, 68% 수율)을 수득하였다.

[0427] 방법 2 (반응식 2)에 따른 **N-(1-(5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)에틸)-2-히드록시아세트아미드 (I-9) 합성:**



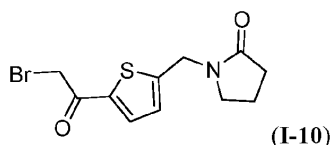
[0428]

[0429]

(S,E)-N-((5-브로모티오펜-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-술펜아미드 (I-9a) 합성 THF (150 mL) 중 5-브로모티오펜-2-카르보알데히드 (12.0 g, 62.8 mmol, 7.45 mL) 용액에 Ti(OEt)₄ (28.7 g, 126 mmol, 26.1 mL) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술펜아미드 (9.14 g, 75.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12 h 동안 교반하였다. 25°C에서 H₂O (50.0 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭한 후, 이어서, EtOAc (30.0 mL x 4)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (30.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 잔류물을

수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 0/1)에 의해 정제하여 담황색 고체로서 화합물 **I-9a** (17.0 g, 90% 수율, 98.1% 순도)를 수득하였다. **(S)-N-((S)-1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (I-9b) 합성** 0°C에서 THF (119 mL) 중 화합물 **I-9a** (17.0 g, 57.8 mmol) 용액에 MeMgBr (3 M, 57.8 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 1 h 동안 교반하였다. 이어서, 25°C에서 NH₄Cl (50.0 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭한 후, 이어서, DCM (50.0 mL x 3)을 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (30.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 0/1)에 의해 정제하여 담황색 고체로서 화합물 **I-9b** (13.4 g, 62% 수율, 83.5% 순도)를 수득하였다. **(S)-1-(5-브로모티오펜-2-일)에탄-1-아민 (I-9c) 합성** 25°C에서 MeOH (21.0 mL) 중 화합물 **I-9b** (3.00 g, 9.67 mmol) 용액에 아세틸 클로라이드 (2.28 g, 29.0 mmol, 2.07 mL)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 상기 온도에서 1 h 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거한 후, 이어서, 25°C에서 TEA (10.3 g, 102 mmol, 14.1 mL) 및 THF (30.0 mL)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 0/1)에 의해 정제하여 담황색 오일로서 화합물 **I-9c** (7.40 g, 60.2% 수율)를 수득하였다. **(S)-N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)아세트아미드 (I-9d) 합성** 25°C에서 DCM (66.6 mL) 및 DMF (7.40 mL) 중 2-[tert-부틸(디페닐)실릴]옥시아세트산 (12.4 g, 39.5 mmol) 용액에 HOBT (7.28 g, 53.9 mmol), EDCI (10.3 g, 53.9 mmol) 및 DIPEA (13.9 g, 108 mmol, 18.8 mL)를 첨가하였다. 이어서, 화합물 **I-9c** (7.40 g, 35.9 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2 h 동안 교반하였다. 25°C에서 H₂O (30.0 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭한 후, 이어서, EtOAc (13.0 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (20.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 0/1)에 의해 정제하여 담황색 오일로서 화합물 **I-9d** (9.60 g, 52% 수율, 96.7% 순도)를 수득하였다. **N-(1-(5-아세틸티오펜-2-일)에틸)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)아세트아미드 (I-9e) 합성** 25°C에서 톨루엔 (66.5 mL) 중 화합물 **I-9d** (9.50 g, 18.9 mmol) 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (13.7 g, 37.8 mmol, 12.8 mL)을 적가한 후, 이어서, 25°C에서 Pd(PPh₃)₄ (1.09 g, 945 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120°C에서 2 h 동안 교반하였다. 플루오르화칼륨 포화 용액 (50.0 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, rt에서 30 min 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. THF (50.0 mL) 및 1 M HCl (20.0 mL)을 조 반응 혼합물에 첨가하고, 30 min 동안 교반하고, pH~7까지 고체 Na₂CO₃을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 (50.0 mL)로 희석하고, DCM (50.0 mL x 3)을 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 화합물 **I-9e** (6.40 g, 71% 수율, 98.0% 순도)를 수득하였다. **N-(1-(5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)에틸)-2-히드록시아세트아미드 (I-9) 합성** DCM (37.8 mL) 및 MeOH (94.5 mL) 중 화합물 **I-9e** (6.30 g, 13.5 mmol) 용액에 TBATB (6.85 g, 14.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 h 동안 교반하였다. 25°C에서 H₂O (20.0 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭한 후, 이어서, EtOAc (40.0 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (30.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 0/1)에 의해 정제하여 담황색 오일로서 화합물 **I-9** (3.00 g, 61% 수율, 83.8% 순도)를 수득하였다.

[0430] 방법 4a (반응식 4)에 따른 **1-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온 (I-10) 합성.**

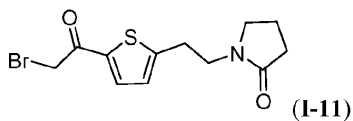


[0431]

[0432] **4-클로로-N-(티오펜-2-일메틸)부탄아미드 (I-10a) 합성** 방법 4a (단계 1)에 따라: 0°C에서 DCM (130.0 mL) 중 티오펜-2-일메탄아민 (5.0 g, 44.1 mmol) 및 Et₃N (19.8 mL, 141.0 mmol)의 용액 혼합물에 DCM (20.0 mL) 중

4-클로로부타노일 클로라이드 (6.57 mL, 58.3 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1 h 동안 교반한 후, 냉수 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 300 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켜 점착성 액체로서 화합물 **I-10a** (7.0 g, 수율: 73%)를 수득하였다. **1-(티오펜-2-일메틸)피롤리딘-2-온 (I-10b) 합성** 방법 4a (단계 2)에 따라: rt에서 DMF (30.0 mL) 중 화합물 **I-10a** (3.0 g, 13.7 mmol)의 용액 혼합물에 NaH (826 mg, 20.6 mmol (광유 중 60%))를 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉수 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 12% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 액체로서 화합물 **I-10b** (1.8 g, 수율: 72%)를 수득하였다. **1-((5-아세틸티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온 (I-10c) 합성** 방법 2 (단계 3)에 따라: 0°C에서 DCM (50.0 mL) 중 AlCl₃ (1.95 g, 14.91 mmol) 용액에 아세틸 클로라이드 (0.80 mL, 11.93 mmol)를 적가하였다. 5 min 후, 0°C에서 1 h 동안 계속 교반하면서, 화합물 **I-10b** (1.8 g, 9.94 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉수 (50 mL)로 켄칭하고, DCM (2 x 50 mL)을 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 30% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 액체로서 화합물 **I-10c** (0.99 g, 수율: 45%)를 수득하였다. **1-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온 (I-10) 합성** 방법 2 (단계 4)에 따라: 0°C에서 THF (10 mL) 중 화합물 **I-10c** (500 mg, 2.242 mmol)의 용액 혼합물에 페닐트리메틸 암모늄 트리브로마이드 (576.0 mg, 1.569 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반한 후, 이를 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 콤비-플래시 역상 정제를 사용하여 (용리제로서 ACN 및 물 중 0.001% TFA 사용) 정제하여 희백색 고체로서 화합물 **I-10** (0.25g, 수율: 36%)을 수득하였다.

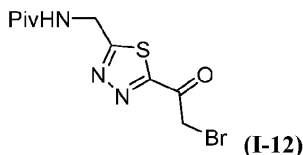
[0433] 방법 4a (반응식 4)에 따른 **1-(2-(5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)에틸)피롤리딘-2-온 (I-11) 합성**.



[0434]

[0435] **N-((5-(2-브로모아세틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)피발아미드 (I-12) 합성**: 1-(2-(5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)에틸)피롤리딘-2-온 (**I-11**) 합성을 중간체 **I-10**과 유사한 실험 조건하에서 수행하여 2-(티오펜-2-일)에탄-1-아민으로 시작하고, 클로로부타노일 클로라이드와 반응시킴으로써 희백색 고체로서 화합물 **I-11** (0.45 g, 수율: 26%)을 수득하였다.

[0436] 방법 2 (반응식 2)에 따른 **N-((5-(2-브로모아세틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)피발아미드 (I-12) 합성**:

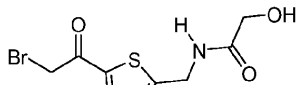


[0437]

[0438] **2-브로모-5-(브로모메틸)-1,3,4-티아디아졸 (I-12a) 합성** 0°C로 냉각된 CCl₄ (100 mL) 중 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아디아졸 (4.5 g, 25.1 mmol)의 교반된 용액에 N-브로모숙신이미드 (4.4 g, 25.1 mmol), 이어서, AIBN (0.4 g, 2.51 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80°C에서 16 h 동안 교반한 후, 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (2 x 200 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (60-120 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 50% EtOAc를 이용하여 용리시켜 백색 고체 화합물 **I-12a** (2.0 g, 31% 수율)를 수득하였다. **(5-브로모-1,3,4-티아디아졸-2-일)메탄아민 (I-12b) 합성**: 0°C로 냉각된 MeOH (20 mL) 중 2-브로모-5-(브로모메틸)-1,3,4-티아디아졸 **I-12a** (2.0 g, 7.81 mmol)의 교반된 용액에 7 N 메탄올성 암모니아 (40 mL)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (60-120 메시)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 30% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 고체로서 화합물 **I-12b** (1.5 g)를 수득하였다. **N-((5-브로모-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)피발아미드 (I-12c) 합성** 0°C로 냉각된 DCM (20

mL) 중에 용해된 (5-브로모티아졸-2-일)메탄아민 **I-12b** (1.6 g, 8.24 mmol)의 교반된 용액에 Et₃N (1.6 g, 16.2 mmol), 이어서, 피발로일 클로라이드 (1.4 g, 12.3 mmol)를 첨가한 후, 이어서, rt로 천천히 가온시키고, rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (2 x 80 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 (60-120 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 30% EtOAc를 이용하여 용리시켜 점착성 고체로서 화합물 **I-12c** (1.0 g, 45% 수율)를 수득하였다. **N-((5-아세틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)피발아미드 (I-12d) 합성**: 톨루엔 (10 mL) 중 N-((5-브로모-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)피발아미드 **I-12c** (1.0 g, 3.597 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (1.6 g, 4.676 mmol)의 교반된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (0.4 g, 0.346 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 16 h 동안 110°C로 천천히 가열하였다. rt로 냉각시킨 후, KF 포화 용액을 첨가하고, rt에서 30 min 동안 계속 교반하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에 THF를 첨가한 후, conc. HCl를 첨가하고, 생성된 2상 혼합물을 30 min 동안 교반하였다. 이어서, 고체 Na₂CO₃을 천천히 첨가하여 혼합물의 pH를 >7로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (60-120 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 30% EtOAc를 이용하여 용리시켜 얻은 황색 고체로서 화합물 **I-12d** (0.7 g, 81% 수율)를 수득하였다. **N-((5-(2-브로모아세틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)피발아미드 (I-12) 합성** 건성 THF (5 mL) 중 N-((5-아세틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)피발아미드 **I-12d** (0.4 g, 1.659 mmol) 용액에 테트라부틸암모늄 트리브로마이드 (0.8 g, 1.659 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조화합물을 수득하였다. 미정제 물질을 콤비-플래시 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 화합물 **I-12** (0.2 g, 수율: 38%, LCMS에 의해 70% 순수)를 수득하였다.

[0439] 방법 2 (반응식 2)에 따른 N-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드 (**I-13**) 합성:



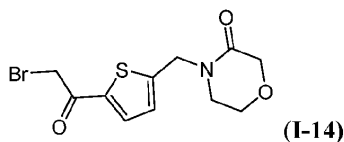
(**I-13**)

[0440]

[0441] **2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)아세트산 (I-13a) 합성** 0°C에서 THF (770 mL) 중 글리콜산 (110 g, 1.45 mol) 용액에 TEA (293 g, 2.89 mol, 403 mL), DMAP (17.7 g, 145 mmol) 및 TBDPSCl (477 g, 1.74 mol, 446 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 2 h 동안 교반하였다. pH = 1에 도달할 때까지 반응 혼합물을 수성 HCl (1 M)로 산성화하고, EtOAc (300 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂ 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 3/1)에 의해 정제하여 담적색 오일로서 화합물 **I-13a** (283 g, 57% 수율, 91.0% 순도)를 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.68 (m, 4H), 7.45-7.43 (m, 6H), 4.28 (s, 2H), 1.13 (s, 9H). **2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-N-(티오펜-2-일메틸)아세트아미드 (I-13b) 합성** 15°C에서 DMF (644 mL) 중 **I-13a** (281 g, 894 mmol) 용액에 DIEA (420 g, 3.25 mol, 566 mL), EDCI (233 g, 1.22 mol) 및 HOBt (165 g, 1.22 mol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 15°C에서 30 min 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 티오펜-2-일메탄아민 (92.0 g, 813 mmol, 83.6 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 15°C에서 2 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O (1.50 L)로 희석하고, EtOAc (500 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 100/1 내지 0/1; TLC: 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 5/1, 화합물 **I-13b** R_f = 0.60)에 의해 정제하여 담황색 오일로서 화합물 **I-13b** (246 g, 70% 수율, 94.2% 순도)를 수득하였다. ¹H NMR: ET45071-646-P1B (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.50 (m, 4H), 7.38-7.27 (m, 6H), 7.17-7.16 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 0.98 (s, 9H). **N-((5-브로모티오펜-2-일)메틸)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)아세트아미드 (I-13c) 합성** 두 반응을 동일한 규모로 병렬로 수행하였다. DMF (574 mL) 중 화합물 **I-13b** (82.0 g, 200 mmol) 용액에 NBS (39.2 g, 220 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 hr 동안 교반하였다. 작업을 위해 두 반응물을 조합하였다. 반응 혼합물을 H₂O (3.40 L)로 희석하고, EtOAc (1.50 L x 3)로 추출하였다. 혼합된

유기층을 H₂O (500 mL x 8)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 담황색 고체로서 화합물 **I-13c** (199 g, 85% 수율, 83.1% 순도)를 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.59 (m, 4H), 7.48-7.37 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 1.08 (s, 9H). **N-((5-아세틸티오펜-2-일)메틸)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)아세트아미드 (I-13d) 합성** 톨루엔 (658 mL) 중 화합물 **I-13c** (94.0 g, 192 mmol) 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (90.4 g, 250 mmol, 84.5 mL) 및 Pd(PPh₃)₄ (22.2 g, 19.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, 3회에 걸쳐 N₂를 퍼징한 후, N₂ 대기하에 110℃에서 16 h 동안 교반하였다. 105 g의 **I-13c**를 이용하여 병렬로 동일한 반응을 수행하고, 작업을 위해 두 혼합물을 조합하였다. KF 포화 용액 (2.00 L)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 30 min 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, HCl (0.5 M, 2.0 L)을 조 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 30 min 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, EtOAc (500 mL x 2)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 1/1)에 의해 정제하여 황색 고체로서 화합물 **I-13d** (124 g, 63% 수율, 93.6% 순도)를 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.58 (m, 5H), 7.48-7.38 (m, 6H), 7.30 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.09 (s, 9H). **N-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드 (I-13) 합성** DCM (714 mL) 및 MeOH (1.78 L) 중 화합물 **I-13d** (119 g, 263 mmol) 용액에 TBATB (133 g, 276 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, H₂O (40.0 mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1 내지 1/0)에 의해 정제하여 무색 오일로서 화합물 **I-13** (46.0 g, 55% 수율, 91.3% 순도)을 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H).

[0442] 방법 4 (반응식 4)에 따른 **4-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온 (I-14)**:

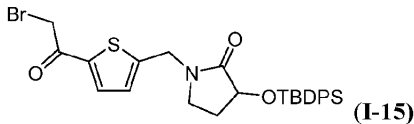


[0443]

[0444] **2-(클로로메틸)티오펜 (I-14a) 합성** N₂ 대기하에 0℃에서 DCM (14.0 mL) 중 2-티에닐메탄올 (2.00 g, 17.5 mmol, 1.65 mL) 용액에 SOCl₂ (4.17 g, 35.0 mmol, 2.54 mL)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반한 후, 혼합물을 25℃에서 30 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ (110 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (80.0 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 갈색 오일로서 화합물 **I-14a** (1.50 g, 65% 수율)를 수득하였다. **4-(티오펜-2-일메틸)모르폴린-3-온 (I-14b) 합성** 0℃에서 THF (10.0 mL) 중 모르폴린-3-온 (2.29 g, 22.6 mmol) 용액에 LiHMDS (1 M, 17.0 mL)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 상기 온도에서 30 min 동안 교반한 후, 이어서, 0℃에서 THF (8.00 mL) 중 화합물 **I-14a** (1.50 g, 11.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 7 h 동안 교반하였다. 0℃에서 10.0 mL의 NH₄Cl을 첨가하여 반응물을 켄칭한 후, 이어서, H₂O (10.0 mL)로 희석하고, EtOAc (5.00 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (5.00 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 내지 0/1)에 의해 정제하여 갈색 오일로서 화합물 **I-14b** (1.10 g, 42% 수율, 85.4% 순도)를 수득하였다. ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃]: 7.26 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.20 (s, 2H) 3.86-3.83 (m, 2H) 3.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H). **4-((5-브로모티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온 (I-14c) 합성** DMF (7.70 mL) 중 화합물 **I-14b** (1.10 g, 5.58 mmol) 용액에 NBS (993 mg, 5.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10.0 mL)로 희석하고, EtOAc (10.0 mL x 3)로 세척하였다. 혼합된 유기층을 염수 (10.0 mL)

로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 prep-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 담황색 고체로서 화합물 **I-14c** (미정제 물질) (2.00 g, 88.8% 순도)를 수득하였다. ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃]: 6.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.85 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H). **4-((5-아세틸티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온 (I-14d) 합성** 톨루엔 (14.0 mL) 중 화합물 **I-14c** (2.00 g, 7.24 mmol) 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (3.22 g, 8.91 mmol, 3.01 mL) 및 Pd(PPh₃)₄ (837 mg, 724 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 16 h 동안 교반하였다. KF 포화 용액 (20.0 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30 min 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, HCl (0.5 M, 20.0 mL)을 조 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 30 min 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, EtOAc (20.0 mL x 2)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, DCM/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 0/1)에 의해 정제하여 검은색 고체로서 화합물 **I-14d** (1.00 g, 58% 수율)를 수득하였다. **4-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온 (I-14) 합성** DCM (2.00 mL) 및 IPA (5.00 mL) 중 화합물 **I-14d** (1.00 g, 4.18 mmol) 용액에 TBATB (2.32 g, 4.81 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60°C에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (25.0 mL)로 희석하고, EtOAc (25.0 mL x 3)로 세척하였다. 혼합된 유기층을 염수 (25.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 갈색 오일로서 화합물 **I-14** (1.00 g, 3.14 mmol, 75% 수율)를 수득하였다.

[0445] 방법 4 (반응식 4)에 따른 **1-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)-3-히드록시피롤리딘-2-온 (I-15) 합성:**

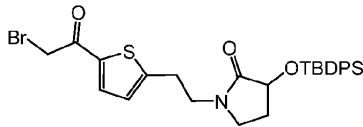


[0446]

[0447] **3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-(티오펜-2-일메틸) 피롤리딘-2-온 (I-15a) 합성** 0°C에서 THF (170 mL) 중 3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-온 (25.0 g, 73.6 mmol) 용액에 LiHMDS (1 M, 110 mL)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 상기 온도에서 30 min 동안 교반한 후, 이어서, 0°C에서 2-(클로로메틸)티오펜 (19.5 g, 147 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 7 h 동안 교반하였다. LCMS 결과, 3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-온이 완전히 소모되었고, 27%의 원하는 화합물이 검출된 것으로 나타났다. 25°C에서 H₂O (100 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭한 후, 이어서, EtOAc 300 mL (100 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 prep-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 화합물 **I-15a** (9.00 g, 28.0% 수율)를 수득하였다. **1-((5-브로모티오펜-2-일)메틸)-3-((tert-부틸디페닐실릴) 옥시)피롤리딘-2-온 (I-15b) 합성** DMF (50.0 mL) 중 화합물 **I-15a** (9.00 g, 20.7 mmol) 용액에 NBS (4.04 g, 22.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 h 동안 교반한 후, 25°C에서 H₂O (100 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭한 후, 이어서, EtOAc 150 mL (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 갈색 오일로서 화합물 **I-15b** (6.70 g, 63% 수율)를 수득하였다. **1-((5-아세틸티오펜-2-일)메틸)-3-((tert-부틸디페닐실릴) 옥시)피롤리딘-2-온 (I-15c) 합성** Tol (42.0 mL) 중 화합물 **I-15b** (6.70 g, 13.0 mmol) 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (6.58 g, 18.2 mmol, 6.15 mL) 및 Pd(PPh₃)₄ (1.50 g, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, 3회에 걸쳐 N₂를 퍼징한 후, 혼합물을 N₂ 대기하에 110°C에서 16 h 동안 교반하였다. 플루오르화칼륨 포화 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 15°C에서 30 min 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. HCl (0.5 M, 90.0 mL)을 미정제물질에 첨가하고, 혼합물을 30 min 동안 교반하고, pH = ~7까지 고체 Na₂CO₃ (~5 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 2)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 황색 고체로서 화합물 **I-15c** (5.50 g, 88% 수율)를 수득하였다. **1-((5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)메틸)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-온 (I-15)**

합성 DCM (3.00 mL) 및 IPA (7.50 mL) 중 화합물 **I-15c** (0.50 g, 1.05 mmol) 용액에 트리메틸페닐암모늄 트리브로마이드 (413 mg, 1.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2 h 동안 교반하였다. 25°C에서 H₂O 10.0 mL에 의해 반응 혼합물을 켄칭한 후, 이어서, EtOAc 15.0 mL (5.00 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (10.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 백색 고체로서 화합물 **I-15** (0.90 g, 46% 수율, 30% 순도)를 수득하였다.

[0448] 방법 4 (반응식 4)에 따른 **1-(2-(5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)에틸)-3-히드록시피롤리딘-2-온 (I-16) 합성:**



(I-16)

[0449]

[0450] **3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-(2-(티오펜-2-일)에틸)피롤리딘-2-온 (I-16a) 합성** 0°C에서 THF (70.0 mL) 중 3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-온 (10.8 g, 31.8 mmol) 용액에 LiHMDS (1 M, 47.7 mL)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 상기 온도에서 30 min 동안 교반한 후, 0°C에서 THF (30.0 mL) 중 2-(2-티에닐)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (10.8 g, 38.2 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 7 h 동안 교반하였다. 25°C에서 H₂O (100 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭한 후, 이어서, EtOAc 150 mL (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (50.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 화합물 **I-16a** (7.00 g, 49% 수율)를 수득하였다.

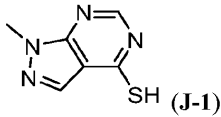
(S)-1-(2-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-온 (I-16b) 합성 DMF (56.0 mL) 중 화합물 **I-16a** (7.00 g, 15.6 mmol) 용액에 NBS (3.05 g, 17.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 h 동안 교반하였다. 25°C에서 H₂O (50.0 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭한 후, 이어서, EtOAc (20.0 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (50.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 화합물 **I-16b** (4.60 g, 56% 수율)를 수득하였다.

1-(2-(5-아세틸티오펜-2-일)에틸)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-온 (I-16c) 합성 Tol. (32.0 mL) 중 화합물 **I-16b** (4.60 g, 8.70 mmol) 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (4.40 g, 12.1 mmol, 4.11 mL) 및 Pd(PPh₃)₄ (1.01 g, 870 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, 3회에 걸쳐 N₂를 퍼징한 후, 혼합물을 N₂ 대기하에 110°C에서 16 h 동안 교반하였다. 플루오르화칼륨 포화 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 15°C에서 30 min 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. HCl (0.5 M, 90.0 mL)을 조 반응 혼합물에 첨가하고, 30 min 동안 교반하고, pH = ~7까지 고체 Na₂CO₃ (~15.0 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (10.0 mL x 2)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 화합물 **I-16c** (3.49 g, 82% 수율)를 수득하였다.

1-(2-(5-(2-브로모아세틸)티오펜-2-일)에틸)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-온 (I-16) 합성 MeOH (5.00 mL) 및 DCM (1.50 mL) 중 화합물 **I-16c** (1.00 g, 2.03 mmol) 용액에 TBATB (1.03 g, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 h 동안 교반하였다. 25°C에서 H₂O (10.0 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭한 후, 이어서, EtOAc (5.00 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (5.00 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 화합물 **I-16** (0.80 g, 69% 수율)을 수득하였다.

[0451] 화학식 Y¹-SH (여기서 R²=H)의 중간체 화합물의 제조

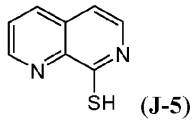
[0452] 1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-티올 (J-1) 제조



[0453]

[0454] **1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-올 (J-1-1) 합성** 포름아미드 (40 mL) 중 에틸 5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (10 g, 59.1 mmol)의 용액 혼합물을 180°C에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시킨 후, 침전물이 형성되었다. 생성된 침전물을 진공에서 여과하고, 헥산으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 회백색 고체로서 J-1-1 (7.2 g, 수율: 79%)을 수득하였다. **1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-티올 (J-1) 합성** 0°C에서 톨루엔 (50.0 mL) 중 화합물 J-1-1 (3.4 g, 22.6 mmol) 용액에 라웨슨 시약 (5.4 g, 13.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 2 h 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (60-120 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 10% EtOAc를 이용하여 용리시켜 얻은 황색 고체로서 J-1 (3.0 g, 수율: 81%)을 수득하였다.

[0455] 1,7-나프티리딘-8-티올 (J-5) 합성



[0456]

[0457] **1,7-나프티리딘-8-티올 (J-5) 합성** DMF (3.00 mL) 중 8-클로로-1,7-나프티리딘 (500 mg, 3.04 mmol) 용액에 NaSH (681 mg, 12.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 워크업 없이 바로 다음 단계에서 사용하였다.

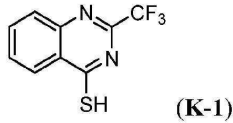
[0458] 하기 화합물은 P₂S₅ 시약 또는 라웨슨 시약을 사용하여 티온화에 의해 상업적으로 이용가능하거나, 또는 당업계에 공지된 화학식 Y¹-OH의 히드록시 치환 헤테로아릴로부터, 또는 대안적으로, NaSH 또는 Na₂S를 이용하여 티올 치환에 의해 화학식 Y¹-Cl의 클로로 치환된 헤테로아릴로부터 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 제조하였다. 대안적으로, 하기 화합물 중 일부는 상업적으로 수득할 수 있다:

Cpd 번호	구조	명칭
J-2		퀴나졸린-4-티올
J-3		1,6-나프티리딘-5-티올
J-4		2,7-나프티리딘-1-티올
J-6		이미다조[1,2-a]피리진-8-티올
J-7		이미다조[1,5-a]피리진-8-티올
J-8		피라졸로[1,5-a]피리진-4-티올

[0459]

[0460] 화학식 Y¹-SH (여기서 R²= 할로알킬, CF₃ 또는 CHF₂)의 중간체 화합물의 제조:

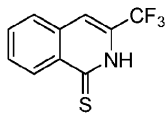
[0461] 2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-티올 (K-1) 합성



[0462]

[0463] **2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-올 (K-1-1) 합성** 실온에서 건성 DCM 중 2-아미노벤즈아미드 (1.0 g, 7.344 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (1.7 g, 8.022 mmol), 피리딘 (1.0 mL) 및 DMAP (0.018 mg, 0.147 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모로 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질 소모 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (100: 200 메시, 용매: 헥산 중 10% EtOAc)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 **K-1-1** (1.0 g, 63% 수율)을 수득하였다. **2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-티올 (K-1) 합성** 건성 아르곤 대기하에 건성 톨루엔 중 2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 (**K-1-1**) (0.5 g, 7.344 mmol)의 교반된 용액에 라웨슨 시약 (1.01 g, 7.344 mmol)을 첨가하였다. 이어서, TLC에 의해 더 이상 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 16 h 동안 환류하에서 반응물을 가열하였다. 이어서, 3 N NaOH 용액을 혼합물을 첨가하였다. 1 N HCl로 중화시킨 후, 형성된 고체를 여과하고, 진공하에 건조시켜 회백색 고체 **K-1** (0.28 g, 52% 수율)을 수득하였다.

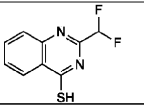
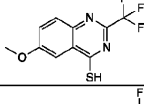
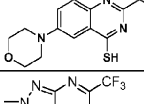
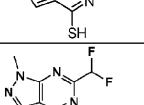
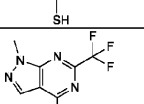
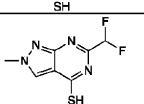
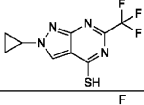
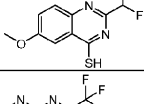
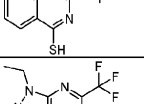
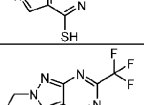
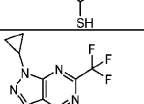
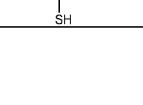

[0464] **3-(트리플루오로메틸)이소퀴놀린-1-티올 (K-22) 합성**



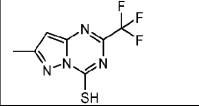
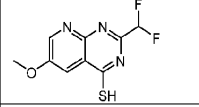
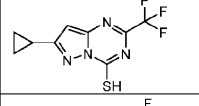
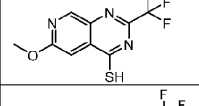
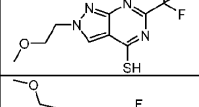
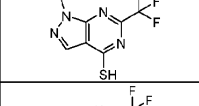
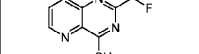
[0465]

[0466] **3-(트리플루오로메틸)-1H-이소크로멘-1-온 (K-22-1) 합성** 실온에서 2-(카르복시메틸)벤조산 (2.0 g, 11.10 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (2.1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 48 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 **K-22-1** (2.5 g, 미정제물질)을 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다. **3-(트리플루오로메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온 (K-22-2) 합성:** rt에서 3-(트리플루오로메틸)-1H-이소크로멘-1-온 **K-22-1** (2.5 g (미정제물질), 11.62 mmol)을 NH₄OH (37.0 mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 백색 고체로서 조 화합물 **K-22-2** (160 mg, 수율: 7%)를 수득하였다. **3-(트리플루오로메틸)이소퀴놀린-1-티올 (K-22) 합성:** 질소 대기하에 건성 톨루엔 (6.0 mL) 중 3-(트리플루오로메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온 **K-22-2** (160 mg, 0.751 mmol)의 교반된 용액에 라웨슨 시약 (303 g, 0.751 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 4 h 동안 교반한 후, 이어서, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래시 역상 정제 (용리제: ACN 및 물 중 0.001% TFA)를 사용하여 정제하여 회백색 고체로서 화합물 **K-22** (50 mg, 수율 29%)를 수득하였다.

[0467] 하기 중간체 화합물 (**K-2**) 내지 (**K-21**)은 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 치환된 아미노 카르복시아미드 아릴 및 헤테로아릴, 및 트리플루오로아세트산 무수물 또는 CHF₂-기반 시약의 반응으로부터 제조하였다. 대안적으로, P₂S₅ 시약 또는 라웨슨 시약을 이용하여 티온화에 의해 당업계에 공지되거나, 시판용의, 화학식 Y¹-OH의 히드록시 치환된 헤테로아릴로부터 제조하였다. 대안적으로, 하기 화합물 중 일부는 상업적으로 수득할 수 있다:

Cpd 번호	구조	명칭
K-2		2-(디플루오로메틸)퀴나졸린-4-티올
K-3		6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-티올
K-4		6-모르폴리노-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-티올
K-5		2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4-티올
K-6		6-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4-티올
K-7		1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4-티올
K-8		6-(디플루오로메틸)-2-메틸-2H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4-티올
K-9		2-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4-티올
K-10		2-(디플루오로메틸)-6-메톡시퀴나졸린-4-티올
K-11		2-(트리플루오로메틸)피리도 [2,3-d]피리미딘-4-티올
K-12		1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4-티올
K-13		2-에틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4-티올
K-14		1-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4-티올

[0468]

K-15		7-메틸-2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-티올
K-16		2-(디플루오로메틸)-6-메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4-티올
K-17		7-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-티올
K-18		6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4-티올
K-19		2-(2-메톡시에틸)-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-티올
K-20		1-(2-메톡시에틸)-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-티올
K-21		2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-티올

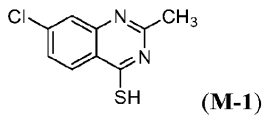
[0469]

[0470]

화학식 Y¹-SH (여기서 R² = 알킬 등)의 중간체 화합물의 제조:

[0471]

7-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-티올 (M-1) 합성



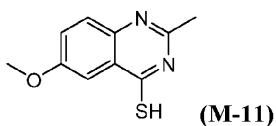
[0472]

[0473]

7-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-올 (M-1-1) 합성 0℃에서 디옥산 (10 mL) 중 2-아미노-4-클로로벤즈아미드 (1.5 g, 8.823 mmol) 용액에 DIPEA (1.61 mL, 9.264 mmol), 이어서, 아세틸 클로라이드 (0.63 mL, 8.823 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 15 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 환류까지 가열한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 7-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-올 (**M-1-1**)을 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다. **7-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-티올 (M-1) 합성** 0℃에서 톨루엔 (6.0 mL) 중 화합물 **M-1-1** (400 mg, 2.061 mmol) 용액에 P₂S₅ (457.7 mg, 2.061 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 2 h 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 물 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류 화합물을 헥산으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 7-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-티올 (**M-1**) (190 mg, 미정제물질)을 수득하였다.

[0474]

6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-티올 (M-11) 합성



[0475]

[0476]

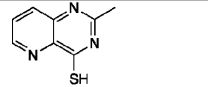
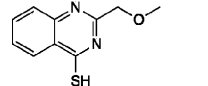
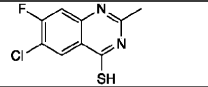
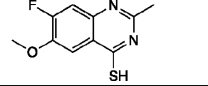
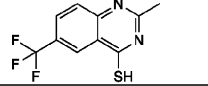
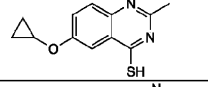
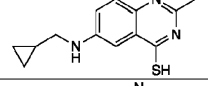
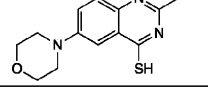
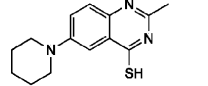
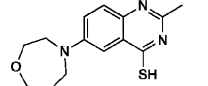
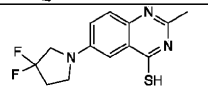
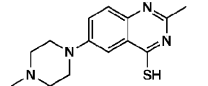
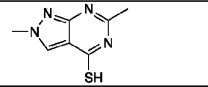
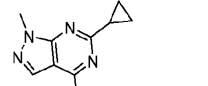
6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-올 (M-11-1) 합성 0℃에서 EtOH (500 mL)에 NaH (42.1 g, 1.05 mol, 60% 순도)를 소량씩 첨가한 후, 2-아미노-5-메톡시벤즈아미드 (25.0 g, 150 mmol)를 첨가한 후, 이어서, EtOAc (53.0 g, 601 mmol, 58.91 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M

HCl (500 mL)로 켄칭하고, 여과하였다. 필터 케이크를 수집하였다. 수집된 필터 케이크를 EtOAc/MeOH (V/V = 1/1, 200 mL) 중에 용해시키고, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 회백색 고체로서 화합물 **M-11-1** (34.0 g, 미정제물질)을 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.2 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.8 Hz), 7.36 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 2.32 (s, 3H). **6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-티올 (M-11) 합성** 톨루엔 (140 mL) 중 화합물 **M-11-1** (20.0 g, 105 mmol) 용액에 라웨슨 시약 (46.8 g, 115 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N₂ 대기하에 120°C에서 12 h 동안 교반하였다. **M-11-1**을 18.0 g 규모 및 7.20 g 규모로 상기 반응을 추가로 2회 실행을 수행하고, 3회의 모든 실행의 조 혼합물을 워크업을 위해 조합하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 25°C에서 6 h 동안 EtOAc/MeOH (V/V = 10/1, 10 V, 3회)로 연마하여 황색 고체로서 화합물 **M-11** (25.5 g, 72% 수율, 85.3% 순도)을 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.9 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

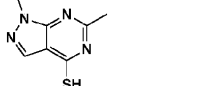
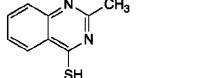
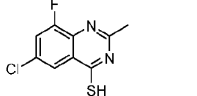
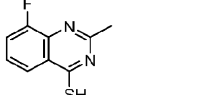
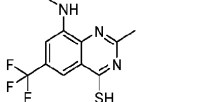
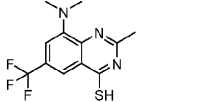
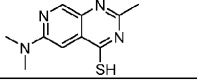
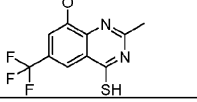
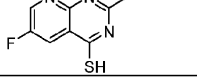
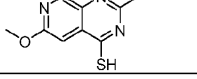
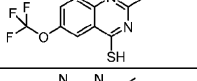
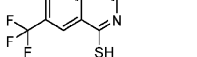
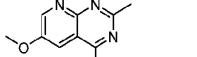
[0477] 하기 중간체 화합물 **M-2** 내지 **M-48**은 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 치환된 아미노 카르복사미드 아릴 및 헤테로아릴, 및 트리플루오로아세트산 무수물 또는 CHF₂-기반 시약의 반응으로부터 제조하였다. 대안적으로, P₂S₅ 시약 또는 라웨슨 시약을 이용하여 티온화에 의해 당업계에 공지되거나, 시판용의, 화학식 Y¹-OH의 히드록시 치환된 헤테로아릴로부터 제조하였다. 대안적으로, 하기 화합물 중 일부는 상업적으로 수득할 수 있다:

Cpd 번호 M	구조	명칭
M-2		2,7-디메틸퀴나졸린-4-티올
M-3		2-이소프로필퀴나졸린-4-티올
M-4		2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-5		2-사이클로부틸퀴나졸린-4-티올
M-6		2-사이클로프로필퀴나졸린-4-티올
M-7		6-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-8		2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-티올
M-9		7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-10		7-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-12		2-에틸퀴나졸린-4-티올

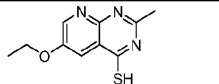
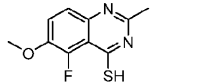
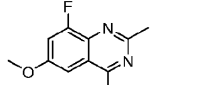
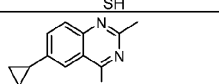
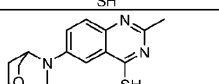
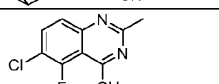
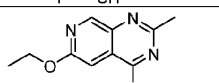
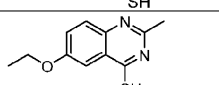
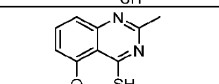
[0478]

M-13		2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-티올
M-14		2-(메톡시메틸)퀴나졸린-4-티올
M-15		6-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-16		7-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-17		2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-티올
M-18		6-사이클로프로폭시-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-19		6-((사이클로프로필메틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-20		2-메틸-6-모르폴리노퀴나졸린-4-티올
M-21		2-메틸-6-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-티올
M-22		2-메틸-6-(1,4-옥사스피란-4-일)퀴나졸린-4-티올
M-23		6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-24		2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-티올
M-25		2,6-디메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-티올
M-26		6-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-티올

[0479]

M-27		1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-티올
M-28		2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-29		6-클로로-8-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-30		8-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-31		2-메틸-8-(메틸아미노)-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-티올
M-32		8-(디메틸아미노)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-티올
M-33		6-(디메틸아미노)-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-티올
M-34		8-메톡시-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-티올
M-35		6-플루오로-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-티올
M-36		6-메톡시-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-티올
M-37		2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)퀴나졸린-4-티올
M-38		2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-티올
M-39		6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-티올

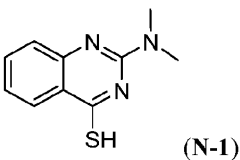
[0480]

M-40		6-에톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-티올
M-41		5-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-42		8-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-43		6-사이클로프로필-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-44		6-(2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-5-일)-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-45		6-클로로-5-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-46		6-에톡시-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-티올
M-47		6-에톡시-2-메틸퀴나졸린-4-티올
M-48		5-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-티올

[0481]

[0482] 화학식 Y¹-SH (여기서 R² = NR₂)의 중간체 화합물의 제조:

[0483] 2-(디메틸아미노)퀴나졸린-4-티올 (N-1) 합성

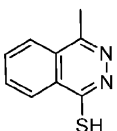


[0484]

[0485] 2-(디메틸아미노)퀴나졸린-4-티올 (N-1-1) 합성 rt에서 ACN (10 mL) 중 2-아이오도벤조산 (1.0 g, 4.00 mmol) 및 화합물-2 (743 mg, 6.0 mmol)의 용액 혼합물에 K₂CO₃ (2.2 g, 16.1 mmol) 및 염화구리 수화물 (13 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16 h 동안 가열하였다. rt로 냉각시킨 후, 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 희백색 고체로서 화합물 N-1-1 (700 mg, 수율: 91%)을 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다. 2-(디메틸아미노)퀴나졸린-4-티올 (N-1) 합성 질소 대기하에 건성 톨루엔 (4.0 mL) 중 화합물 N-1-1 (300 mg, 1.67 mmol)의 교반된 용액에 라웨슨 시약 (677 g, 1.675 mmol)을 첨가하였다. 조 화합물을 실리카 겔 (100-200 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체로서 화합물 N-1 (150 mg, 수율: 46%)을 수득하였다.

[0486] 화학식 Y¹-SH (여기서 G¹ = N)의 중간체 화합물의 제조:

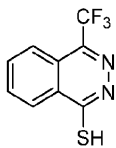
[0487] 4-메틸프탈라진-1-티올 (O-1) 합성



[0488]

[0489] 0℃에서 톨루엔 (5.0 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)프탈라진-1(2H)-온 (300 mg, 1.875 mmol)의 용액 혼합물에 라웨슨 시약 (757.5 mg, 1.875 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 2 h 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물 (O-1)을 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다.

[0490] 4-(트리플루오로메틸)프탈라진-1-티올 (O-2) 합성



[0491]

[0492] 3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)이소벤조푸란-1(3H)-온 (O-2-1) 합성: 아르곤 대기하에 THF 중 이소벤조푸란-1,3-디온 (0.5 g, 3.378 mmol)의 교반된 용액에 아이오딘화 구리 (0.062 g, 0.337 mmol), PPh₃ (0.086 g, 0.338 mmol) 및 무수 KF (0.38 g, 6.551 mmol)를 첨가하였다. TMSCF₃ (0.5 g, 3.378 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 50℃에서 6 h 동안 계속 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질 소모 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 회백색 고체로서 O-2-1 (0.25 g, 35% 수율)을 수득하였다. 에틸 2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)벤조에이트 (O-2-2) 합성: 0℃에서 NMP 중 3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)이소벤조푸란-1(3H)-온 (O-2-1) (0.2 g, 0.917 mmol)의 교반된 용액에 브로모에탄 (0.1 g, 0.929 mmol) 및 K₂CO₃ (0.15 g, 1.086 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 6 h 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질 소모 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 O-2-2 (0.18 g, LCMS에 의해 48% 순수)를 수득하였다. 4-(트리플루오로메틸)프탈라진-1(2H)-온 (O-2-3) 합성: 0℃에서 EtOH (2.0 mL) 중 에틸 2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)벤조에이트 (O-2-2) (0.2 g, 0.81 mmol)의 교반된 용액에 히드라진 수화물 (0.052 g, 1.60 mmol)을 첨가하고, 16 h 동안 90℃로 천천히 가온시켰다. 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질 소모 후, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 O-2-3 (0.18 g, 78% 수율)을 수득하였다. 4-(트리플루오로메틸)프탈라진-1-티올 (O-2) 합성: 건성 아르곤 대기하에 건성 톨루엔 중 4-(트리플루오로메틸)프탈라진-1(2H)-온 (O-2-3) (0.2 g, 0.934 mmol, 1.0 eq.)의 교반된 용액에 라웨슨 시약 (0.37 g, 0.936 mmol, 1.0 eq)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 110℃에서 1 h 동안 μw 조건하에서 가열하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체로서 화합물 (O-2) (0.07 g, LCMS에 의해 10% 순수)를 수득하였다.

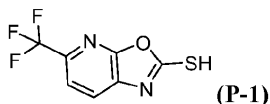
[0493] 하기 중간체 화합물 O-3을 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 P₂S₅ 시약 또는 라웨슨 시약을 사용하여 티온화에 의해 시판용의, 화학식 Y¹-OH의 히드록시 치환된 헤테로아릴로부터 제조하였다:

Cpd 번호	구조	명칭
O-3		프탈라진-1(2H)-티올

[0494]

[0495] 비사이클릭 헤테로아릴을 갖는 화학식 Y¹-SH(여기서 G² = O 또는 N-R⁴)의 중간체 화합물의 제조

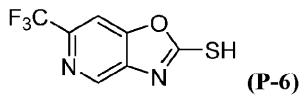
[0496] 5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-티올 (P-1) 합성



[0497]

[0498] **3-아미노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올 (P-1-1) 합성** MeOH (1 mL) 중 3-니트로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올 (200 mg, 0.961 mmol)의 교반된 용액에 15% Pd-C (30 mg)를 첨가하였다. 이어서, H₂ 가스를 60 psi. 에서 3 h 동안 삽입한 후, 혼합물을 3 h 동안 50°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 표제 화합물 **P-1-1** (142 mg, 75% 수율)을 수득하였다. **5-(트리플루오로메틸)옥사졸[4,5-b]피리딘-2-티올 (P-1) 합성** 0°C에서 EtOH (18 mL) 중 3-아미노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올 P-1-1 (1.8 g, 0.010 mol) 용액에 KOH (1.13 g, 0.0202 mol), 이어서, CS₂ (1.13 mL, 0.0202 mol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80°C에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 증발시키고, C18-역상 콤비-플래시 크로마토그래피 (용리제: ACN 중 0.1% 포름산)에 의해 정제하여 희백색 고체로서 표제 화합물 **P-1** (1.8 g, 81% 수율)을 수득하였다.

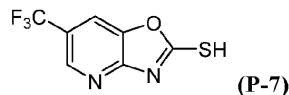
[0499] **6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-티올 (P-6) 합성**



[0500]

[0501] **5-니트로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-올 (P-6-1) 합성** 0°C에서 H₂SO₄ (40.0 mL) 중 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-올 (7.50 g, 45.9 mmol) 용액에 발연 질산 (68.6 g, 980 mmol) 및 H₂SO₄ (82.8 g, 844 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 8 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 빙냉수 (300 mL)를 첨가하여 켄칭하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (100 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 0/1) 황색 고체로서 5-니트로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-올 (**P-6-1**) (3.62 g, 38% 수율)을 수득하였다. **5-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-올 (P-6-2) 합성** Ar 하에 MeOH (100 mL) 중 Pd/C (2.00 g, 64.8 mmol, 10% 순도) 용액에 화합물 **P-6-1** (13.5 g, 64.8 mmol)을 첨가하였다. 진공하에 현탁액을 탈기하고, 수회에 걸쳐 H₂를 퍼징한 후, H₂ (15 psi)하에 25°C에서 5 h 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (100 mL x 3)로 세척하였다. 혼합된 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 0/1) 갈색 고체로서 5-아미노-2-(트리플루오로메틸) 피리딘-4-올 (**P-6-2**) (9.10 g, 67% 수율)을 수득하였다. **6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-티올 (P-6) 합성** 25°C에서 Py (10.0 mL) 중 화합물 **P-6-2** (1.00 g, 5.61 mmol) 용액에 칼륨 에틸크산테이트 (1.08 g, 6.74 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 110°C에서 12 h 동안 교반하였다. pH = 4~5까지 반응 혼합물에 1 N HCl을 부은 후, 이어서, EtOAc (30.0 mL x 3)로 추출하고, 혼합된 유기층을 염수 (30.0 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 0/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1, R_f = 0.2) 갈색 고체로서 6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-티올 (**P-6**) (400 mg, 32% 수율)을 수득하였다.

[0502] **6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올 (P-7) 합성**



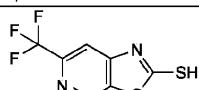
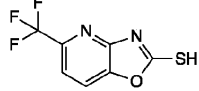
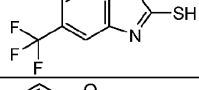
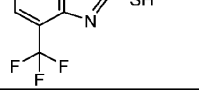
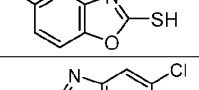
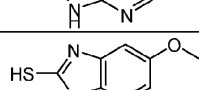
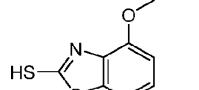
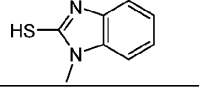
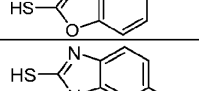
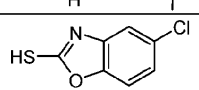


[0503]

[0504] **3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (P-7-1) 합성** 디옥산 (40.0 mL) 중 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (8.00 g, 33.2 mmol) 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란) (9.27 g, 36.5 mmol), KOAc (9.77 g, 99.6 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (729 mg, 996 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 6 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 H₂O (20.0 mL)를 첨가하여 켄칭한 후, 이어서, EtOAc (20.0 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (10.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 0/1) 백색 고체로서 3-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 **P-7-1** (9.00 g, 94% 수율)을 수득하였다. **2-아미노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (P-7-2) 합성** THF (90.0 mL) 중 화합물 **P-7-1** (9.00 g, 31.2 mmol) 용액에 H₂O₂ (43.4 g, 383 mmol, 36.8 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 aq. sat. NH₄Cl (80.0 mL)을 첨가하여 퀀칭한 후, 이어서, EtOAc (40.0 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (30.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM (40.0 mL) 중에 용해시킨 후, 이어서, 1 M HCl (40 mL)로 추출하였다. NaHCO₃을 이용하여 수성 상을 pH = 8로 조정한 후, EtOAc (40.0 mL x 3)로 추출하여 담황색 고체로서 2-아미노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (**P-7-2**) (5.00 g, 79% 수율, 87.5% 순도)을 수득하였다. **6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올 (P-7) 합성** EtOH (30.0 mL) 중 화합물 **P-7-2** (3.00 g, 16.8 mmol) 용액에 CS₂ (3.85 g, 50.5 mmol, 3.05 mL) 및 KOH (2.84 g, 50.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 M HCl (30.0 mL)을 첨가하여 퀀칭한 후, 이어서, EtOAc (30.0 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 2 M HCl (30.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 황색 고체로서 **6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올 (P-7)** (2.47 g, 67% 수율)을 수득하였다.

[0505]

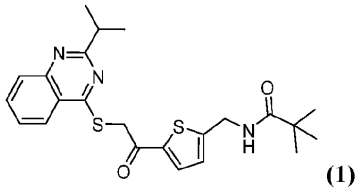
하기 중간체 티올 (**P-2**) 내지 (**P-15**)는 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 치화된 비사이클릭 옥사졸 2-히드록실 및 라세른 시약의 반응으로부터 제조하였다. 대안적으로, 하기 화합물 중 일부는 상업적으로 수득할 수 있다:

Cpd 번호	구조	명칭
P-2		6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-티올
P-3		5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올
P-4		5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-티올
P-5		4-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-티올
P-8		5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올
P-9		6-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-티올
P-10		5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-티올
P-11		4-메톡시벤조[d]옥사졸-2-티올
P-12		1-메틸-1H-벤조[d]이미다조[4,5-b]피리딘-2-티올
P-13		5-메틸벤조[d]옥사졸-2-티올
P-14		5-메톡시-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-티올
P-15		5-클로로벤조[d]옥사졸-2-티올

[0506]

[0507] 실시예 화합물 제조

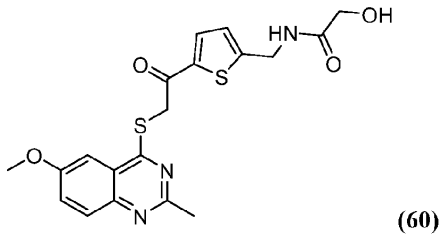
[0508] 실시예 1: N-((5-(2-((2-이소프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드



[0509]

[0510] 0℃에서 DMF (3.0 mL) 중 중간체 **M-3** (100 mg, 0.49 mmol, 1 eq.)의 용액 혼합물에 NaOMe (29.12 mg, 0.539 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반하고, 화합물 **I-4** (171 mg, 0.539 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, EtOAc (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하고, 전체 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 콤비-플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 실시예 1 (70 mg, 30% 수율)을 수득하였다.

[0511] 실시예 60: 2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드



[0512]

[0513] 0℃에서 DMF (108 mL) 중 **M-11** (10.0 g, 48.5 mmol) 용액에 NaOMe (2.62 g, 48.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반하였다. 이어서, 화합물 **I-13**을 혼합물 (15.6 g, 53.3 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. **M-11**을 5.0 g 규모, 10 g 규모 및 10 g 규모로 상기 반응을 추가로 3회 실행을 수행하고, 4회의 모든 실행의 조 혼합물을 워크업을 위해 조합하였다. 조합된 반응 혼합물을 H₂O (651 mL)에 붓고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 25℃에서 2 h 동안 MTBE (10 V x 2)로 연마하여 담황색 고체로서 실시예 60 (16.25 g, 31.7% 수율, 98.9% 순도)을 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.28 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 5.55-5.58 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.52 (d, J = 6.40 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 2.41 (s, 4H). LCMS: [M+H]⁺ 418.1. M.P. (DSC): 185.65℃.

[0514] 하기 실시예는 화학식 **Y¹-SH M, N, O** 또는 **P**의 중간체와 화합물 **I-4**의 반응으로부터 수득된, 실시예 1 (일반 방법 2, 반응식 2, 단계 4)에 대해 상기 기술된 것과 유사한 실험 조건을 이용하여 제조하였다:

Ex.	Cpd Y ¹ -SH	명칭
2	M-6	N-((5-(2-((2-사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
3	M-4	N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
4	M-14	N-((5-(2-((2-(메톡시메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
5	M-27	N-((5-(2-((1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
6	M-26	N-((5-(2-((6-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
7	M-8	N-((5-(2-((2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
8	M-1	N-((5-(2-((7-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
9	M-7	N-((5-(2-((6-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
10	M-9	N-((5-(2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
11	M-2	N-((5-(2-((2,7-디메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
12	M-10	N-((5-(2-((7-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
13	M-12	N-((5-(2-((2-에틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
14	M-5	N-((5-(2-((2-사이클로부틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
15	M-30	N-((5-(2-((8-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
16	N-1	N-((5-(2-((2-(디메틸아미노)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
17	M-11	N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
18	M-13	N-((5-(2-((2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
23	P-8	N-((5-(2-((5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
194	O-1	N-((5-(2-((4-메틸프탈라진-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
195	O-2	N-((5-(2-((4-(트리플루오로메틸)프탈라진-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드

[0515]

[0516] 하기 실시예는 화학식 Y¹-SH K의 중간체와 화합물 I-4의 반응으로부터 수득된, 실시예 1 (방법 2, 반응식 2, 단계 4)에 대해 상기 기술된 것과 유사한 실험 조건을 이용하여 제조하였다:

Ex.	Cpd Y ¹ -SH	명칭
19	K-2	N-((5-(2-((2-(디플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
20	K-7	N-((5-(2-((1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
21	K-6	N-((5-(2-((6-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
22	K-5	N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
38	K-1	N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
191	K-22	N-((5-(2-((3-(트리플루오로메틸)이소퀴놀린-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드

[0517]

[0518]

하기 실시예는 적용가능한 경우, 화학식 Y¹-SH J, M 또는 K의 중간체 화합물과 중간체 화합물 I-n의 반응으로부터 수득된, (방법 4, 반응식 4, 단계 4에 따른) 화합물 (1)의 합성에 대해 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 제조하였다:

Ex.	Cpd Y ¹ -SH	Cpd I	명칭
24	J-1	I-6	3-메틸-1-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
25	J-1	I-10	1-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
26	K-1	I-11	1-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)피롤리딘-2-온
115	M-11	I-16	3-히드록시-1-(2-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)피롤리딘-2-온
137	M-11	I-14	4-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온
138	K-11	I-14	4-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온
157	K-11	I-10	1-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
161	M-39	I-14	4-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)모르폴린-3-온

[0519]

[0520]

하기 실시예는 적용가능한 경우, 화학식 Y¹-SH J, M 또는 K의 중간체 화합물과 중간체 화합물 I-n의 반응으로부터 수득된, (방법 2, 반응식 2, 단계 4에 따른) 화합물 (1)의 합성에 대해 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 제조하였다:

Ex.	Cpd Y ¹ -SH	Cpd I	명칭
27	J-1	I-8	N-((2-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티아졸-5-일)메틸)피발아미드
28	J-1	I-7	N-((3-플루오로-5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
128	M-11	I-9	(S)-2-히드록시-N-(1-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
129	P-6	I-9	(S)-2-히드록시-N-(1-(5-(2-((6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
130	K-7	I-9	(S)-2-히드록시-N-(1-(5-(2-((1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)아세트아미드
115	M-11	I-16	3-히드록시-1-(2-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)피롤리딘-2-온
141	M-11	I-15	3-히드록시-1-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
165	J-5	I-13	N-((5-(2-((1,7-나프티리딘-8-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드

[0521]

166	P-9	I-13	N-((5-(2-((6-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
167	P-10	I-13	2-히드록시-N-(5-(2-((5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
168	P-11	I-13	2-히드록시-N-(5-(2-((4-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
169	P-12	I-13	2-히드록시-N-(5-(2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다조[1,2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
170	P-13	I-13	2-히드록시-N-(5-(2-((5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
173	P-14	I-13	2-히드록시-N-(5-(2-((5-메톡시-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
174	P-15	I-13	N-((5-(2-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
176	J-6	I-13	2-히드록시-N-(5-(2-((5-이미다조[1,2-a]피라진-8-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
179	J-3	I-13	N-((5-(2-((1,6-나프티리딘-5-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
180	J-4	I-13	N-((5-(2-((2,7-나프티리딘-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
181	J-7	I-13	2-히드록시-N-(5-(2-((5-이미다조[1,5-a]피라진-8-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
182	J-8	I-13	2-히드록시-N-(5-(2-((피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
192	J-1	I-12	N-((5-(2-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)피발아미드
193	O-3	I-4	N-((5-(2-(프탈라진-1-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드

[0522]

[0523]

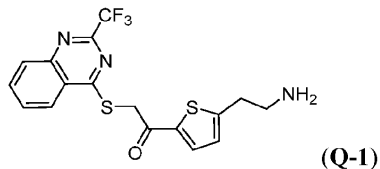
하기 실시예는 화학식 Y¹-SH K-11의 중간체 화합물과 중간체 화합물 I-15의 반응, 이어서, 키랄 SFC (위터스 SFC80 분취용 SFC; 칼럼: DAICEL CHIRALPAK IH (250 mm * 30 mm, 10 um); 이동상: CO₂에 A 및 MeOH에 대해 B; 구배: B%=40% 등용매 용리 모드; 유속: 70 g/min; 파장: 220 nm; 칼럼 온도: 40℃; 시스템 배압: 100 bar)를 이용한 거울상이성질체 분리에 의해 수득된, (방법 2, 반응식 2, 단계 4에 따른) 화합물 (1)의 합성에 대해 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 제조하였다:

Ex.	명칭
155	(S)-3-히드록시-1-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온
156	(R)-3-히드록시-1-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피롤리딘-2-온

[0524]

[0525]

1-(5-(2-아미노에틸)티오펜-2-일)-2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 (Q-1) 합성



[0526]

[0527]

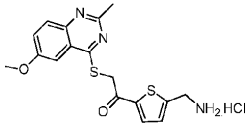
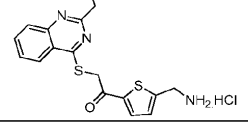
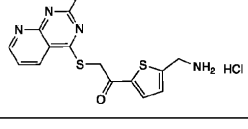
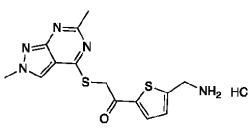
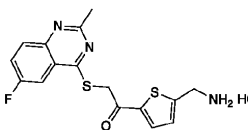
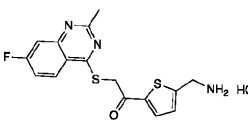
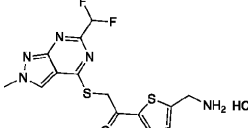
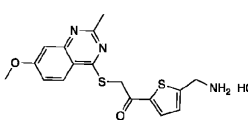
0℃에서 DMF (5 mL) 중 화합물 K-1 (390 mg, 130 mmol)의 용액 혼합물에 NaOMe (77 mg, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반하고, 화합물 I-2 (549 mg, 156 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 (60-120 메시) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 헥산 중 30% EtOAc를 사용하여 용리시켜 화합물 (Q-1-1)을 수득하였다. 0℃에서 디옥산 (3.0 mL) 중 화합물 (Q-1-1)의 용액 혼합물에 디옥산 (6.0 mL) 중 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 조 화합물을 n-펜탄으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 백색 고체로서 화합물 (Q-1)의 히드록로라이드 염을 수득하였다.

[0528]

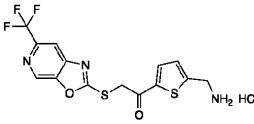
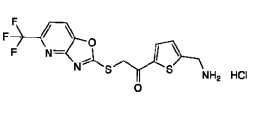
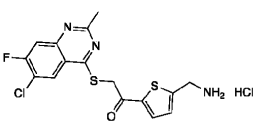
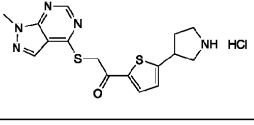
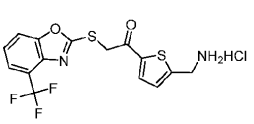
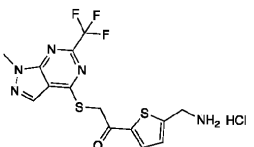
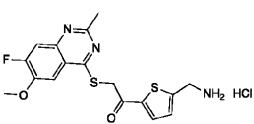
하기 중간체 화합물 Q는 상기 기술된 실험 조건 (일반 방법 1)을 이용하여 화학식 Y¹-SH의 화합물 J, K 및 M과 브로모-케톤 I-1, I-2, I-3 또는 I-5의 반응, 이어서, Boc 보호기의 탈보호화에 의해 말단 아미노기를 제공함으로써 제조하였다.

Cpd Q	구조	Cpd Y ¹ -SH	Cpd I	IUPAC 명칭
Q-2		J-1	I-1	1-(5-(4-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에타논 히드로클로라이드
Q-3		K-5	I-1	1-(5-(4-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에타논 히드로클로라이드
Q-4		M-4	I-1	1-(5-(4-메틸-2-페닐-1H-피라졸-2-일)티오)에타논 히드로클로라이드
Q-5		J-1	I-3	2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)-1-(5-(4-메틸-1H-피라졸-2-일)티오)에타논 히드로클로라이드
Q-6		K-1	I-1	1-(5-(4-(트리플루오로메틸)-2-페닐-1H-피라졸-2-일)티오)에타논 히드로클로라이드
Q-7		K-1	I-2	1-(5-(2-(2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)에타논)에타논 히드로클로라이드
Q-8		M-6	I-2	1-(5-(2-(2-(사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)에타논)에타논)에타논 히드로클로라이드
Q-9		K-1	I-5	1-(5-(4-(트리플루오로메틸)-2-페닐-1H-피라졸-2-일)티오)에타논
Q-10		M-28	I-2	1-(5-(2-(2-(2-(4-메틸-1H-피라졸-2-일)티오)에타논)티오)에타논)에타논 히드로클로라이드

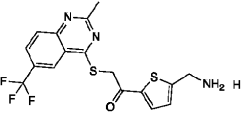
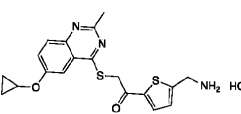
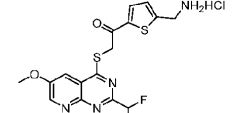
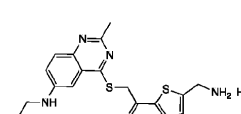
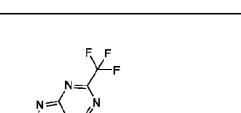
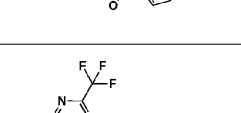
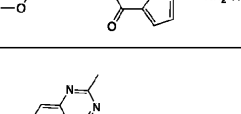
[0529]

<p>Q-11</p>		<p>M-11</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-12</p>		<p>M-12</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-에틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-13</p>		<p>M-8</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-메틸피리딘[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-14</p>		<p>M-25</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2,6-디메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-15</p>		<p>M-7</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-16</p>		<p>M-9</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-17</p>		<p>K-8</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-(2,6-디플루오로메틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-18</p>		<p>M-10</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((7-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>

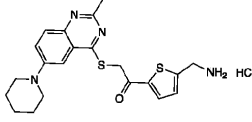
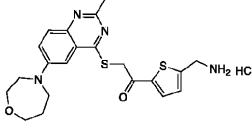
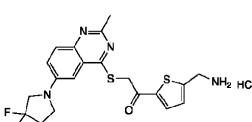
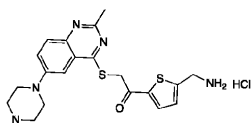
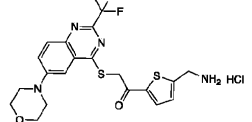
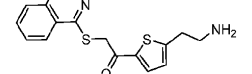
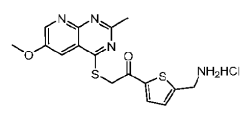
[0530]

<p>Q-19</p>		<p>P-2</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-20</p>		<p>P-3</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-21</p>		<p>M-15</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-22</p>		<p>J-1</p>	<p>I-5</p>	<p>2-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오-1-(5-(피롤리딘-3-일)티오펜-2-일)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-23</p>		<p>P-5</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((4-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-24</p>		<p>K-7</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-25</p>		<p>M-16</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((7-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>

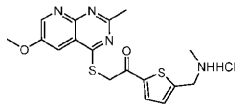
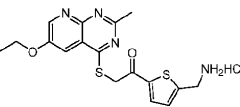
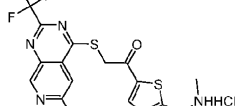
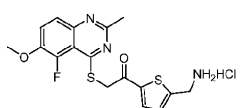
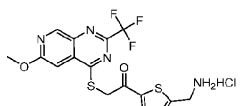
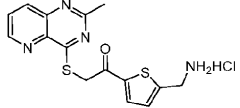
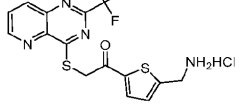
[0531]

<p>Q-26</p>		<p>M-17</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-27</p>		<p>M-18</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-사이클로프로폭시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-28</p>		<p>K-16</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-(디플루오로메틸)-6-메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-29</p>		<p>M-19</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-((사이클로프로필메틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-30</p>		<p>K-9</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-31</p>		<p>K-3</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-32</p>		<p>M-20</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-메틸-6-모르폴리노퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>

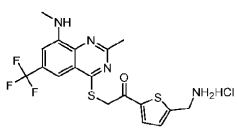
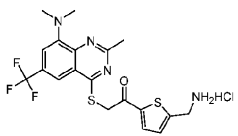
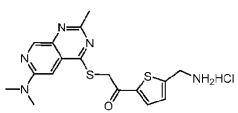
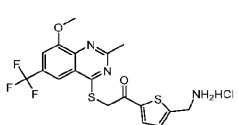
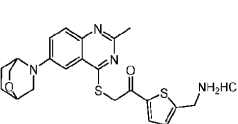
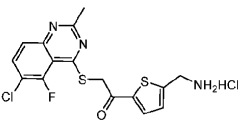
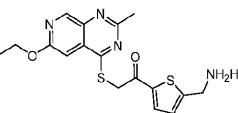
[0532]

<p>Q-33</p>		<p>M-21</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-메틸-6-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-34</p>		<p>M-22</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-메틸-6-(1,4-옥사스피란-4-일)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-35</p>		<p>M-23</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-36</p>		<p>M-24</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-37</p>		<p>K-4</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-모르폴리노-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-38</p>		<p>J-2</p>	<p>I-2</p>	<p>1-(5-(2-아미노메틸)티오펜-2-일)-2-(퀴나졸린-4-일)티오에탄-1-온</p>
<p>Q-39</p>		<p>M-39</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>

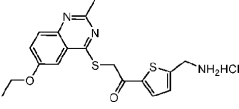
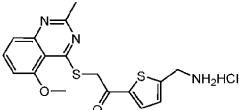
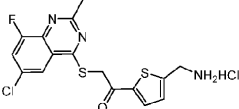
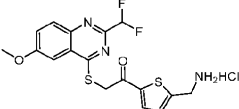
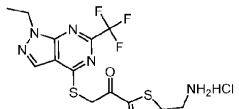
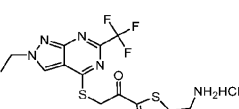
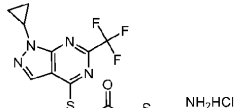
[0533]

<p>Q-40</p>		<p>M-39</p>	<p>I-3</p>	<p>2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)-1-(5-((메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-41</p>		<p>M-40</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-에톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-42</p>		<p>K-18</p>	<p>I-3</p>	<p>2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)-1-(5-((메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-43</p>		<p>M-41</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((5-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-44</p>		<p>K-18</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-45</p>		<p>M-13</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-46</p>		<p>K-21</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>

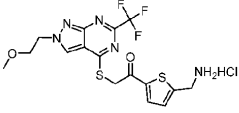
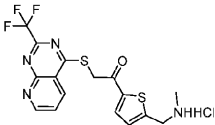
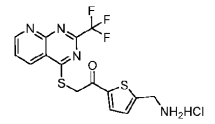
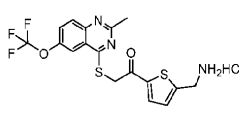
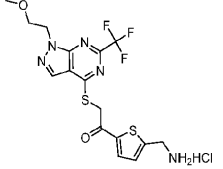
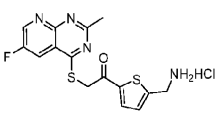
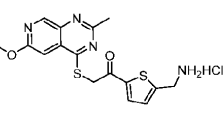
[0534]

<p>Q-47</p>		<p>M-31</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-메틸-8-(메틸아미노)-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-48</p>		<p>M-32</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((8-(디메틸아미노)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-49</p>		<p>M-33</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-(디메틸아미노)-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-50</p>		<p>M-34</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((8-메톡시-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-51</p>		<p>M-44</p>	<p>I-1</p>	<p>2-((6-(2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-5-일)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)-1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-52</p>		<p>M-45</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-클로로-5-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-53</p>		<p>M-46</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-에톡시-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>

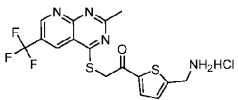
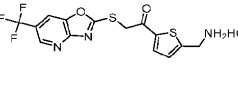
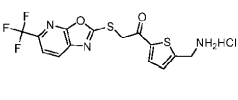
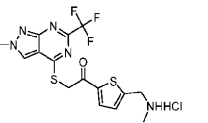
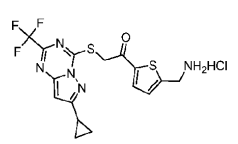
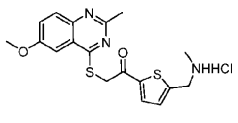
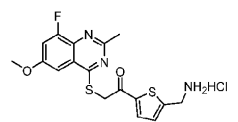
[0535]

<p>Q-54</p>		<p>M-47</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-에톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-55</p>		<p>M-48</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((5-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-56</p>		<p>M-29</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-클로로-8-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-57</p>		<p>K-10</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-(디플루오로메틸)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-58</p>		<p>K-12</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-59</p>		<p>K-13</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-에틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-60</p>		<p>K-14</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((1-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>

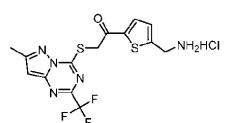
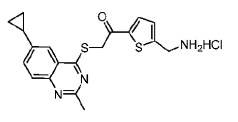
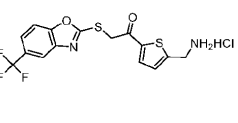
[0536]

<p>Q-61</p>		<p>K-19</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-(2-메톡시에틸)-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-62</p>		<p>K-11</p>	<p>I-3</p>	<p>1-(5-((메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-63</p>		<p>K-11</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-64</p>		<p>M-37</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-65</p>		<p>K-20</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((1-(2-메톡시에틸)-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-66</p>		<p>M-35</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-플루오로-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>
<p>Q-67</p>		<p>M-36</p>	<p>I-1</p>	<p>1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-메톡시-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드</p>

[0537]

Q-68		M-38	I-1	1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드
Q-69		P-7	I-1	1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드
Q-70		P-1	I-1	1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드
Q-71		K-5	I-3	2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)-1-(5-(메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)에탄-1-온 히드로클로라이드
Q-72		K-17	I-1	1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((7-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드
Q-73		M-11	I-3	2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)-1-(5-(메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)에탄-1-온 히드로클로라이드
Q-74		M-42	I-1	1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((8-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드

[0538]

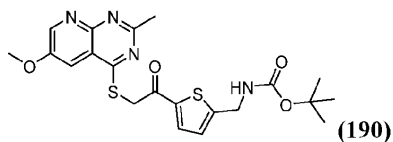
Q-75		K-15	I-1	1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((7-메틸-2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드
Q-76		M-43	I-1	1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((6-사이클로프로필-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드
Q-77		P-4	I-1	1-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-2-((5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)티오)에탄-1-온 히드로클로라이드

[0539]

[0540]

실시예 190: tert-부틸 ((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)카

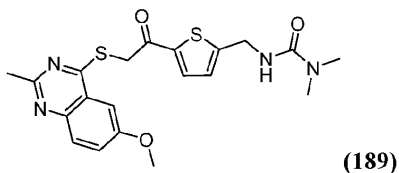
르바메이트



[0541]

[0542] 실시예 190은 중간체 Q-1-1에 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 중간체 M-39와 중간체 I-1의 반응으로부터 제조하였다.

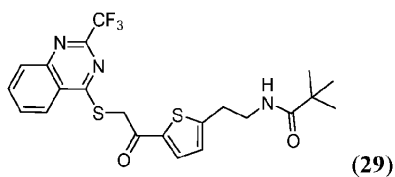
[0543] **실시예 189: 3-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-1,1-디메틸우레아 합성**



[0544]

[0545] THF (2.00 mL) 중 화합물 Q-11 (100 mg, 278 μmol) 용액에 DIEA (108 mg, 835 μmol, 145 μl) 및 디메틸카바믹 클로라이드 (32.9 mg, 306 μmol, 28.1 μl)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC (컬럼: 워터스 X브릿지(waters Xbridge) BEH C18 100 x 30 mm x 10 μm; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-ACN]; 구배: 8 min 동안에 걸쳐 30%-60% B)에 의해 정제하여 담황색 고체로서 실시예 189 (32 mg, 27% 수율, 100% 순도)를 수득하였다.


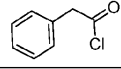



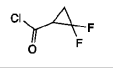
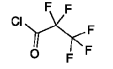

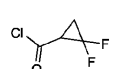
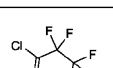

[0546] **실시예 29: N-(2-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)에틸)피발아미드**



[0547]

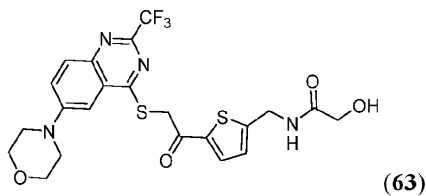
[0548] 0°C에서 DCM (2.0 mL) 중 화합물 Q-1 (190 mg, 25 mmol)의 용액 혼합물에 Et₃N (2 eq) 및 (CH₃)₃CCOCl (29 mg, 1.5 equiv.)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류 화합물을 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 백색 고체로서 실시예 화합물 (29) (60 mg, 50% 수율)를 수득하였다.

[0549] 하기 실시예는 실시예 29의 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 화합물 Q과 화학식 R⁹-COCl의 아실 클로라이드 반응으로부터 제조하였다:

Ex.	Cpd Q	R ² -COCl	IUPAC 명칭
30	Q-2	PhCOCl	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)벤즈아미드
31	Q-2		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복사미드
32	Q-2		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-페닐아세트아미드
33	Q-5	tBuCOCl	N-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)피발아미드
34	Q-5		N-메틸-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복사미드
35	Q-4		N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복사미드
36	Q-1		N-(2-(5-(2-((2-트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복사미드
37	Q-1	PhCOCl	N-(2-(5-(2-((2-트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)벤즈아미드
39	Q-11		2,2-디플루오로-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복사미드
40	Q-11		2,2,3,3-테트라플루오로-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
41	Q-3		N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복사미드
43	Q-30		N-((5-(2-((2-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미드
44	Q-30		N-((5-(2-((2-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2,2,3,3-테트라플루오로프로판아미드
51	Q-11		N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판카르복사미드
101	Q-8	CH ₃ COCl	N-(2-(5-(2-((2-사이클로프로필퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
103	Q-2	CH ₃ COCl	N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드

[0550]

[0551] 실시예 63: 2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-모르폴리노퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드



[0552]

[0553] 2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-N-((5-(2-((2-메틸-6-모르폴리노-퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드 (R-1-1) 합성 0°C에서 DMF (4.00 mL) 중 2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)아세트산 I-13a (699 mg, 2.22 mmol) 용액에 HATU (699 mg, 2.02 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0°C에서 교반하고, 0°C에서 DMF (4.00 mL) 중 화합물 Q-37 (837 mg, 2.02 mmol) 및 DIEA (1.41 mL, 8.08 mmol)의 혼합물을 상기 혼합물

에 적가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10.0 mL)로 희석하고, 및 EtOAc (20.0 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-N-((5-(2-((2-메틸-6-모르폴리노-퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드 (R-1-1)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-모르폴리노퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드 (63) 합성 THF (6.00 mL) 중 화합물 R-1-1 (0.60 g, 862 μmol) 용액에 TBAF (1 M, 905 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 H₂O (10.0 mL)를 첨가하여 쉐킷한 후, 이어서, EtOAc (5.00 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (5.00 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 5/1) TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1, 생성물 RT = 0.2) 화합물 63 (200 mg, 57.4% 수율)을 수득하였다.

[0554] 하기 실시예는 실시예 63의 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 화합물 Q와 화학식 HO₂C-CH₂-OTBDPS 및 HO₂C-CH₂-OTBS의 보호된 히드록시-산 유도체의 반응으로부터 제조하였다:

Ex.	Cpd Q	IUPAC 명칭
60	Q-11	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
64	Q-13	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
65	Q-14	N-((5-(2-((2,6-디메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
66	Q-4	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
67	Q-15	N-((5-(2-((6-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
68	Q-16	N-((5-(2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
69	Q-17	N-((5-(2-((6-(디플루오로메틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
70	Q-18	2-히드록시-N-((5-(2-((7-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
71	Q-19	2-히드록시-N-((5-(2-((6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[5,4-c]156yrrolid-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
72	Q-20	2-히드록시-N-((5-(2-((5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]156yrrolid-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
73	Q-21	N-((5-(2-((6-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
74	Q-24	2-히드록시-N-((5-(2-((1-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
75	Q-25	N-((5-(2-((7-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
76	Q-26	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
77	Q-27	N-((5-(2-((6-사이클로프로폭시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
78	Q-29	N-((5-(2-((6-(사이클로프로필메틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
79	Q-30	N-((5-(2-((2-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
80	Q-31	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
81	Q-32	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-모르폴리노퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
82	Q-33	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
83	Q-34	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
84	Q-35	N-((5-(2-((6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드

[0555]

85	Q-36	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
86	Q-2	2-히드록시-1-(3-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)157yrrolidine -1-일)에탄-1-온
105	Q-77	2-히드록시-N-((5-(2-((5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
106	Q-76	N-((5-(2-((6-사이클로프로필-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
107	Q-75	2-히드록시-N-((5-(2-((7-메틸-2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
108	Q-74	N-((5-(2-((8-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
109	Q-73	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-N-메틸아세트아미드
112	Q-72	N-((5-(2-((7-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
113	Q-63	2-히드록시-N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
116	Q-71	2-히드록시-N-메틸-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
117	Q-70	2-히드록시-N-((5-(2-((5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[5,4-b]157yroid-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
118	Q-69	2-히드록시-N-((5-(2-((6-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]157yroid-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
119	Q-68	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
121	Q-67	2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
124	Q-66	N-((5-(2-((6-플루오로-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
125	Q-65	2-히드록시-N-((5-(2-((1-(2-메톡시에틸)-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
126	Q-64	2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
131	Q-63	2-히드록시-N-메틸-N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
132	Q-61	2-히드록시-N-((5-(2-((2-(2-메톡시에틸)-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드

[0556]

133	Q-60	N-(5-(2-((1-사이클로프로필-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
135	Q-59	N-(5-(2-((2-에틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
136	Q-58	N-(5-(2-((1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
139	Q-57	N-(5-(2-((2-디플루오로메틸)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
140	Q-39	2-히드록시-N-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
142	Q-56	N-(5-(2-((6-클로로-8-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
143	Q-55	2-히드록시-N-(5-(2-((5-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
144	Q-54	N-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
145	Q-53	N-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
146	Q-52	N-(5-(2-((6-클로로-5-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
147	Q-51	N-(5-(2-((6-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-5-일)-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
148	Q-50	2-히드록시-N-(5-(2-((8-메톡시-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
149	Q-49	N-(5-(2-((6-(디메틸아미노)-2-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
150	Q-48	N-(5-(2-((8-(디메틸아미노)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
151	Q-47	2-히드록시-N-(5-(2-((2-메틸-8-(메틸아미노)-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
152	Q-46	2-히드록시-N-(5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
153	Q-45	2-히드록시-N-(5-(2-((2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
154	Q-44	2-히드록시-N-(5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
158	Q-43	N-(5-(2-((5-플루오로-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드

[0557]

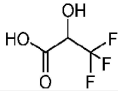
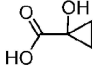
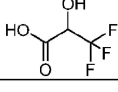
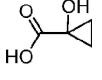
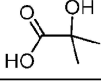
159	Q-42	2-히드록시-N-(5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-N-메틸아세트아미드
160	Q-41	N-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
162	Q-40	2-히드록시-N-(5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-N-메틸아세트아미드
164	Q-28	N-(5-(2-((2-디플루오로메틸)-6-메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
196	Q-23	2-히드록시-N-(5-(2-((4-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드

[0558]















[0559]

하기 실시예는 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 화합물 Q와 카르복실산 R⁹-CO₂H의 반응으로부터 제조하였다. 일부 경우에서, R⁹ 기는 알콜 기를 함유하였고, 이는 적합한 보호기, 예컨대, TBS 또는 TBDPS로 보호되고, 추후에 R-1-1의 실시예 화합물 63으로의 전환에 대해 본원에 기술된 것과 유사하게 제거되었다. 다른 경우에서, R⁹ 기는 아미노 기를 함유하였고, 이는 당업계에 공지된 적합한 보호기, 예컨대, Boc로 보호되고, 추후에 당업계에

공지된 조건, 예컨대, TFA/DCM을 이용하여 제거되었다.

Ex.	Cpd Q	R ⁹ -CO ₂ H	IUPAC 명칭
42	Q-2		3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
45	Q-20		1-히드록시-N-((5-(2-(5-(트리플루오로메틸)옥사졸로[4,5-b]159yrrolid-2-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
46	Q-3		3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
47	Q-37		1-히드록시-N-((5-(2-(6-모르폴리노-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
48	Q-3		2-히드록시-2-메틸-N-((5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드

[0560]

49	Q-3		1-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
50	Q-11		1-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
52	Q-2		2-히드록시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)프로판아미드
55	Q-2		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-(160yrrolid-2-일)아세트아미드
56	Q-2		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-(160yrrolid-3-일)아세트아미드
57	Q-2		N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-(160yrrolid-4-일)아세트아미드
58	Q-2		2-메톡시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
59	Q-2		2-히드록시-N-((5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
60	Q-11		2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
61	Q-3		2-히드록시-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)아세트아미드
62	Q-12		N-((5-(2-((2-에틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)-2-히드록시아세트아미드
110	Q-13		2,2-디플루오로-N-((5-(2-((2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
111	Q-3		2,2-디플루오로-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드
114	Q-63		2,2-디플루오로-N-((5-(2-((2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오펜-2-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드

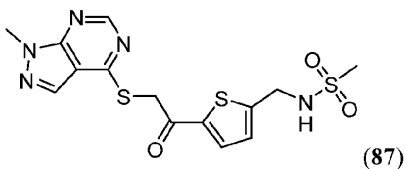
[0561]

120	Q-64		2,2-디플루오로-N-((5-(2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드
134	Q-31		2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드
163	Q-39		2-메톡시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드
171	Q-11		N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드
172	Q-11		2,2-디플루오로-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드
177	Q-11		2-아미노-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드
178	Q-11		N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드
183	Q-11		N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드
184	Q-11		N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드
185	Q-11		(S)-2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드
186	Q-11		(R)-2-히드록시-N-((5-(2-((6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)아세틸)티오)페닐)아세트아미드

[0562]

[0563]

실시예 87: N-(5-(2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티오)아세틸)티오)페닐)메틸)메탄술폰아미드



[0564]

[0565]

0°C에서 DCM (3.0 mL) 중 화합물 Q-2 (100 mg, 0.281 mmol, 1 eq.)의 용액 혼합물에 E₃N (0.075 mL, 2 eq.)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 10 min 동안 교반하고, 메탄 술폰닐 클로라이드 (0.032 mL, 0.422 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 냉수 (10 mL)를 조 화합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하여 조 화합물을 수득하고, 이후 최종 정제를 통해 백색 고체로서 화합물 (87) (40 mg, 31% 수율)을 수득하였다.

[0566]

하기 실시예는 실시예 87의 상기 기술된 실험 조건을 이용하여 화합물 Q와 화학식 R⁹-SO₂Cl의 술폰닐 클로라이드 유도체의 반응으로부터 제조하였다:

표 4

Ex.	형태	LCMS m/z (Rt)	량비	¹ H-NMR [400 MHz]
1	황색 고체	442.32 [M+H] ⁺ , (16.27 min)	1	δ (DMSO-d ₆): 8.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 1.01 (m, 6H).
2	백색 고체	440.29 [M+H] ⁺ , (16.19 min)	4	δ (DMSO-d ₆): 8.36-8.32 (m, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.92 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.81 (t, J = 3.2 Hz, 4H).
3	황색 고체	414.28 [M+H] ⁺ , (13.87 min)	4	δ (DMSO-d ₆): 8.33 (br s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.85(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

[0570]

4	담황색 고체	444.28 [M+H] ⁺ , (15.16 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.35 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.18-8.16(m, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.02-7.83 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
5	백색 고체	418.31 [M+H] ⁺ , (14.73 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.34 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
6	황색 고체	444.28 [M+H] ⁺ , (15.77 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.82 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 4H).
7	얼은 황색 고체	415.28 [M+H] ⁺ , (11.32 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.19 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.67 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.47 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H) 1.11 (s, 9H).
8	황색 고체	448.24 [M+H] ⁺ , (16.45 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
9	황색 고체	432.24 [M+H] ⁺ , (15.02 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
10	담황색 고체	432.31 [M+H] ⁺ , (15.19 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
11	담황색 고체	428.17 [M+H] ⁺ , (15.04 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.33 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.51-2.49 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
12	회백색 고체	444.14 [M+H] ⁺ , (14.59 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.26 -7.23 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
13	회백색 고체	428.15 [M+H] ⁺ , (13.02 min)	3	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.31 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.44 (d, <i>J</i> =

[0571]

				5.6 Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.12-1.03 (m, 12H).
14	회백색 고체	454.16 [M+H] ⁺ , (14.08 min)	3	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.11 (s, 9H).
15	회백색 고체	432.07 [M+H] ⁺ , (14.63 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
16	회백색 고체	443.28 [M+H] ⁺ , (12.13 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.95 (br s, 6H), 1.12 (s, 9H).
17	창백한 백색 고체	444.11 [M+H] ⁺ , (14.07 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
18	회백색 고체	415.11 [M+H] ⁺ , (10.48 min)	3	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.95 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.10 (m, 9H).
19	회백색 고체	450.27 [M+H] ⁺ , (15.45 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.35-8.28 (m, 2H), 8.14-8.07 (m, 3H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.90-6.63 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.11 (s, 9H).
20	회백색 고체	472.25 [M+H] ⁺ , (16.67 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.62 (s, 1H), 8.33 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
21	담황색 고체	454.26 [M+H] ⁺ , (15.72 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.53 (s, 1H), 8.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.90-6.63 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
22	백색 고체	472.12 [M+H] ⁺ , (13.19 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.05 (s, 1H), 8.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

[0572]

23	회백색 고체	404.27 [M+H] ⁺ , (14.91 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.35 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).
24	백색 고체	402.27 [M+H] ⁺ , (12.35 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
25	백색 고체	388.26 [M+H] ⁺ , (11.45 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.33 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 2.28 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H)
26	백색 고체	466.23 [M+H] ⁺ , (15.42 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H)
27	회백색 고체	405.27 [M+H] ⁺ , (12.85 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (br t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).
28	회백색 고체	422.26 [M+H] ⁺ , (13.74 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).
29	백색 고체	482.26 [M+H] ⁺ , (16.88 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.06 (s, 9H).
30	백색 고체	424.23 [M+H] ⁺ , (13.27 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.32 (t, d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H)
31	백색 고체	388.22 [M+H] ⁺ , (11.49 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.81 (brs, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.58 (br s, 1H), 0.70-0.68 (s, 4H)
32	백색 고체	438.23 [M+H] ⁺ , (13.20 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.80 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.47 (s, 2H).

[0573]

33	담황색 고체	418.27 [M+H] ⁺ , (14.59 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).
34	회백색 고체	402.24 [M+H] ⁺ , (12.70 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).
35	열은 황색 고체	398.25 [M+H] ⁺ , (12.23 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.83 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.60-1.57 (m, 1H), 0.71-0.67 (m, 4H)
36	회백색 고체	466.20 [M+H] ⁺ , (18.68 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.23-1.09 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 2H).
37	백색 고체	502.20 [M+H] ⁺ , (16.84 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.66 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 3H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.57 (q, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 3.17 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H).
38	백색 고체	468.23 [M+H] ⁺ , (16.57 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.35-8.33 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.47 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H)
39	황색 고체	464.1 [M+H] ⁺ , (2.837 min)	2	δ (CDCl ₃): 7.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.54-4.71 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 1H)
40	황색 고체	506.1 [M+H] ⁺ , (3.166 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.66 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
41	백색 고체	456.0 [M+H] ⁺ , (2.663 min)	2	δ (CDCl ₃): 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 4.0, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.06-1.02 (m, 2H), 0.83-0.78 (2H)
42	백색 고체	446.1 [M+H] ⁺ , (2.481 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.06 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz,

[0574]

				1H), 4.98 (s, 2H), 4.62 (m, 3H), , 4.02 (s, 1H), , 2.67 (m, 1H), 2.33 (m, 1H)
43	담황색 고체	518.1 [M+H] ⁺ , (2.894 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.20 (s, 1H), 9.06 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.55 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H).
44	담황색 고체	560.1 [M+H] ⁺ , (3.145 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 10.3 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H).
45	담황색 고체	458.1 [M+H] ⁺ , (2.703 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.72 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 0.98-1.08 (m, 2H), 0.79-0.90 (m, 2H)
46	백색 고체	514.1 [M+H] ⁺ , (2.852 min)	2	δ (CDCl ₃): 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.79-4.76 (m, 4H), 4.53-4.41 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.92 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H)
47	황색 고체	553.2 [M+H] ⁺ , (2.812 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.71 (m, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
48	황색 고체	474.1 [M+H] ⁺ , (2.713 min)	2	δ (CDCl ₃): 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.67 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.50 (s, 6H)
49	담황색 고체	472.1 [M+H] ⁺ , (2.689 min)	2	δ (CDCl ₃): 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 1.43 (q, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 1.10 (q, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H)
50	담황색 고체	444.2 [M+H] ⁺ , (2.568 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.73 (m, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (m, 2H)
51	황색 고체	428.1 [M+H] ⁺ , (2.733 min)	2	δ (CDCl ₃): 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.80 (m, 2H)
52	백색 고체	406 [M+H] ⁺ , (2.016 min)	2	δ (CDCl ₃): 8.65 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

[0575]

55	회백색 고체	439.29 [M+H] ⁺ , (10.44 min)	1	δ (DMSO-d ₆): 8.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.68 (s, 2H).
56	회백색 고체	439.23 [M+H] ⁺ , (9.11 min)	1	δ (DMSO-d ₆): 8.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.66-8.62 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.68 (s, 2H).
57	담황색 고체	439.23 [M+H] ⁺ , (8.55 min)	1	δ (DMSO-d ₆): 8.91 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.54 (s, 2H).
58	회백색 고체	392.26 [M+H] ⁺ , (10.83 min)	1	δ (DMSO-d ₆): 8.67 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).
59	회백색 고체	378.23 [M+H] ⁺ , (9.46 min)	1	δ (DMSO-d ₆): 8.67 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H).
60	백색 고체	418.1 [M+H] ⁺ , (2.466 min)	2	δ (DMSO-d ₆): 8.56 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (d, J = 4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).
61	백색 고체	446.07 [M+H] ⁺ , (9.74 min)	4	δ (DMSO-d ₆): 9.06 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H).
62	회백색 고체	402.07 [M+H] ⁺ , (11.38 min)	1	δ (DMSO-d ₆): 8.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
63	황색 고체	527.1 [M+H] ⁺ , (2.697 min)	2	δ (DMSO-d ₆): 8.56 (m, 1H), 8.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.52 (d, J =

[0576]

				6.4 Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.29 (s, 1H)
64	황색 고체	389.1 [M+H] ⁺ , (2.023 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.20-9.18 (m, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 5.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H).
65	백색 고체	392.1 [M+H] ⁺ , (2.225 min)	2	δ (CDCl ₃): 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.78-4.69 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
66	황색 고체	388.1 [M+H] ⁺ , (2.406 min)	2	δ (MeOD): 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)
67	황색 고체	406.1 [M+H] ⁺ , (2.477 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).
68	황색 고체	406.1 [M+H] ⁺ , (2.493 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H)
69	백색 고체	428.1 [M+H] ⁺ , (2.428 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.56-8.52 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).
70	황색 고체	418.1 [M+H] ⁺ , (2.495 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).
71	백색 고체	432.0 [M+H] ⁺ , (2.258 min)	2	δ (CDCl ₃): 8.91 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.26 (s, 2H)
72	회백색 고체	431.9 [M+H] ⁺ , (2.599 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H).
73	황색 고체	440.1 [M+H] ⁺ , (2.746 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.56 (t,

[0577]

				$J = 6.0$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).
74	회백색 고체	446.1 [M+H] ⁺ , (2.560 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.61 (s, 1H), 8.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 4.0$, 1H), 7.12 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.86 (s, 2H)
75	황색 고체	436.1 [M+H] ⁺ , (2.548 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.57-5.54 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.51 ((d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)
76	황색 고체	456.1 [M+H] ⁺ , (2.753 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.59-8.56 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.51 (6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H).
77	황색 고체	444.1 [M+H] ⁺ , (2.672 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.92-0.74 (m, 4H).
78	황색 고체	457.1 [M+H] ⁺ , (2.653 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.53 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.13(d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.51(d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.09-1.15 (m, 1H), 0.51-0.55 (m, 2H), 0.27-0.31 (m, 2H).
79	황색 고체	472.1 [M+H] ⁺ , (2.503 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.19 (s, 1H), 8.53 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 2H).
80	백색 고체	471.9 [M+H] ⁺ , (2.502 min)	2	δ (CDCl ₃): 8.01-7.99 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).
81	황색 고체	473.2 [M+H] ⁺ , (2.397 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.53 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.52 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H),

[0578]

				3.79 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.28 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.39 (s, 3H)
82	황색 고체	471.2 [M+H] ⁺ , (2.828 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.66-1.67 (m, 4H), 1.56-1.60 (m, 2H).
83	황색 고체	487.2 [M+H] ⁺ , (2.458 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.57-5.53 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78-3.71 (m, 7H), 3.62-3.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 2H)
84	황색 고체	493.1 [M+H] ⁺ , (2.691 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.47-7.44 (d, 1H), 7.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 3.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).
85	황색 고체	486.2 [M+H] ⁺ , (2.337 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.51-8.61 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.67-7.76 (m, 1H), 6.97-7.20 (m, 2H), 5.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.49-2.51 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)
86	황색 고체	418.0 [M+H] ⁺ , (2.088 min)	2	δ (CD ₃ CN): 8.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93-7.92(d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.19-7.09 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.01-3.98 (m, 5H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.05-2.04 (m, 1H)
87	백색 고체	398.18 [M+H] ⁺ , (11.05 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.94 (s, 3H).
88	백색 고체	460.15 [M+H] ⁺ , (13.93 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.67 (s, 1H), 8.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H).

[0579]

89	담황색 고체	424.19 [M+H] ⁺ , (12.16 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.44 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H).
90	백색 고체	474.21 [M+H] ⁺ , (14.16 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H).
91	회백색 고체	438.23 [M+H] ⁺ , (13.74 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 4H).
92	회백색 고체	489.21 [M+H] ⁺ , (12.25 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.66 (s, 1H), 8.61 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).
93	백색 고체	448.14 [M+H] ⁺ , (14.18 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.13-8.11 (m, 2H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.03-0.98 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H).
94	담갈색 고체	422.23 [M+H] ⁺ , (13.26 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.14-8.11 (m, 2H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H), 3.07 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).
95	회백색 고체	502.22 [M+H] ⁺ , (17.22 min)	4	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 3H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H).
96	황색 고체	439.1 [M+H] ⁺ , (2.485 min)	2	δ (CD ₃ CN): 8.59 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.27 (br s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H).

[0580]

97	회백색 고체	408.09 [M+H] ⁺ , (12.45 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.14-8.12 (m, 2H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.43 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
98	백색 고체	476.10 [M+H] ⁺ , (15.28 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.06-7.999 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H)
101	회백색 고체	412.28 [M+H] ⁺ + (12.67 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.12-8.07 (m, 2H), 8.02 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 0.82 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H).
103	백색 고체	362.19 [M+H] ⁺ (10.12 min)	1	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.67 (s, 1H), 8.62 (t, d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)
105	백색 고체	431.1 [M+H] ⁺ , (0.988 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 7.77-7.89 (m, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.38 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H)
106	황색 고체	428.1 [M+H] ⁺ , (2.710)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.54 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H)
107	황색 고체	446.1 [M+H] ⁺ , (2.594 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 7.98 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)
108	황색 고체	436.1 [M+H] ⁺ , (2.531 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 5.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H)
109	황색 고체	432.2 [M+H] ⁺ , (2.586 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.27 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.97 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 4.86 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 4.77 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 3H), 2.49 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H)

[0581]

110	황색 고체	435.1 [M+H] ⁺ , (2.412 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.20-9.18 (m, 1H), 9.07 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H)
111	회백색 고체	492.1 [M+H] ⁺ , (2.946 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.08 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.55 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H)
112	회백색 고체	472.1 [M+H] ⁺ , (2.772 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 7.97 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.18-1.16 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H)
113	백색 고체	442.9 [M+H] ⁺ , (2.025 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.38 (dd, <i>J</i> = 1.6, 2.0 Hz, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.82 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (m, 2H)
114	갈색 고체	488.9 [M+H] ⁺ , (2.375 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.38 (dd, <i>J</i> = 1.6, 2.0 Hz, 1H), 9.07 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 1.6, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H)
115	황색 고체	458.2 [M+H] ⁺ , (2.567 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.09-3.30 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 1H)
116	황색 고체	460.1 [M+H] ⁺ , (2.674 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.61 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.75-4.64 (m, 3H), 4.17-4.12 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 3H)
117	백색 고체	432.0 [M+H] ⁺ , (2.689 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.56 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H).
118	담황색 고체	432.1 [M+H] ⁺ , (2.590 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.83 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.74-5.36 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 s, 2H)
119	황색 고체	457.1 [M+H] ⁺ , (2.454 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.53 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.58 (t, <i>J</i>

[0582]

				= 5.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H)
120	담황색 고체	518.1 [M+H] ⁺ , (3.133 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.07-7.92 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.01-1.80 (m, 2H)
121	황색 고체	419.1 [M+H] ⁺ , (2.322 min)	2	δ (MeOD): 8.93 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 2.48 (s, 3H) δ (CDCl ₃): 9.03 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)
122	황색 고체	489.0 [M+H] ⁺ , (2.621 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.53-9.36 (m, 1H), 9.36-9.30 (m, 1H), 8.84 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.83-8.02 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.01-0.81 (m, 4H)
123	담황색 고체	531.0 [M+H] ⁺ , (2.770 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.57-9.27 (m, 1H), 8.83 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.67 (br t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.67-4.35 (m, 4H)
124	담황색 고체	407.1 [M+H] ⁺ , (2.128 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.51-8.48 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H).
125	담황색 고체	490.1 [M+H] ⁺ , (2.564 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.64 (s, 1H), 8.54 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H)
126	담황색 고체	472.1 [M+H] ⁺ , (2.774 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.48-2.44 (m, 3H)
127	황색 고체	477.1 [M+H] ⁺ , (2.552 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.38 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.83 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

[0583]

128	담황색 고체	432.1 [M+H] ⁺ , (2.548 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 5.48 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 5.28 (quin, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
129	백색 고체	446.1 [M+H] ⁺ , (2.670 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.07 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.49 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 3H), 3.86 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H)
130	담황색 고체	460.1 [M+H] ⁺ , (2.640 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.61 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.47 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
131	황색 고체	457.1 [M+H] ⁺ , (2.367 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.40 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.07-8.18 (m, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.17-7.30 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.72-4.80 (m, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 2.83-2.95 ppm (m, 3H)
132	황색 고체	490.1 [M+H] ⁺ , (2.326 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.09 (s, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.57 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.68 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.82-3.91 (m, 4H), 3.23 (s, 3H)
133	담황색 고체	472.3 [M+H] ⁺ , (2.717 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55-8.52 (m, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.55 (br t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.51 (br d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.06-3.90 (m, 1H), 3.86 (br d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 1.08-1.28 (m, 4H)
134	담황색 고체	500.1 [M+H] ⁺ , (2.906 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.49 (s, 1H), 8.11-8.02 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.47 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.25 (s, 6H)
135	황색 고체	459.9 [M+H] ⁺ , (2.373 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.11 (s, 1H), 8.54 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.55 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.58-4.44 (m, 5H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 1.54 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
136	담황색 고체	459.9 [M+H] ⁺ , (2.700 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.62 (s, 1H), 8.55 (br t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.58-4.41 (m, 4H), 3.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)

[0584]

137	담황색 고체	444.1 [M+H] ⁺ , (2.631 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 7.90 (d, <i>J</i> = 4.0Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.8Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H)
138	황색 고체	469.1 [M+H] ⁺ , (2.438 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.34 (d, <i>J</i> = 2.4Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 4.0Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.91 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H)
139	담황색 고체	454.1 [M+H] ⁺ , (2.615 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.54 (t, <i>J</i> = 6.4Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.02 (t, <i>J</i> = 9.2Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)
140	황색 고체	418.9 [M+H] ⁺ , (2.137 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.94 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.55 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 4H)
141	황색 고체	458.2 [M+H] ⁺ , (2.567 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.41-3.59 (m, 2H), 3.05-3.30 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.57-1.75 (m, 1H)
142	황색 고체	440.1 [M+H] ⁺ , (2.669 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.54 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.55 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).
143	황색 고체	418.1 [M+H] ⁺ , (2.391 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.53 (t, <i>J</i> = 6.4Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.79 (t, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 5.56-5.53 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)
144	황색 고체	432.1 [M+H] ⁺ , (2.621 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.56 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.57 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.23 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)

[0585]

145	담황색 고체	433.1 [M+H] ⁺ , (2.524 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.03 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.51 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.45-4.40 (m, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3)
146	담황색 고체	440.0 [M+H] ⁺ , (2.672 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)
147	황색 고체	499.2 [M+H] ⁺ , (2.468 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.69-7.55 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.55 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 3H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.45 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 1H)
148	담황색 고체	486.1 [M+H] ⁺ , (2.692 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.47-2.48 (m, 3H)
149	황색 고체	431.9 [M+H] ⁺ , (2.443 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.92 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.55 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 6H), 2.32 (s, 3H).
150	담황색 고체	499.1 [M+H] ⁺ , (3.066 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 6H), 2.47 (s, 3H)
151	담황색 고체	485.1 [M+H] ⁺ , (3.086 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.99 (q, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 2.60-2.41 (m, 16H)
152	백색 고체	443.1 [M+H] ⁺ , (2.451 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.19 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.51-8.62 (m, 2H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.55 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)
153	백색 고체	389.0 [M+H] ⁺ ,	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.96 (dd, <i>J</i> = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.54 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H),

[0586]

		(2.084 min)		8.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.49-2.48 (m, 4H)
154	담황색 고체	473.1 [M+H] ⁺ , (2.700 min)	2	δ (DMSO- d_6): 9.33 (s, 1H), 8.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.99 (s, 3H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 4.07 (s, 4H), 3.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)
155	황색 고체	453.0 [M+H] ⁺ , (1.500 min)	2	δ (DMSO- d_6): 9.39 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.05-1.81 (m, 2H)
156	황색 고체	469.1 [M+H] ⁺ , (2.329 min)	2	δ (DMSO- d_6): 9.34-9.45 (m, 1H), 8.84 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.08-4.24 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 2.23-2.33 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H)
157	황색 고체	453.0 [M+H] ⁺ , (1.500 min)	2	δ (DMSO- d_6): 9.39 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.05-1.81 (m, 2H)
158	황색 고체	436.1 [M+H] ⁺ , (2.450 min)	2	δ (CD ₃ CN): 7.97-7.87 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.62 (s, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)
159	황색 고체	487.1 [M+H] ⁺ , (2.814 min)	2	δ (DMSO- d_6): 9.34 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.71-4.80 (m, 3H), 4.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)
160	담황색 고체	433.1 [M+H] ⁺ , (2.305 min)	2	δ (DMSO- d_6): 8.93 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.46 (s, 4H), 1.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)
161	황색 고체	445.1 [M+H] ⁺ , (2.305 min)	2	δ (DMSO- d_6): 8.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.92-3.75 (m, 3H), 3.42-3.35 (m, 3H), 2.47-2.41 (m, 5H)

[0587]

162	황색 고체	433.1 [M+H] ⁺ , (2.264 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.94 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.60-4.79 (m, 3H), 4.07-4.19 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.86-2.95 (m, 3H), 2.44 (s, 3H)
163	백색 고체	431.1 [M-H] ⁻ , (2.363 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.94 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.62 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 4.01 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 3H), 2.46 (s, 3H)
164	황색 고체	455.1 [M+H] ⁺ , (2.286 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.11 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.66-7.00 (m, 1H), 5.58 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
165	담황색 고체	374.1 [M+H] ⁺ , (2.267 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.00 (dd, <i>J</i> = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.54 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)
166	황색 고체	397.0 [M+H] ⁺ , (2.310 min)	6	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.30 (br s, 1H), 8.56 (br t, 1H, <i>J</i> = 6.3 Hz), 8.20 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, <i>J</i> = 3.7 Hz), 5.57 (t, 1H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 4.95 (s, 2H), 4.49 (d, 2H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 3.85 (d, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 2.07 (s, 1H)
167	갈색 고체	393.0 [M+H] ⁺ , (2.692 min)	6	N/A
168	황색 고체	393.0 [M+H] ⁺ , (2.706 min)	6	N/A
169	백색 고체	376.1 [M+H] ⁺ , (2.206 min)	6	N/A
170	황색 고체	377.0 [M+H] ⁺ , (2.815 min)	6	N/A
171	황색 고체	458.1 [M+H] ⁺ , (2.674 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.68-8.55 (m, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.35-4.59 (m, 2H), 4.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.95-1.63 (m, 3H)

[0588]

172	황색 고체	438.1 [M+H] ⁺ , (2.741 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.57 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.12-6.47 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.58 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.39 ppm (s, 3H)
173	갈색 고체	393.1 [M+H] ⁺ , (2.153 min)	6	N/A
174	황색 고체	397.0 [M+H] ⁺ , (2.772 min)	6	N/A
176	담황색 고체	362.9 [M+H] ⁺ , (1.928 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.55 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H).
177	황색 고체	417.0 [M+H] ⁺ , (2.369 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.65-8.50 (m, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)
178	황색 고체	457.0 [M+H] ⁺ , (2.512 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.09(d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.603-7.537 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.126 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.944 (s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.09(d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 2.399 (s, 3H), 2.216 (s, 3H).
179	황색 고체	373.9 [M+H] ⁺ , (2.209 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.16-9.14 (m, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.57 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
180	황색 고체	406.1 [M+H] ⁺ , (2.477 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 9.58 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.548 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.563 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).
181	황색 고체	362.9 [M+H] ⁺ , (2.000 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.54 (s, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 4.8, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.0, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 6.4, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.2, 2H)

[0589]

182	황색 고체	362.9 [M+H] ⁺ , (2.215 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.53 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)
183	황색 고체	431.1 [M+H] ⁺ , (2.452 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.55 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
184	담황색 고체	229.0 [M+H] ⁺ , (2.482 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.06 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 1H), 2.67-2.88 (m, 2H), 2.36 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H), 1.75-2.08 (m, 2H), 1.55-1.73 (m, 2H)
185	담황색 고체	432.0 [M+H] ⁺ , (2.513 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.543-8.511 (m, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.59 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.03-4.0 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
186	백색 고체	432.0 [M+H] ⁺ , (2.514 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.546-8.512 (m, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.59 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.03-4.0 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
189	담황색 고체	431.1 [M+H] ⁺ , (2.598 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.43 (s, 3H)
190	황색 고체	461.2 [M+H] ⁺ , (2.835 min)	2	δ (CDCl ₃): δ = 8.91 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.54 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)
191	백색 고체	467.19 [M+H] ⁺ , (4.23 min)	5	¹ H NMR [400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆]: δ 1.11 (s, 9H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.88-7.99 (m, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.16-8.34 (m, 4H).
192	황색 고체	420.23 [M+H] ⁺ , (14.76 min)	1	¹ H NMR [400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆]: δ 1.11 (s, 9H), 4.02 (s, 3H), 4.71 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.66 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H).

[0590]

193	회백색 고체	400.28 [M+H] ⁺ , (14.66 min)	4	¹ H NMR [400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆]: δ 1.13 (s, 9H), 4.46 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.04-8.20 (m, 5H), 8.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).
194	회백색 고체	414.28 [M+H] ⁺ , (14.38 min)	4	¹ H NMR [400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆]: δ 1.12 (s, 9H), 2.81(s,3H),4.46 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.02-8.23 (m, 5H), 8.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H).
195	회백색 고체	468.29 [M+H] ⁺ , (17.36 min)	4	¹ H NMR [400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆]: δ 1.12 (s, 9H), 4.47 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (bs, 3H), 8.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H).
196	담황색 고체	430.9 [M+H] ⁺ , (2.440 min)	2	δ (DMSO- <i>d</i> ₆): 7.98 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.03 (s, 2H)

[0591]

[0592]

실시예 2: 세포 표적 결합 검증 - NanoBRET

[0593] **물질 및 방법**

[0594] 키트 제조업체 프로토콜 (프로메가(Promega))을 약간 수정하여 HDAC6의 촉매 도메인 2 (CD2)에 대해 NanoBRET 표적 결합을 수행하였다. HEK293T에서의 외인성 NanoLuc-HDAC6 (CD2) 융합체 발현은 FuGENE HD 형질감염 시약 (FuGENE HD Transfection Reagent) (프로메가)을 사용한 일시적인 형질감염 후에 달성되었다. HDAC6(CD2)에 대한 세포내 표적 결합 검정은 웰당 8,000개의 세포 및 HDAC6 (CD2)에 대한 트래이서 농도 0.125 μ M 또는 0.600 μ M인 384 웰 플레이트 포맷으로 수행하였다. 수동으로 배양 배지 중 8x 최종 검정 농도로 희석한 후, 이어서, 5 μ l를 검정 플레이트에 첨가하거나, 또는 자동화된 방식으로 Echo650 (랩사이트(Labcyte))를 사용하여 페놀 레드 (기브코(Gibco)) 부재하에 5 μ l OptiMEM에 160 nL 화합물을 첨가함으로써 화합물 (100% DMSO 중 용해) 또는 DMSO (비히클)을 첨가하였다. 트래이서 용액을 세포에 첨가한 후, 검정 플레이트에 35 μ l 세포/트래이서 혼합물을 시딩하였다. 최종 반응 부피는 40 μ l이고, 최종 DMSO 농도는 1.4% (수동식 화합물 첨가) 또는 1.25% (자동화된 화합물 첨가)였다. 검정 플레이트를 5% CO₂를 함유한 습한 대기하에 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. NanoBRET 나노-글로 기질/억제제(NanoBRET Nano-glo Substrate/Inhibitor)는 검정 매질 (프로메가) 중 NanoBRET 나노-글로 기질 (1:332)과 세포외 억제제 (1:1000)를 희석하여 제조하였다. NanoBRET TE 나노-글로 기질/억제제를 세포에 첨가하고, NanoLuc 기질 첨가 1-2분 후에 EnVision Xcite (피킨엘머) 또는 CLARIOstar (BMG 랩테크(BMG Labtech)) 플레이트 판독기를 이용하여 실온에서 NanoBRET 공여자 및 수용자 신호 (각각 460-80 및 647-75)를 측정하였다. BRET 비는 수용자/공여자 신호 비 (mBRET = 수용자/공여자*1000)로부터 계산하고, 각 플레이트에 대해 정규화하였다. 트래이서 부재하에서 세포를 이용하여 수득된 mBRET는 100%로 설정한 반면, 트래이서 존재하에 비억제된 세포를 이용하여 수득된 mBRET는 0%로 설정하여 억제율을 계산하였다. IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어에서 로그 (억제제) 대 반응 - 가변 기울기 (4개 파라미터) 비선형 회귀를 사용하여 억제율로부터 계산하였다.

[0595] **결과**

[0596] 본 검정의 결과는 하기 표 5에 제시되어 있으며, 여기서 "+"는 1000 nM < IC₅₀ ≤ 10000 nM을 의미하고, "++"는 500 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM을 의미하고, "+++"는 100 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM을 의미하고, "++++"는 IC₅₀ < 100 nM을 의미한다.

표 5

Cpd #	IC ₅₀ (HDAC6(CD2) 상호작용)	Cpd #	IC ₅₀ (HDAC6(CD2) 상호작용)	Cpd #	IC ₅₀ (HDAC6(CD2) 상호작용)
1	+++	33	+++	66	++++
2	+++	34	+++	67	+++
3	++++	35	+++	68	+++
4	++	36	++++	69	+++
5	++	37	+	70	+++
6	+++	38	++++	71	++++
7	++++	39	++	72	++++
8	+++	40	+	73	++++
9	+++	41	++++	74	++++
10	+++	42	++	75	+++
11	+++	43	+++	76	++++
12	+++	44	+++	77	++++
13	+++	45	++++	78	++++
14	+++	46	++++	79	++++
15	+++	47	+++	80	++++
16	+++	48	++++	81	++++
17	+++	49	++++	82	++++
18	+++	50	+++	83	++++
19	+++	51	+++	84	++++
20	+++	52	++	85	++++
21	++	55	++	86	+
22	++++	56	++++	87	+++
23	+++	57	+++	88	+
24	+++	58	+	89	+
25	+++	59	+++	90	+
26	+++	60	++++	91	+++
27	+++	61	++++	92	+++
28	++	62	++++	93	+++
29	+++	63	+++	94	+++
30	++++	64	++++	95	+++
31	+	65	++	96	++

[0597]

Cpd #	IC ₅₀ (HDAC6(CD2) 상호작용)	Cpd #	IC ₅₀ (HDAC6(CD2) 상호작용)	Cpd #	IC ₅₀ (HDAC6(CD2) 상호작용)
97	+++	128	+++	159	++++
98	++++	129	++++	160	++++
99	++++	130	+++	161	+++
100	+++	131	++++	162	+++
101	+++	132	++++	163	++++
102	+++	133	++++	164	++++
103	++	134	+++	165	+++
104	+++	135	++++	166	+
105	+	136	++++	167	+
106	++++	137	+++	168	+
107	+++	138	++++	169	+
108	+++	139	+++	170	+
109	++	140	++++	171	+++
110	+++	141	+++	172	+++
111	+++	142	++++	173	+
112	++++	143	+++	174	+
113	++++	144	++++	176	+
114	++++	145	++++	177	+++
115	++	146	++++	178	++++
116	+++	147	++++	179	+++
117	++++	148	++++	180	+++
118	++++	149	++++	181	+++
119	++++	150	++++	182	+
120	+++	151	+++	183	+++
121	++++	152	++++	184	+++
122	++++	153	++++	185	++++
123	++++	154	++++	186	+++
124	++++	155	++++	189	+++
125	++++	156	++++	190	+++
126	++++	157	++++	193	+++
127	++++	158	++++	194	+++
				196	+

[0598]

[0599]

본 결과는 화학식 (I)의 화합물이 HDAC6 촉매 도메인 2와 이의 기질 사이의 상호작용을 효과적으로 억제하여 이의 탈아세틸화 활성을 억제한다는 것을 명백히 입증한다. 따라서, 본 검정은 화학식 (I)의 화합물이 HDAC6 연관 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다는 것을 보여준다.

[0600]

실시예 3: 시험관내 아세틸화 α-튜블린 측정

[0601]

물질 및 방법

[0602]

HeLa 세포를 2 mM 글루타민 (론자(Lonza))으로 보충된 울트라컬처(UltraCulture) 무혈청 배지 (론자)에서 배양하였다. 검정은 96웰 또는 384웰 포맷으로 수행하였고, 검정 프로토콜의 차이는 표 6에 자세히 설명되어 있다. 웰당 세포를 플레이트링하고, 5% CO2를 함유하는 가습된 대기하에 37°C에서 밤새도록 인큐베이션시켰다. 세포 밀도 및 시딩 부피는 표 6에 자세히 설명되어 있다. 수동으로 배양 배지 중 10x 최종 검정 농도로 희석하고, 10 μl를 세포에 첨가함으로써 화합물 (100% DMSO 중 용해) 또는 DMSO (비히클)을 첨가하였다 (96웰 프로토콜). 대안적으로, Echo650 (랩사이트)을 이용하여 50 nL 화합물을 세포 배양물에 직접 첨가하였다 (384웰 프로토콜). 본 검정에서, DMSO의 최종 검정 농도는 0.1%-0.4%이다. 트리코스타틴 A (TSA)를 양성 대조군으로 사용하였다. 세포를 5% CO2를 함유하는 가습 대기하에 37°C에서 6시간 동안 화합물과 함께 배양하였다. 아세틸화된 튜블린 (Lys40)의 수준을 표적 특이적 항체를 사용한 면역세포화학법에 의해 평가하였다. 표 6에 상세히 설명된 바와 같이 세포를 RT에서 4% PFA로 고정시켰다. PBS를 이용한 2-3회의 세척 단계 후, 세포를 PBS 중 0.5% 트리톤으로 RT에서 10분 동안 투과화시킨 후, 이어서, PBS로 1-2회 세척하였다. 비특이적 항체 염색을 막기 위해, 세포를 PBS 중 3% BSA로 실온에서 1시간 동안 차단하였다. 이어서, 세포를 1% BSA 중에서 1:3000으로 희석된 항-

세틸화된 튜블린 (마우스 모노클로날 항체, 아세틸화된 튜블린 Lys40, 클론 6-11B, 시그마(Sigma)) 및 1:1000으로 희석된 항- α -튜블린 (토끼 모노클로날, 압캠(abcam))과 함께 RT에서 1 h 동안 인큐베이션시켰다. 세포를 PBS로 2-3회 세척하고, 최종 농도 1:1000로 1% BSA 중에 희석된, 알렉사(Alexa) 647 (써모피셔(Thermofisher))과 접합된 염소 항-마우스 및 알렉사 555 (써모피셔) 2차 항체와 접합된 염소 항-토끼를 사용하여 RT에서 1 h 시간 동안 표지하고, 최종적으로 1% BSA에 희석하였다. 동시에, 핵은 1:10000-1:15000 웨스트(Hoechst) (써모피셔)로 염색하였다. 1차 항체의 인큐베이션 시간 및 온도는 표 6에 자세히 설명되어 있다. 세포를 PBS로 2-3회 세척하고, 오페레타 CLS(Operetta CLS) 또는 오페라 페닉스(Opera Phenix) (피킨엘머)로 영상화하였다. 영상화는 표 6에 자세히 설명되어 있다. 영상화 분석을 위해, Harmony 분석 소프트웨어 (피킨엘머)를 사용하였다. 웰당 세포질 (총 α -튜블린 염색으로 정의되는) 강도를 α -튜블린 (아세틸화 및 전체) 정량화에 사용하였다. 세포당 강도를 측정 후, 이어서, 웰당 평균을 구하였다. 아세틸화 튜블린의 평균 강도 수준을 전체 튜블린의 평균 강도 수준으로 정규화하였다. GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 각 플레이트에 대해 아세틸화된 튜블린의 변화를 정규화하였다: 비히클 (DMSO) 처리 세포의 튜블린 아세틸화는 0%로 설정한 반면, TSA 처리 세포의 튜블린 아세틸화는 100%로 설정하였다. IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어에서 로그 (억제제) 대 반응 - 가변 기울기 (4개 파라미터) 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다.

표 6

	프로토콜 1	프로토콜 2
플레이트 포맷	96-well	384-well
세포수/웰	5000	2000
세포 시딩 부피	90 μ L	50 μ L
고정	1-단계 <ul style="list-style-type: none"> 10% PFA를 RT에서 15 min 동안 배지에 직접 첨가 	2-단계 <ul style="list-style-type: none"> 4% PFA를 RT에서 10 min 동안 배지에 1:1 비로 첨가 4% PFA를 RT에서 10 min 동안 세포에 직접 첨가
항체 인큐베이션	α -튜블린 (아세틸화 & 전체): ON, 4°C	α -튜블린 (아세틸화 & 전체): 1h, RT
영상화	오페레타 CLS <ul style="list-style-type: none"> 40x 물 NA1.1 대물렌즈 시야 16개 	오페라 페닉스 <ul style="list-style-type: none"> 10x 대물렌즈 및 회전 디스크 공초점 시야 1개, 초점면 3개, 최대 강도 투영

[0603]

[0604] **결과**

[0605] 본 검정의 결과는 하기 표 7에 제시되어 있고, 여기서 "+"는 11000 nM < IC₅₀ ≤ 3333 nM을 의미하고, "++"는 500 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM을 의미하고, "+++"는 100 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM을 의미하고, "++++"는 IC₅₀ < 100 nM을 의미하고, "-"는 IC₅₀ > 3333 nM을 의미한다.

표 7

Cpd #	IC ₅₀ (튜블린 탈아세틸화)	Cpd #	IC ₅₀ (튜블린 탈아세틸화)	Cpd #	IC ₅₀ (튜블린 탈아세틸화)
5	-	49	+++	87	+
7	+++	50	+++	91	-
8	-	51	+	95	++
9	+	59	+++	97	+
10	+	60	+++	98	+
12	+	61	++++	106	+++
16	+	62	+++	107	+++
17	++	63	+++	108	+++
18	+	64	++++	109	+++
19	+	65	+	110	++++
20	+++	66	+++	111	+++
21	+	67	+++	112	+++
22	+++	68	+++	113	++++
23	++	69	+++	114	++++
25	-	70	+++	115	++
27	+	71	++++	116	+++
28	+	72	++++	117	++++
30	+	73	+++	118	+++
31	+	74	+++	119	++++
34	+	75	+++	120	+++
36	-	76	++++	121	++++
38	++	77	+++	122	+++
39	++	78	+++	123	+++
40	++	79	++++	124	++++
41	+	80	+++	125	++++
43	+++	81	+++	126	++++
44	+++	82	++++	127	+++
45	++++	83	++++	128	+++
46	+++	84	++++	129	+++
47	+++	85	++++	130	+++
48	+++	86	+	131	+++

[0606]

Cpd #	IC ₅₀ (튜블린 탈아세틸화)	Cpd #	IC ₅₀ (튜블린 탈아세틸화)	Cpd #	IC ₅₀ (튜블린 탈아세틸화)
132	++++	148	++++	164	++++
133	+++	149	++++	171	+++
134	+++	150	+++	172	+++
135	++++	151	+	177	++++
136	+++	152	++++	178	++++
137	+++	153	++++	179	++++
138	+++	154	++++	180	+++
139	+++	155	++++	181	+++
140	+++	156	++++	182	++
141	+++	157	++++	183	+++
142	++++	158	+++	184	+++
143	+++	159	++++	185	++++
144	++++	160	++++	186	++++
145	++++	161	+++	189	+++
146	+++	162	+++	190	+++
147	++++	163	+++	194	++

[0607]

[0608] 본 결과는 화학식 (I)의 화합물이 HeLa 세포에서 전체 α -튜불린 비에 비해 아세틸화된 α -튜불린을 증가시키고, 이는 HDAC6 억제를 나타내며, HDAC6은 α -튜불린 탈아세틸화를 가능하게 하는 유일한 HDAC 효소임을 명백히 입증한다. 따라서, 본 검정은 화학식 (I)의 화합물이 HDAC6 연관 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다는 것을 보여준다.

[0609] **실시예 4: HDAC6 효소 활성 검정**

[0610] **물질 및 방법**

[0611] 리액션 바이올로지 코포레이션(Reaction Biology Corporation: RBC)에서 HDAC6 및 HDAC 1의 용량 반응 시험을 수행하였다. N-말단 GST 태그부착된 인간 전장 재조합 HDAC6 (H88-30G, 시그널켄(SignalChem)) 및 곤충 세포에서 생산된 C-말단 FLAG His 태그 인간 전장 재조합 HDAC1 (KDA-21-365, RBC)을 이용하여 HDAC 효소 억제를 수행하였다. 1 mg/ml BSA, 1% DMSO가 새로 첨가된, 50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 및 1 mM MgCl₂ 중에서 효소 반응을 수행하였다. "효소 부재" 대조군 웰을 제외하고 반응 플레이트의 웰에 2X 효소를 전달하였다. 상기 대조군 웰의 경우, 완충제를 첨가하였다. 음향 기술 (Echo550)에 의해 100% DMSO 중 화합물을 효소 혼합물에 전달하였다. 플레이트를 스핀 다운하고, 화합물을 실온에서 10 min 동안 효소와 함께 인큐베이션시켰다. p53 잔기 379-382의 2X 형광성 펩티드 (RHKKAc, 10 μ M 최종 농도)를 모든 웰에 첨가하여 반응을 시작한 후, 30°C에서 1 h 동안 인큐베이션시켰다. 트리코스타틴 A를 함유하는 현상액을 첨가하여 반응을 중단시키고, 형광색을 생성하였다. 인비전(Envision) 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머, Ex/Em=360/460)에서 5 min 간격으로 20 min 동안 동역학 측정을 수행하였다. 분석을 위해 중점 판독값, 즉, 발색 반응의 플레토를 사용하였다. 데이터는 RBC에 의해 효소 활성 (%)으로 기록하였다. 억제율(%)은 100에서 효소 활성 (%)을 감산하여 계산하였다. IC₅₀ 값은 로그 (억제제) 대 반응 - 가변 기울기 (4개 파라미터) 방정식에 기반하여 GraphPad Prism을 사용하여 계산하였다.

[0612] **결과**

[0613] 본 검정의 결과는 하기 표 8에 제시되어 있으며, 여기서 "+"는 1000 nM < IC₅₀ ≤ 10000 nM을 의미하고, "++"는 500 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM을 의미하고, "+++"는 100 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM을 의미하고, "++++"는 IC₅₀ < 100 nM을 의미하고, "-"는 IC₅₀ > 10000 nM을 의미하고, "NT"는 "시험되지 않음"을 의미한다.

표 8

Cpd #	HDAC6 생화학	HDAC1 생화학	Cpd #	HDAC6 생화학	HDAC1 생화학
31	++++	-	85	++++	-
43	++++	-	108	++++	NT
44	++++	-	109	++++	NT
60	++++	-	113	++++	-
61	++++	-	114	++++	-
64	++++	-	116	++++	NT
69	++++	NT	117	++++	-
71	++++	+	118	++++	++
72	++++	++	119	++++	-
73	++++	-	124	++++	-
74	++++	-	125	++++	-
75	++++	-	126	++++	-
76	++++	-	132	++++	-
79	++++	-	133	++++	-
135	++++	-	153	++++	NT
138	++++	-	154	++++	NT
140	++++	-	158	++++	NT
142	++++	-	159	++++	NT
147	++++	NT	160	++++	NT
148	++++	-	163	++++	NT
152	++++	-	164	++++	NT

[0614]

[0615] 본 결과는 화학식 (I)의 화합물이 HDAC6에 의한 형광원성 기질 전환을 억제하지만, HDAC1에 의한 것은 억제하지 않는다는 것을 명백히 입증한다. 따라서, 본 검정은 화학식 (I)의 화합물이 HDAC1에 비해 HDAC6을 특이적으로 억제하고, 따라서, 다른 HDAC 단백질의 억제로 인한 독성 부재 또는 독성 감소하에 HDAC6 연관 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다는 직접적인 증거를 제공한다.

[0616] **실시예 5: HDAC6 효소 활성 검정 (대안적 프로토콜)**

[0617] **물질 및 방법**

[0618] Sf9 세포 (BPS 바이오사이언스(BPS Bioscience))에서 바칼로바이러스 발현 시스템으로부터 단리된 인간 전장 재조합 HDAC1 및 HDAC6을 이용하여 384웰 플레이트 포맷으로 HDAC 효소 억제를 수행하였다. HDAC1에 대한 반응 완충제는 50 mM Tris·HCl pH 8.0, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 0.1 mg/mL BSA를 함유하고, HDAC6에 대한 반응 완충제는 50 mM Tris/HCl, pH 8.0, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 250 μM EDTA, 1 mM DTT, 0.1 mg/mL BSA를 함유하였다. 화합물 (100% DMSO 중 용해) 또는 DMSO (비히클)을 3x 최종 검정 농도로 검정 완충제 중에 희석시킨 후, 검정 플레이트에 첨가하였다. SAHA (10 μM)를 양성 대조군으로 사용하였다. 3x 최종 검정 농도의 재조합 효소 (HDAC1 및 HDAC6에 대한 최종 검정 농도는 각각 4 nM 및 5 nM이다)를 시험 화합물과 함께 실온에서 10분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 3x 최종 검정 농도의 아세틸화된 형광원성 펩티드 (Ac-Gly-Ala-Lys(Ac))-AMC, 바켄(Bachem); HDAC1 및 HDAC6에 대한 최종 검정 농도는 각각 12 μM 및 40 μM이다)를 검정 플레이트에 첨가하여 데아세틸라제 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션시켰다. 5 μM SAHA 및 50 μM 트립신을 함유하는 현상액 시약을 첨가하여 데아세틸라제 반응을 중단시키고, AMC-형광을 생성하였다. 현상액 시약을 첨가한 지 15분 후에 CLARIOstar (BMG 랩테크(BMG Labtech)) 플레이트 판독기 (여기/방출: 360/450)를 사용하여 종점 측정을 수행하였다. GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 각 플레이트에 대해 형광 신호를 정규화하였다: DMSO 존재하의 반응 HDAC-기질은 100%로 설정하고, 10 μM SAHA 존재하의 반응 HDAC-기질은 0%로 설정하였다. IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어 및 비선형 회귀를 사용하여 정규화된 측정값으로부터 계산하였다.

(0% 하한 및 100% 상한).

[0619] 결과

[0620] 본 검정의 결과는 하기 표 9에 제시되어 있으며, 여기서 "+"는 $1000 \text{ nM} < IC_{50} \leq 10000 \text{ nM}$ 을 의미하고, "++"는 $500 \text{ nM} < IC_{50} \leq 1000 \text{ nM}$ 을 의미하고, "+++"는 $100 \text{ nM} < IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$ 을 의미하고, "++++"는 $IC_{50} < 100 \text{ nM}$ 을 의미하고 "-"는 $IC_{50} > 10000 \text{ nM}$ 을 의미한다.

표 9

Cpd #	HDAC6 생화학	HDAC1 생화학	Cpd #	HDAC6 생화학	HDAC1 생화학
1	++++	-	25	++++	-
2	++++	-	26	++++	-
3	++++	+	28	++++	-
4	++++	-	29	++++	-
5	++++	-	30	++++	-
6	++++	-	31	++++	-
7	++++	+	32	++++	-
8	++++	-	33	++++	-
9	++++	-	34	++++	-
10	++++	-	35	++++	-
11	++++	-	36	++++	-
12	++++	-	37	++++	-
15	++++	-	38	++++	-
16	++++	-	55	++++	-
19	++++	-	56	++++	-
20	++++	-	57	++++	-
21	++++	-	58	++++	-
23	++++	+	59	++++	-
24	++++	-	87	++++	-
90	++++	-	98	++++	-
91	++++	-	191	+	-
92	++++	+	192	+++	++
93	++++	-	193	++++	-
94	++++	-	194	++++	-
95	++++	-	195	++++	-
97	++++	+			

[0621]

[0622] 본 결과는 화학식 (I)의 화합물이 HDAC6에 의한 형광원성 기질 전환을 억제하지만, HDAC1에 의한 것은 억제하지 않는다는 것을 명백히 입증한다. 따라서, 본 검정은 화학식 (I)의 화합물이 HDAC1에 비해 HDAC6을 특이적으로 억제하고, 따라서, 다른 HDAC 단백질의 억제로 인한 독성 부재 또는 독성 감소하에 HDAC6 연관 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다는 직접적인 증거를 제공한다.

[0623] 종합하면, 상기 언급된 결과는 화학식 (I)의 화합물이 특정 HDAC6 억제제로서 작용한다는 것을 입증한다.