



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월12일
(11) 등록번호 10-2693367
(24) 등록일자 2024년08월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01) C07D 491/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7020233
(22) 출원일자(국제) 2017년12월19일
심사청구일자 2020년12월15일
(85) 번역문제출일자 2019년07월11일
(65) 공개번호 10-2019-0092542
(43) 공개일자 2019년08월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/067192
(87) 국제공개번호 WO 2018/118842
국제공개일자 2018년06월28일
(30) 우선권주장
62/436,139 2016년12월19일 미국(US)
62/517,840 2017년06월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02003040141 A1*
W02010129802 A1
JP2007501793 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
에피자임, 인코포레이티드
미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 4th 플로어 테
크놀로지 스퀘어 400
(72) 발명자
캠벨 존 엠머슨
미국, 메사추세츠 02138, 캠프리지, 유닛 넘버1,
581 마운틴 어번 스트리트
던컨 케네스 윌리엄
미국, 메사추세츠 02062, 노우드, 132 루즈벨트
애비뉴
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 30 항

심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 EHMT2 저해제로서의 아민-치환된 헤테로사이클릭 화합물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시는 아민-치환된 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다. 본 개시는 또한 이들 화합물을 함유하는 약학적 조성물 및 본원에 개시된 아민-치환된 헤테로사이클릭 헤테로사이클릭 화합물 또는 이의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, EHMT1 및 EHMT2로부터 선택되는 메틸트랜스페라제 효소의 저해를 통하여 장애(예를 들어, 암)를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시는 또한 연구 또는 다른 비-치료 목적을 위한 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 7/06 (2018.01)

C07D 403/12 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 413/12 (2013.01)

C07D 487/04 (2022.08)

C07D 491/04 (2013.01)

C07D 491/14 (2022.08)

C07D 498/04 (2013.01)

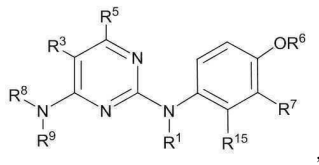
명세서

청구범위

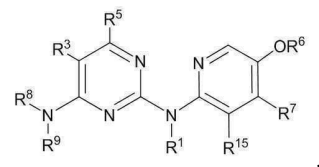
청구항 1

화학식 (Ia') 내지 (Ii') 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 또는 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염:

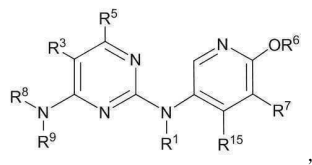
[화학식 Ia']



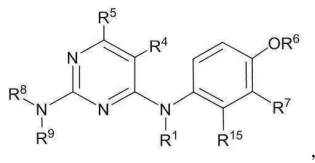
[화학식 Ib']



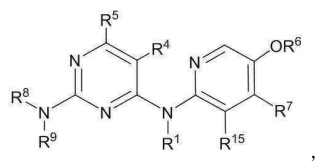
[화학식 Ic']



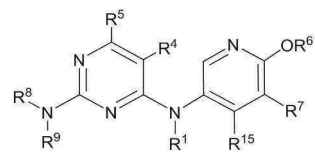
[화학식 Id']



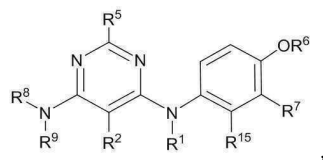
[화학식 Ie']



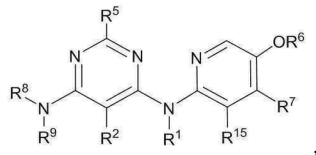
[화학식 If']



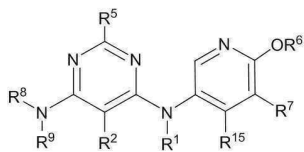
[화학식 Ig']



[화학식 Ih']



[화학식 Ii']



(여기서,

R^1 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^2 , R^3 , 및 R^4 각각은 독립적으로 H, 할로, 및 C_1-C_6 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되고;

R^5 는 C_1-C_6 알킬이고;

R^6 은 할로, 시아노, 하이드록실, 옥소, 또는 C_1-C_6 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

R^7 은 $-Q^2-T^2$ 이며, 여기서 Q^2 는 결합이며, T^2 는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 로 선택적으로 치환되며, 여기서 Q^3 각각은 독립적으로 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C_1-C_6 알콕시 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환되는 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^3 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$, 및 $NR^fC(O)R^g$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고, R^f 및 R^g 각각은 독립적으로 H, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이며, 여기서 C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 또는 C_1-C_6 알콕시로 선택적으로 치환되거나; $-Q^3-T^3$ 는 옥소이고;

R^8 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^9 는 $-Q^4-T^4$ 이며, 여기서 Q^4 는 결합 또는 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌 링커이고, T^4 는 H, 할로, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $NR^hC(O)OR^i$, $OC(O)NR^hR^i$, $S(O)_2R^h$, $S(O)_2NR^hR^i$, 또는

R^{S2} 이며, 여기서 R^h 및 R^i 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{S2} 는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, R^{S2} 는 하나 이상의 $-Q^5-T^5$ 로 선택적으로 치환되며, 여기서 Q^5 각각은 독립적으로 결합 또는 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되는 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^5 각각은 독립적으로 H, 할로, C_1-C_6 알킬, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, $OC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, NR^jR^k , $OC(O)NR^jR^k$, $NR^jC(O)OR^k$, $C(O)NR^jR^k$, 및 $NR^jC(O)R^k$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고, R^j 및 R^k 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

R^{15} 는 H, 할로, 시아노, 또는 $-OR^6$ 임).

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 H인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^3 은 H 또는 할로인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^3 은 H인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

R^4 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 할로인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^2 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 할로인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^6 은 비치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

T^2 는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이며, 이는 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 로 선택적으로 치환되거나; 또는

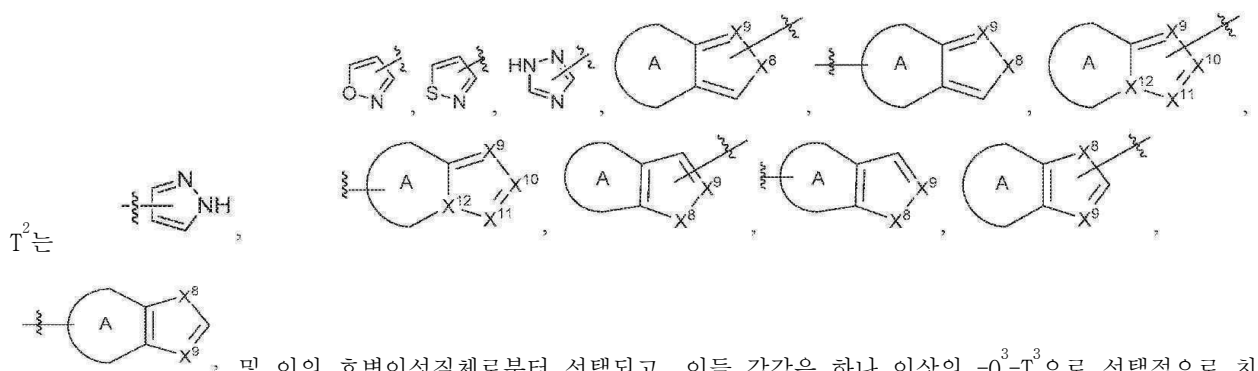
T^2 는 비-방향족 고리와 융합된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 포함하는 8- 내지 12-원 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이거나; 또는

T^2 는 비-방향족 고리와 융합된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 포함하는 8- 내지 12-원 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 Q^2 에 연결되거나; 또는

T^2 는 5- 내지 10-원 헤테로아릴인, 화합물.

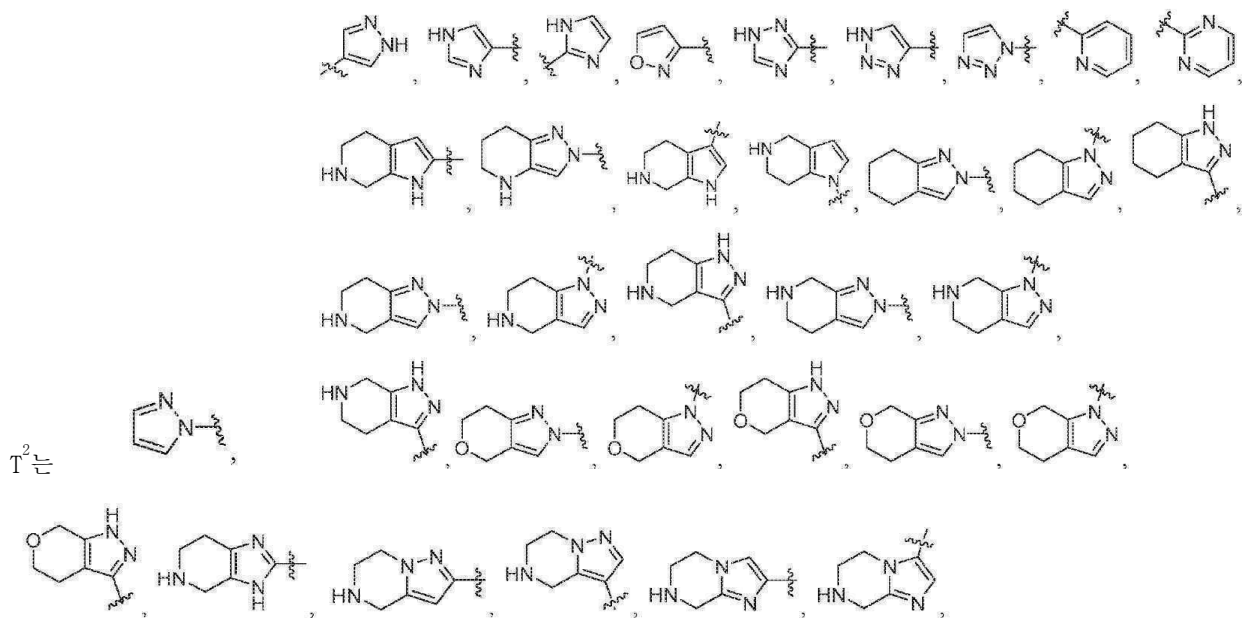
청구항 9

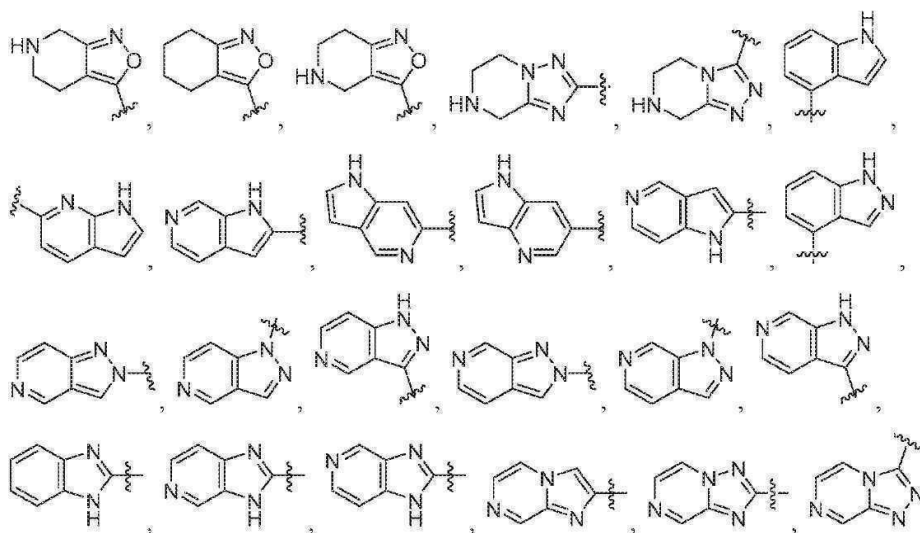
제1항에 있어서,



청구항 10

제1항에 있어서,

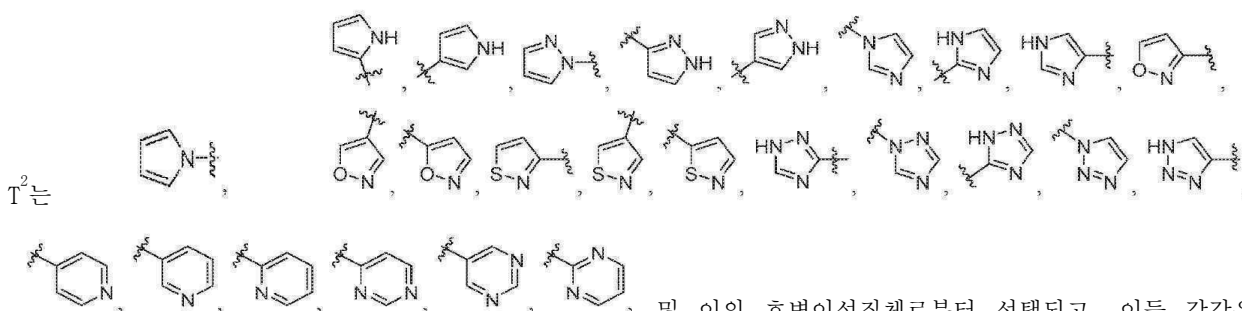




및 T^2 의 호변이성질체로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 11

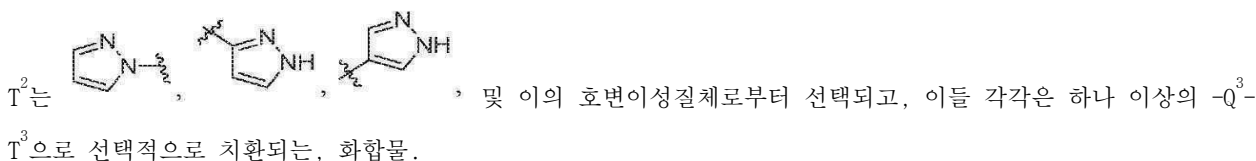
제1항에 있어서,



하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,



청구항 13

제1항에 있어서,

Q^3 각각은 독립적으로 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C_1-C_6 알콕시 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환되는 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^3 각각은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, NR^fR^g , $C(O)NR^fR^g$, 및 $NR^fC(O)R^g$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

Q^3 각각은 독립적으로 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^3 각각은 독립적으로 NR^fR^g 이고, R^f 및 R^g 각각은 독립적으로 H, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이며, 여기서 C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 또는 C_1-C_6 알콕시로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서,

R^8 및 R^9 중 적어도 하나는 H인, 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서,

R^8 및 R^9 각각은 H인, 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서,

R^8 은 H인, 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서,

R^9 는 $-Q^4-T^4$ 이며, 여기서 Q^4 는 결합 또는 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌 링커이고, T^4 는 H, 할로, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, 또는 R^{S2} 이며, 여기서 R^{S2} 는 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고, R^{S2} 는 하나 이상의 $-Q^5-T^5$ 로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서,

Q^4 는 C_1-C_6 알킬렌이고, T^4 는 H인, 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서,

Q^5 각각은 독립적으로 결합 또는 C_1-C_3 알킬렌 링커인, 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서,

T^5 각각은 독립적으로 H, 할로, C_1-C_6 알킬, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, NR^jR^k , $C(O)NR^jR^k$, 및 $NR^jC(O)R^k$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서,

R⁹는 C₁-C₃ 알킬인, 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서,

R¹⁵는 H인, 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서,

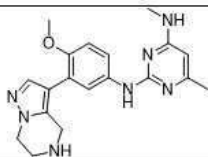
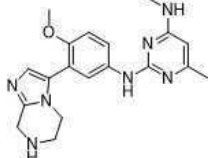
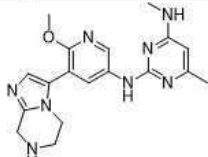
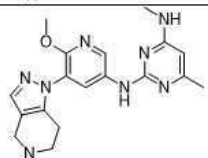
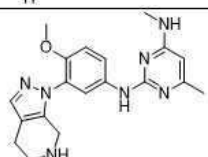
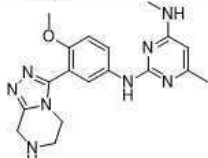
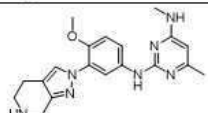
R¹⁵는 H 또는 할로인, 화합물.

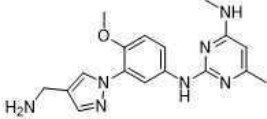
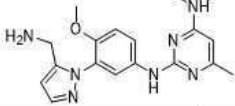
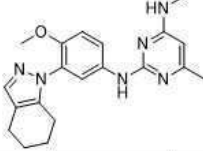
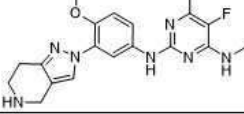
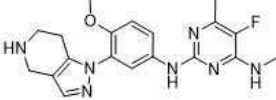
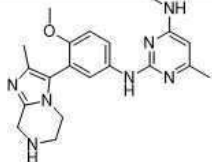
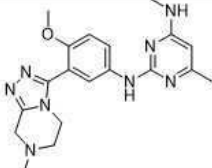
청구항 25

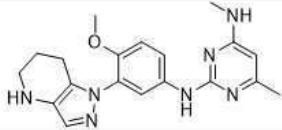
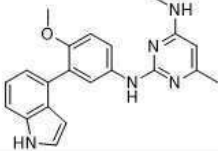
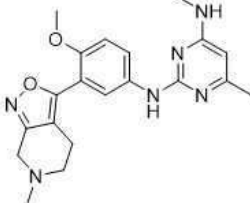
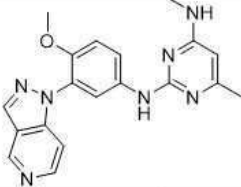
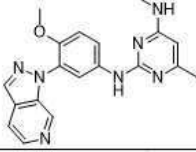
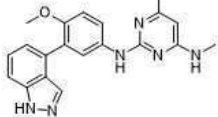
하기의 표 중의 화합물들로부터 선택되는 화합물 또는 이의 호변이성질체, 또는 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염:

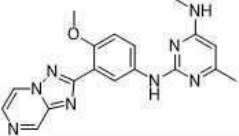
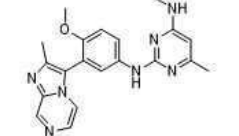
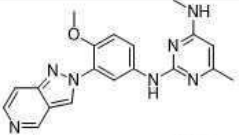
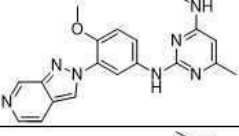
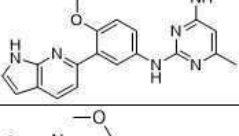
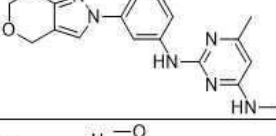
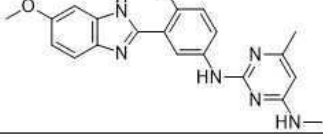
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |

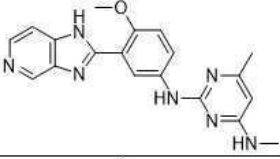
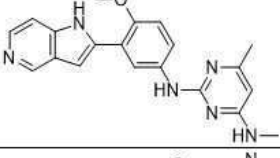
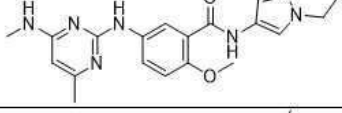
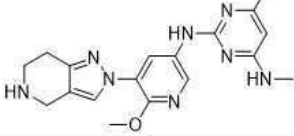
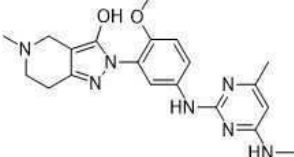
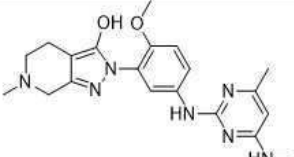
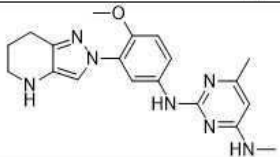
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 13 | |
| 14 | |
| 15 | |

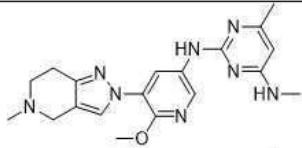
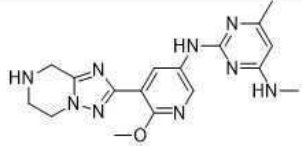
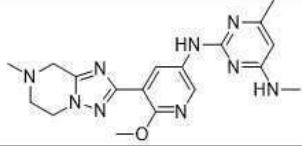
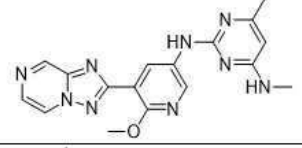
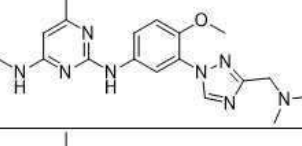
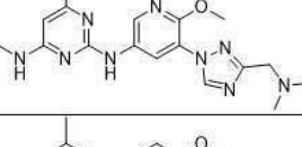
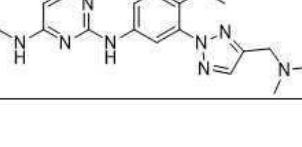
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |

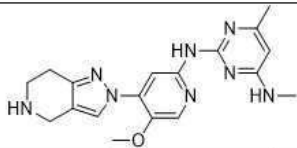
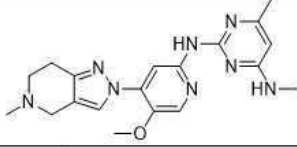
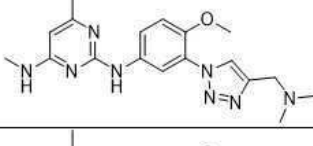
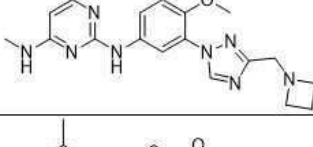
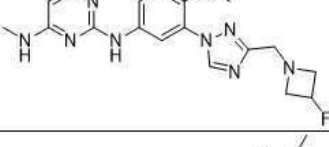
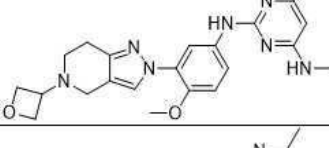
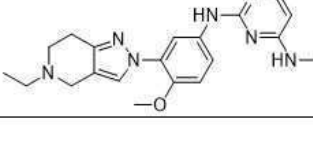
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 23 |  |
| 24 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |
| 30 |  |
| 31 |  |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 32 |  |
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |
| 36 |  |
| 37 |  |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 38 |  |
| 39 |  |
| 40 |  |
| 41 |  |
| 42 |  |
| 43 |  |
| 45 |  |

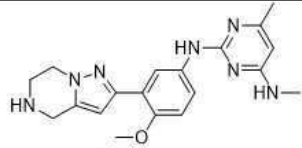
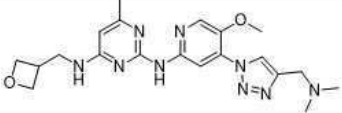
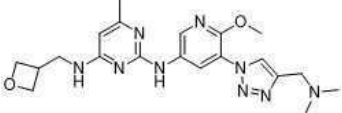
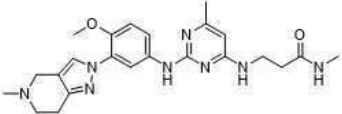
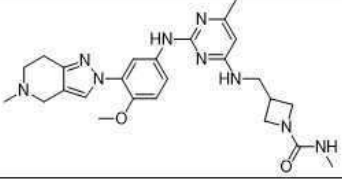
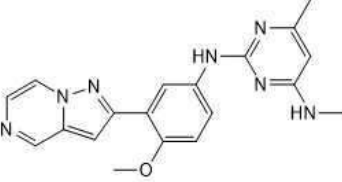
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 47 |  |
| 48 |  |
| 49 |  |
| 50 |  |
| 54 |  |
| 55 |  |
| 56 |  |

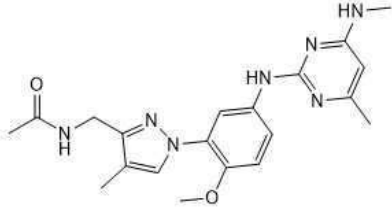
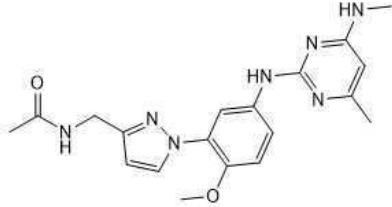
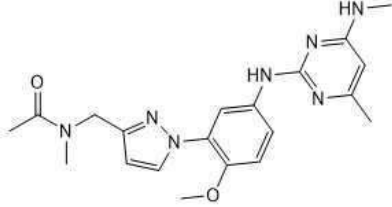
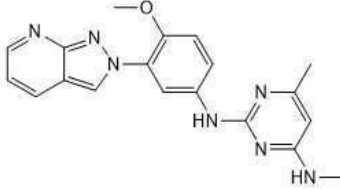
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 57 |  |
| 58 |  |
| 59 |  |
| 60 |  |
| 61 |  |
| 62 |  |
| 63 |  |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 64 |  |
| 65 |  |
| 66 |  |
| 67 |  |
| 68 |  |
| 69 |  |
| 70 |  |

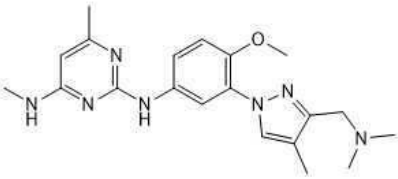
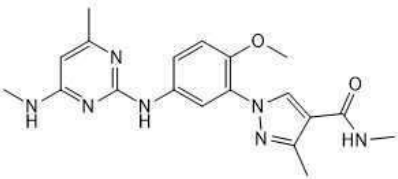
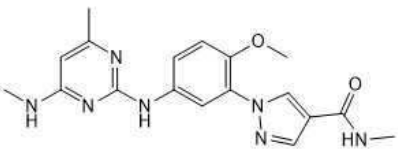
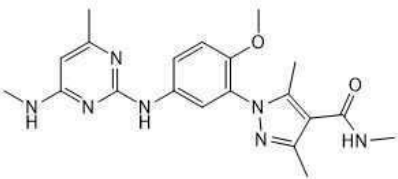
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 71 | |
| 72 | |
| 73 | |
| 74 | |
| 75 | |
| 76 | |
| 77 | |

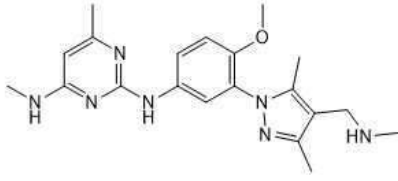
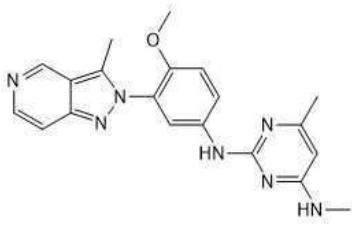
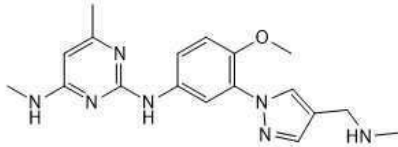
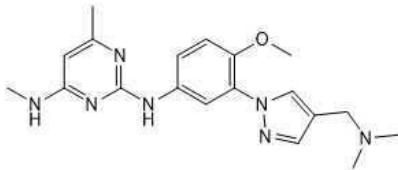
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 78 | |
| 79 | |
| 80 | |
| 81 | |
| 82 | |
| 83 | |

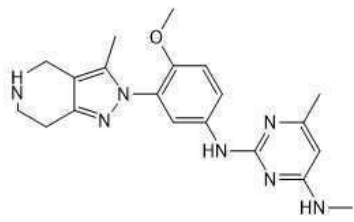
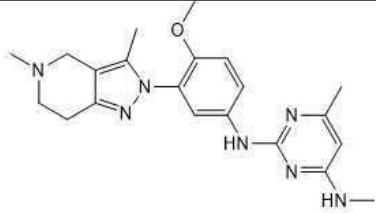
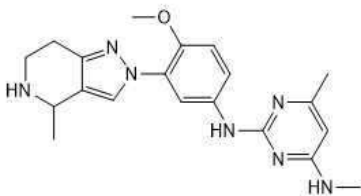
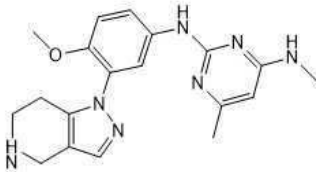
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 84 |  |
| 85 |  |
| 86 |  |
| 87 |  |
| 88 |  |
| 93 |  |

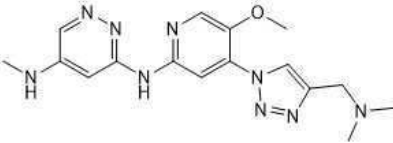
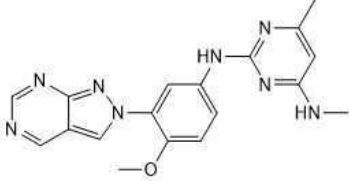
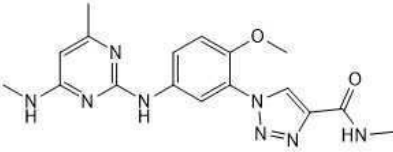
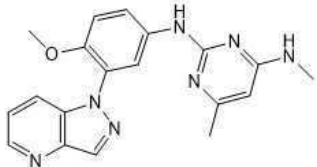
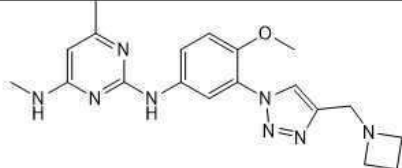
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 94 |  |
| 95 |  |
| 96 |  |
| 97 |  |

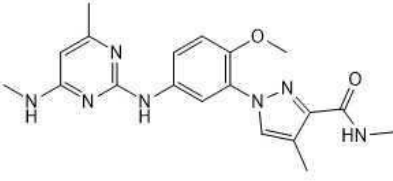
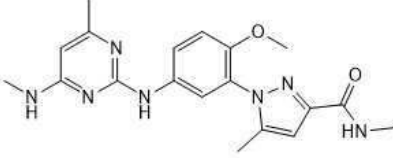
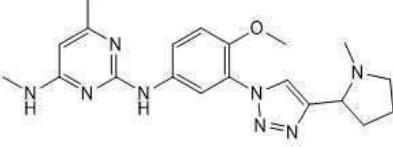
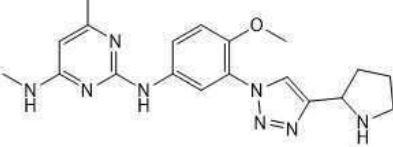
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 98 | |
| 99 | |
| 100 | |
| 101 | |

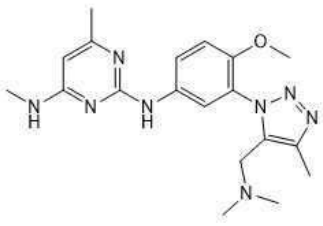
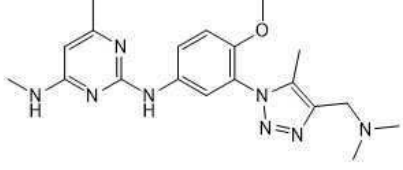
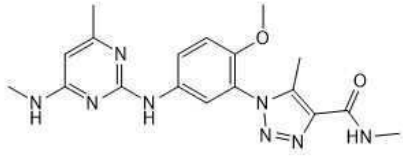
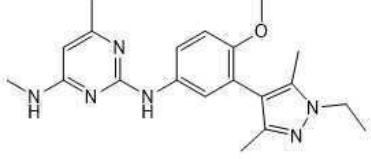
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 102 |  |
| 103 |  |
| 104 |  |
| 105 |  |

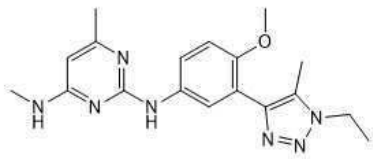
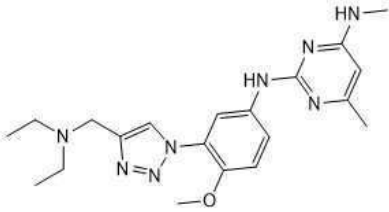
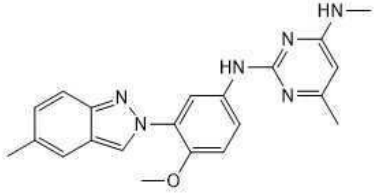
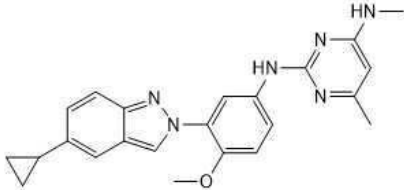
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 106 |  |
| 107 |  |
| 108 |  |
| 109 |  |

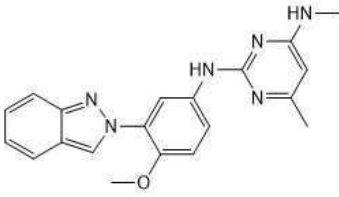
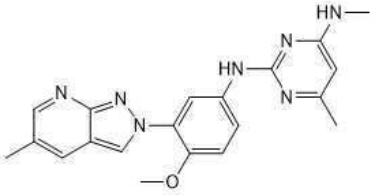
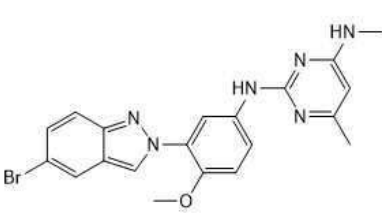
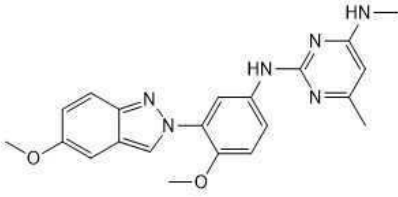
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 110 |  |
| 111 |  |
| 112 |  |
| 113 |  |

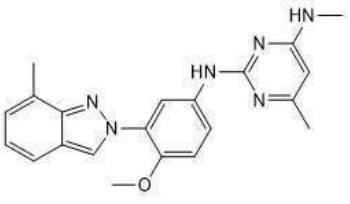
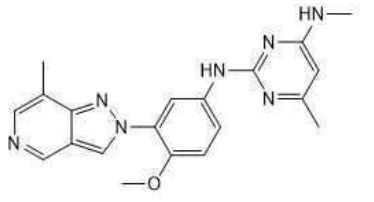
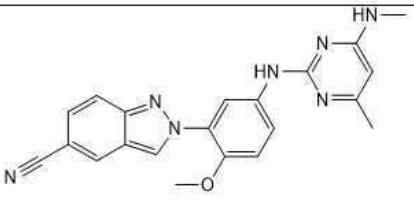
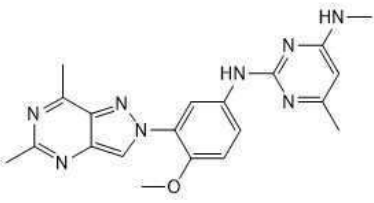
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 114 |  |
| 115 |  |
| 117 |  |
| 119 |  |
| 121 |  |

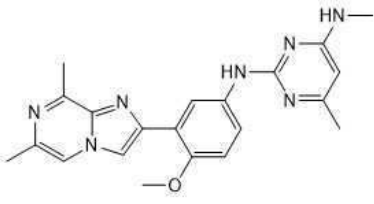
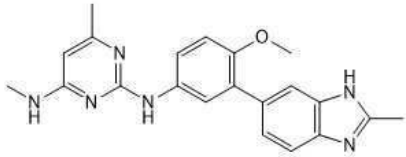
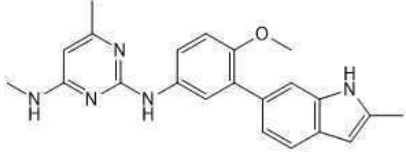
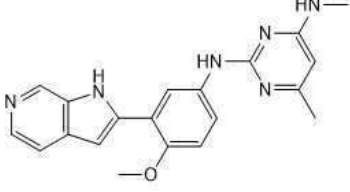
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 134 |  |
| 135 |  |
| 136 |  |
| 137 |  |

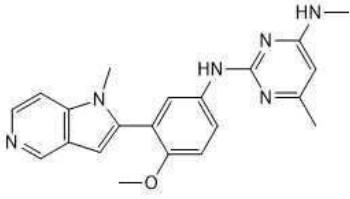
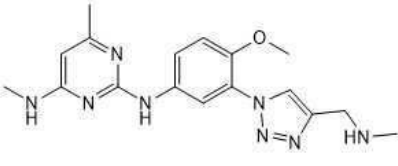
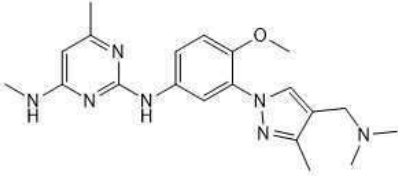
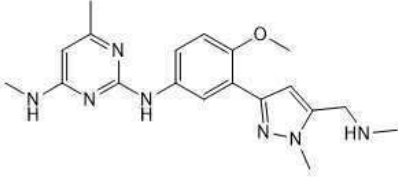
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 138 |  |
| 139 |  |
| 140 |  |
| 141 |  |

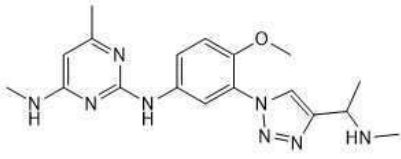
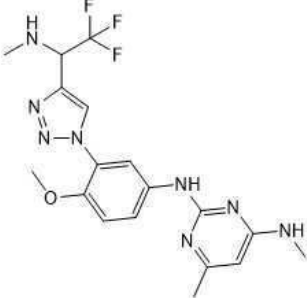
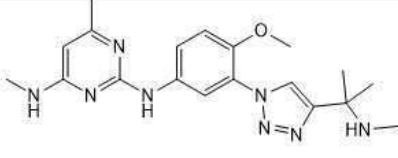
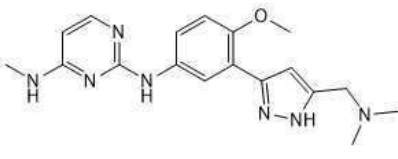
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 142 |  |
| 143 |  |
| 144 |  |
| 145 |  |

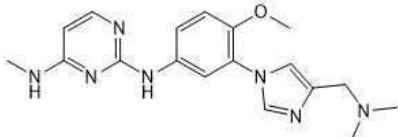
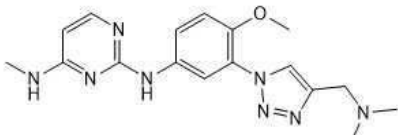
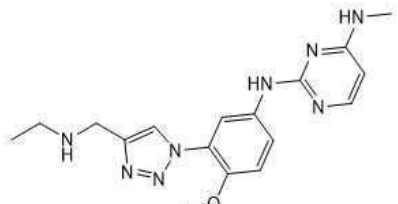
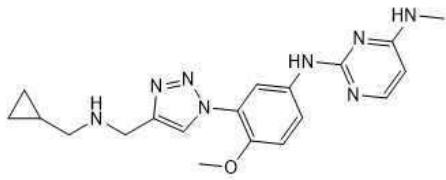
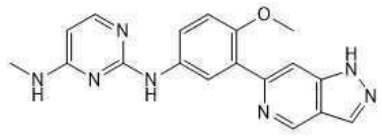
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 146 |  |
| 147 |  |
| 148 |  |
| 149 |  |

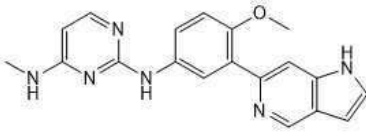
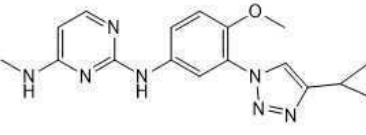
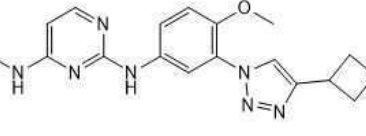
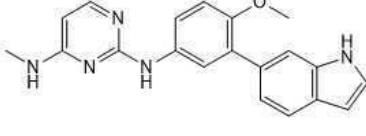
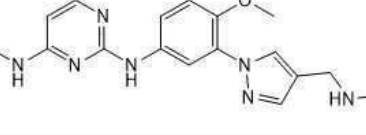
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 150 |  |
| 151 |  |
| 152 |  |
| 153 |  |

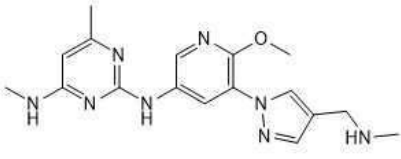
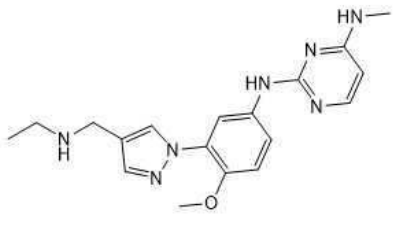
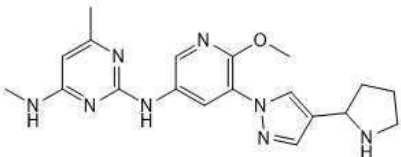
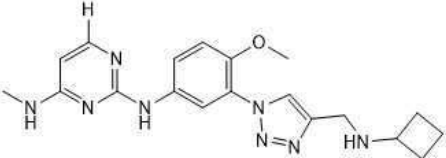
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 154 |  |
| 155 |  |
| 156 |  |
| 157 |  |

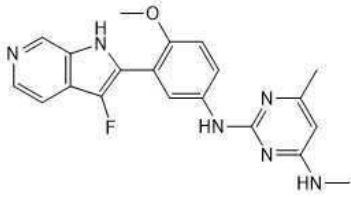
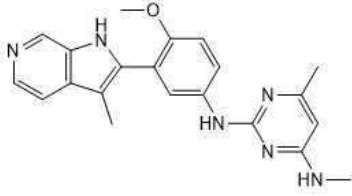
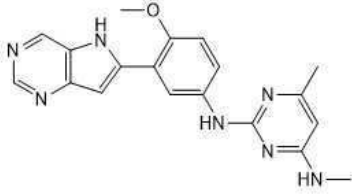
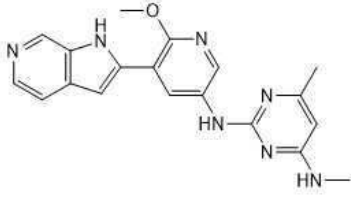
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 158 |  |
| 159 |  |
| 160 |  |
| 161 |  |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 164 |  |
| 165 |  |
| 166 |  |
| 169 |  |

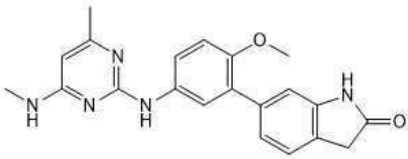
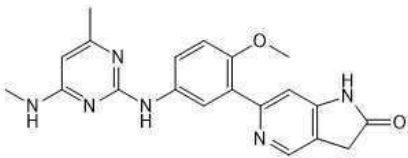
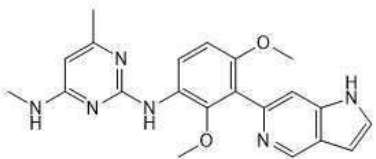

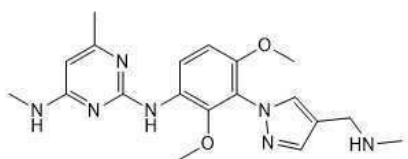
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 170 |  |
| 171 |  |
| 172 |  |
| 173 |  |
| 174 |  |

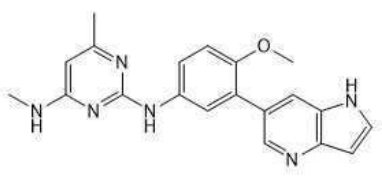
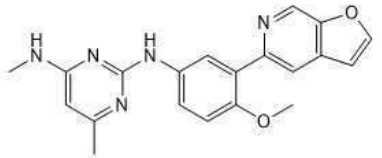
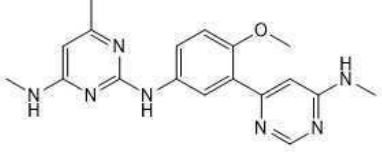
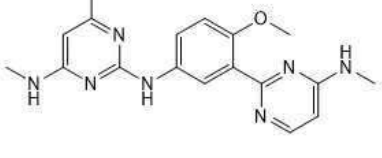
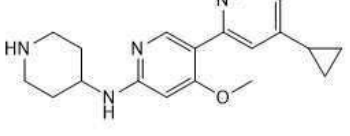
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 175 |  |
| 176 |  |
| 177 |  |
| 178 |  |
| 181 |  |

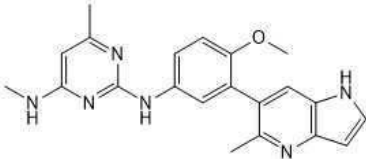
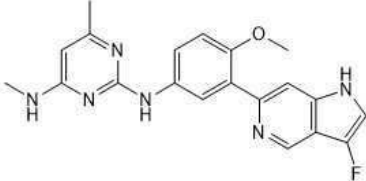
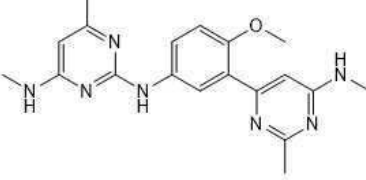

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 182 |  |
| 185 |  |
| 188 |  |
| 191 |  |

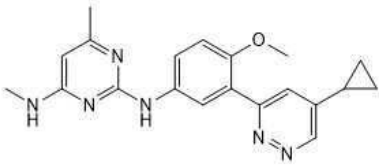
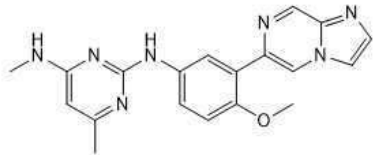
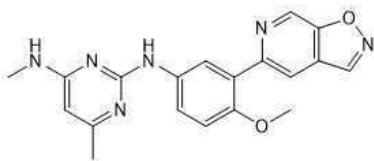
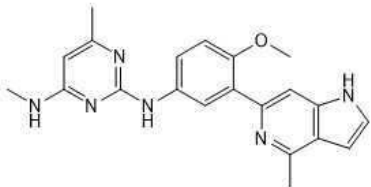
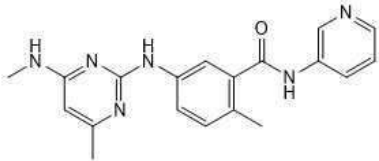
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 199 |  |
| 200 |  |
| 201 |  |
| 204 |  |

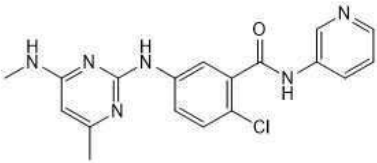
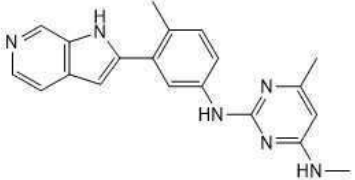
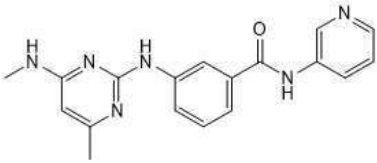
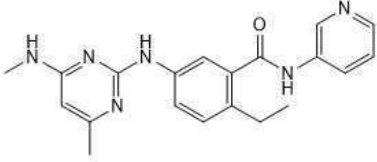
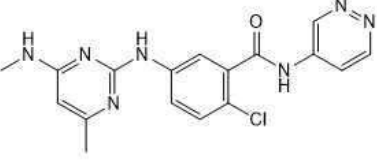
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 206 | |
| 207 | |
| 210 | |
| 212 | |
| 213 | |

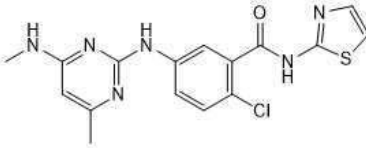
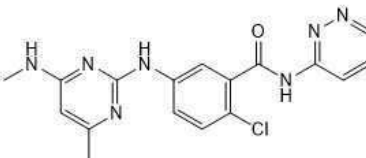
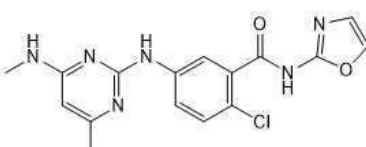
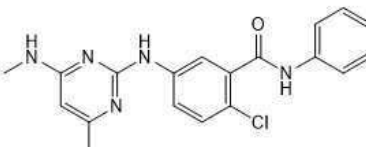
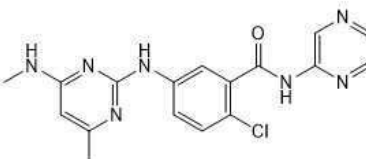
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 218 |  |
| 219 |  |
| 220 |  |
| 221 |  |
| 222 |  |

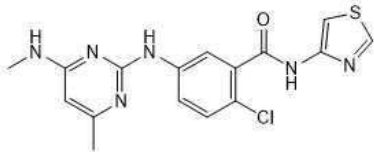
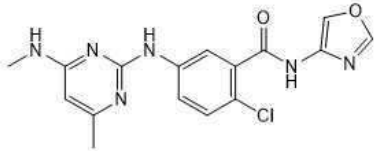
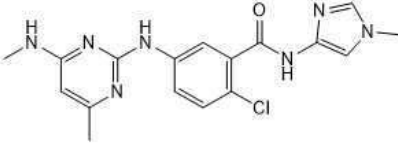
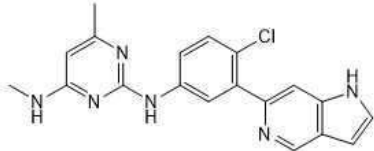
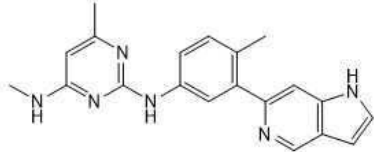
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 223 |  |
| 224 |  |
| 225 |  |
| 226 |  |
| 227 |  |

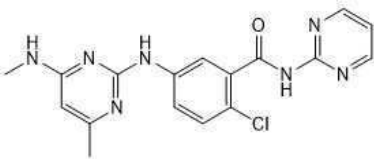
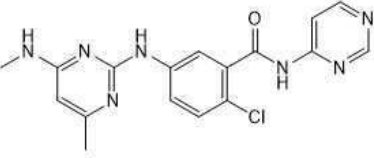
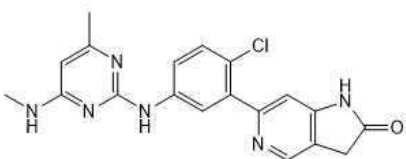
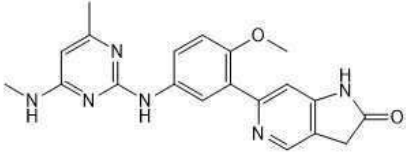
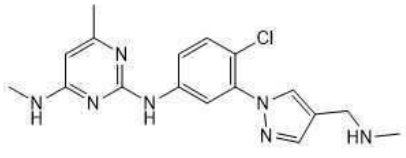
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 228 |  |
| 229 |  |
| 230 |  |
| 232 |  |

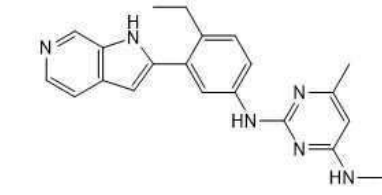
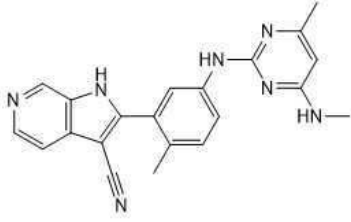
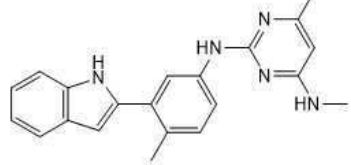
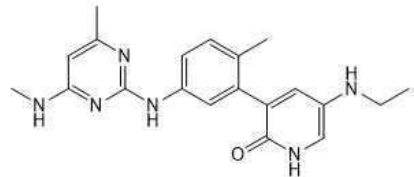
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 233 |  |
| 234 |  |
| 235 |  |
| 237 |  |
| 239 |  |

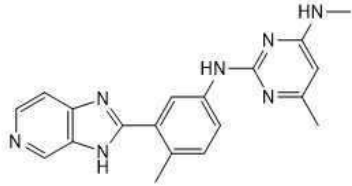
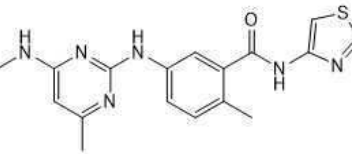
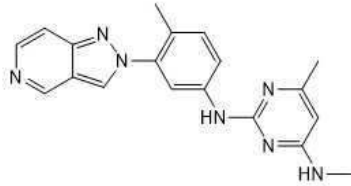
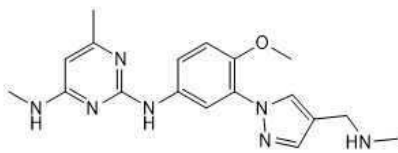
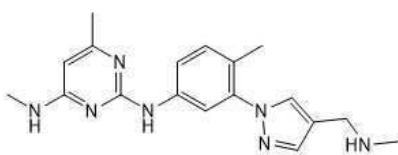
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 240 |  |
| 241 |  |
| 242 |  |
| 244 |  |
| 245 |  |

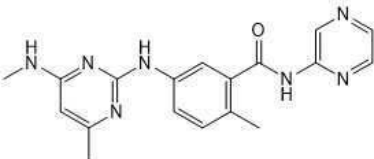
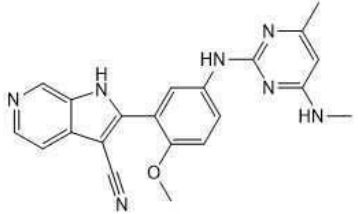
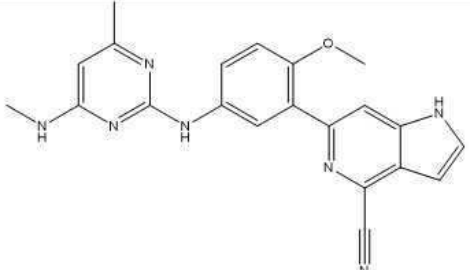
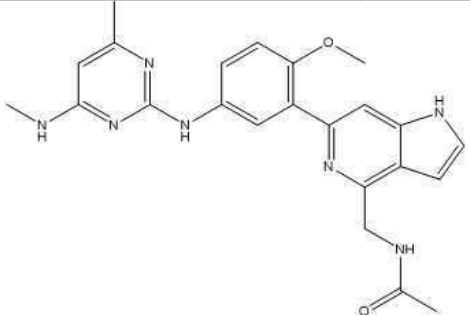
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 246 |  |
| 248 |  |
| 249 |  |
| 250 |  |
| 251 |  |

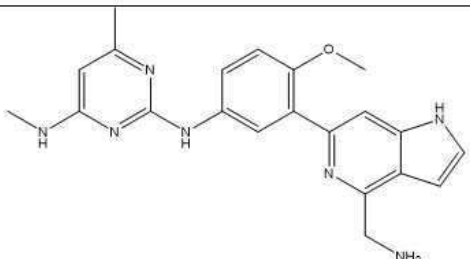
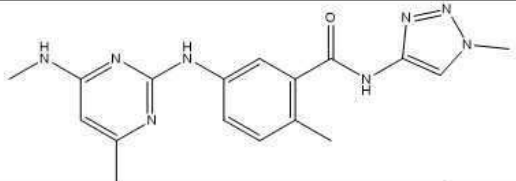
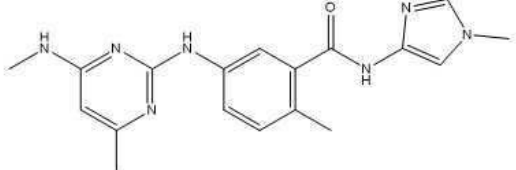
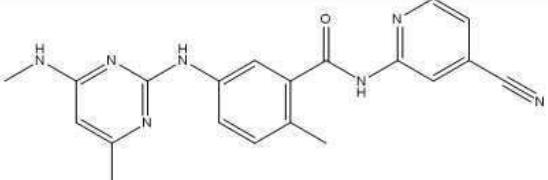
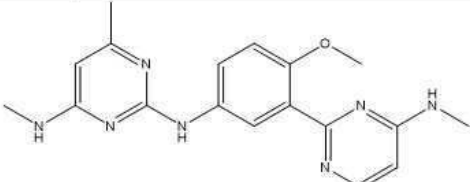
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 252 |  |
| 253 |  |
| 254 |  |
| 255 |  |
| 256 |  |


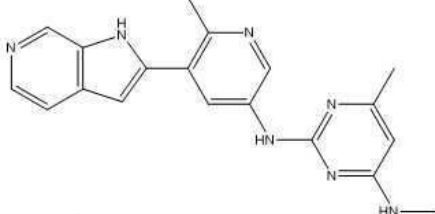
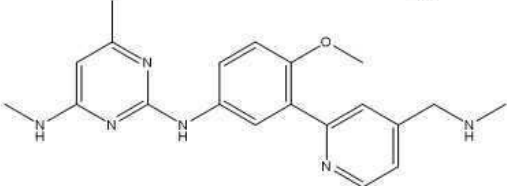
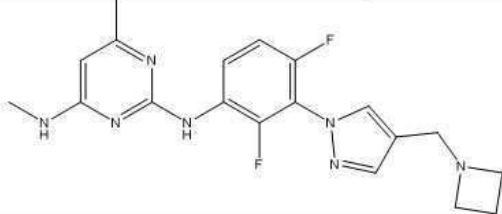
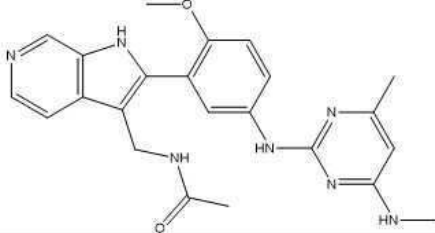
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 258 |  |
| 259 |  |
| 260 |  |
| 261 |  |
| 262 |  |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 269 |  |
| 271 |  |
| 274 |  |
| 276 |  |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 279 |  |
| 280 |  |
| 282 |  |
| 285 |  |
| 286 |  |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 287 |  |
| 291 |  |
| 292 |  |
| 293 |  |

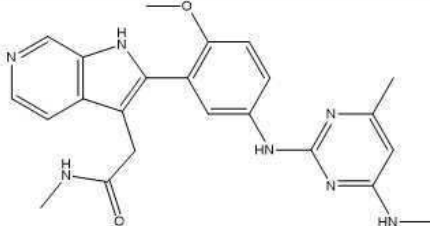
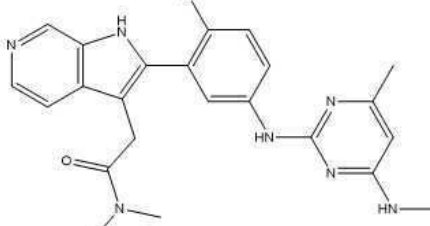
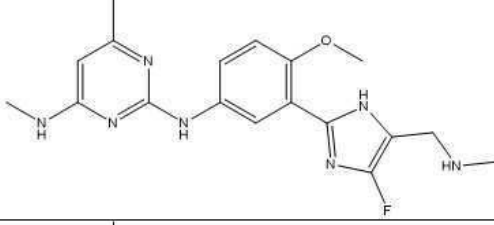
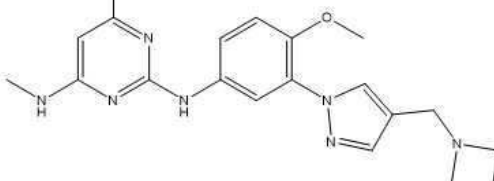
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 296 |  |
| 299 |  |
| 302 |  |
| 303 |  |
| 306 |  |

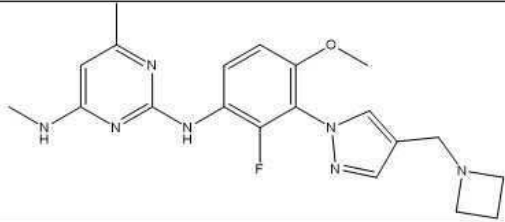
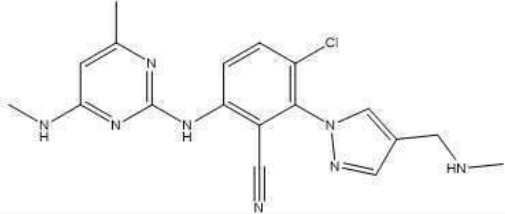
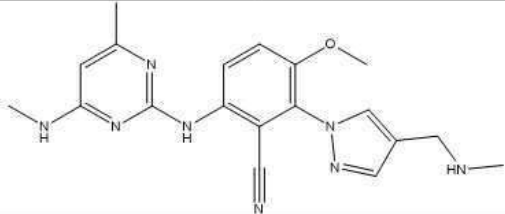
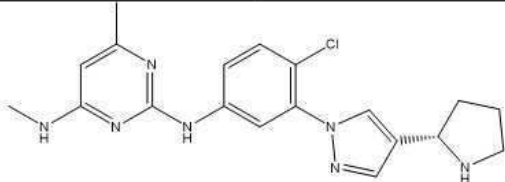
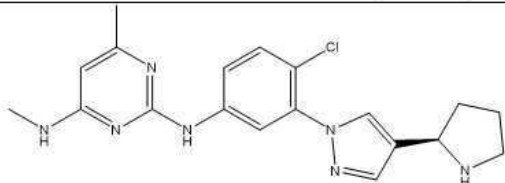
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 307 |  |
| 311 |  |
| 313 |  |
| 315 |  |
| 316 |  |

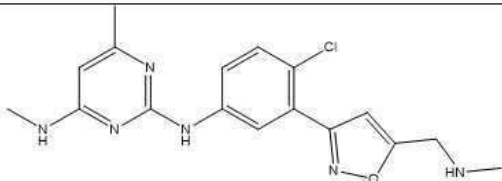
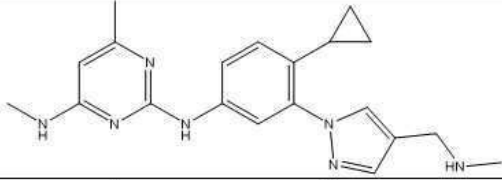
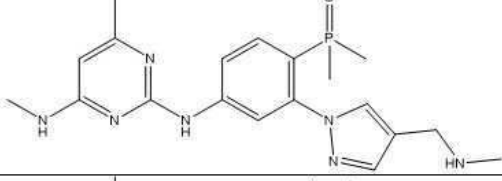
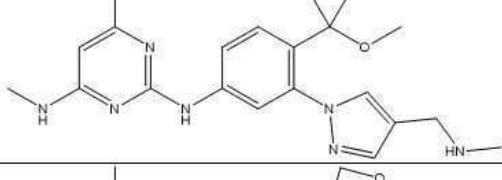
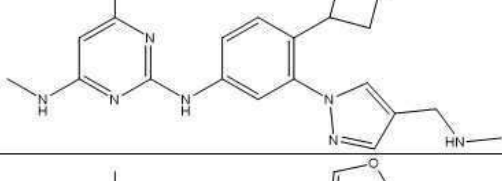
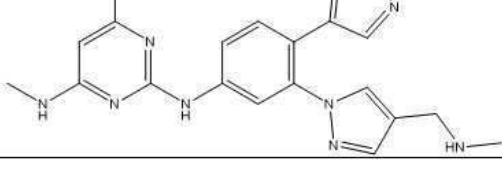
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 317 | |
| 318 | |
| 319 | |
| 320 | |
| 321 | |

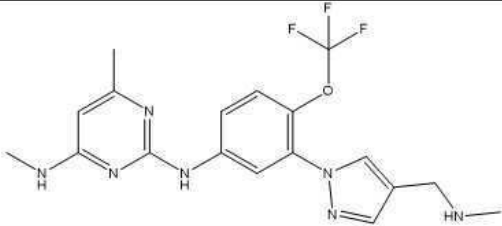
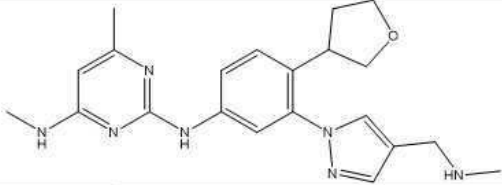
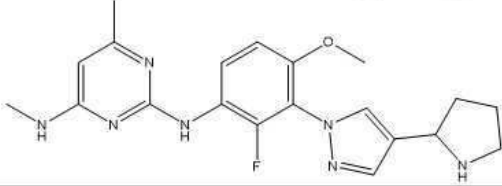
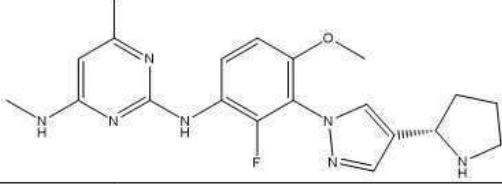
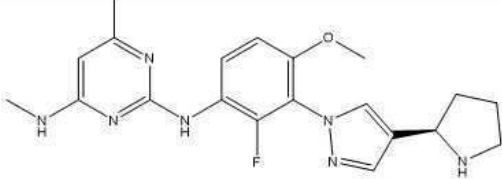
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 323 | |
| 324 | |
| 325 | |
| 327 | |
| 328 | |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 329 | |
| 330 | |
| 331 | |
| 332 | |
| 333 | |
| 334 | |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 339 |  |
| 340 |  |
| 341 |  |
| 342 |  |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 346 |  |
| 347 |  |
| 348 |  |
| 349 |  |
| 350 |  |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 355 |  |
| 356 |  |
| 357 |  |
| 358 |  |
| 359 |  |
| 360 |  |

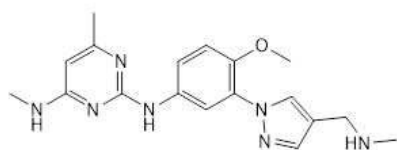
| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 361 |  |
| 362 |  |
| 363 |  |
| 364 |  |
| 365 |  |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 368 | |
| 369 | |
| 385 | |
| 386 | |
| 389 | |

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 390 | |

청구항 26

제25항에 있어서,

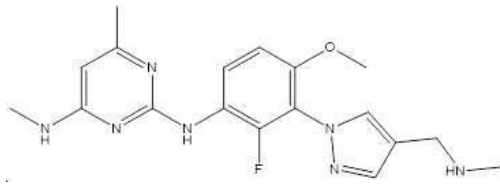


화합물이

또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 27

제25항에 있어서,



화합물이 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서,

화합물이 100 nM 이상, 1 μM 이상, 10 μM 이상, 100 μM 이상, 또는 1000 μM 이상의 효소 저해 IC₅₀ 값으로 키나제를 저해하고/하거나,

화합물이 1 mM 이상의 효소 저해 IC₅₀ 값으로 키나제를 저해하고/하거나,

화합물이 1 μM 이상, 2 μM 이상, 5 μM 이상, 또는 10 μM 이상의 효소 저해 IC₅₀ 값으로 키나제를 저해하며, 여기서 키나제는 다음 중 하나 이상인, 화합물: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCβ2, SIK, 및 Src.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 혈액 장애 또는 암의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물로서,

선택적으로, 혈액 장애가 겸상 적혈구 빈혈 또는 β-탈라세미아이거나;

선택적으로, 혈액 장애가 혈액암이거나;

선택적으로, 암이 림프종, 백혈병, 흑색종, 유방암, 난소암, 간세포 암종, 전립선 암종, 폐암, 뇌암, 또는 혈액 암이거나;

선택적으로, 혈액암이 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)이거나;

선택적으로, 림프종이 미만성 대 B-세포 림프종, 소포 림프종, 버킷(Burkitt's) 림프종 또는 비-호지킨(Hodgkin's) 림프종이거나;

선택적으로, 암이 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 또는 혼합 계열 백혈병, 또는 골수형성이상 증후군(MDS)인, 약학적 조성물.

청구항 30

EHMT1 및 EHMT2로부터 선택되는 메틸트랜스페라제 효소의 저해를 통한 혈액 장애의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물로서,

선택적으로, 혈액 장애가 겸상 적혈구 빈혈 또는 β-탈라세미아이거나,

선택적으로, 혈액 장애가 혈액암인, 화합물; 또는

EHMT1 및 EHMT2로부터 선택되는 메틸트랜스페라제 효소의 저해를 통한 암의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물로서,

선택적으로, 암이 림프종, 백혈병, 흑색종, 유방암, 난소암, 간세포 암종, 전립선 암종, 폐암, 뇌암, 또는 혈액 암이고,

선택적으로, 혈액암이 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)이고,

선택적으로, 림프종이 미만성 대 B-세포 림프종, 소포 림프종, 버킷 림프종 또는 비-호지킨 림프종이고,

선택적으로, 암이 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 또는 혼합 계열 백혈병, 또는 골수형성이상 증후군(MDS)인, 화합물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2017년 6월 9일에 출원된 미국 출원 번호 제62/517,840호, 및 2016년 12월 19일에 출원된 제 62/436,139호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로서 포함된다.

배경 기술

[0003]

단백질 리신 잔기의 메틸화는 진핵 세포에서 중요한 신호 전달 메카니즘이며, 히스톤 리신의 메틸화 상태는 후성 유전자 조절의 맥락에서 다수의 단백질 및 단백질 복합체에 의해 인식되는 신호를 암호화한다.

[0004]

히스톤 메틸화는 히스톤 메틸트랜스페라제(HMT)에 의해 촉매되며, HMT는 다양한 인간 질병에 관련되어 있다. HMT는 유전자 발현을 활성화 또는 억제하는 역할을 할 수 있고, 일정 HMT(예를 들어, 진정염색질 히스톤-리신 N-메틸트랜스페라제 2 또는 EHMT2, G9a라고도 함)는 중앙 억제제 단백질과 같은 많은 비히스톤 단백질을 메틸화시킬 수 있다(예를 들어, 문헌[Liu *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 56:8931-8942, 2013 및 Krivega *et al.*, *Blood* 126(5):665-672, 2015] 참고).

[0005]

2 개의 관련된 HMT 인 EHMT1 및 EHMT2는 겸상 적혈구 빈혈(예를 들어, 문헌[Renneville *et al.*, *Blood* 126(16): 1930-1939, 2015 참고) 및 증식성 장애(예를 들어, 암), 및 다른 혈액 장애와 같은 질병 및 장애에서 과발현되거나 역할을 한다.

발명의 내용

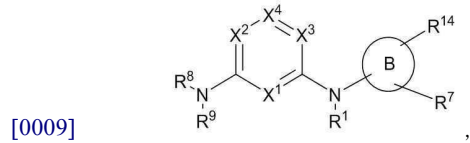
과제의 해결 수단

[0006]

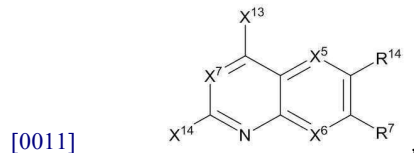
개요

[0007] 일 양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (I0) 내지 (IV0) 중 임의의 아민-치환된 헤테로사이클릭 화합물 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염을 특징으로 한다:

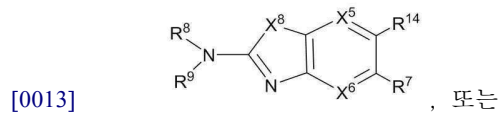
[0008] [화학식 I0]



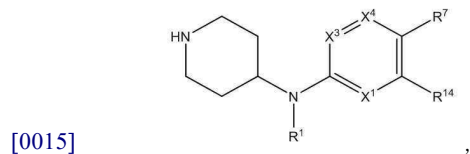
[0010] [화학식 II0]



[0012] [화학식 III0]



[0014] [화학식 IV0]



[0016] 여기서

[0017] X^1 은 N 또는 CR^2 이고;

[0018] X^2 는 N 또는 CR^3 이고;

[0019] X^3 은 N 또는 CR^4 이고;

[0020] X^4 는 N 또는 CR^5 이고;

[0021] X^5 는 N 또는 CH이고;

[0022] X^6 은 N 또는 CR^{15} 이고;

[0023] X^7 은 N 또는 CH이고;

[0024] X^8 은 NR^{13} 또는 $CR^{11}R^{12}$ 이고;

[0025] X^{13} 및 X^{14} 중 하나는 독립적으로 NR^8R^9 이고, 다른 하나는 R^{10} 이고;

[0026] B는 하나 이상의 R^{15} 로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0027] R^1 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0028] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕실, C_6-C_{10} 아릴, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3-C_8 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬,

5- 내지 6-원 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 및 C₂-C₆ 알키닐로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 C₆-C₁₀ 아릴, C₃-C₈ 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C₁-C₆ 알콕실, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 및 C₂-C₆ 알키닐은 할로, OR^a, 또는 NR^aR^b 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환되며, 여기서 R^a 및 R^b 각각은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0029] R⁶은 -Q¹-T¹이며, 여기서 Q¹은 결합, 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 옥소, 또는 C₁-C₆ 알콕실 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, 또는 C₂-C₆ 알키닐렌 링커이고, T¹은 H, 할로, 시아노, 또는 R^{S1}이며, 여기서 R^{S1}은 C₃-C₈ 사이클로알킬, 페닐, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고 R^{S1}은 할로, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 하이드록실, 옥소, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -SO₂R^c, -SO₂N(R^c)₂, -NR^cC(O)R^d, -C(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, 또는 C₁-C₆ 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되며, 여기서 R^c 및 R^d 각각은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0030] R⁷은 -Q²-T²이며, 여기서 Q²는 결합, C(O)NR^e, 또는 NR^eC(O)이며, R^e는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고 T²는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -Q³-T³로 선택적으로 치환되며, 여기서 Q³ 각각은 독립적으로 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C₁-C₆ 알콕시 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬렌 링커이고, T³ 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, OR^f, C(O)R^f, C(O)OR^f, OC(O)R^f, S(O)₂R^f, NR^fR^g, OC(O)NR^fR^g, NR^fC(O)OR^g, C(O)NR^fR^g, 및 NR^fC(O)R^g로 구성된 그룹으로부터 선택되고, R^f 및 R^g 각각은 독립적으로 H, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 선택적으로 치환되거나; -Q³-T³는 옥소이고;

[0031] R⁸은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0032] R⁹은 -Q⁴-T⁴이며, 여기서 Q⁴는 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C₁-C₆ 알콕실 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, 또는 C₂-C₆ 알키닐렌 링커이고, T⁴는 H, 할로, OR^h, NR^hRⁱ, NR^hC(O)Rⁱ, C(O)NR^hRⁱ, C(O)R^h, C(O)OR^h, NR^hC(O)ORⁱ, OC(O)NR^hRⁱ, S(O)₂R^h, S(O)₂NR^hRⁱ, 또는 R^{S2}이며, 여기서 R^h 및 Rⁱ 각각은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, R^{S2}는 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, R^{S2}는 하나 이상의 -Q⁵-T⁵로 선택적으로 치환되며, 여기서 Q⁵ 각각은 독립적으로 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C₁-C₆ 알콕시 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬렌 링커이고, T⁵ 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, OR^j, C(O)R^j, C(O)OR^j, OC(O)R^j, S(O)₂R^j, NR^jR^k, OC(O)NR^jR^k, NR^jC(O)OR^k, C(O)NR^jR^k, 및 NR^jC(O)R^k로 구

성된 그룹으로부터 선택되고, R^j 및 R^k 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나; $-Q^5-T^5$ 는 옥소이고;

[0033] R^{10} 은 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, 및 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬 각각은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, $C(O)NR^jR^k$, 또는 $NR^jC(O)R^k$ 로 선택적으로 치환되고;

[0034] R^{11} 및 R^{12} 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, 또는 C_1-C_6 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

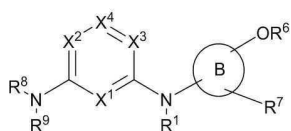
[0035] R^{13} 은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0036] R^{14} 는 H, 할로, 시아노, $P(O)R^lR^m$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 또는 $-OR^6$ 이며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐은 할로 또는 OR^6 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고, R^l 및 R^m 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

[0037] R^{15} 는 H, 할로, 시아노, 또는 $-OR^6$ 이다.

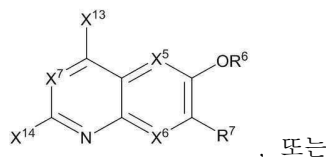
[0038] 화학식 (I0) 내지 (IV0)의 화합물의 서브세트에는 화학식 (I) 내지 (III)의 것 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0039] [화학식 I]



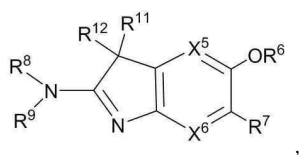
[0040]

[0041] [화학식 II]



[0042]

[0043] [화학식 III]



[0044]

[0045] 여기서

[0046] X^1 은 N 또는 CR^2 이고;

- [0047] X^2 는 N 또는 CR^3 이고;
- [0048] X^3 은 N 또는 CR^4 이고;
- [0049] X^4 는 N 또는 CR^5 이고;
- [0050] X^5 는 N 또는 CH이고;
- [0051] X^6 은 N 또는 CR^{15} 이고;
- [0052] X^7 은 N 또는 CH이고;
- [0053] X^{13} 및 X^{14} 중 하나는 독립적으로 NR^8R^9 이고, 다른 하나는 R^{10} 이고;
- [0054] B는 하나 이상의 R^{15} 로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고;
- [0055] R^1 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0056] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕실, C_6-C_{10} 아릴, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3-C_8 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_8 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕실, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 할로, OR^a , 또는 NR^aR^b 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환되며, 여기서 R^a 및 R^b 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0057] R^6 은 $-Q^1-T^1$ 이며, 여기서 Q^1 은 결합, 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 옥소, 또는 C_1-C_6 알콕실 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_6 알키닐렌 링커이고, T^1 은 H, 할로, 시아노, 또는 R^{S1} 이며, 여기서 R^{S1} 은 C_3-C_8 사이클로알킬, 페닐, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고 R^{S1} 은 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 하이드록실, 옥소, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , 또는 C_1-C_6 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되며, 여기서 R^c 및 R^d 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0058] R^7 은 $-Q^2-T^2$ 이며, 여기서 Q^2 는 결합, $C(O)NR^e$, 또는 $NR^eC(O)$ 이며, R^e 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고 T^2 는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 로 선택적으로 치환되며, 여기서 Q^3 각각은 독립적으로 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C_1-C_6 알콕시 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^3 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$, 및 $NR^fC(O)R^g$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고, R^f 및 R^g 각각은 독립적으로 H, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 여기서 C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4- 내지

7-원 헤테로사이클로알킬 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 선택적으로 치환되거나; -Q³-T³는 옥소이고;

[0059] R⁸은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0060] R⁹는 -Q⁴-T⁴이며, 여기서 Q⁴는 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C₁-C₆ 알콕실 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, 또는 C₂-C₆ 알킬닐렌 링커이고, T⁴는 H, 할로, OR^h, NR^hRⁱ, NR^hC(O)Rⁱ, C(O)NR^hRⁱ, C(O)R^h, C(O)OR^h, NR^hC(O)ORⁱ, OC(O)NR^hRⁱ, S(O)₂R^h, S(O)₂NR^hRⁱ, 또는 R^{S2}이며, 여기서 R^h 및 Rⁱ 각각은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, R^{S2}는 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 이고, R^{S2}는 하나 이상의 -Q⁵-T⁵로 선택적으로 치환되며, 여기서 Q⁵ 각각은 독립적으로 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C₁-C₆ 알콕시 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬렌 링커이고, T⁵ 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, OR^j, C(O)R^j, C(O)OR^j, OC(O)R^j, S(O)₂R^j, NR^jR^k, OC(O)NR^jR^k, NR^jC(O)OR^k, C(O)NR^jR^k, 및 NR^jC(O)R^k로 구성된 그룹으로부터 선택되고, R^j 및 R^k 각각은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나; -Q⁵-T⁵는 옥소이고;

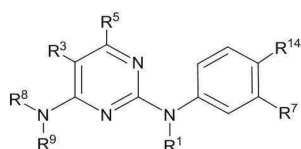
[0061] R¹⁰은 할로, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, 및 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬 각각은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, C₁-C₆ 알콕시, C(O)NR^jR^k, 또는 NR^jC(O)R^k로 선택적으로 치환되고;

[0062] R¹¹ 및 R¹²는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₂ 사이클로알킬 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 할로, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, 또는 C₁-C₆ 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

[0063] R¹⁵는 H, 할로, 시아노, 또는 -OR⁶이다.

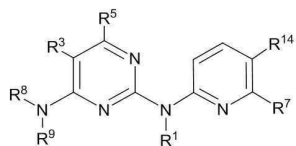
[0064] 화학식 (I0)의 화합물의 서브세트에는 화학식 (I0a) 내지 (I0l)의 것 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 및 호변 이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0065] [화학식 I0a]



[0066]

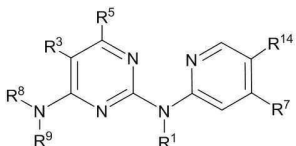
[0067] [화학식 I0b]



[0068]

[0069]

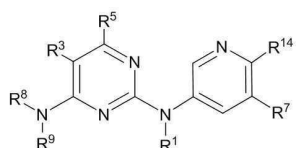
[화학식 10c]



[0070]

[0071]

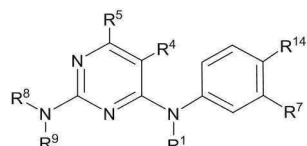
[화학식 10d]



[0072]

[0073]

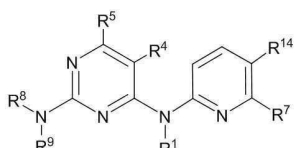
[화학식 10e]



[0074]

[0075]

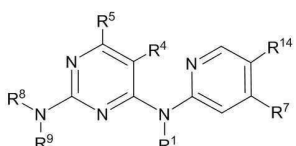
[화학식 10f]



[0076]

[0077]

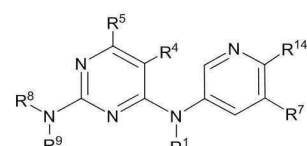
[화학식 10g]



[0078]

[0079]

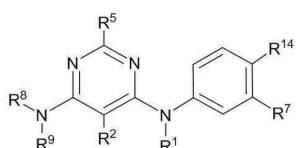
[화학식 10h]



[0080]

[0081]

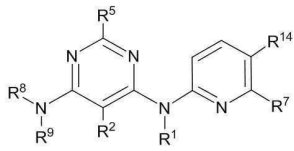
[화학식 10i]



[0082]

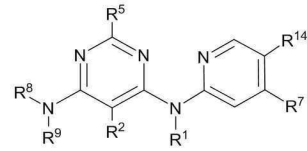
[0083]

[화학식 10j]



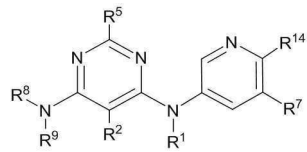
[0084]

[0085] [화학식 I0k]



[0086]

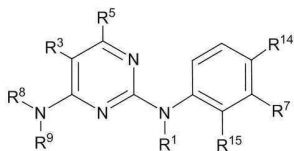
[0087] [화학식 I0l]



[0088]

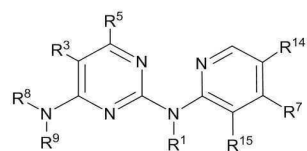
[0089] 화학식 (I0)의 화합물의 서브세트에는 화학식 (I0a') 내지 (I0i')의 것 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 및 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0090] [화학식 I0a']



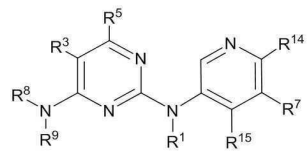
[0091]

[0092] [화학식 I0b']



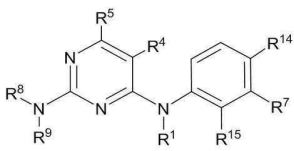
[0093]

[0094] [화학식 I0c']



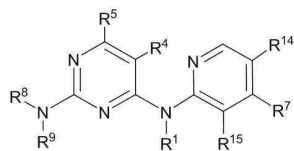
[0095]

[0096] [화학식 I0d']



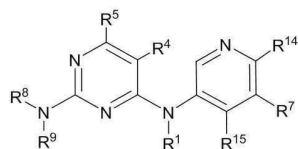
[0097]

[0098] [화학식 I0e']



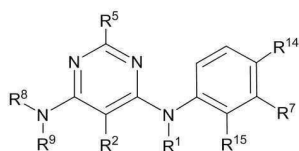
[0099]

[0100] [화학식 10f']



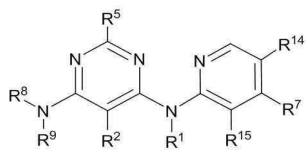
[0101] ,

[0102] [화학식 10g']



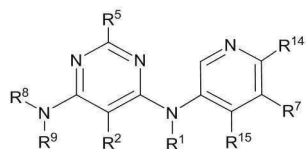
[0103] ,

[0104] [화학식 10h']



[0105] ,

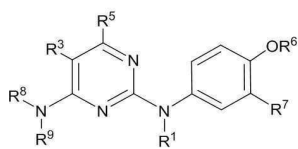
[0106] [화학식 10i']



[0107] .

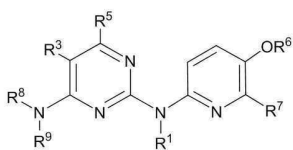
[0108] 화학식 (I)의 화합물의 서브세트에는 화학식 (Ia) 내지 (II)의 것 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변 이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0109] [화학식 Ia]



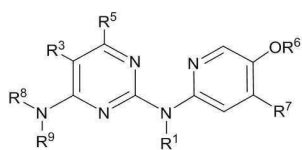
[0110] ,

[0111] [화학식 Ib]



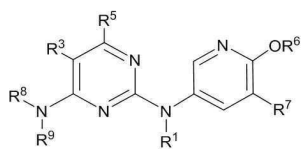
[0112] ,

[0113] [화학식 Ic]



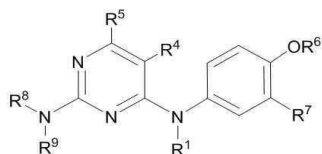
[0114] ,

[0115] [화학식 Id]



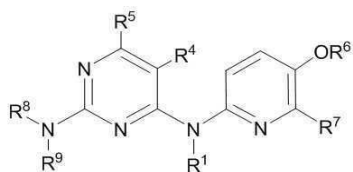
[0116]

[0117] [화학식 1e]



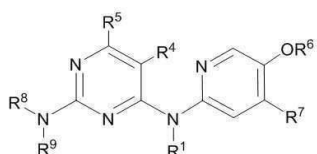
[0118]

[0119] [화학식 1f]



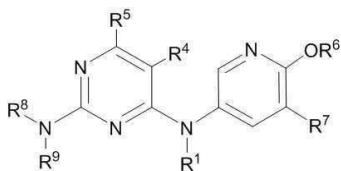
[0120]

[0121] [화학식 1g]



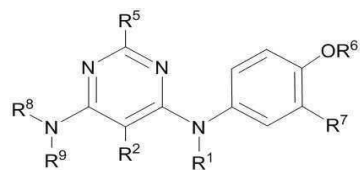
[0122]

[0123] [화학식 1h]



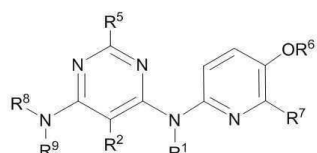
[0124]

[0125] [화학식 1i]



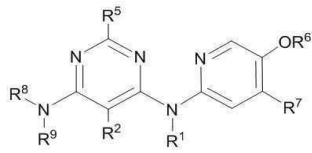
[0126]

[0127] [화학식 1j]



[0128]

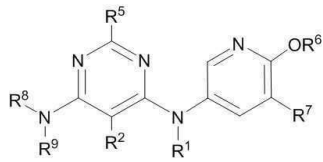
[0129] [화학식 1k]



[0130]

[0131]

[화학식 I]



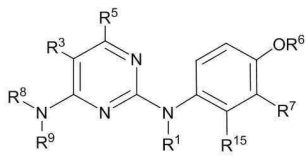
[0132]

[0133]

화학식 (I)의 화합물의 서브세트에는 화학식 (Ia') 내지 (Ii')의 것 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0134]

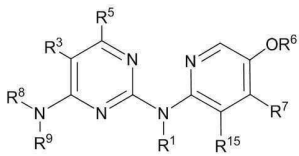
[화학식 Ia']



[0135]

[0136]

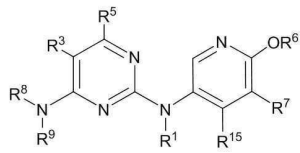
[화학식 Ib']



[0137]

[0138]

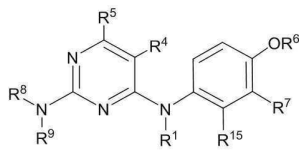
[화학식 Ic']



[0139]

[0140]

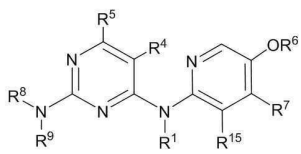
[화학식 Id']



[0141]

[0142]

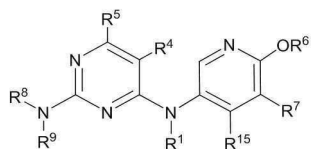
[화학식 Ie']



[0143]

[0144]

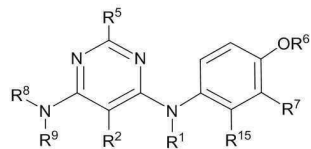
[화학식 If']



[0145]

[0146]

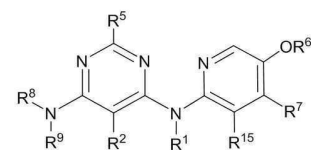
[화학식 Ig']



[0147]

[0148]

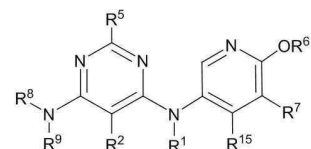
[화학식 Ih']



[0149]

[0150]

[화학식 Ii']



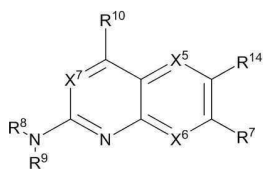
[0151]

[0152]

화학식 (II0)의 화합물의 서브세트에는 화학식 (II0a) 및 (II0b)의 것 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0153]

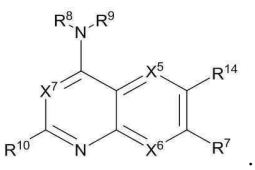
[화학식 II0a]



[0154]

[0155]

[화학식 II0b]



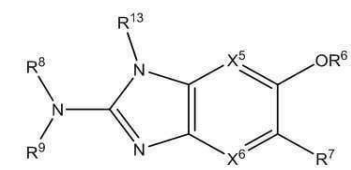
[0156]

[0157]

화학식 (III0)의 화합물의 서브세트에는 화학식 (III0a) 및 (III0b)의 것 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0158]

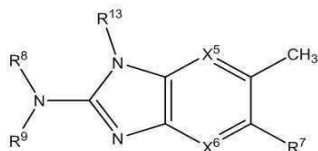
[화학식 III0a]



[0159]

[0160]

[화학식 III0b]



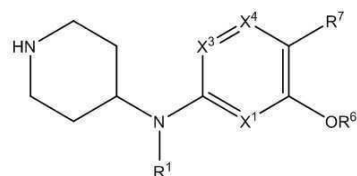
[0161]

[0162]

화학식 (IV0)의 화합물의 서브세트에는 화학식 (IV0a) 및 (IV0b)의 것 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0163]

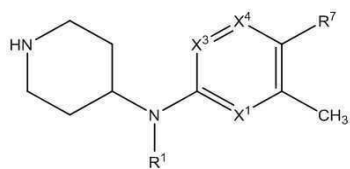
[화학식 IV0a]



[0164]

[0165]

[화학식 IV0b]



[0166]

[0167]

화학식 (II)의 화합물의 서브세트에는, (i) X^5 , X^6 및 X^7 각각이 CH이거나; (ii) X^5 , X^6 및 X^7 중 적어도 하나가 N이거나; (iii) X^5 , X^6 및 X^7 중 많어도 하나가 N인 것, 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다.

[0168]

화학식 (III)의 화합물의 서브세트에는, (i) X^5 및 X^6 각각이 CH이거나; (ii) X^5 및 X^6 각각이 N이거나; (iii) X^5 및 X^6 중 하나가 CH이고 다른 하나가 CH인 것, 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다.

[0169]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상은 EHMT2의 선택적 저해제이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상은 약 1 μ M 이하, 약 500 nM 이하, 약 200 nM 이하, 약 100 nM 이하, 또는 약 50 nM 이하의 효소 저해 IC_{50} 값으로 EHMT2를 저해한다.

[0170]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상은 약 100 nM 이상, 1 μ M 이상, 10 μ M 이상, 100 μ M 이상, 또는 1000 μ M 이상의 효소 저해 IC_{50} 값으로 키나제를 저해한다.

[0171]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상은 약 1 mM 이상의 효소 저해 IC_{50} 값으로 키나제를 저해한다.

[0172]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상은 1 μ M 이상, 2 μ M 이상, 5 μ M 이상, 또는 10 μ M 이상의 효소 저해 IC_{50} 값으로 키나제를 저해하며, 여기서 키나제는 다음 중 하나 이상이다: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK, 및 Src.

[0173]

하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및 본원에 개시된 화학식, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 (I0) 내지 (IV0) 및 화학식 (I) 내지 (III) 중 임의의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 또한 본원에서 제공된다.

[0174]

본 개시의 또 다른 양태는 EHMT-매개 장애를 예방 또는 치료하는 방법이다. 방법은 본원에 개시된 화학식, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 (I0) 내지 (IV0) 및 화학식 (I) 내지 (III) 중 임의의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함한다. EHMT-매개 장애는 적어도 부분적으로 EHMT1 또는 EHMT2 또는 둘 모두의 활성화에 의

해 매개되는 질병, 장애, 또는 상태이다. 일 구현예에서, EHMT-매개 장애는 혈액 질병 또는 장애이다. 일정 구현예에서, EHMT-매개 장애는 증식성 장애 (예를 들어, 백혈병, 간세포 암종, 전립선 암종 및 폐암과 같은 암), 중독 (예를 들어, 코카인 중독) 및 정신 지체로부터 선택된다.

- [0175] 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법의 임의의 기재는 본원에 기재된 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 사용뿐만 아니라 그러한 상태를 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 화합물의 사용을 포함한다. 치료는 설치류 및 기타 질병 모델을 포함하는 인간 또는 비인간 동물의 치료를 포함한다. 본원에 기재된 방법은 EHMT-매개 장애를 치료 또는 예방하기 위한 적합한 후보를 확인하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 개시는 또한 EHMT1 또는 EHMT2 또는 둘 모두의 억제제를 확인하는 방법을 제공한다.
- [0176] 예를 들어, EHMT-매개 질병 또는 장애는 EHMT1 또는 EHMT2에 의한 유전자 침묵과 관련된 장애, 예를 들어 EHMT2에 의한 유전자 침묵과 관련된 혈액 질병 또는 장애를 포함한다.
- [0177] 예를 들어, 방법은 EHMT1 또는 EHMT2에 의한 유전자 침묵과 관련된 질병 또는 장애를 갖는 대상체에게, 본원에 기재된 하나 이상의 화학식의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물(들)은 EHMT1 또는 EHMT2의 히스톤 메틸트랜스페라제 활성을 저해함으로써 질병 또는 장애를 치료한다.
- [0178] 예를 들어, 혈액 질병 또는 장애는 겸상 적혈구 빈혈 및 β -탈라세미아로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0179] 예를 들어, 혈액 질병 또는 장애는 혈액 암이다.
- [0180] 예를 들어, 혈액 암은 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다.
- [0181] 예를 들어, 방법은 이를 필요로 하는 대상체로부터의 혈액 세포를 포함하는 샘플에서 EHMT1 또는 EHMT2에 의한 히스톤 메틸화 정도를 검출하기 위한 분석을 수행하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0182] 일 구현예에서, 히스톤 기질에서 H3-K9의 메틸화를 검출하기 위한 분석을 수행하는 것은 표지된 메틸기의 혼입을 측정하는 것을 포함한다.
- [0183] 일 구현예에서, 표지된 메틸기는 동위원소로 표지된 메틸기이다.
- [0184] 일 구현예에서, 히스톤 기질에서 H3-K9의 메틸화를 검출하기 위한 분석을 수행하는 것은 히스톤 기질을 디메틸화된 H3-K9에 특이적으로 결합하는 항체와 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0185] 본 개시의 더욱 또다른 양태는 H3-K9의 디메틸화된 H3-K9로의 전환을 저해하는 방법이다. 방법은 돌연변이 EHMT, 야생형 EHMT 또는 둘 모두를 H3-K9을 포함하는 히스톤 기질 및 유효량의 본 개시의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 화합물은 EHMT의 히스톤 메틸트랜스페라제 활성을 저해함으로써, H3-K9의 디메틸화된 H3-K9로의 전환을 저해한다.
- [0186] 추가로, 본원에 기재된 화합물 또는 방법은 연구(예를 들어, 후성 유전학 효소 연구) 및 다른 비-치료 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0187] 일부 양태에서, 본 개시는 EHMT1 및 EHMT2로부터 선택되는 메틸트랜스페라제 효소의 저해를 통한 혈액 장애의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.
- [0188] 일부 양태에서, 본 개시는 EHMT1 및 EHMT2로부터 선택되는 메틸트랜스페라제 효소의 저해를 통한 암의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.
- [0189] 일부 양태에서, 본 개시는 EHMT1 및 EHMT2로부터 선택되는 메틸트랜스페라제 효소의 저해를 통한 혈액 장애의 예방 또는 치료용 약제 제조에서의 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.
- [0190] 일부 양태에서, 본 개시는 EHMT1 및 EHMT2로부터 선택되는 메틸트랜스페라제 효소의 저해를 통한 암의 예방 또는 치료용 약제 제조에서의 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.
- [0191] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 개시에서, 단수 형태는 문맥이 명확히 달리 지시하지 않는 한 복수 또한 포함한다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료는 하기에 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 참조로서 편입된다. 본원에 인용된 참고 문헌은 청구된 발명에 대한 선행 기술인 것으로 인정되지 않는다. 상충되는 경우, 정의를 포함하는 본 개시가 지배할 것이다. 추가적으로, 재료, 방법 및 실시 예는 단지 예시적이며 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 개시된 화합물의 화학 구조 및 명칭 간에 상충

되는 경우, 화학 구조가 지배할 것이다.

[0192] 개시의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 청구 범위로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0193] 본 개시는 신규한 아민-치환된 헤테로사이클릭 화합물, 화합물 제조를 위한 합성 방법, 이를 함유하는 약학적 조성물 및 화합물의 다양한 용도를 제공한다.

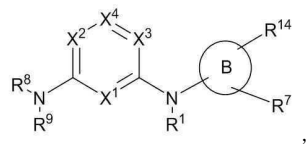
[0194] 일 양태에서, 본원에 개시된 화합물은 혈액 장애, 예를 들어 겸상 적혈구 빈혈(즉, 겸상 적혈구 질병)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 고려되는 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 겸상 적혈구 빈혈 형태의 비 제한적 예로는 헤모글로빈 SS 질병, 헤모글로빈 SC 질병, 헤모글로빈 S β^0 탈라세미아 질병, 헤모글로빈 S β^+ 탈라세미아 질병, 헤모글로빈 SD 질병, 및 헤모글로빈 SE 질병이 포함된다.

[0195] 임의의 이론에 얽매이지 원하지 않지만, 겸상 적혈구 빈혈은 겸상 적혈구 빈혈을 갖는 대상체의 적혈구 중 적어도 일부가 헤모글로빈 S("HbS")를 함유하는 일군의 유전성 적혈구 장애를 기재하는 것으로 여겨진다. 헤모글로빈 S는 성인 헤모글로빈의 돌연변이된 비정상 형태의 성인 헤모글로빈이다. 임의의 이론에 얽매이지 원하지 않지만, 고려되는 화합물은 태아 헤모글로빈("HbF") 발현을 유도함으로써 겸상 적혈구 빈혈을 치료할 수 있다고 여겨진다. 예를 들어, 그 내용 전문이 참조로서 본원에 편입되는, 문헌[Renneville *et al.*, *Blood* 126(16): 1930-1939, 2015]을 참고.

[0196] 일부 구현예에서, 겸상 적혈구 빈혈의 하나 이상의 합병증은 본원에 개시된 고려되는 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다. 고려되는 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 합병증의 비 제한적 예로는 빈혈(예를 들어, 심한 빈혈), 손-발 증후군, 비장 격리, 지연된 발달 성장, 눈 장애(예를 들어, 눈에 공급하는 혈관 폐색에 의해 야기되는 예를 들어 시력 상실), 피부 궤양(예를 들어, 다리 궤양), 심장 질병, 흉부 증후군(예를 들어, 급성 흉부 증후군), 지속발기증, 및 통증이 포함된다.

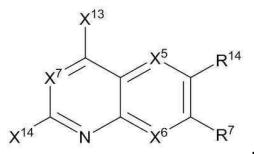
[0197] 본 개시는 하기 화학식 (I0) 내지 (IV0) 중 임의의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0198] [화학식 I0]



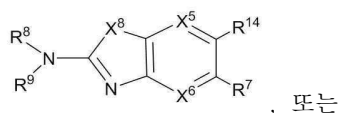
[0199]

[0200] [화학식 II0]



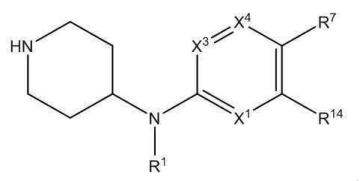
[0201]

[0202] [화학식 III0]



[0203]

[0204] [화학식 IV0]



[0205]

- [0206] 여기서
- [0207] X^1 은 N 또는 CR^2 이고;
- [0208] X^2 는 N 또는 CR^3 이고;
- [0209] X^3 은 N 또는 CR^4 이고;
- [0210] X^4 는 N 또는 CR^5 이고;
- [0211] X^5 는 N 또는 CH이고;
- [0212] X^6 은 N 또는 CR^{15} 이고;
- [0213] X^7 은 N 또는 CH이고;
- [0214] X^8 은 NR^{13} 또는 $CR^{11}R^{12}$ 이고;
- [0215] X^{13} 및 X^{14} 중 하나는 독립적으로 NR^8R^9 이고, 다른 하나는 R^{10} 이고;
- [0216] B는 하나 이상의 R^{15} 로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고;
- [0217] R^1 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0218] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕실, C_6-C_{10} 아릴, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3-C_8 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_8 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕실, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 할로, OR^a , 또는 NR^aR^b 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환되며, 여기서 R^a 및 R^b 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0219] R^6 은 $-Q^1-T^1$ 이며, 여기서 Q^1 은 결합, 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 옥소, 또는 C_1-C_6 알콕실 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_6 알키닐렌 링커이고, T^1 은 H, 할로, 시아노, 또는 R^{S1} 이며, 여기서 R^{S1} 은 C_3-C_8 사이클로알킬, 페닐, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고 R^{S1} 은 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 하이드록실, 옥소, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , 또는 C_1-C_6 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되며, 여기서 R^c 및 R^d 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0220] R^7 은 $-Q^2-T^2$ 이며, 여기서 Q^2 는 결합, $C(O)NR^e$, 또는 $NR^eC(O)$ 이며, R^e 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고 T^2 는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 로 선택적으로 치환되며, 여기서 Q^3 각각은 독립적으로 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C_1-C_6 알콕시 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^3 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알

킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$, 및 $NR^fC(O)R^g$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고, R^f 및 R^g 각각은 독립적으로 H, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 여기서 C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 또는 C_1-C_6 알콕시로 선택적으로 치환되거나; $-Q^3-T^3$ 는 옥소이고;

[0221] R^8 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0222] R^9 는 $-Q^4-T^4$ 이며, 여기서 Q^4 는 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C_1-C_6 알콕실 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_6 알키닐렌 링커이고, T^4 는 H, 할로, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $NR^hC(O)OR^i$, $OC(O)NR^hR^i$, $S(O)_2R^h$, $S(O)_2NR^hR^i$, 또는 R^{S2} 이며, 여기서 R^h 및 R^i 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{S2} 는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, R^{S2} 는 하나 이상의 $-Q^5-T^5$ 로 선택적으로 치환되며, 여기서 Q^5 각각은 독립적으로 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C_1-C_6 알콕시 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^5 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, $OC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, NR^jR^k , $OC(O)NR^jR^k$, $NR^jC(O)OR^k$, $C(O)NR^jR^k$, 및 $NR^jC(O)R^k$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고, R^j 및 R^k 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나; $-Q^5-T^5$ 는 옥소이고;

[0223] R^{10} 은 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, 및 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬 각각은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, $C(O)NR^jR^k$, 또는 $NR^jC(O)R^k$ 로 선택적으로 치환되고;

[0224] R^{11} 및 R^{12} 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, 또는 C_1-C_6 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

[0225] R^{13} 은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이고;

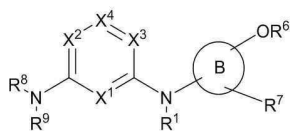
[0226] R^{14} 는 H, 할로, 시아노, $P(O)R^lR^m$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 또는 $-OR^6$ 이며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐은 할로 또는 OR^6 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고, R^l 및 R^m 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

[0227] R^{15} 는 H, 할로, 시아노, 또는 $-OR^6$ 이다.

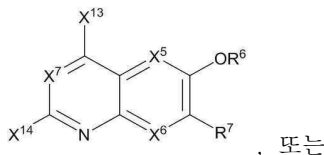
[0228] 본 개시는 또한 하기 화학식 (I) 내지 (III) 중 임의의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변

이성질체의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

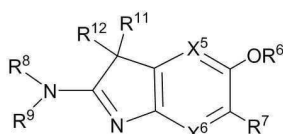
[화학식 I]



[화학식 II]



[화학식 III]



본원에 개시된 화학식, 예를 들어 화학식 (I0) 내지 (IV0) 및 화학식 (I) 내지 (III)의 화합물은 적용 가능한 경우 다음의 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (III0)의 것이며, 여기서 X^8 은 NR^{13} 이다.

일부 구현예에서, R^{13} 은 H, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{12} 사이클로알킬(예를 들어, C_3 - C_8 사이클로알킬), 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)(예를 들어, 아제티딘, 옥세타인, 티에타인, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 트리아졸리딘, 테트라하이드로피라진, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 피페라진, 테트라하이드로-2H-피라진, 3,6-디하이드로-2H-피라진, 테트라하이드로-2H-티오피라진, 1,4-디아제파린, 1,4-옥사제파린, 모르폴린 등)이다.

일부 구현예에서, R^{13} 은 C_2 - C_6 알케닐 또는 C_2 - C_6 알키닐이다.

일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (III0)의 것이며, 여기서 X^8 은 $CR^{11}R^{12}$ 이다.

일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (I0), (II0), 또는 (IV0)의 것이며, 여기서 R^{14} 는 H, 할로, 또는 C_1 - C_6 알킬이다.

일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (I0), (II0), 또는 (IV0)의 것이며, 여기서 R^{14} 는 C_2 - C_6 알케닐 또는 C_2 - C_6 알키닐이다.

일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (I0), (II0), 또는 (IV0)의 것이며, 여기서 R^{14} 는 $-OR^6$ 이다.

일부 구현예에서, R^{14} 는 H이다.

일부 구현예에서, R^{14} 는 할로(예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 F이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Br이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 I이다.

일부 구현예에서, R^{14} 는 시아노이다.

[0246] 일부 구현예에서, R^{14} 는 $P(O)R^1R^m$ 이며, 여기서 R^1 및 R^m 각각은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬(예를 들어, R^1 및 R^m 각각은 CH_3)이다.

[0247] 일부 구현예에서, R^{14} 는 할로 또는 OR^6 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 C_1 - C_6 알킬(예를 들어, CH_3)이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 하나 이상의 할로로 치환된 C_1 - C_6 알킬(예를 들어, CF_3)이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 하나 이상의 OR^6 로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 하나 이상의 OCH_3 으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0248] 일부 구현예에서, R^{14} 는 C_3 - C_{12} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실)이다.

[0249] 일부 구현예에서, R^{14} 는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 옥세타닐, 또는 테트라하이드로푸라닐)이다.

[0250] 일부 구현예에서, R^{14} 는 5- 내지 6-원 헤테로아릴(예를 들어, 이속사졸릴)이다.

[0251] 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OR^6$ (예를 들어, OCH_3)이다.

[0252] 일부 구현예에서, R^{15} 는 H이다.

[0253] 일부 구현예에서, R^{15} 는 할로(예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 일부 구현예에서, R^{15} 는 F이다. 일부 구현예에서, R^{15} 는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^{15} 는 Br이다. 일부 구현예에서, R^{15} 는 I이다.

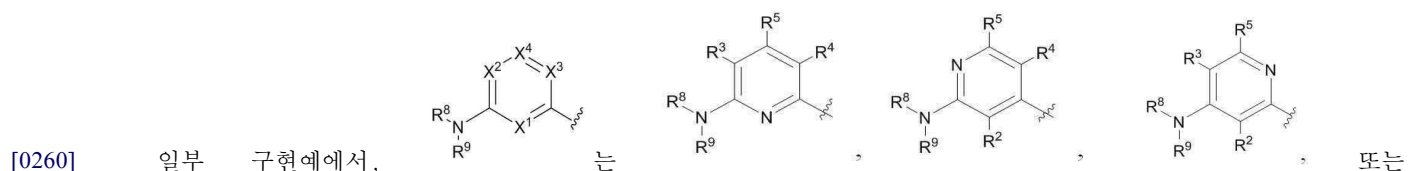
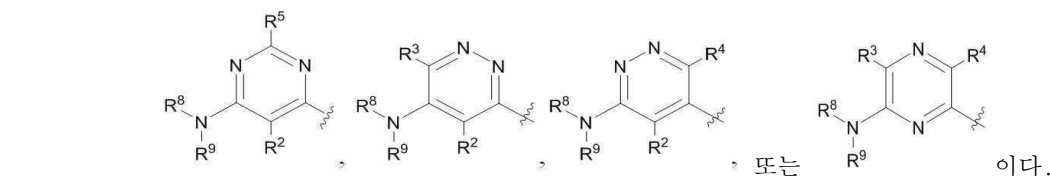
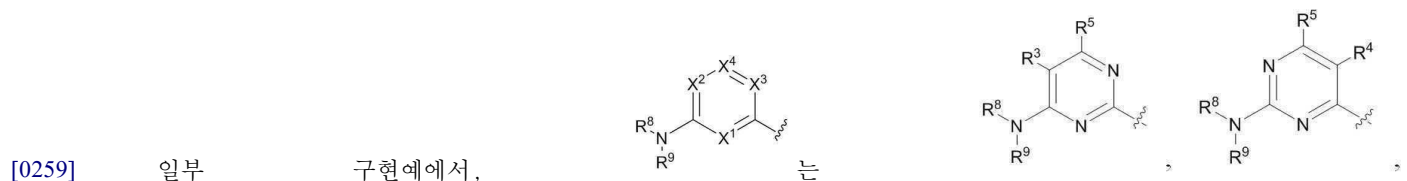
[0254] 일부 구현예에서, R^{15} 는 시아노이다.

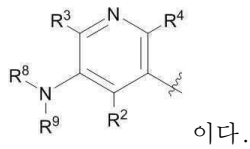
[0255] 일부 구현예에서, R^{15} 는 $-OR^6$ (예를 들어, OCH_3)이다.

[0256] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (I0)의 것 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0257] 일부 구현예에서, X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 적어도 하나는 N이다.

[0258] 일부 구현예에서, X^1 및 X^3 은 N이다. 일부 구현예에서, X^2 는 CR^3 이고 X^4 는 CR^5 이다.



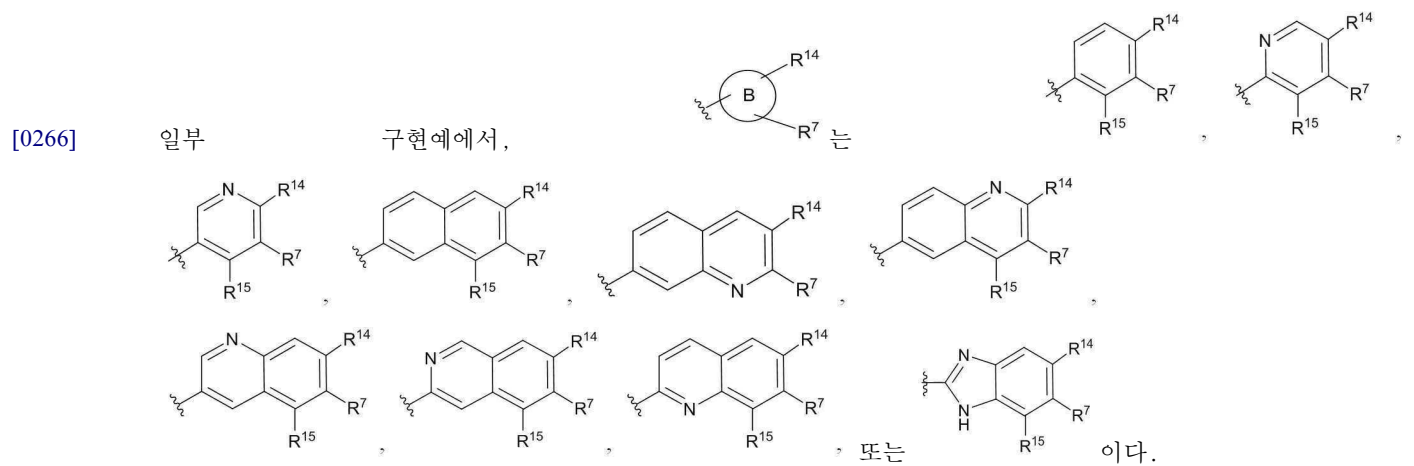
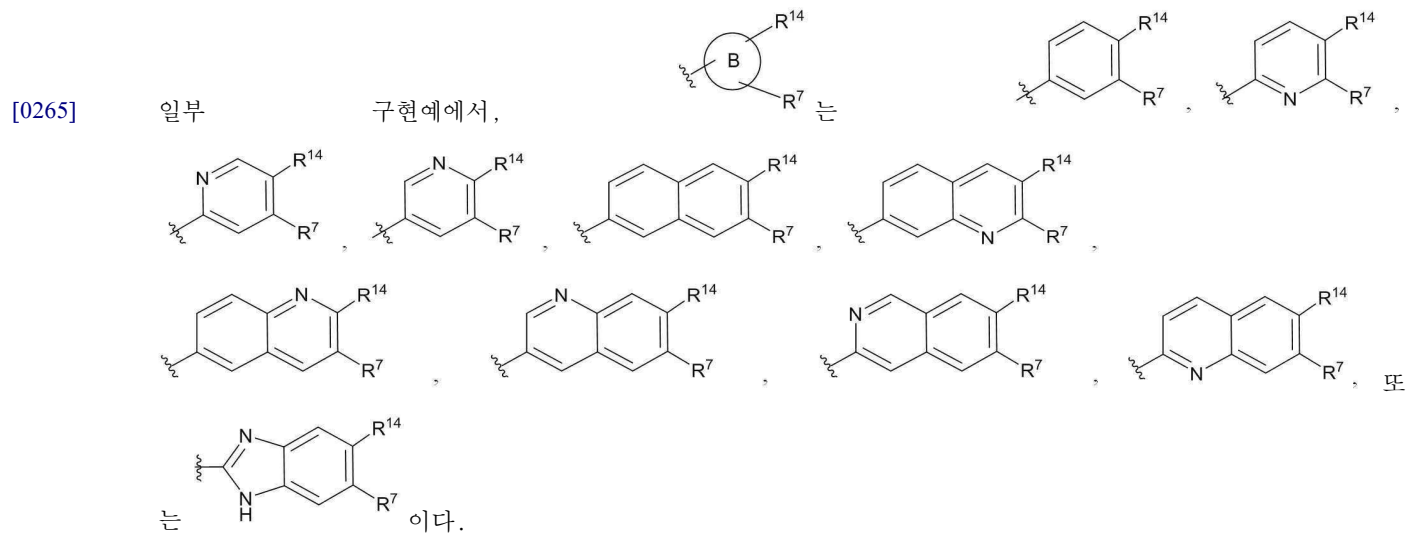


[0261] 일부 구현예에서, 고리 B는 C₆-C₁₀ 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[0262] 일부 구현예에서, 고리 B는 하나 이상의 R¹⁵로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.

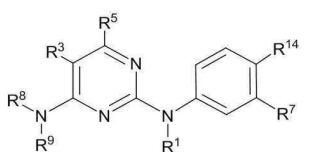
[0263] 일부 구현예에서, 고리 B는 하나의 R¹⁵로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[0264] 일부 구현예에서, 고리 B는 둘 이상의 R¹⁵로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.



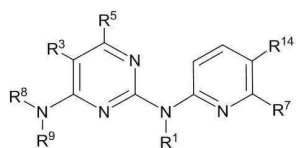
[0267] 일부 구현예에서, 화학식 (I0)의 화합물에는 화학식 (I0a) 내지 (I01) 중 임의의 것, 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 및 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0268] [화학식 I0a]



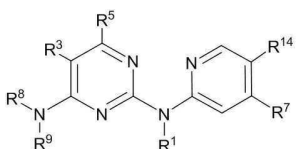
[0269]

[0270] [화학식 I0b]



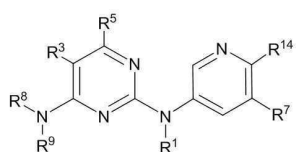
[0271] ,

[0272] [화학식 10c]



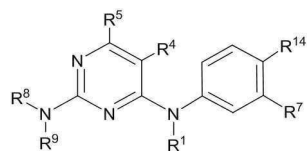
[0273] ,

[0274] [화학식 10d]



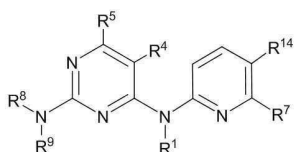
[0275] ,

[0276] [화학식 10e]



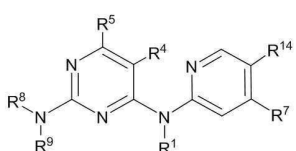
[0277] ,

[0278] [화학식 10f]



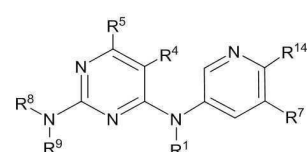
[0279] ,

[0280] [화학식 10g]



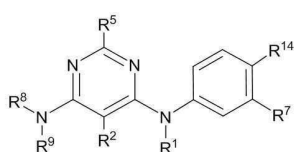
[0281] ,

[0282] [화학식 10h]



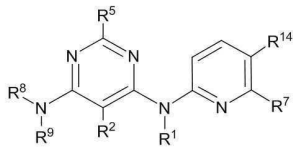
[0283] ,

[0284] [화학식 10i]



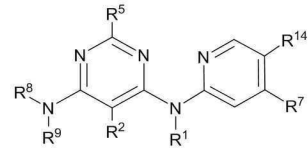
[0285] ,

[0286] [화학식 10j]



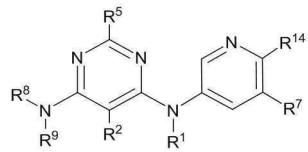
[0287]

[0288] [화학식 I0k]



[0289]

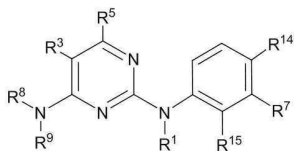
[0290] [화학식 I0l]



[0291]

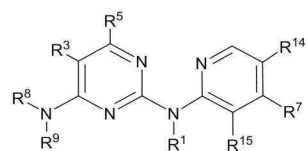
[0292] 일부 구현예에서, 화학식 (I0)의 화합물에는 화학식 (I0a') 내지 (I0i') 중 임의의 것, 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 및 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0293] [화학식 I0a']



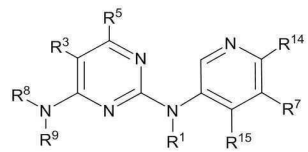
[0294]

[0295] [화학식 I0b']



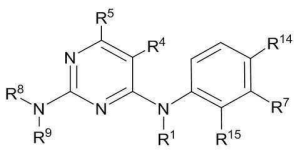
[0296]

[0297] [화학식 I0c']



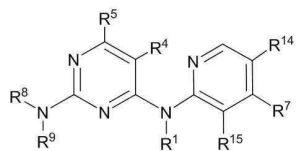
[0298]

[0299] [화학식 I0d']



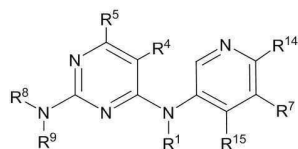
[0300]

[0301] [화학식 I0e']



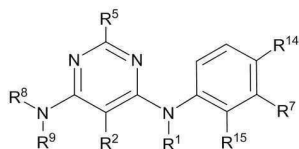
[0302]

[0303] [화학식 10f']



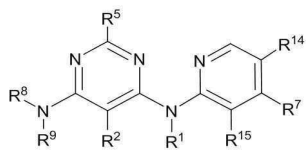
[0304]

[0305] [화학식 10g']



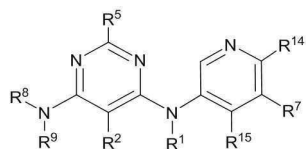
[0306]

[0307] [화학식 10h']



[0308]

[0309] [화학식 10i']



[0310]

[0311] 일부 구현예에서, R¹은 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 메틸이다. 일부 구현예에서, R¹은 H이다.

[0312] 일부 구현예에서, R³은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R³은 메틸이다. 일부 구현예에서, R³은 H이다.

[0313] 일부 구현예에서, R⁵은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵은 메틸이다.

[0314] 일부 구현예에서, R⁸은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁸은 메틸이다. 일부 구현예에서, R⁸은 H이다.

[0315] 일부 구현예에서, R⁹는 -Q⁴-T⁴이며, 여기서 Q⁴는 C₁-C₆ 알킬렌이고, T⁴는 H이다. 일부 경우에서, R⁹는 메틸이다.

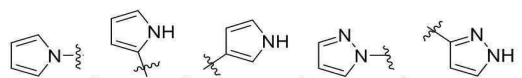
[0316] 일부 구현예에서, R⁷은 -Q²-T²이며, 여기서 Q²는 결합 또는 C(O)NR⁶이고, T²는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -Q³-T³으로 선택적으로 치환된다.

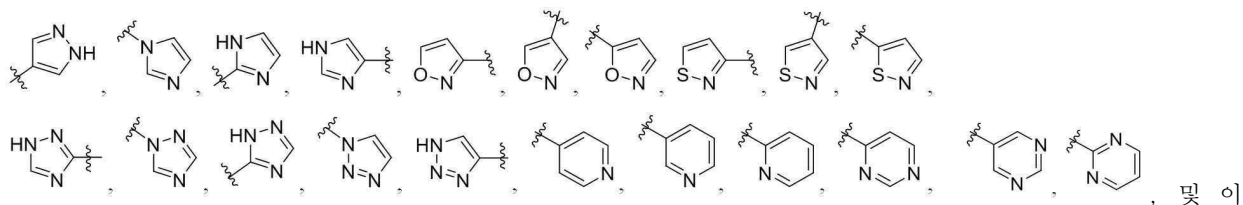
[0317] 일부 구현예에서, R⁷은 -Q²-T²이며, 여기서 Q²는 결합이고, T²는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -Q³-T³으로 선택적으로 치환된다.

[0318] 일부 구현예에서, R⁷은 -Q²-T²이며, 여기서 Q²는 결합이고, T²는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 하나 이상의 -Q³-T³으로 선택적으로 치환된다.

[0319] 일부 구현예에서,

T²는





의 호변이성질체로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환된다.

[0320] 일부 구현예에서, T^2 는 및 의 호변이성질체로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환된다.

[0321] 일부 구현예에서, T^2 는 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환된 이다.

[0322] 일부 구현예에서, T^2 는 또는 이다.

[0323] 일부 구현예에서, T^2 는 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환된 이다.

[0324] 일부 구현예에서, T^2 는 또는 이다.

[0325] 일부 구현예에서, T^2 는 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환된 이다.

[0326] 일부 구현예에서, T^2 는 또는 이다.

[0327] 일부 구현예에서, Q^3 각각은 독립적으로 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^3 각각은 독립적으로 OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$, 및 $NR^fC(O)R^g$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되며, R^f 및 R^g 각각은 독립적으로 H, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 여기서 C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 또는 C_1-C_6 알콕시로 선택적으로 치환된다.

[0328] 일부 구현예에서, Q^3 각각은 독립적으로 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^3 각각은 독립적으로 NR^fR^g 이며, R^f 및 R^g 각각은 독립적으로 H, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 여기서 C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 또는 C_1-C_6 알콕시로 선택적으로 치환된다.

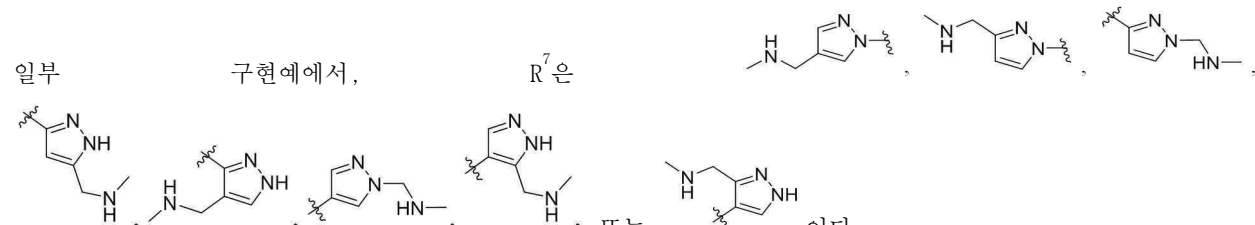
[0329] 일부 구현예에서, Q^3 각각은 독립적으로 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^3 각각은 독립적으로 NR^fR^g 이며, R^f 및 R^g 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0330] 일부 구현예에서, Q^3 각각은 독립적으로 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^3 각각은 독립적으로 NR^fR^g 이며, R^f 및 R^g 각각은 독립적으로 H 또는 메틸이다.

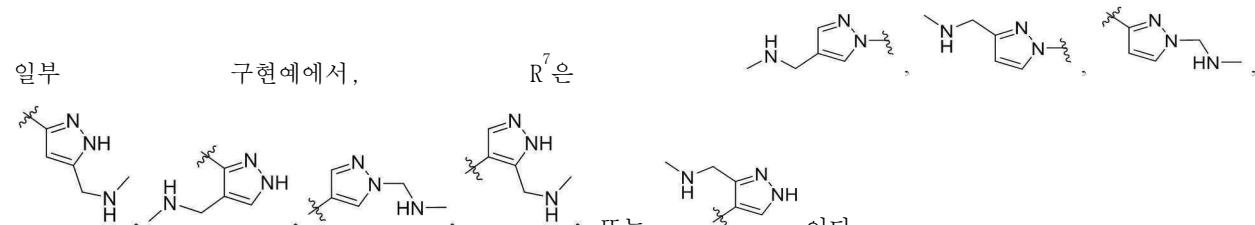
[0331] 일부 구현예에서, Q^3 각각은 독립적으로 C_1-C_3 알킬렌 링커이고, T^3 각각은 독립적으로 $NHCH_3$ 이다.

[0332] 일부 구현예에서, Q^3 각각은 독립적으로 메틸렌이고, T^3 각각은 독립적으로 $NHCH_3$ 이다.

[0333] 일부 구현예에서, R^7 은



또는



이다.

[0334] 일부 구현예에서, R^{14} 는 H, 할로, 또는 $-OR^6$ 이다.

[0335] 일부 구현예에서, R^{14} 는 할로 또는 $-OR^6$ 이다.

[0336] 일부 구현예에서, R^{14} 는 H이다.

[0337] 일부 구현예에서, R^{14} 는 할로이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 F이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Br이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 I이다.

[0338] 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OR^6$ 이다. 일부 구현예에서, R^6 은 $-Q^1-T^1$ 이며, 여기서 Q^1 은 C_1-C_6 알킬렌 링커이고, T^1 은 H이다. 일부 구현예에서, R^6 은 $-Q^1-T^1$ 이며, 여기서 Q^1 은 메틸렌이고, T^1 은 H이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OCH_3$ 이다.

[0339] 일부 구현예에서, R^{15} 는 H 또는 할로이다.

[0340] 일부 구현예에서, R^{15} 는 H이다.

[0341] 일부 구현예에서, R^{15} 는 할로이다. 일부 구현예에서, R^{15} 는 F이다. 일부 구현예에서, R^{15} 는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^{15} 는 Br이다. 일부 구현예에서, R^{15} 는 I이다.

[0342] 일부 구현예에서, R^{14} 는 할로 또는 $-OR^6$ 이고, R^{15} 는 H 또는 할로이다.

[0343] 일부 구현예에서, R^{14} 는 할로이고, R^{15} 는 H이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 F이고, R^{15} 는 H이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Cl이고, R^{15} 는 H이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Br이고, R^{15} 는 H이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 I이고, R^{15} 는 H이다.

[0344] 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OR^6$ 이고, R^{15} 는 H이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OCH_3$ 이고, R^{15} 는 H이다.

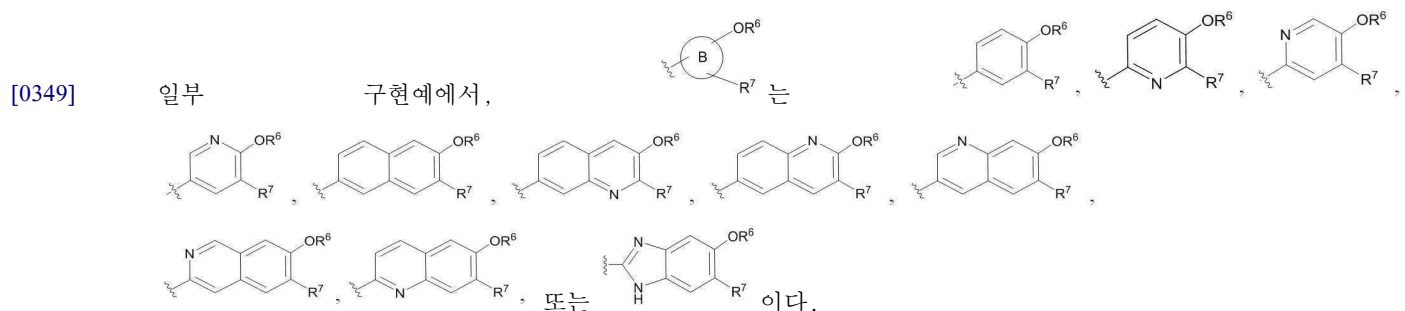
[0345] 일부 구현예에서, R^{14} 는 할로이고, R^{15} 는 할로이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 F이고, R^{15} 는 F이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Cl이고, R^{15} 는 F이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Br이고, R^{15} 는 F이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 I이고, R^{15} 는 F이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 F이고, R^{15} 는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Cl이고, R^{15} 는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Br이고, R^{15} 는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 I이고, R^{15} 는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 F이고, R^{15} 는 Br이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Cl이고, R^{15} 는 Br이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Br이고, R^{15} 는 Br이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 I이고, R^{15} 는 Br이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 F이고, R^{15} 는 I이다. 일부 구현예

에서, R^{14} 는 Cl이고, R^{15} 는 I이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 Br이고, R^{15} 는 I이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 I이고, R^{15} 는 I이다.

[0346] 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OR^6$ 이고, R^{15} 는 할로이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OCH_3$ 이고, R^{15} 는 할로이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OCH_3$ 이고, R^{15} 는 F이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OCH_3$ 이고, R^{15} 는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OCH_3$ 이고, R^{15} 는 Br이다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 $-OCH_3$ 이고, R^{15} 는 I이다.

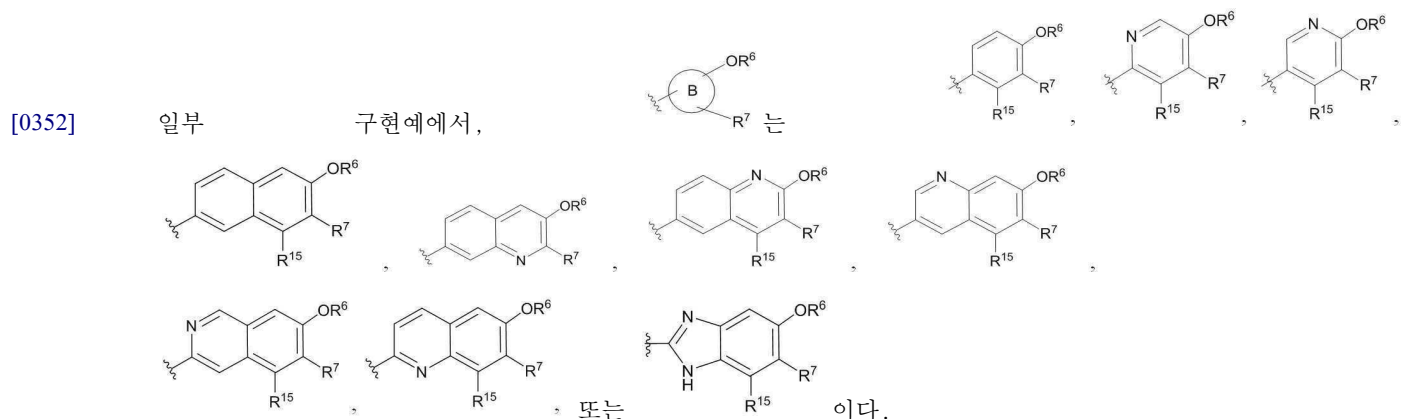
[0347] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (I)의 것, 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0348] 일부 구현예에서, 고리 B는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴(예를 들어, 피리딜 또는 피리미딜)이다.



[0350] 일부 구현예에서, 고리 B는 하나 이상의 R^{15} 로 선택적으로 치환된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴(예를 들어, 피리딜 또는 피리미딜)이다.

[0351] 일부 구현예에서, 고리 B는 하나의 R^{15} 로 선택적으로 치환된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴(예를 들어, 피리딜 또는 피리미딜)이다.

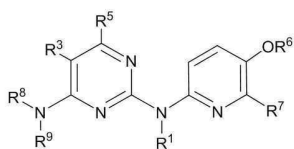


[0353] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물에는 화학식 (Ia) 내지 (I1) 중 임의의 것, 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0354] [화학식 Ia]

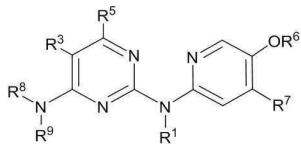
[0355]

[0356] [화학식 Ib]



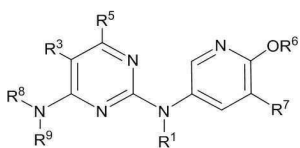
[0357]

[0358] [화학식 1c]



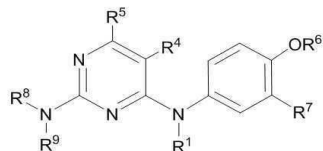
[0359]

[0360] [화학식 1d]



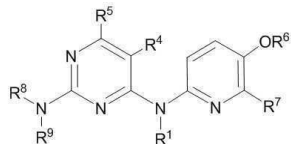
[0361]

[0362] [화학식 1e]



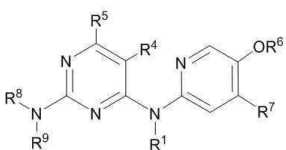
[0363]

[0364] [화학식 1f]



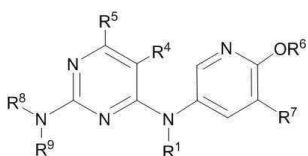
[0365]

[0366] [화학식 1g]



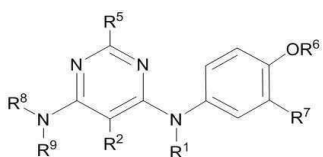
[0367]

[0368] [화학식 1h]



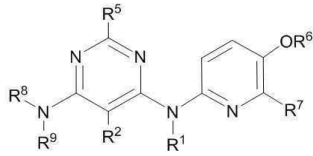
[0369]

[0370] [화학식 1i]



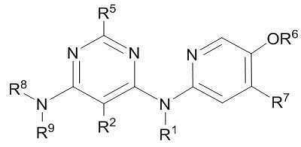
[0371]

[0372] [화학식 1j]



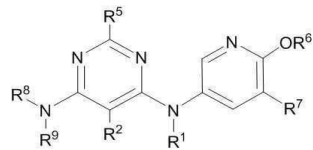
[0373]

[0374] [화학식 I k]



[0375]

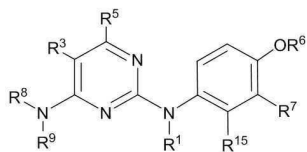
[0376] [화학식 I l]



[0377]

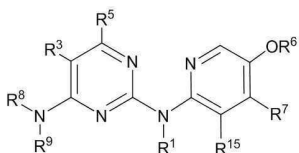
[0378] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물에는 화학식 (Ia') 내지 (Ii') 중 임의의 것, 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0379] [화학식 Ia']



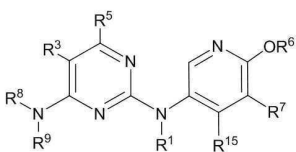
[0380]

[0381] [화학식 Ib']



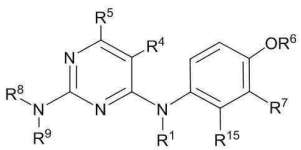
[0382]

[0383] [화학식 Ic']



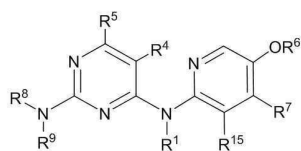
[0384]

[0385] [화학식 Id']



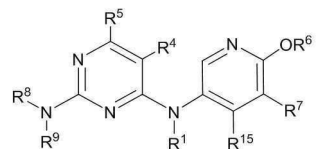
[0386]

[0387] [화학식 Ie']



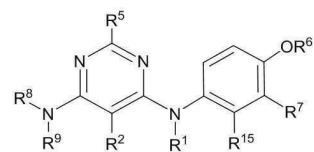
[0388]

[0389] [화학식 If']



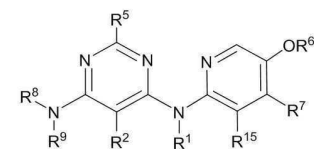
[0390]

[0391] [화학식 Ig']



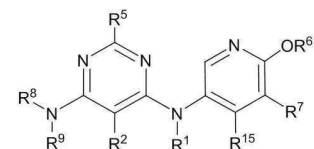
[0392]

[0393] [화학식 Ih']



[0394]

[0395] [화학식 Ii']

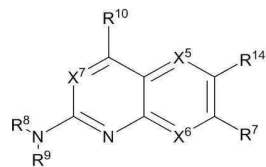


[0396]

[0397] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (II0)의 것 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이다.

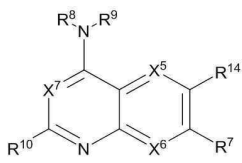
[0398] 일부 구현예에서, 화학식 (II0)의 화합물에는 화학식 (II0a) 및 (II0b) 중 임의의 것, 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0399] [화학식 II0a]



[0400]

[0401] [화학식 II0b]

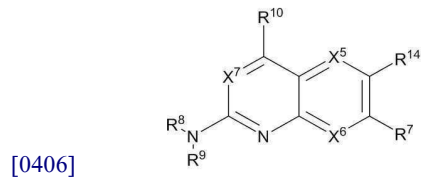


[0402]

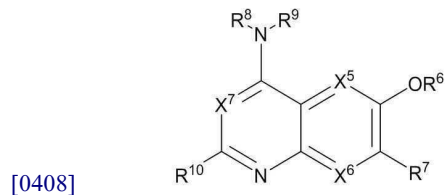
[0403] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (II)의 것 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0404] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물에는 화학식 (IIa) 및 (IIb) 중 임의의 것, 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0405] [화학식 II0a]



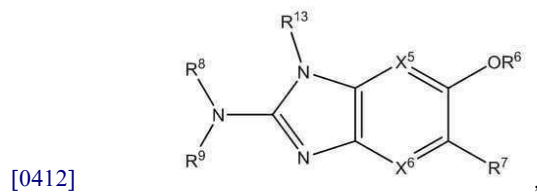
[0407] [화학식 II0b]



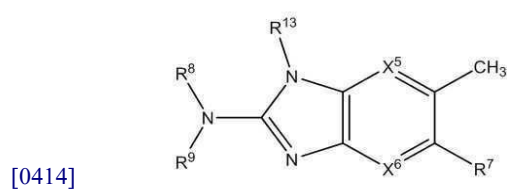
[0409] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (III0)의 것 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0410] 일부 구현예에서, 화학식 (III0)의 화합물에는 화학식 (III0a) 및 (III0b) 중 임의의 것, 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0411] [화학식 III0a]



[0413] [화학식 III0b]

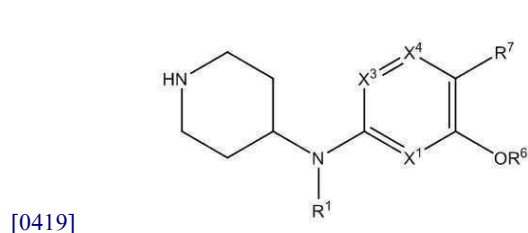


[0415] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (III)의 것 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이다.

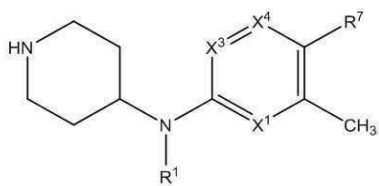
[0416] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (IV0)의 것 또는 이의 호변이성질체, 또는 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0417] 일부 구현예에서, 화학식 (IV0)의 화합물에는 화학식 (IV0a) 및 (IV0b)의 것, 및 이의 호변이성질체, 및 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다:

[0418] [화학식 IV0a]



[0420] [화학식 IV0b]



[0421]

[0422] 일부 구현예에서, R^3 및 R^5 중 많어도 하나는 H가 아니다.

[0423] 일부 구현예에서, R^3 및 R^5 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0424] 일부 구현예에서, R^3 은 H 또는 할로이다.

[0425] 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 중 많어도 하나는 H가 아니다.

[0426] 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0427] 일부 구현예에서, R^4 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이다.

[0428] 일부 구현예에서, R^2 및 R^5 중 많어도 하나는 H가 아니다.

[0429] 일부 구현예에서, R^2 및 R^5 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0430] 일부 구현예에서, R^2 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이다.

[0431] 일부 구현예에서, R^5 는 할로, 하이드록실, 또는 C_1-C_6 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^5 는 비치환된 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸)이다.

[0432] 일부 구현예에서, X^5 , X^6 및 X^7 각각은 CH이다.

[0433] 일부 구현예에서, X^5 , X^6 및 X^7 중 적어도 하나는 N이다.

[0434] 일부 구현예에서, X^5 , X^6 및 X^7 중 많어도 하나는 N이다.

[0435] 일부 구현예에서, R^{10} 은 N, O, 및 S로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 아제티딘, 옥세타닌, 티에타닌, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 트리아졸리딘, 테트라하이드로푸라닌, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 피페라지닌, 테트라하이드로-2H-피라닌, 3,6-디하이드로-2H-피라닌, 테트라하이드로-2H-티오피라닌, 1,4-디아제파닌, 1,4-옥사제파닌, 모르폴리닌 등)이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, $C(O)NR^jR^k$, 또는 $NR^jC(O)R^k$ 로 선택적으로 치환된다.

[0436] 일부 구현예에서, R^{10} 은 탄소-탄소 결합을 통해 화학식 (II)의 바이사이클릭기에 연결된다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 탄소-질소 결합을 통해 화학식 (II)의 바이사이클릭기에 연결된다.

[0437] 일부 구현예에서, R^{10} 은 할로이다.

[0438] 일부 구현예에서, R^{10} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐이고, 예를 들어, 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, C_1-C_6 알콕시, $C(O)NR^jR^k$, 또는

$NR^jC(O)R^k$ 로 선택적으로 치환된다.

[0439] 일부 구현예에서, R^{10} 은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 알콕시, $C(O)NR^jR^k$, 또는 $NR^jC(O)R^k$ 로 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬이다.

[0440] 일부 구현예에서, R^{10} 은 $C(O)NR^jR^k$ 또는 $NR^jC(O)R^k$ 로 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬이다.

[0441] 일부 구현예에서, R^{11} 및 R^{12} 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 트리아졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 3,6-디하이드로-2H-피라닐, 테트라하이드로-2H-티오피라닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐, 모르폴리닐 등)을 형성하며, 여기서 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬은 할로, C_1 - C_6 알킬, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, 또는 C_1 - C_6 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0442] 일부 구현예에서, R^{11} 및 R^{12} 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 비치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 트리아졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 3,6-디하이드로-2H-피라닐, 테트라하이드로-2H-티오피라닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐, 모르폴리닐 등)을 형성한다.

[0443] 일부 구현예에서, R^{11} 및 R^{12} 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, C_1 - C_6 알킬, 하이드록실, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, 또는 C_1 - C_6 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_4 - C_8 사이클로알킬을 형성한다.

[0444] 일부 구현예에서, R^{11} 및 R^{12} 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 비치환된 C_4 - C_8 사이클로알킬을 형성한다.

[0445] 일부 구현예에서, X^5 및 X^6 각각은 CH이다.

[0446] 일부 구현예에서, X^5 및 X^6 각각은 N이다.

[0447] 일부 구현예에서, X^5 및 X^6 중 하나는 CH이고 다른 하나는 CH이다.

[0448] 일부 구현예에서, R^6 은 $-Q^1-T^1$ 이며, 여기서 Q^1 은 결합 또는 할로 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬렌 링커이고, T^1 은 H, 할로, 시아노, 또는 R^{S1} 이며, 여기서 R^{S1} 은 C_3 - C_8 사이클로알킬, 페닐, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고 R^{S1} 은 할로, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 하이드록실, 옥소, NR^cR^d , 또는 C_1 - C_6 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0449] 일부 구현예에서, R^6 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, 또는 C_2 - C_6 알키닐이고, 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C_1 - C_6 알콕실 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된다.

[0450] 일부 구현예에서, R^6 은 비치환된 C_1 - C_6 알킬(예를 들어, 메틸)이다.

[0451] 일부 구현예에서, R^7 은 $-Q^2-T^2$ 이며, 여기서 Q^2 은 결합 또는 $C(O)NR^e$ 이고, T^2 은 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬

은 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환된다.

[0452] 일부 구현예에서, Q^2 는 결합이다.

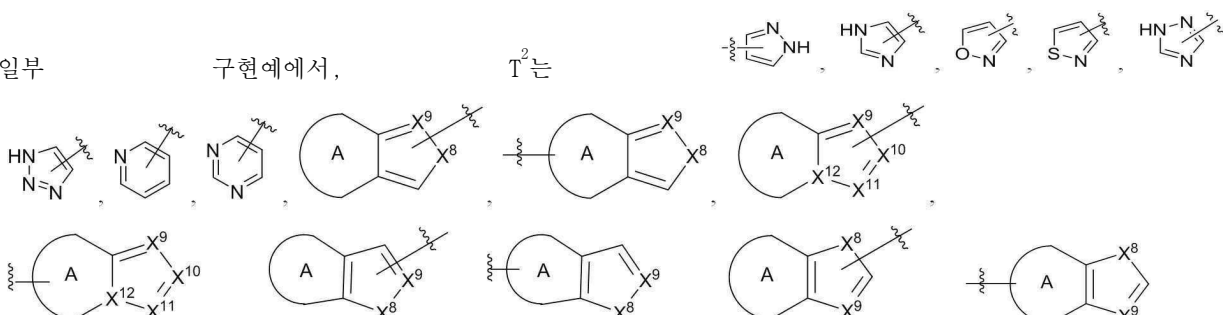
[0453] 일부 구현예에서, Q^2 는 CONH 또는 NHCO이다.

[0454] 일부 구현예에서, T^2 는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-원 헤테로 사이클로알킬(예를 들어, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸 리디닐, 이속사졸리디닐, 트리아졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 3,6-디하이드로-2H-피라닐, 테트라하이드로-2H-티오피라닐, 1,4-디아제 파닐, 1,4-옥사제파닐, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥 사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 모르폴리닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사하이드로피 리도[4,3-d]피리미디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도 [4,3-d]피리미디닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.5]노나닐, 2- 메틸-2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-옥사-아자스피로 [3.4]옥타닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일 등과 같은 4 내지 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 또는 7 내지 12-원 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬)이며, 이는 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환된다.

[0455] 일부 구현예에서, T^2 는 비-방향족 고리와 융합된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 포함하는 8- 내지 12-원 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 Q^2 에 연결된다.

[0456] 일부 구현예에서, T^2 는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[0457] 일부 구현예에서, T^2 는



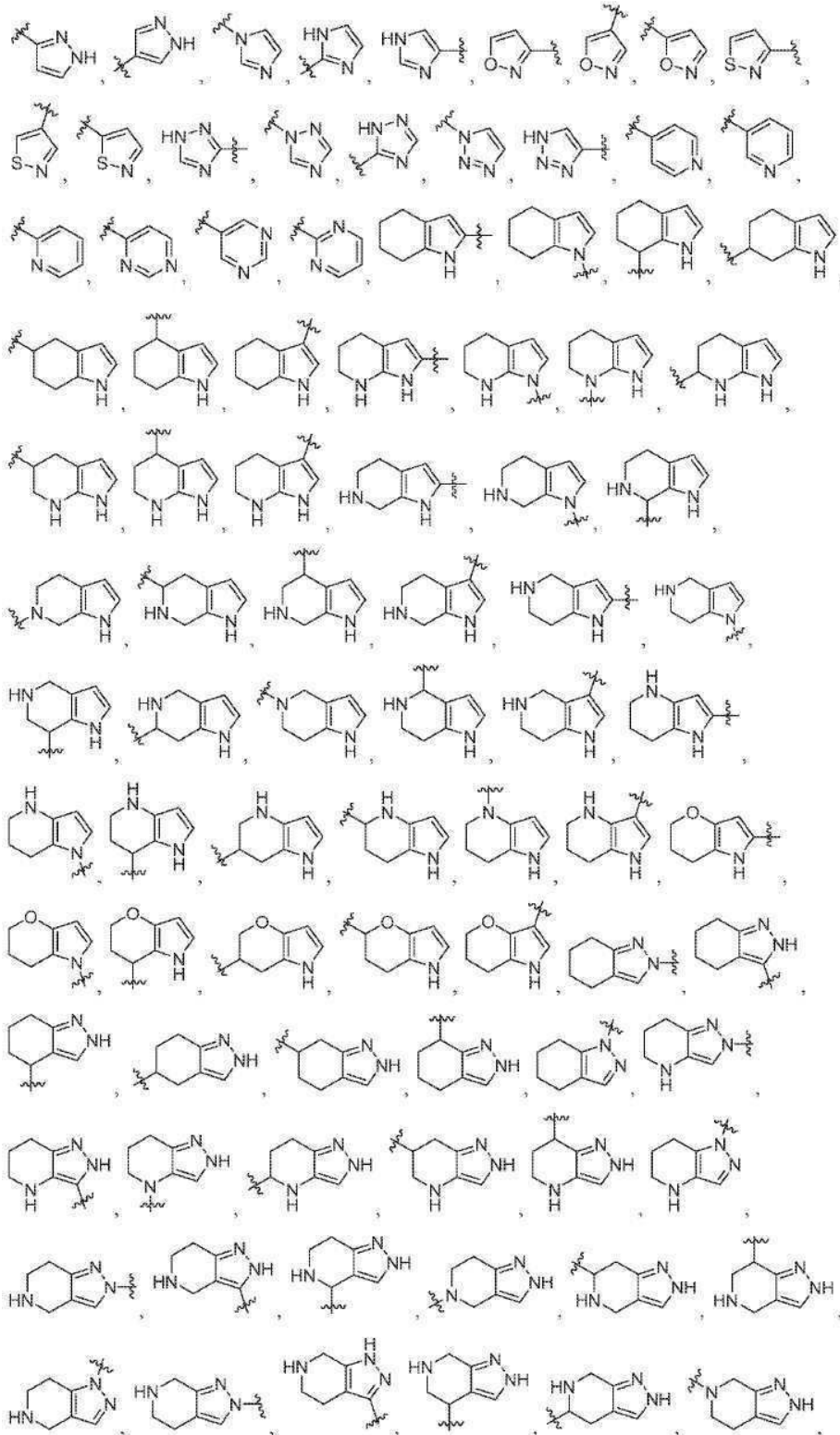
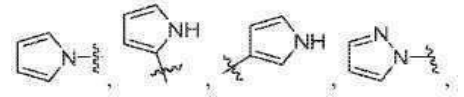
의 호변이성질체로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환되며, 여기서 X^8 은 NH, O, 또는 S이고, X^9 , X^{10} , X^{11} , 및 X^{12} 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고, X^9 , X^{10} , X^{11} , 및 X^{12} 중 적어도 하나는 N 이고, 고리 A는 C_5-C_8 사이클로알킬, 페닐, 6-원 헤테로아릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬이다.

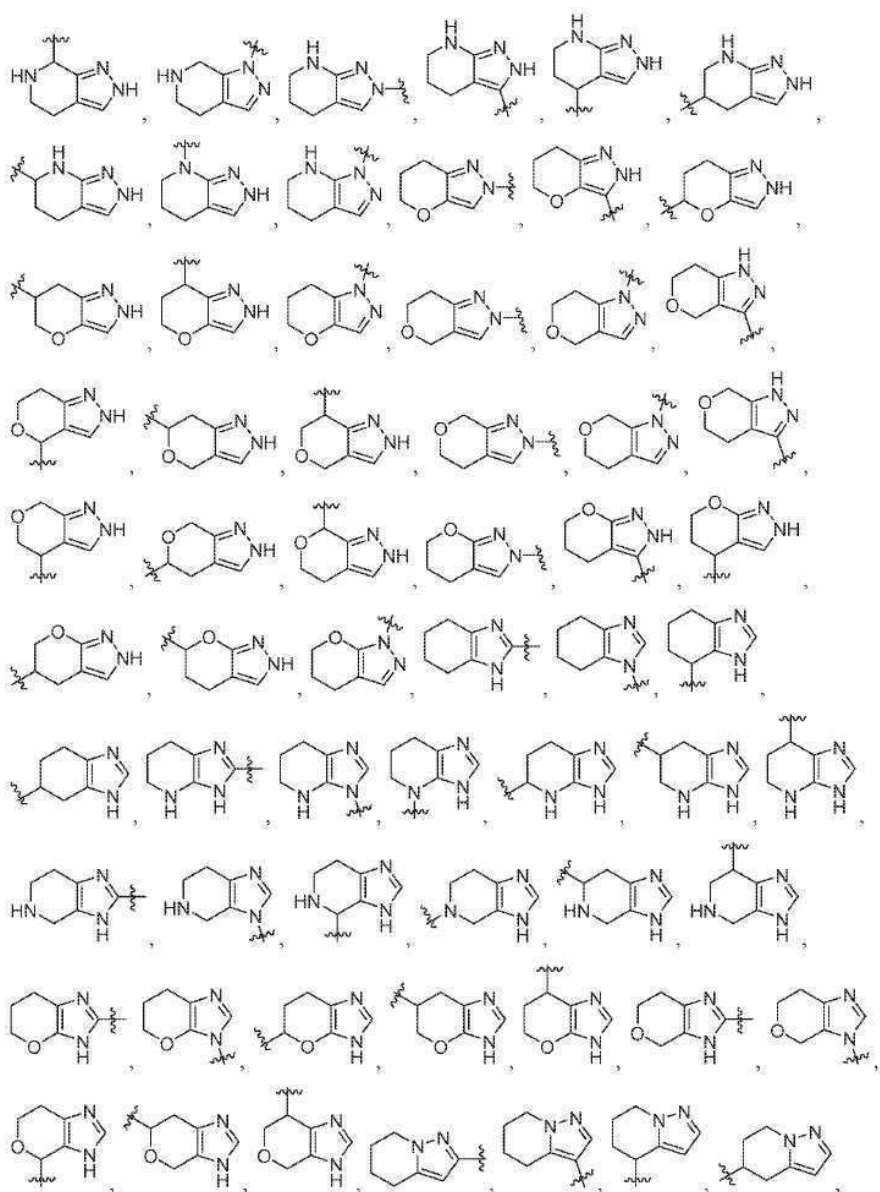
[0458]

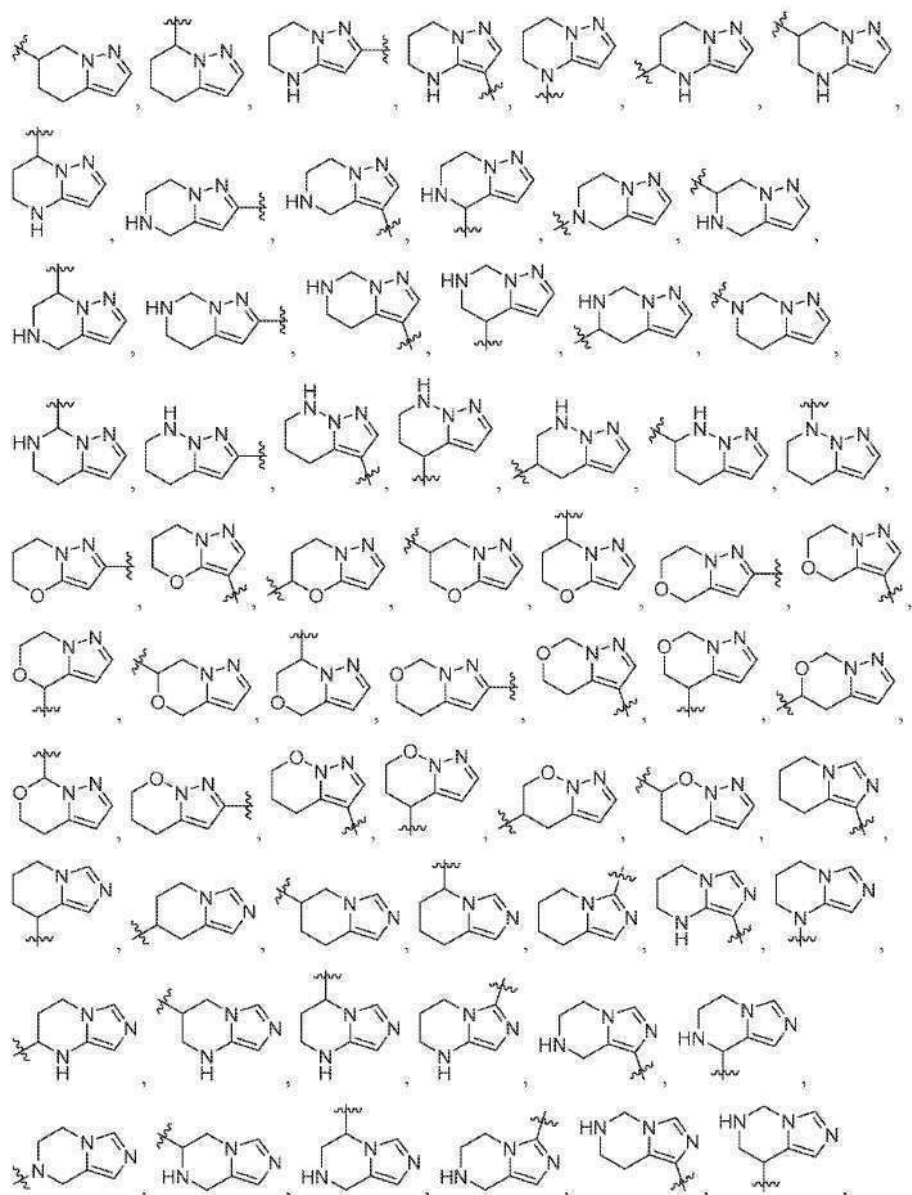
일부

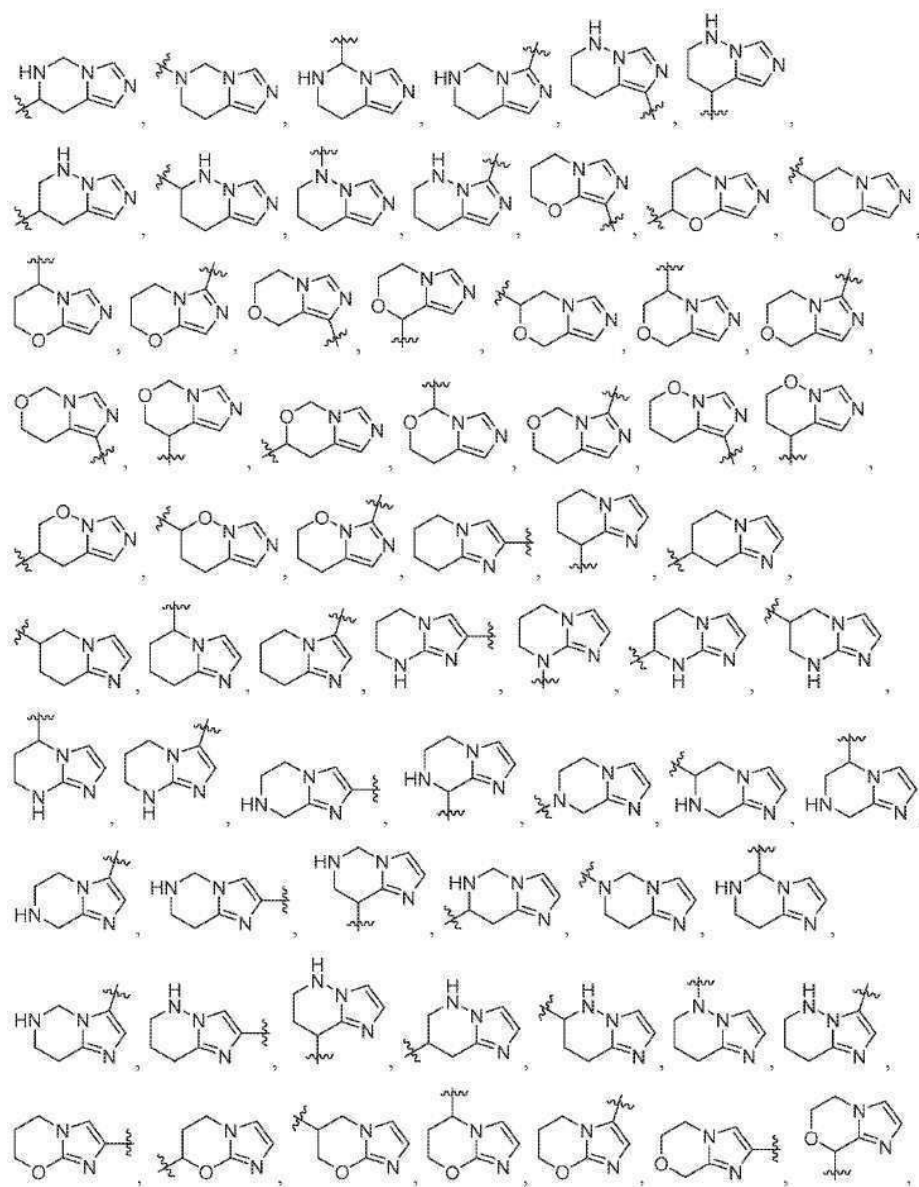
구현에에서,

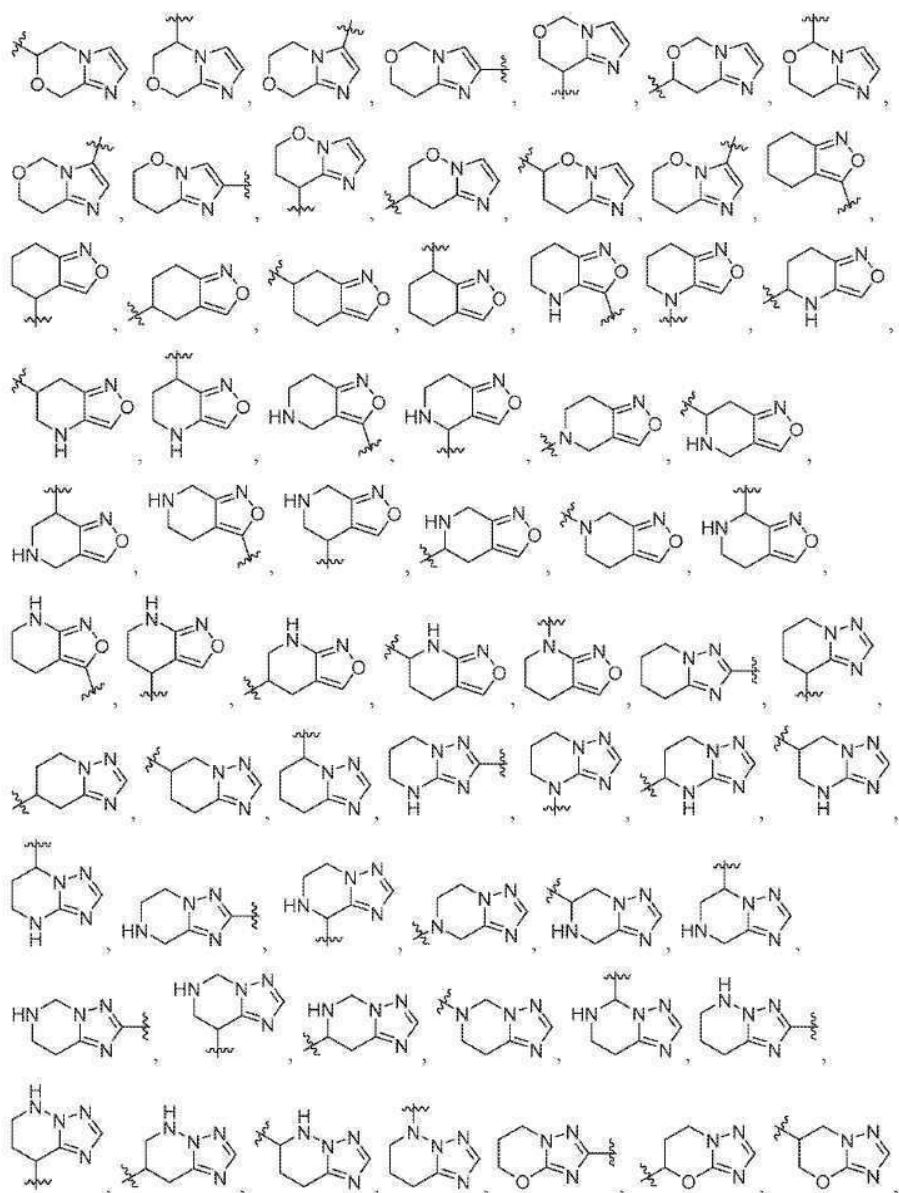
T₂'는

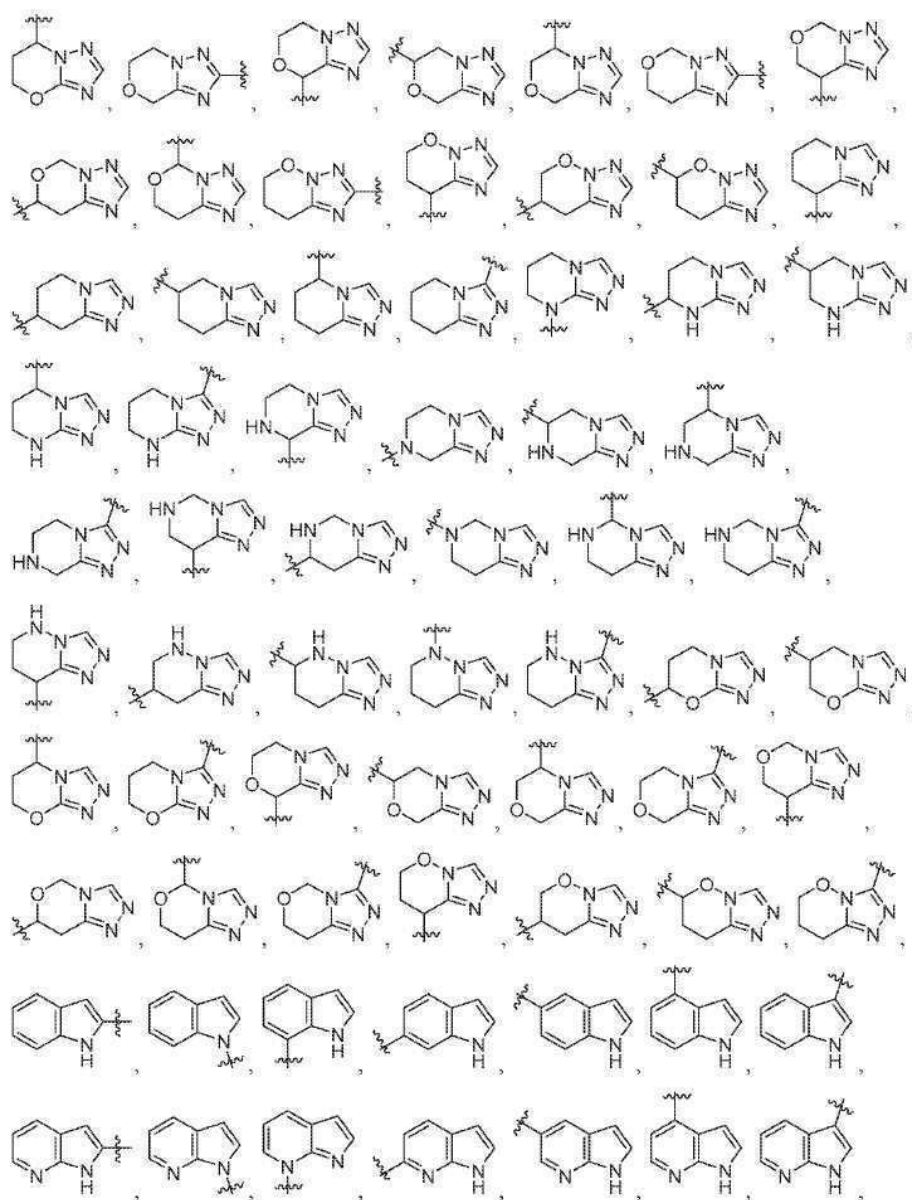


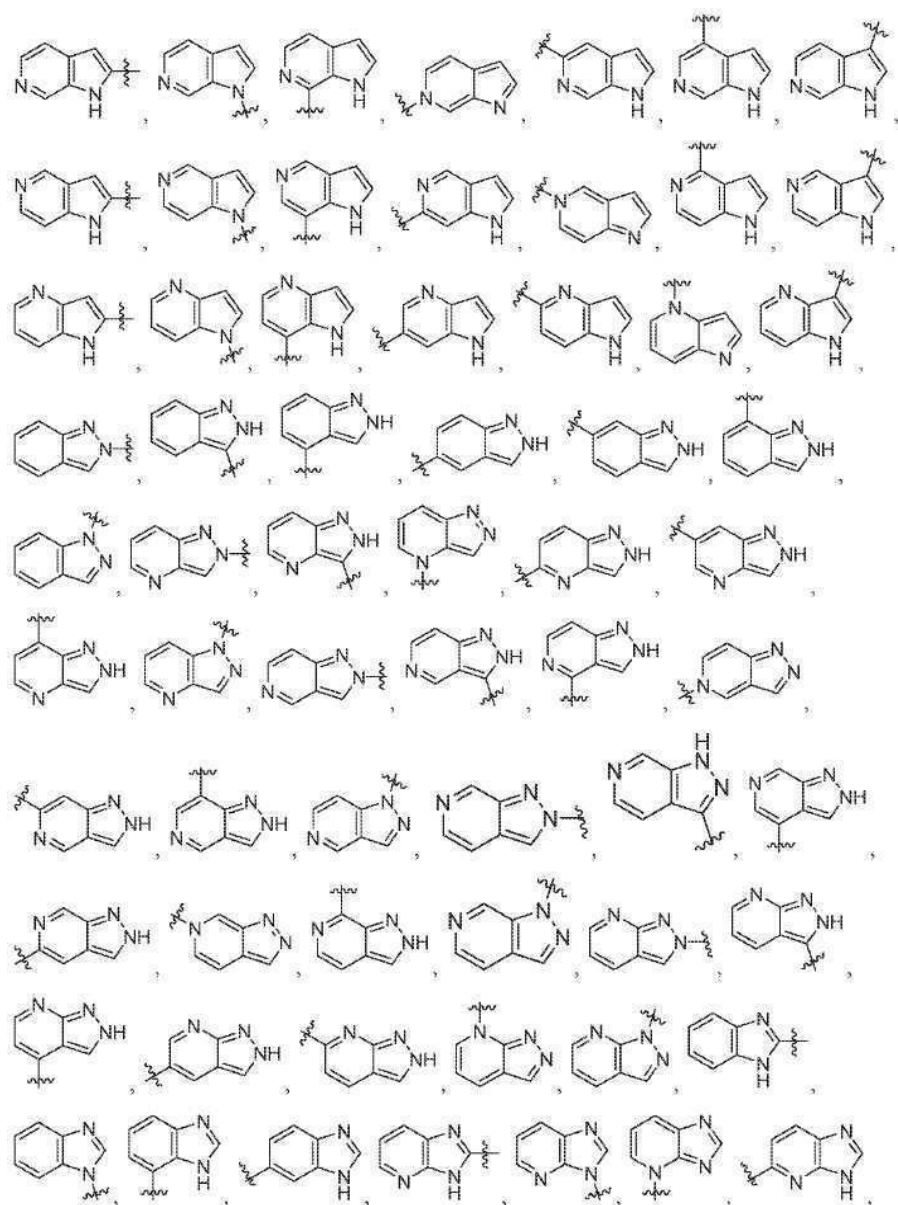


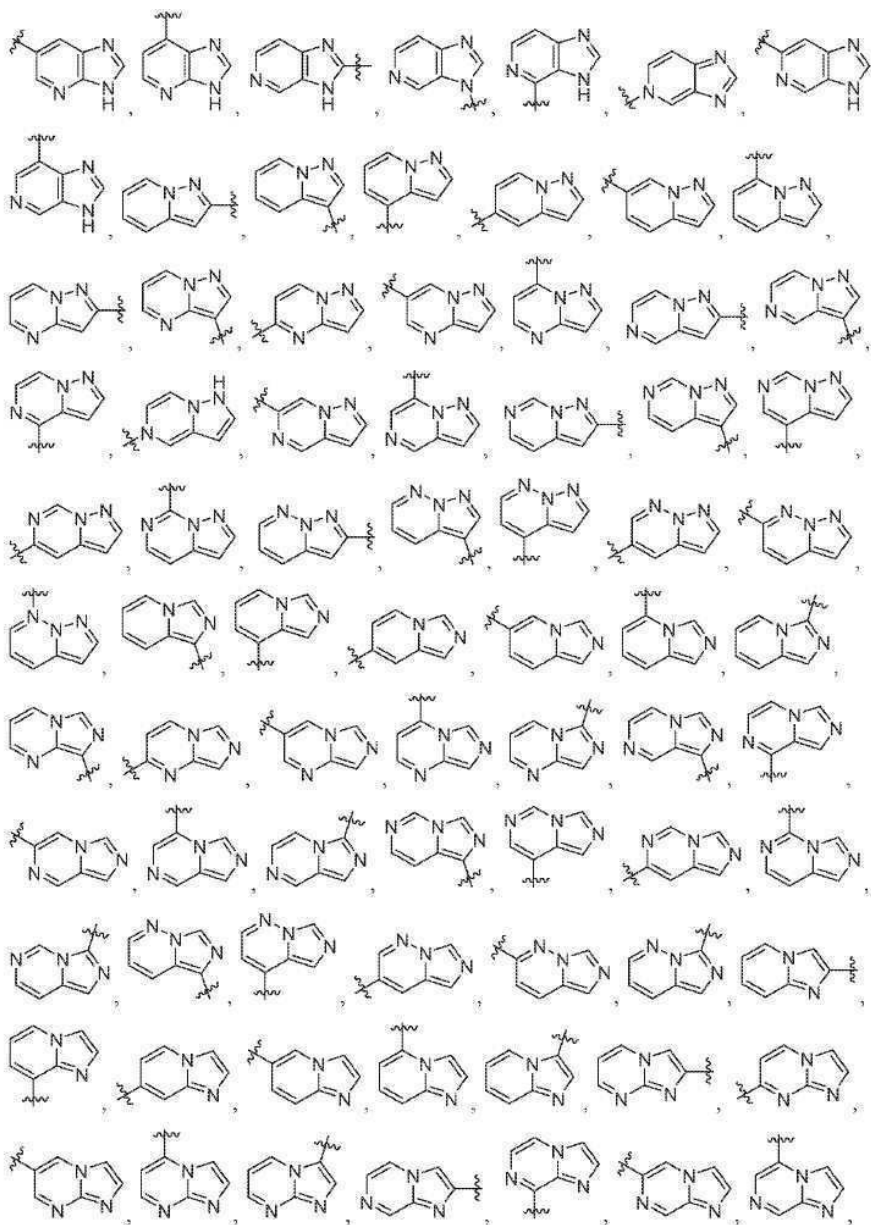


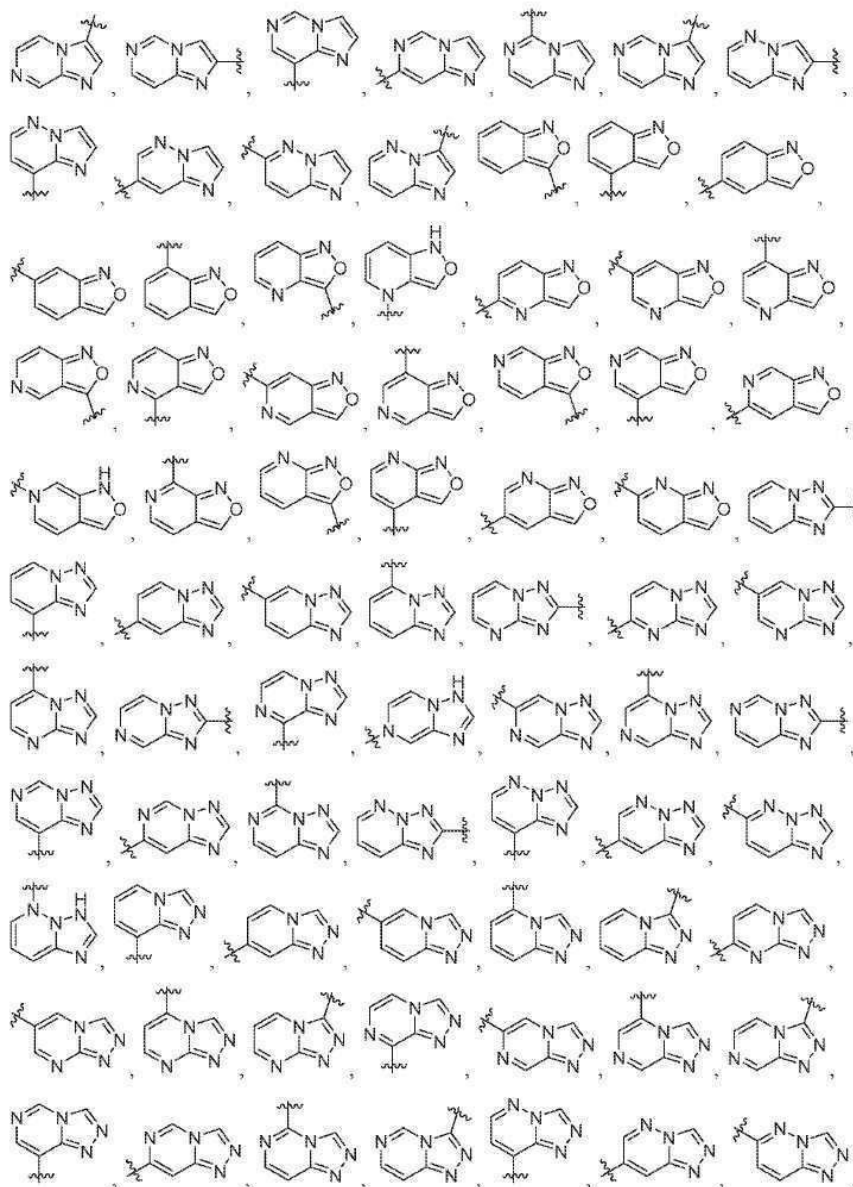


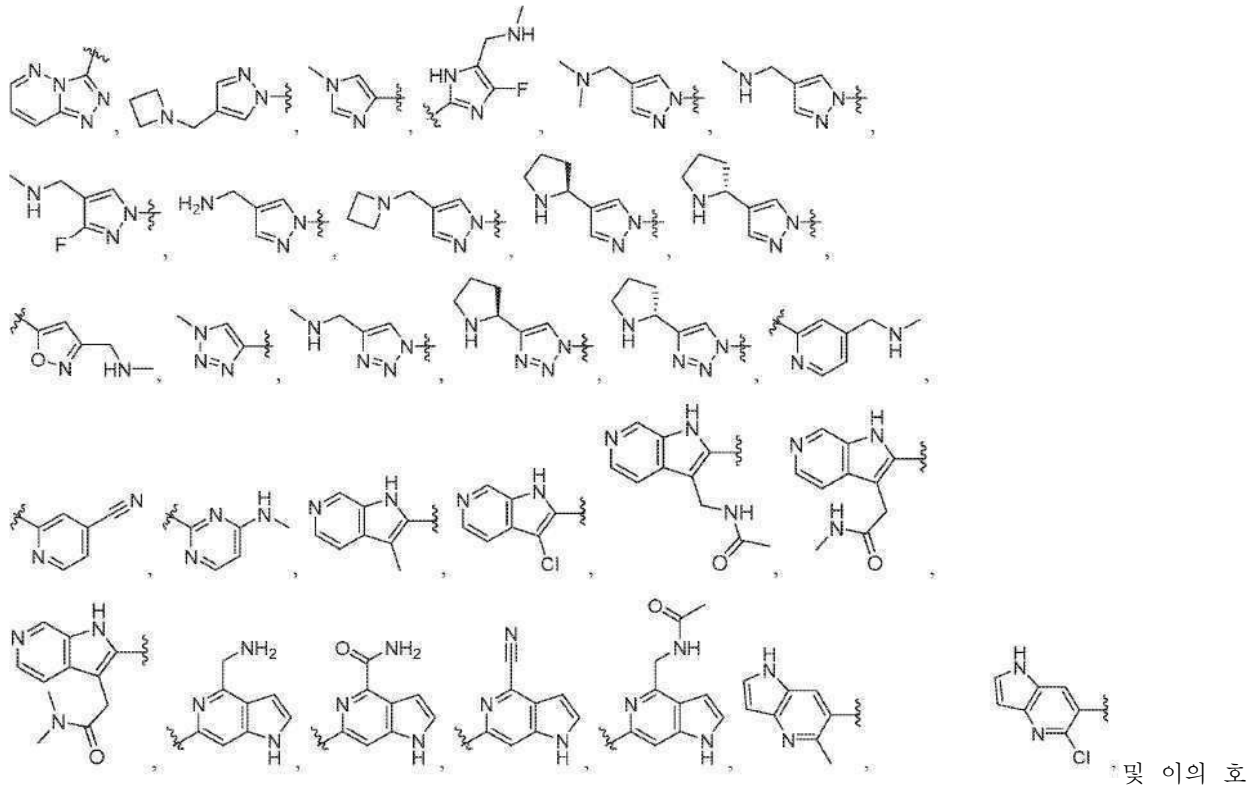












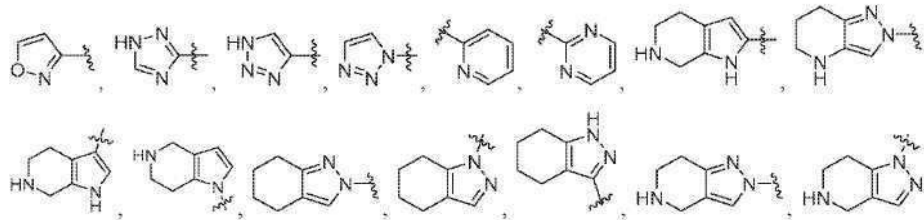
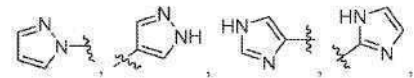
변이성질체로부터 선택되며, 이들 각각은 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 으로 선택적으로 치환된다.

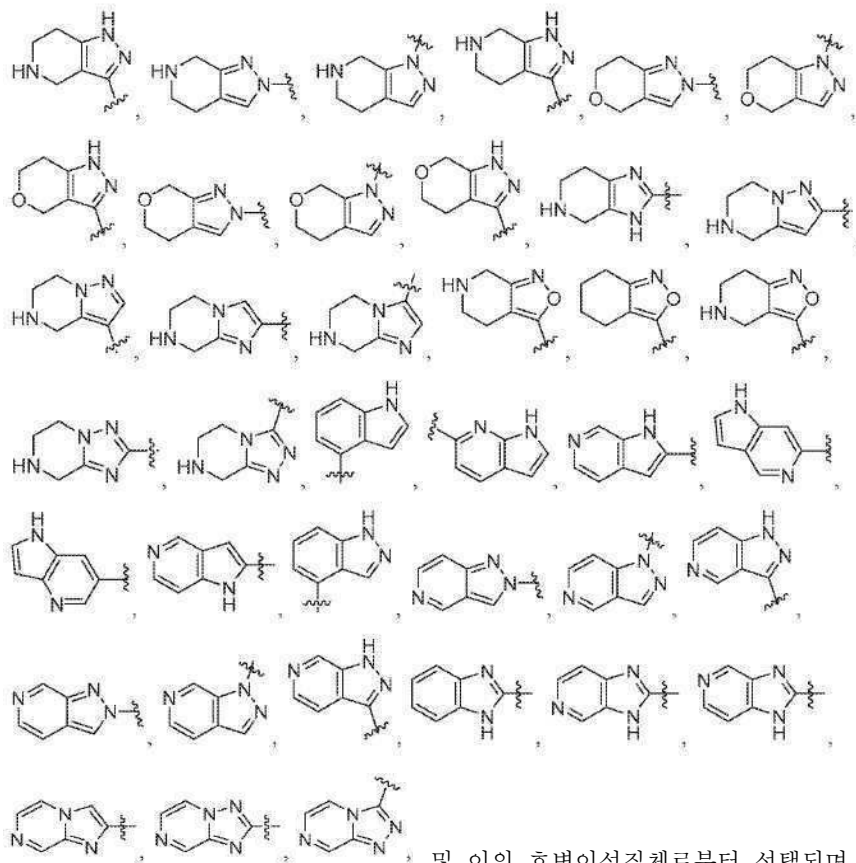
[0459]

일부

구현예에서,

T^2 는





및 이의 호변이성질체로부터 선택되며, 이들 각각은 하나 이상의 $-Q^3-T^3$ 로 선택적으로 치환된다.

[0460] 일부 구현예에서, Q^3 각각은 독립적으로 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C_1-C_6 알콕시 중 하나 이상으로 각각 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬렌 링커이다.

[0461] 일부 구현예에서, T^3 각각은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, NR^fR^g , $C(O)NR^fR^g$, 및 $NR^fC(O)R^g$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록실, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 선택적으로 치환된다.

[0462] 일부 구현예에서, $-Q^3-T^3$ 은 옥소이다.

[0463] 일부 구현예에서, T^3 각각은 독립적으로 NR^fR^g , $C(O)NR^fR^g$, 또는 $NR^fC(O)R^g$ 이다. 일부 구현예에서, R^f 및 R^g 각각은 H이다. 일부 구현예에서, R^f 및 R^g 각각은 독립적으로 H, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^f 및 R^g 중 하나는 H이고 다른 하나는 C_3-C_8 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^f 및 R^g 중 하나는 H이고 다른 하나는 C_3-C_8 사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^f 및 R^g 중 하나는 C_1-C_6 알킬이고 다른 하나는 C_3-C_8 사이클로알킬이다.

[0464] 일부 구현예에서, R^8 및 R^9 중 적어도 하나는 H이다.

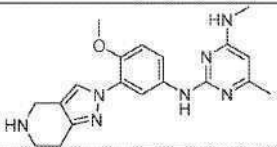
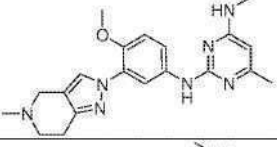
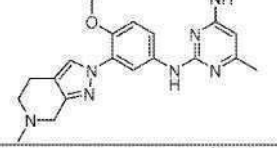
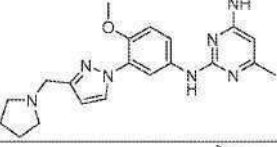
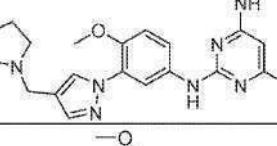
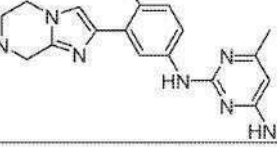
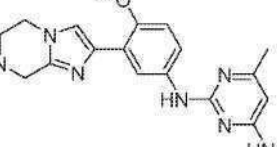
[0465] 일부 구현예에서, R^8 및 R^9 각각은 H이다.

[0466] 일부 구현예에서, R^8 은 H이다.

- [0467] 일부 구현예에서, R^9 는 $-Q^4-T^4$ 이며, 여기서 Q^4 는 결합 또는 할로, 시아노, 하이드록실, 또는 C_1-C_6 알콕실 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 링커이고, T^4 는 H, 할로, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, 또는 R^{S2} 이며, 여기서 R^{S2} 는 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고, R^{S2} 는 하나 이상의 $-Q^5-T^5$ 로 선택적으로 치환된다.
- [0468] 일부 구현예에서, Q^5 각각은 독립적으로 결합 또는 C_1-C_3 알킬렌 링커이다.
- [0469] 일부 구현예에서, T^5 각각은 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, NR^jR^k , $C(O)NR^jR^k$, 및 $NR^jC(O)R^k$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0470] 일부 구현예에서, R^9 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0471] 화학식 (I0) 내지 (IV0), (I) 내지 (III), (I0a) 내지 (I0l), (I0a') 내지 (I0i'), (Ia) 내지 (II), (Ia') 내지 (Ii'), (II0a) 내지 (II0b), (III0a) 내지 (III0b), 및 (IV0a) 내지 (IV0b) 중 임의의 하나의 화합물에 대해서, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}$, 고리 B, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l$, 및 R^m 은, 적용 가능한 경우, 각각 본원에 기재된 기 중 임의의 것으로부터 선택될 수 있고, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}$, 고리 B, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l$, 및 R^m 중 임의의 것에 대하여 본원에 기재된 임의의 기는, 적용 가능한 경우, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}$, 고리 B, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l$, 및 R^m 의 나머지 중 하나 이상에 대하여 본원에 기재된 임의의 기와 조합될 수 있다.
- [0472] 일부 구현예에서, 화합물은 표 1의 것들, 이의 호변이성질체, 및 화합물 및 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다.
- [0473] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상은(예를 들어, 화학식 (I0) 내지 (IV0) 및 화학식 (I) 내지 (III) 중 임의의 화합물) 약 100 nM 이상, 1 μ M 이상, 10 μ M 이상, 100 μ M 이상, 또는 1000 μ M 이상의 효소 저해 IC_{50} 값으로 키나제를 저해한다.
- [0474] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상은(예를 들어, 화학식 (I0) 내지 (IV0) 및 화학식 (I) 내지 (III) 중 임의의 화합물) 약 1 mM 이상의 효소 저해 IC_{50} 값으로 키나제를 저해한다.
- [0475] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상은(예를 들어, 화학식 (I0) 내지 (IV0) 및 화학식 (I) 내지 (III) 중 임의의 화합물) 1 μ M 이상, 2 μ M 이상, 5 μ M 이상, 또는 10 μ M 이상의 효소 저해 IC_{50} 값으로 키나제를 저해하며, 여기서 키나제는 다음 중 하나 이상이다: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK, 및 Src.
- [0476] 본 개시는 본원에 기재된 화학식 중 임의의 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0477] 본 개시는 EHMT1 및 EHMT2로부터 선택되는 메틸트랜스페라제 효소의 저해를 통한 혈액 장애의 예방 또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 본원에 개시된, 예를 들어 화학식 (I0) 내지 (IV0) 및 화학식 (I) 내지 (III) 중 임의의, 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0478] 본 개시는 암의 예방 또는 치료 방법을 제공하며(예를 들어, EHMT1 및 EHMT2로부터 선택되는 메틸트랜스페라제 효소의 저해를 통해), 방법은 본원에 개시된, 예를 들어 화학식 (I0) 내지 (IV0) 및 화학식 (I) 내지 (III) 중 임의의, 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0479] 일부 구현예에서, 혈액 장애는 겸상 적혈구 빈혈 또는 β -탈라세미아이다.
- [0480] 일부 구현예에서, 혈액 장애는 혈액암이다.
- [0481] 일부 구현예에서, 암은 림프종, 백혈병, 흑색종, 유방암, 난소암, 간세포 암종, 전립선 암종, 폐암, 뇌암, 또는 혈액암이다.
- [0482] 일부 구현예에서, 혈액암은 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다.
- [0483] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상은(예를 들어, 화학식 (I0) 내지 (IV0) 및 화학식 (I) 내지 (III) 중 임의의 화합물) EHMT2의 선택적 저해제이다.
- [0484] 본 개시의 대표적인 화합물에는 표 1에 나열된 화합물 또는 이의 호변이성질체 및 염이 포함된다.

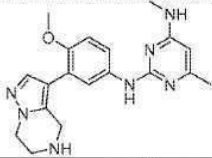
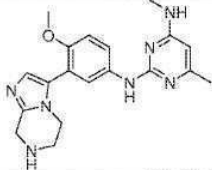
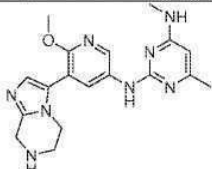
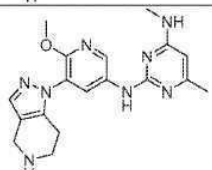
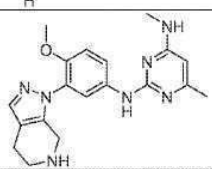
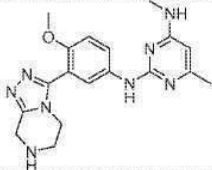
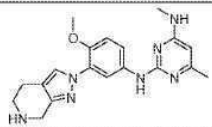
표 1

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |

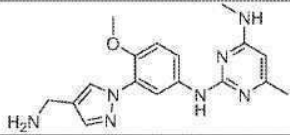
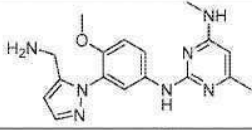
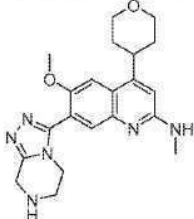
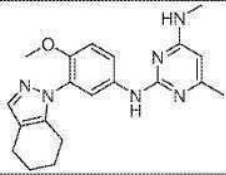
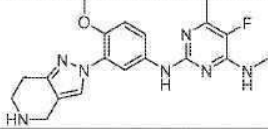
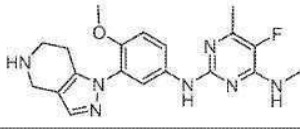
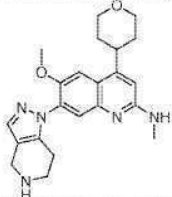
[0485]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 13 | |
| 14 | |
| 15 | |

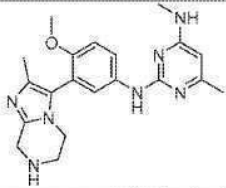
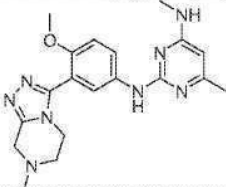
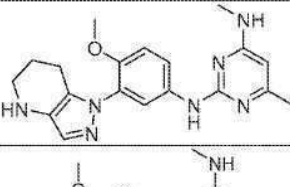
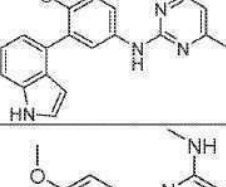
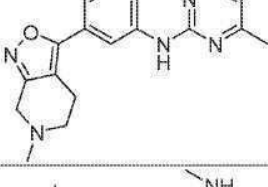
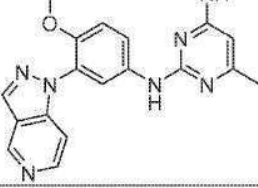
[0486]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |

[0487]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |
| 29 |  |

[0488]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 30 |  |
| 31 |  |
| 32 |  |
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |

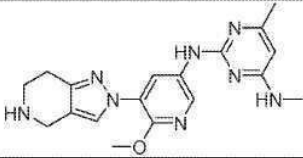
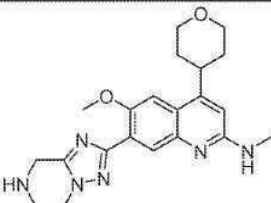
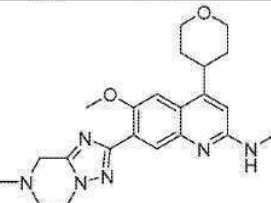
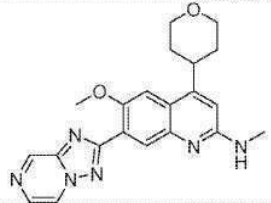
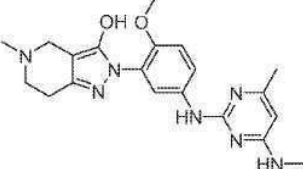
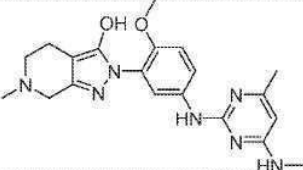
[0489]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 36 | |
| 37 | |
| 38 | |
| 39 | |
| 40 | |
| 41 | |
| 42 | |
| 43 | |

[0490]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 44 | |
| 45 | |
| 46 | |
| 47 | |
| 48 | |
| 49 | |

[0491]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 50 |  |
| 51 |  |
| 52 |  |
| 53 |  |
| 54 |  |
| 55 |  |

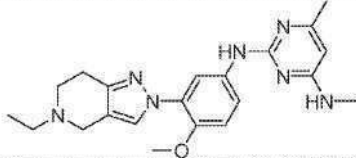
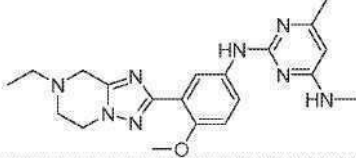
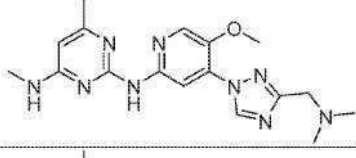
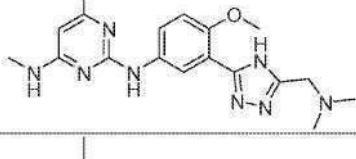
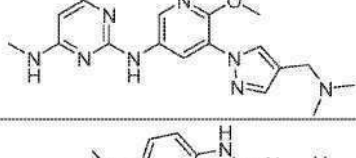
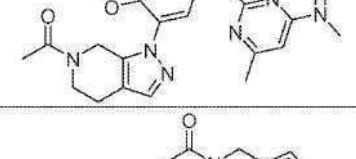
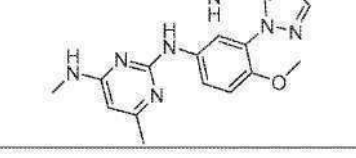
[0492]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 56 | |
| 57 | |
| 58 | |
| 59 | |
| 60 | |
| 61 | |
| 62 | |

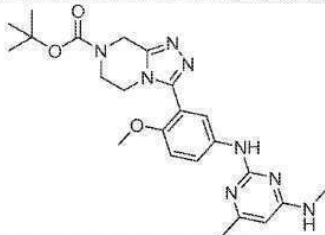
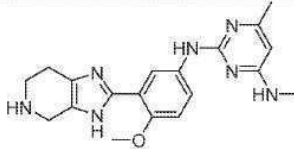
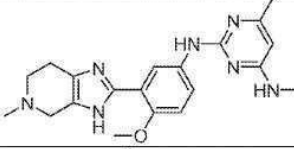
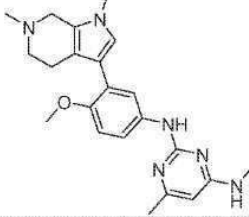
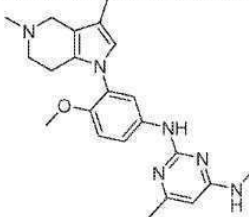
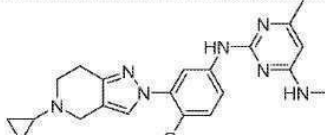
[0493]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 63 | |
| 64 | |
| 65 | |
| 66 | |
| 67 | |
| 68 | |
| 69 | |

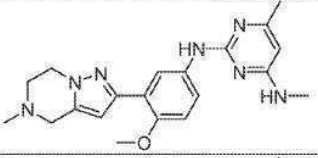
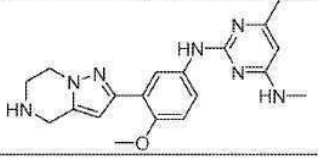
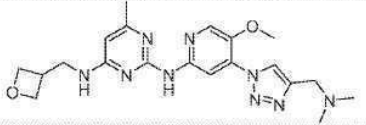
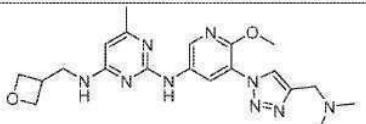
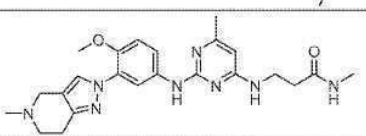
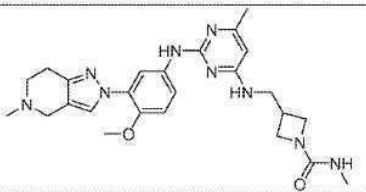
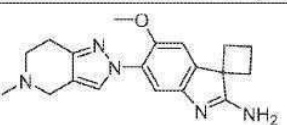
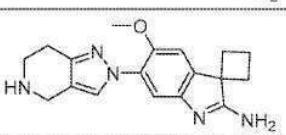
[0494]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 70 |  |
| 71 |  |
| 72 |  |
| 73 |  |
| 74 |  |
| 75 |  |
| 76 |  |

[0495]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 77 |  |
| 78 |  |
| 79 |  |
| 80 |  |
| 81 |  |
| 82 |  |

[0496]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 83 |  |
| 84 |  |
| 85 |  |
| 86 |  |
| 87 |  |
| 88 |  |
| 89 |  |
| 90 |  |

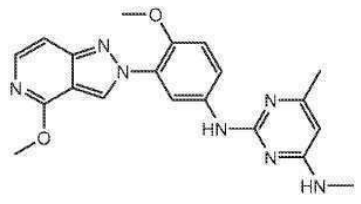
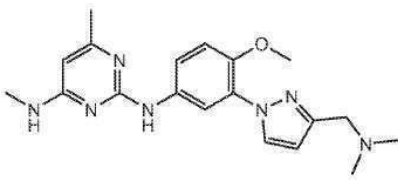
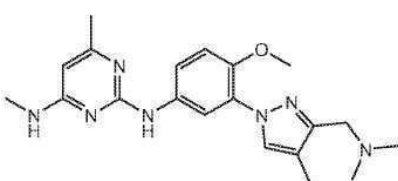
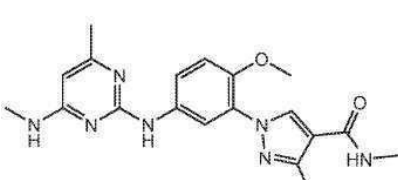
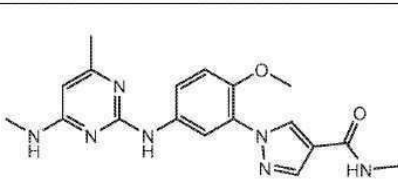
[0497]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 91 | |
| 92 | |
| 93 | |
| 94 | |
| 95 | |

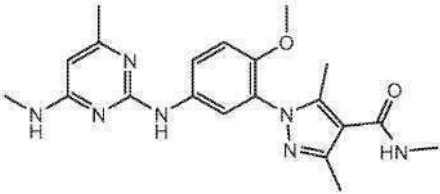
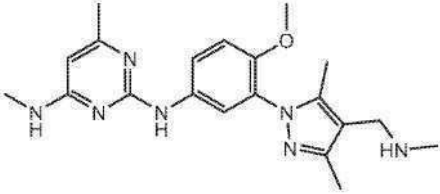
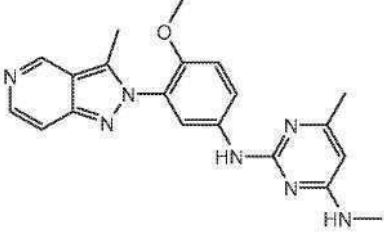
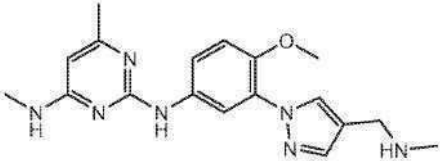
[0498]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 96 | |
| 97 | |
| 98 | |
| 99 | |

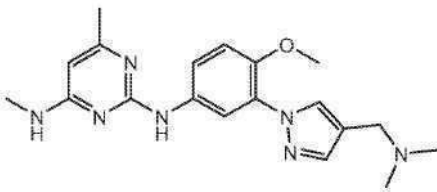
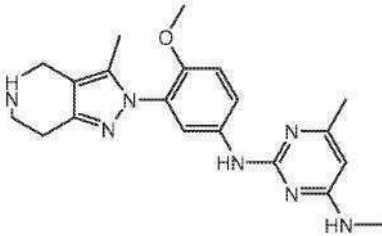
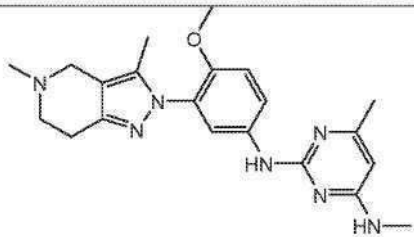
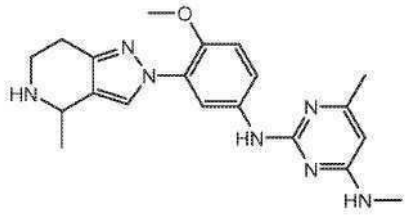
[0499]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 100 |  |
| 101 |  |
| 102 |  |
| 103 |  |
| 104 |  |

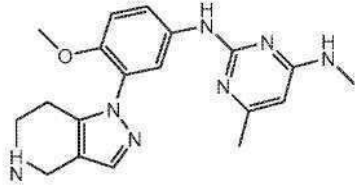
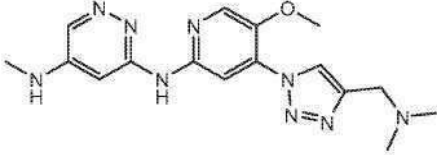
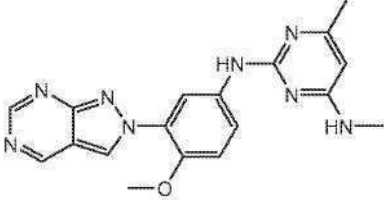
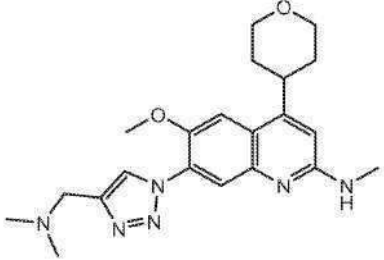
[0500]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |
| 108 |  |

[0501]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 109 |  |
| 110 |  |
| 111 |  |
| 112 |  |

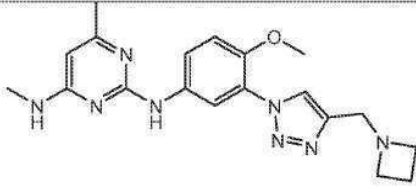
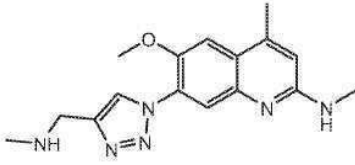
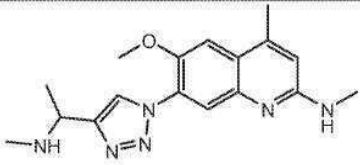
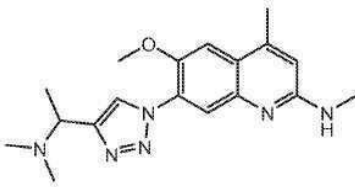
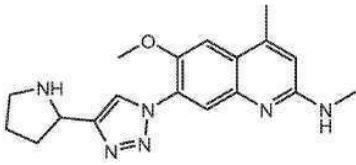
[0502]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 113 |  |
| 114 |  |
| 115 |  |
| 116 |  |

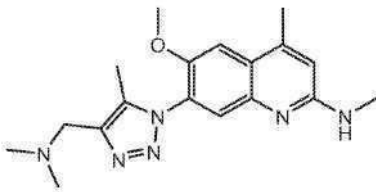
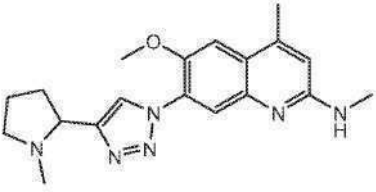
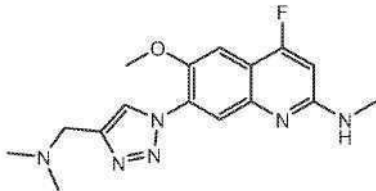
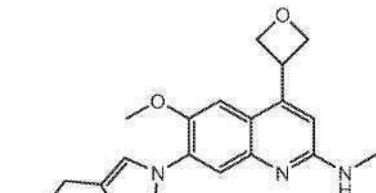
[0503]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 117 | |
| 118 | |
| 119 | |
| 120 | |

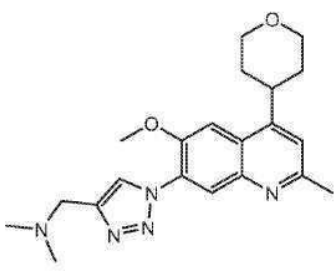
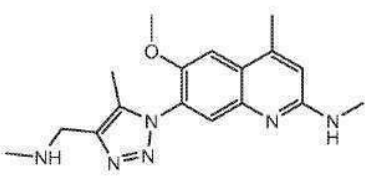
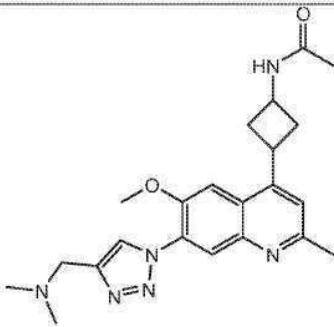
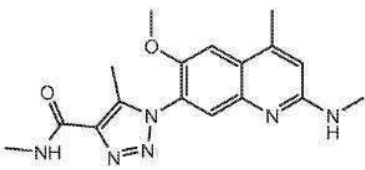
[0504]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 121 |  |
| 122 |  |
| 123 |  |
| 124 |  |
| 125 |  |

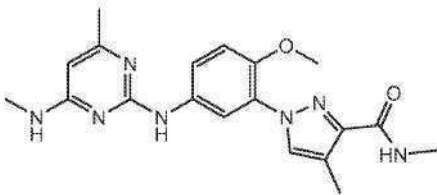
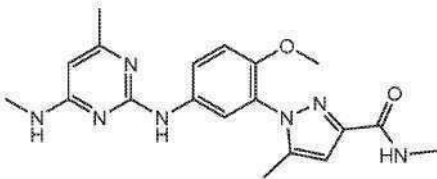
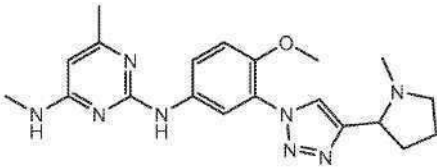
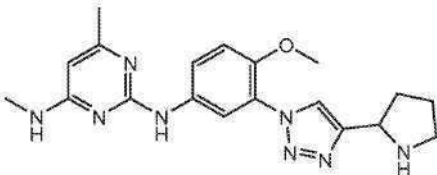
[0505]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 126 |  |
| 127 |  |
| 128 |  |
| 129 |  |

[0506]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 130 |  |
| 131 |  |
| 132 |  |
| 133 |  |

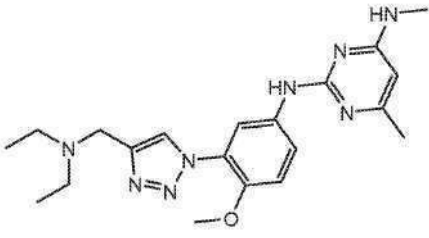
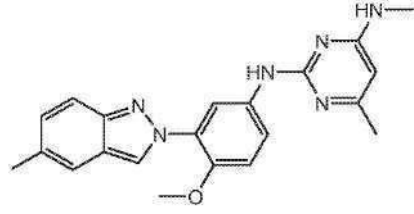
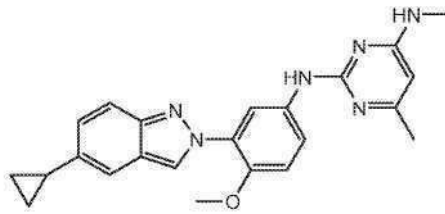
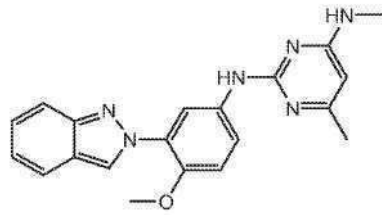
[0507]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 134 |  |
| 135 |  |
| 136 |  |
| 137 |  |

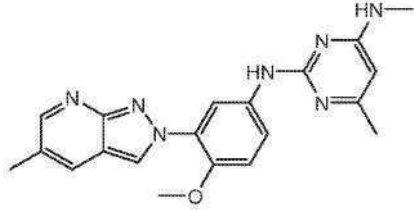
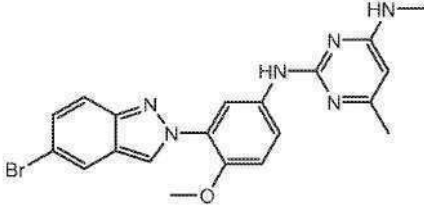
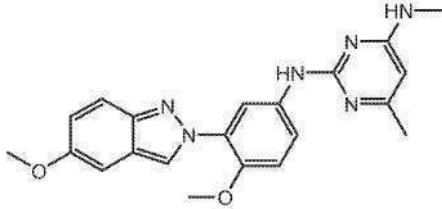
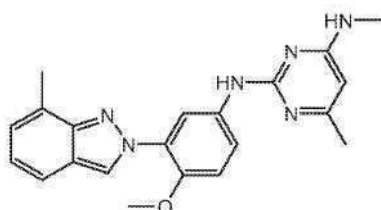
[0508]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 138 | |
| 139 | |
| 140 | |
| 141 | |
| 142 | |

[0509]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 143 |  |
| 144 |  |
| 145 |  |
| 146 |  |

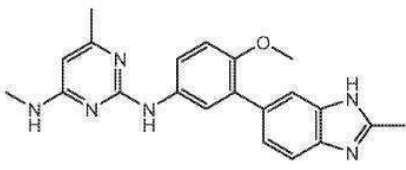
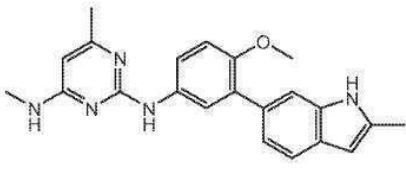
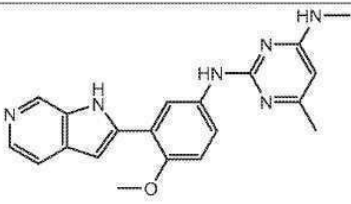
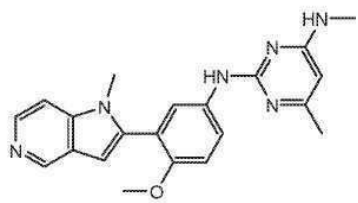
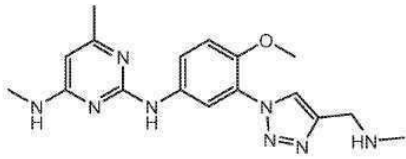
[0510]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 147 |  |
| 148 |  |
| 149 |  |
| 150 |  |

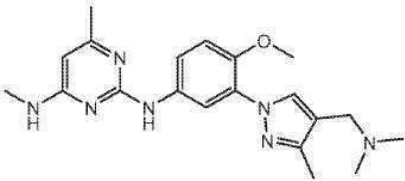
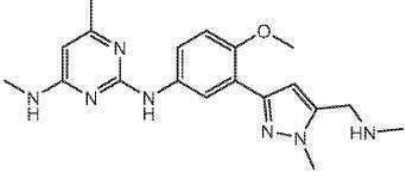
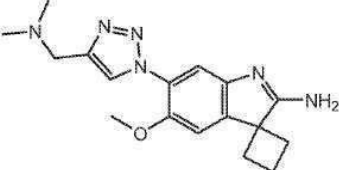
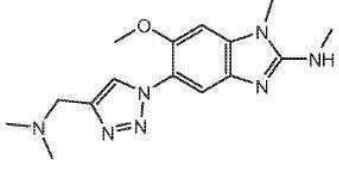
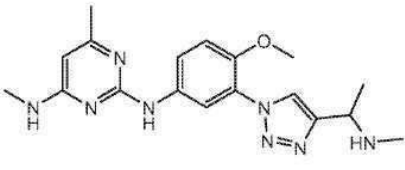
[0511]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 151 | |
| 152 | |
| 153 | |
| 154 | |

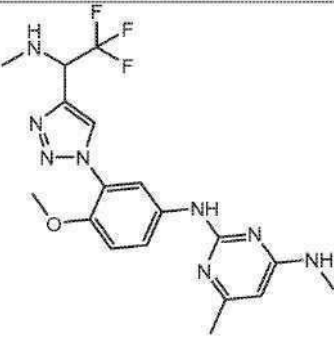
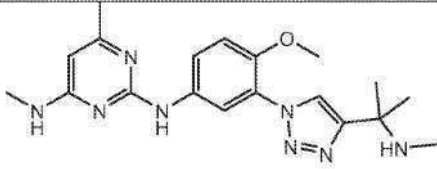
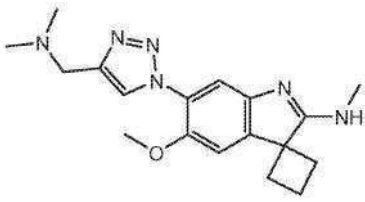
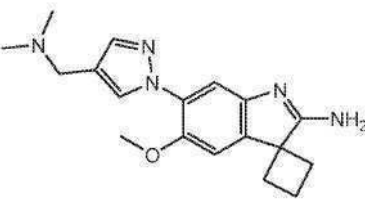
[0512]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 155 |  |
| 156 |  |
| 157 |  |
| 158 |  |
| 159 |  |

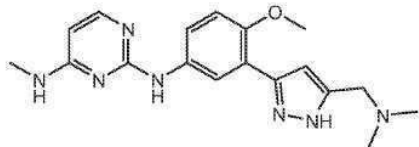
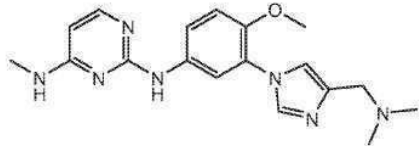
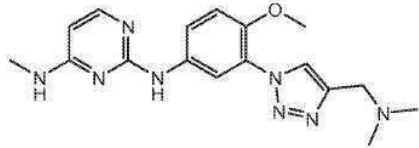
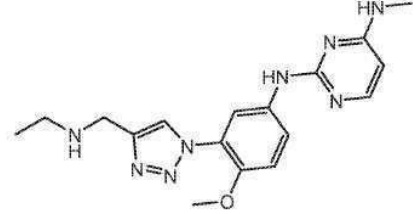
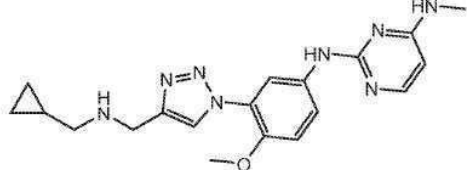
[0513]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 160 |  |
| 161 |  |
| 162 |  |
| 163 |  |
| 164 |  |

[0514]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 165 |  |
| 166 |  |
| 167 |  |
| 168 |  |

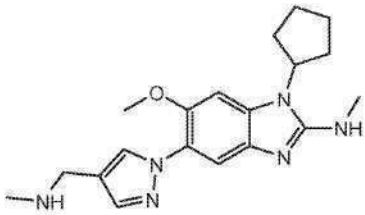
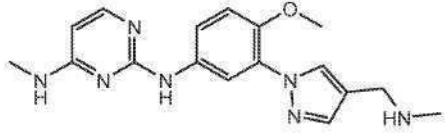
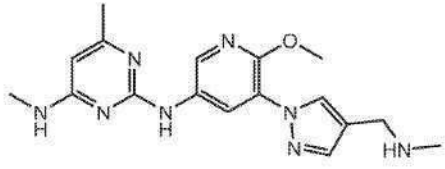
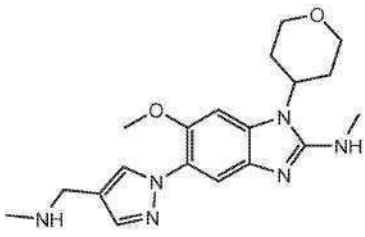
[0515]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 169 |  |
| 170 |  |
| 171 |  |
| 172 |  |
| 173 |  |

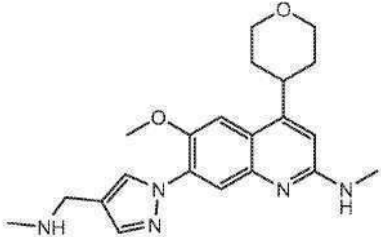
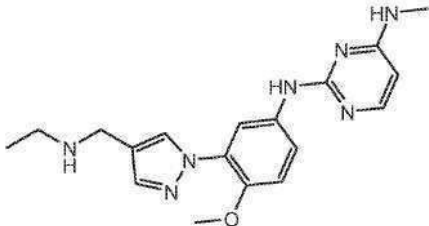
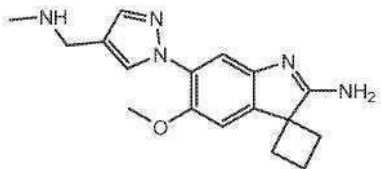
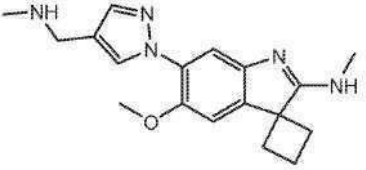
[0516]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 174 | |
| 175 | |
| 176 | |
| 177 | |
| 178 | |
| 179 | |

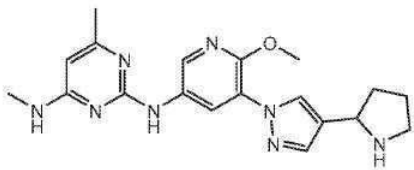
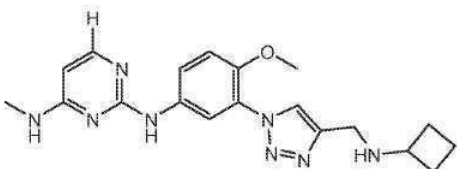
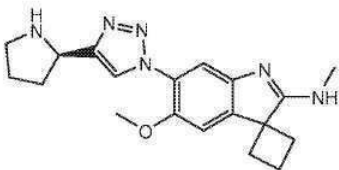
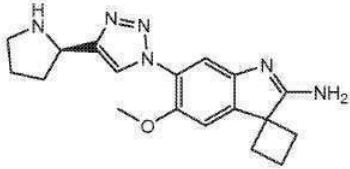
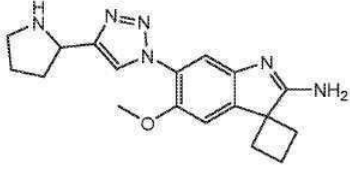
[0517]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 180 |  |
| 181 |  |
| 182 |  |
| 183 |  |

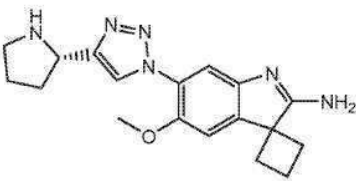
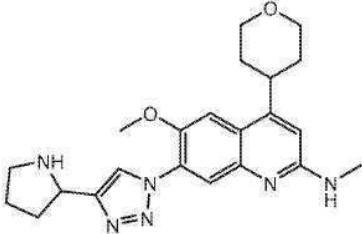
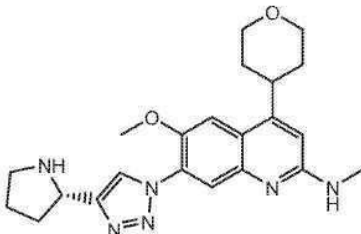
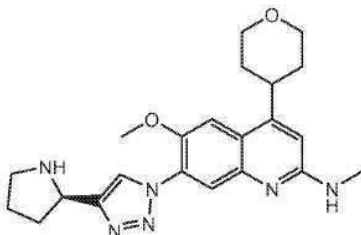
[0518]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 184 |  |
| 185 |  |
| 186 |  |
| 187 |  |

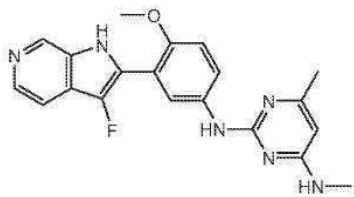
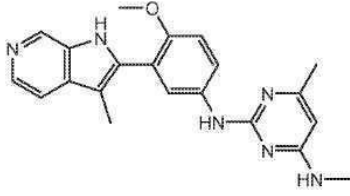
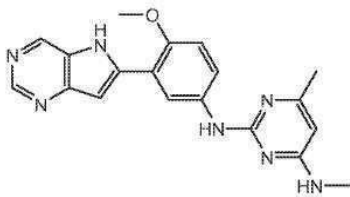
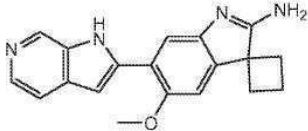
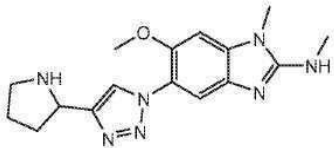
[0519]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 188 |  |
| 191 |  |
| 192 |  |
| 193 |  |
| 194 |  |

[0520]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 195 |  |
| 196 |  |
| 197 |  |
| 198 |  |

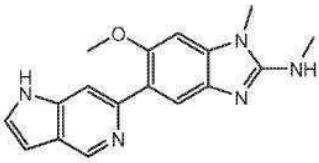
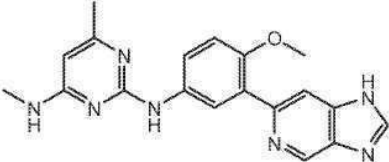
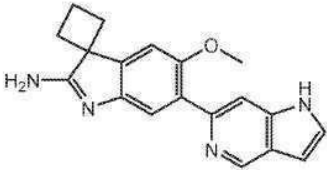
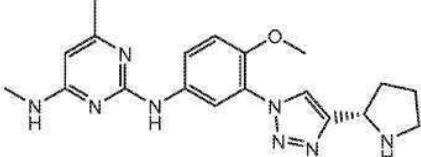
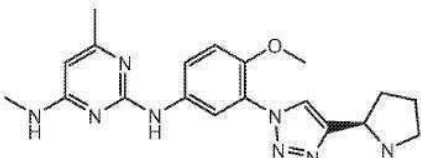
[0521]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 199 |  |
| 200 |  |
| 201 |  |
| 202 |  |
| 203 |  |

[0522]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 204 | |
| 205 | |
| 206 | |
| 207 | |
| 208 | |

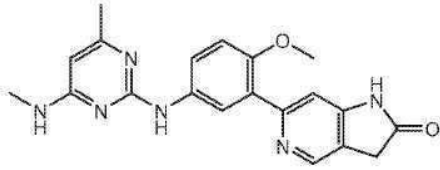
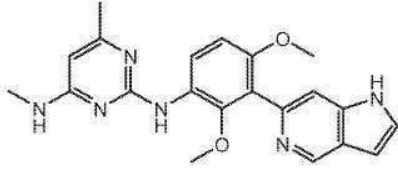
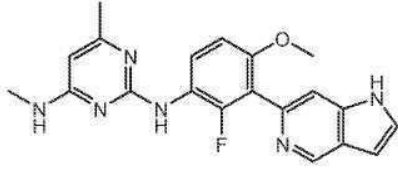
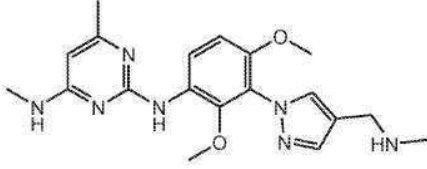
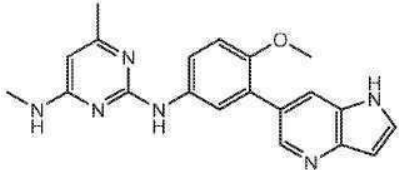
[0523]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 209 |  |
| 210 |  |
| 211 |  |
| 212 |  |
| 213 |  |

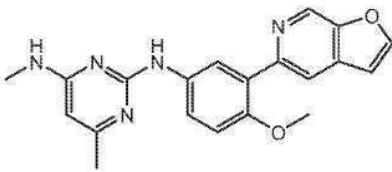
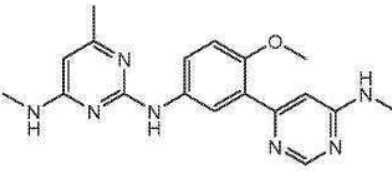
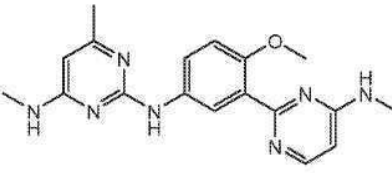
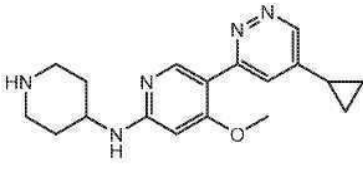
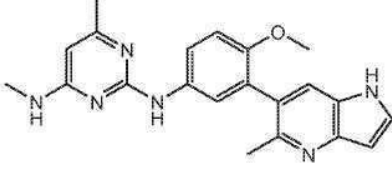
[0524]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 214 | |
| 215 | |
| 216 | |
| 217 | |
| 218 | |

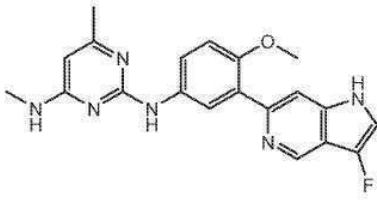
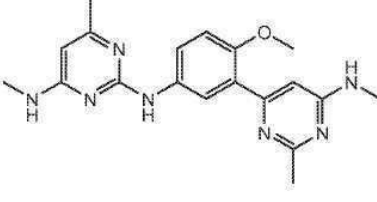
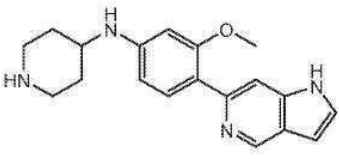
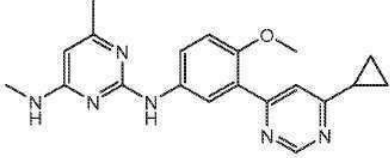
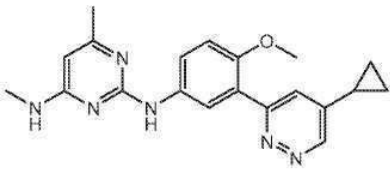
[0525]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 219 |  |
| 220 |  |
| 221 |  |
| 222 |  |
| 223 |  |

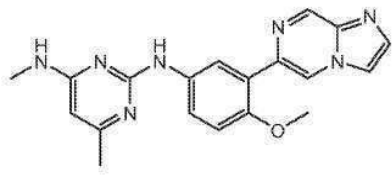
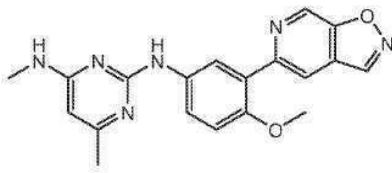
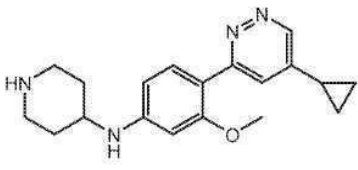
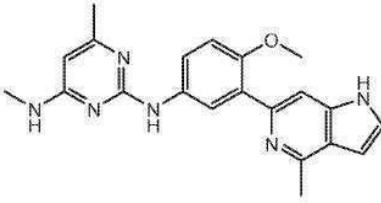
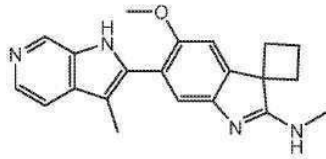
[0526]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 224 |  |
| 225 |  |
| 226 |  |
| 227 |  |
| 228 |  |

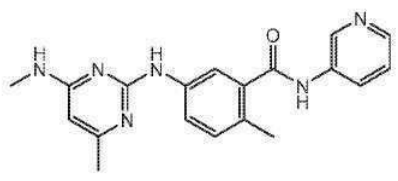
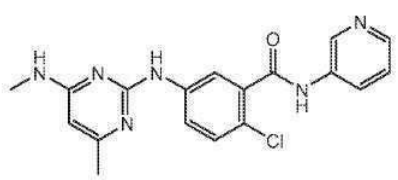
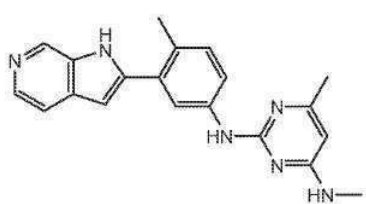
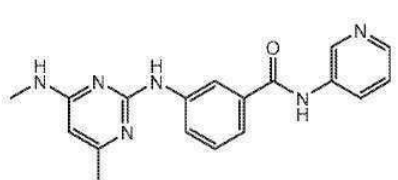
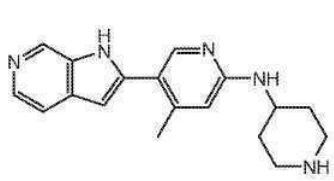
[0527]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 229 |  |
| 230 |  |
| 231 |  |
| 232 |  |
| 233 |  |

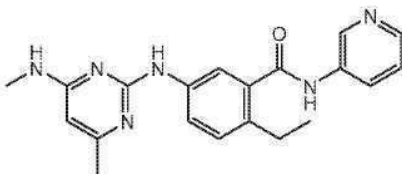
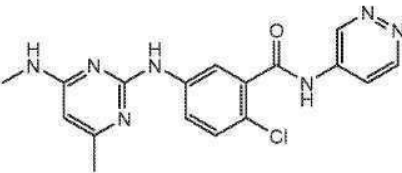
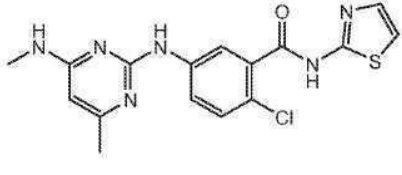
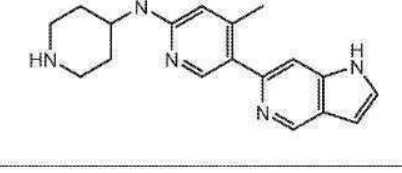
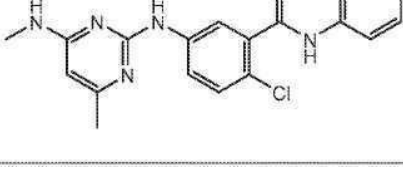
[0528]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 234 |  |
| 235 |  |
| 236 |  |
| 237 |  |
| 238 |  |

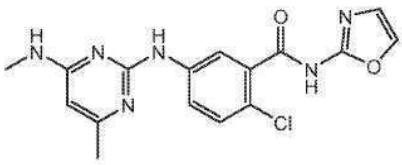
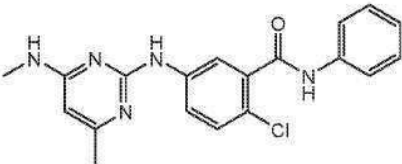
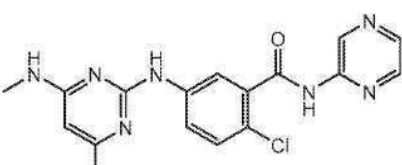
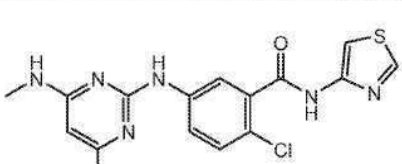
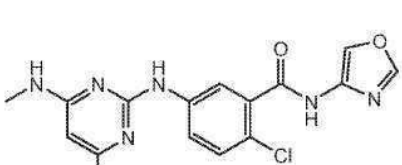
[0529]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 239 |  |
| 240 |  |
| 241 |  |
| 242 |  |
| 243 |  |

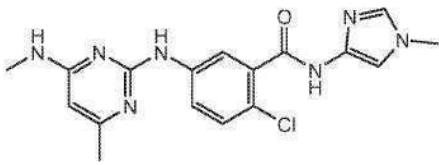
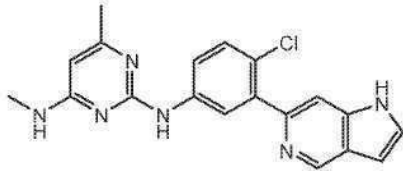
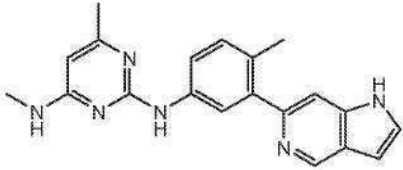
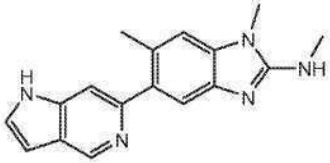
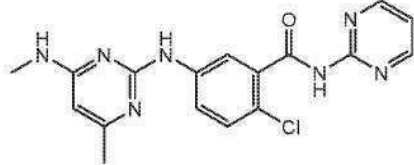
[0530]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 244 |  |
| 245 |  |
| 246 |  |
| 247 |  |
| 248 |  |

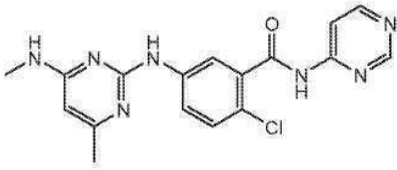
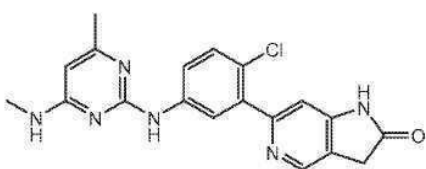
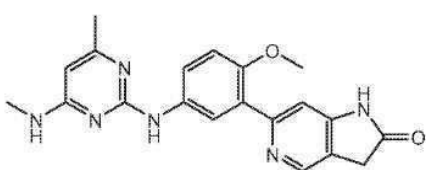
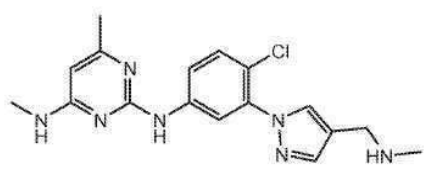
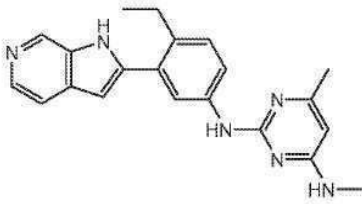
[0531]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 249 |  |
| 250 |  |
| 251 |  |
| 252 |  |
| 253 |  |

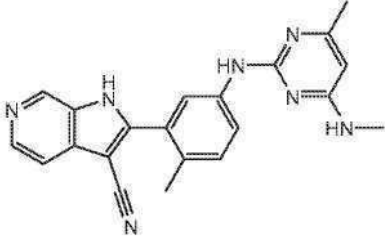
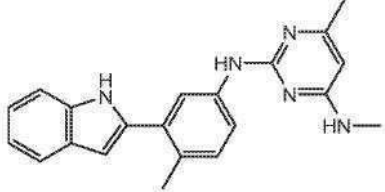
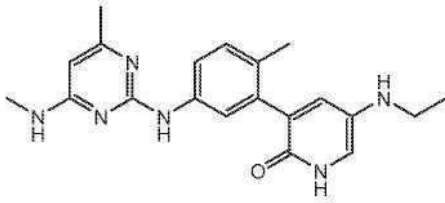
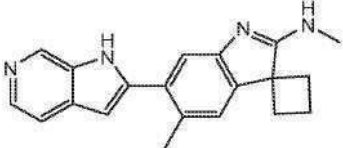
[0532]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 254 |  |
| 255 |  |
| 256 |  |
| 257 |  |
| 258 |  |

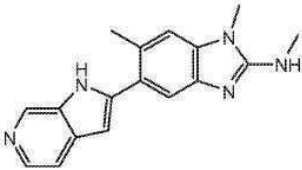
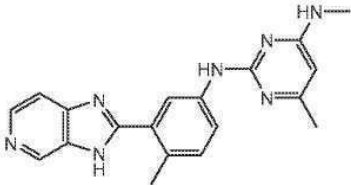
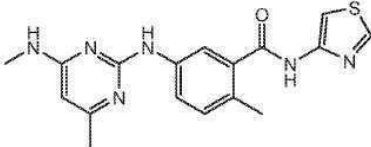
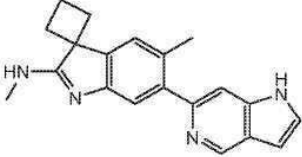
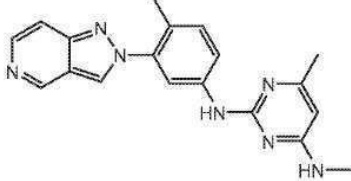
[0533]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 259 |  |
| 260 |  |
| 261 |  |
| 262 |  |
| 269 |  |

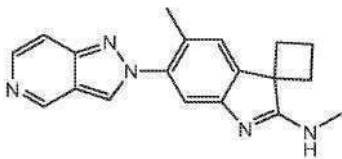
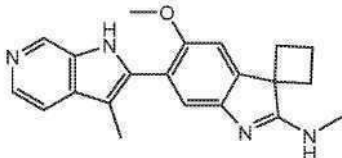
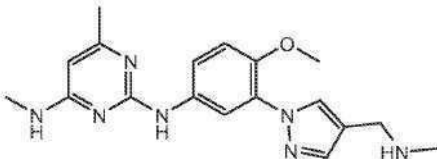
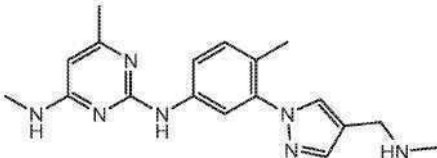
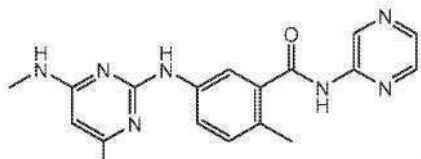
[0534]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 271 |  |
| 274 |  |
| 276 |  |
| 277 |  |

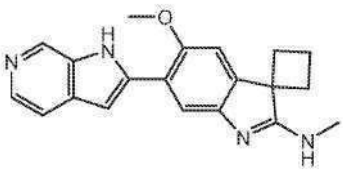
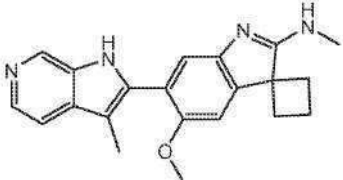
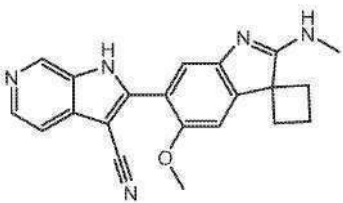
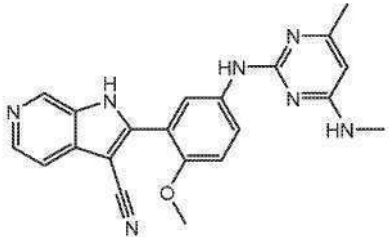
[0535]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 278 |  |
| 279 |  |
| 280 |  |
| 281 |  |
| 282 |  |

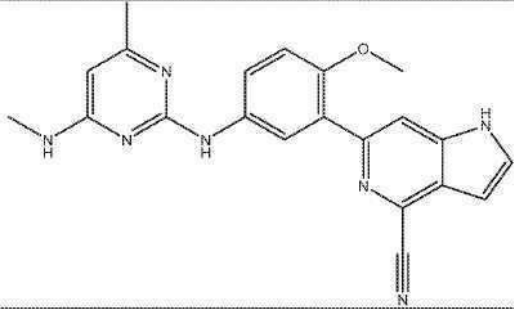
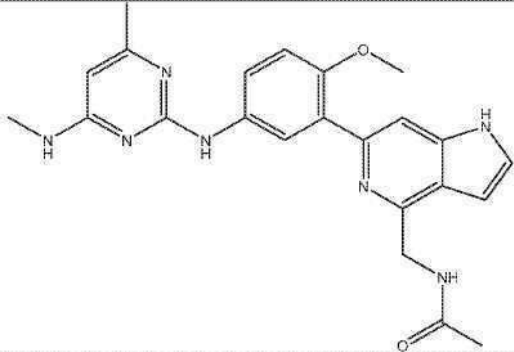
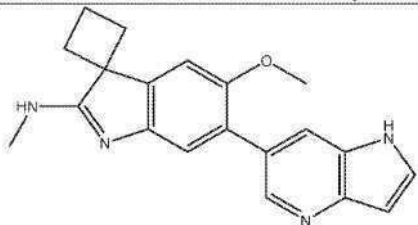
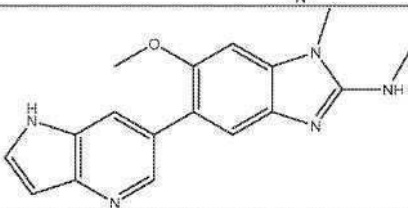
[0536]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 283 |  |
| 284 |  |
| 285 |  |
| 286 |  |
| 287 |  |

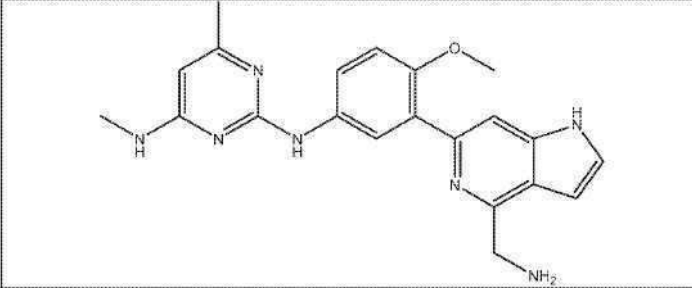
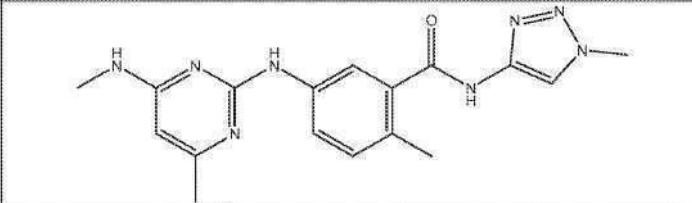
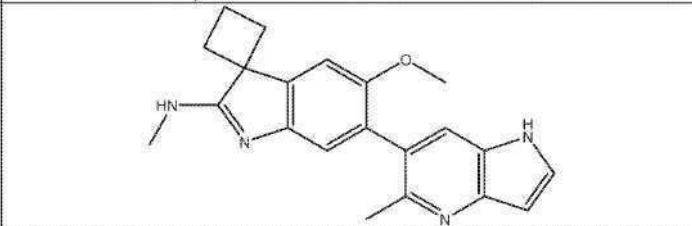
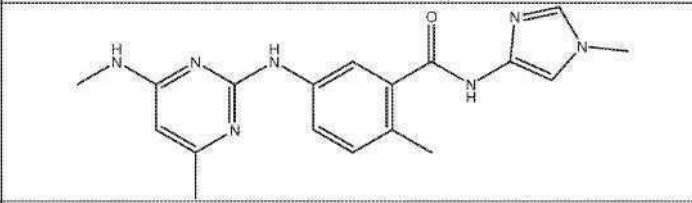
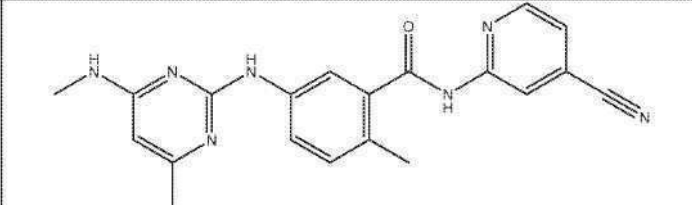
[0537]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 288 |  |
| 289 |  |
| 290 |  |
| 291 |  |

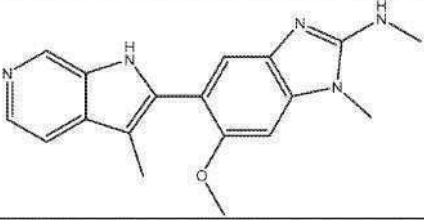
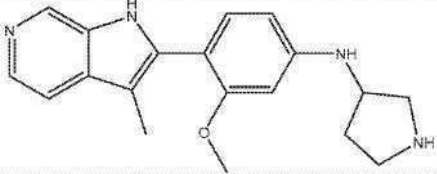
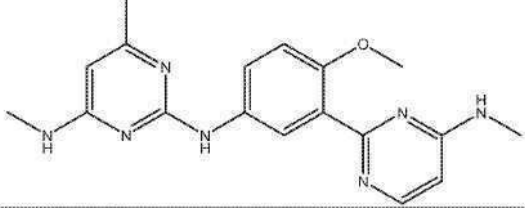
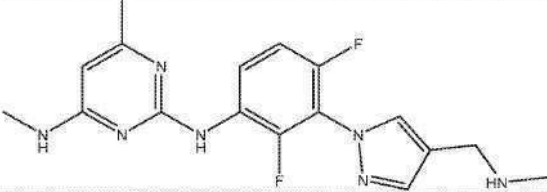
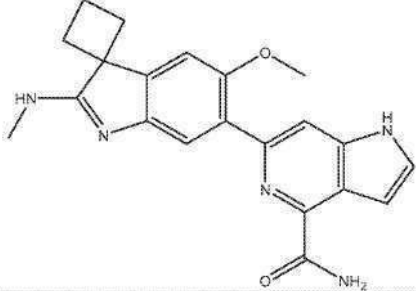
[0538]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 292 |  |
| 293 |  |
| 294 |  |
| 295 |  |

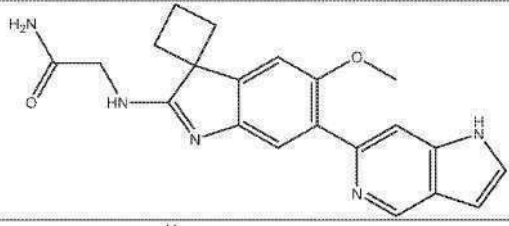
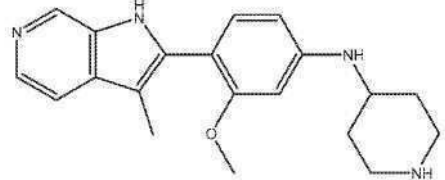
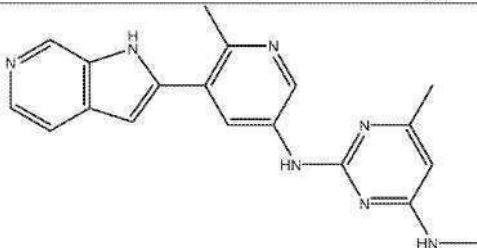
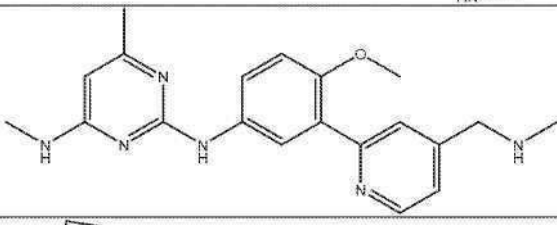
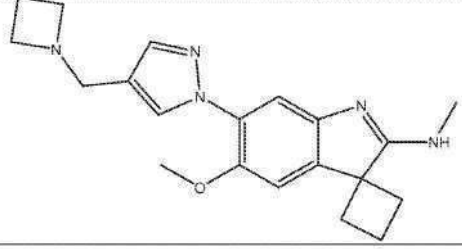
[0539]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|--|
| 296 |  |
| 299 |  |
| 300 |  |
| 302 |  |
| 303 |  |

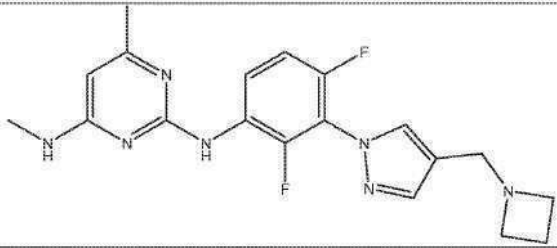
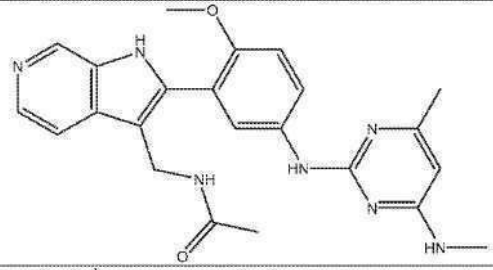
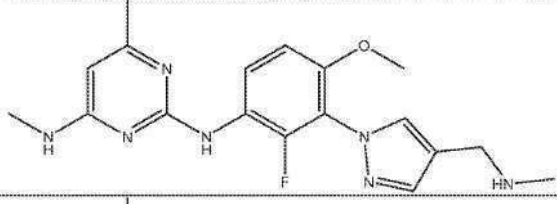
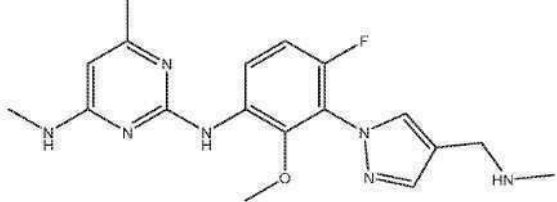
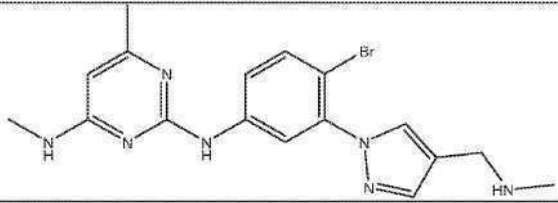
[0540]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 304 |  |
| 305 |  |
| 306 |  |
| 307 |  |
| 308 |  |

[0541]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 309 |  |
| 310 |  |
| 311 |  |
| 313 |  |
| 314 |  |

[0542]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 315 |  |
| 316 |  |
| 317 |  |
| 318 |  |
| 319 |  |

[0543]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 320 | |
| 321 | |
| 322 | |
| 323 | |
| 324 | |

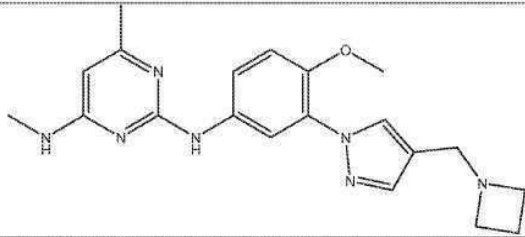
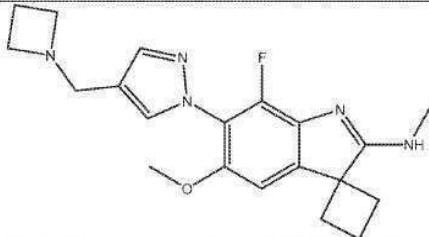
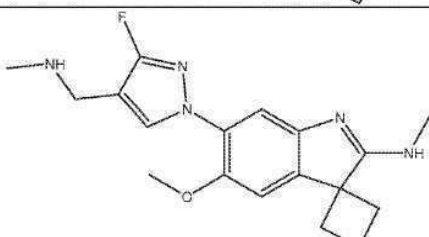
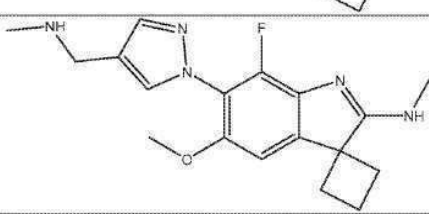
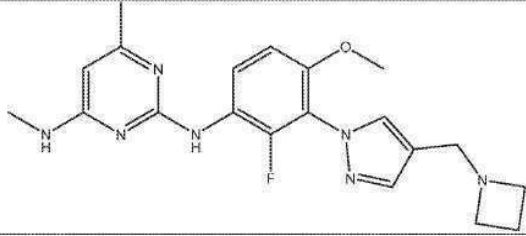
[0544]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 325 | |
| 326 | |
| 327 | |
| 328 | |
| 329 | |
| 330 | |

[0545]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 331 | |
| 332 | |
| 333 | |
| 334 | |
| 335 | |
| 336 | |

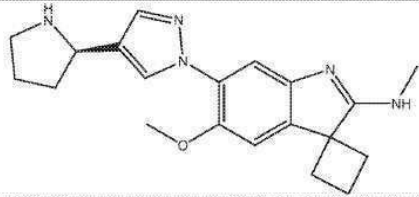
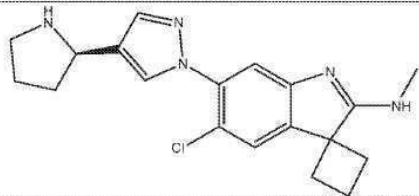
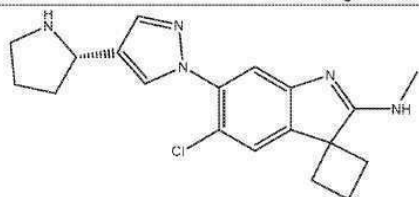
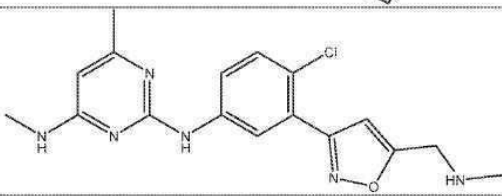
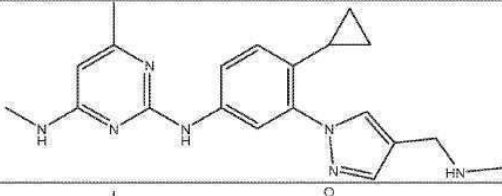
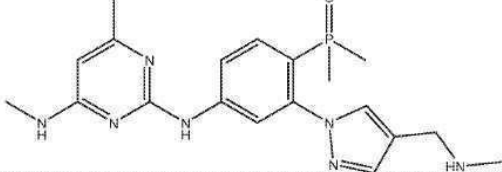
[0546]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 342 |  |
| 343 |  |
| 344 |  |
| 345 |  |
| 346 |  |

[0548]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 347 | |
| 348 | |
| 349 | |
| 350 | |
| 351 | |

[0549]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 352 |  |
| 353 |  |
| 354 |  |
| 355 |  |
| 356 |  |
| 357 |  |

[0550]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 358 | |
| 359 | |
| 360 | |
| 361 | |
| 362 | |

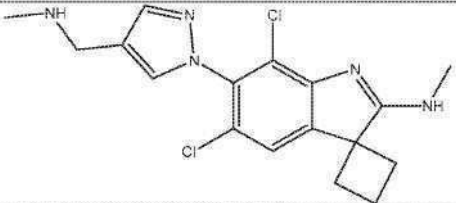
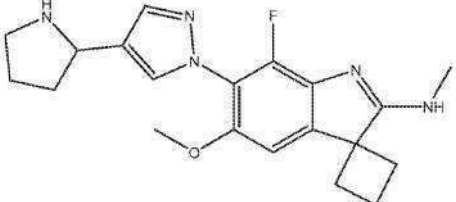
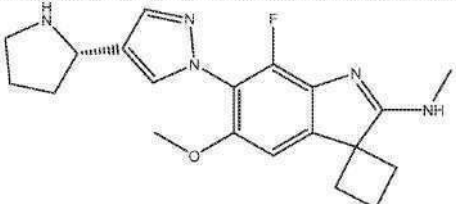
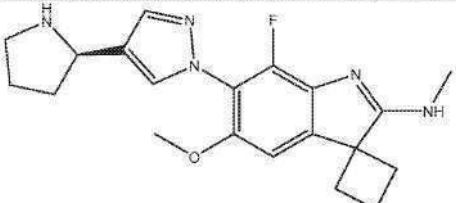
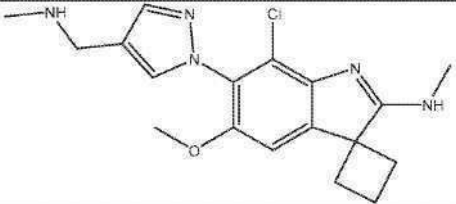
[0551]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 363 | |
| 364 | |
| 365 | |
| 366 | |
| 367 | |
| 368 | |

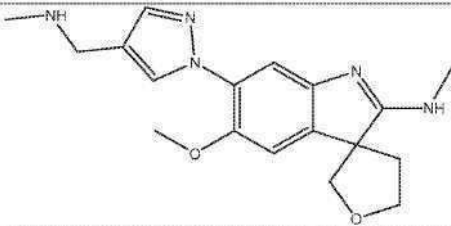
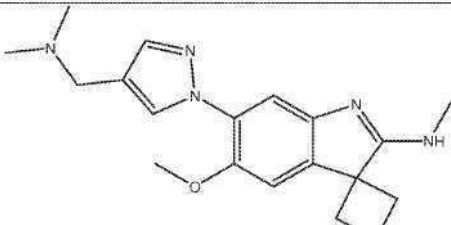
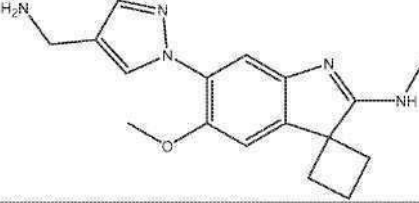
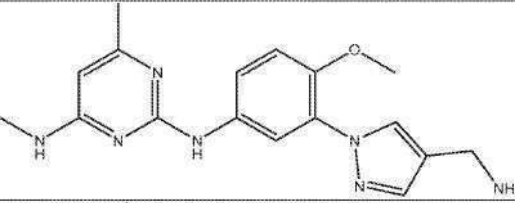
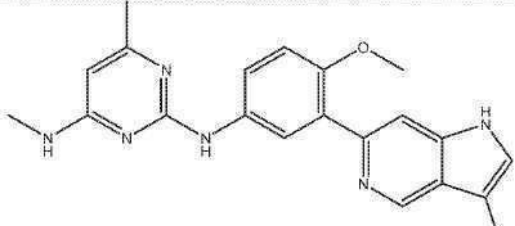
[0552]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 369 | |
| 370 | |
| 371 | |
| 372 | |
| 373 | |

[0553]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 374 |  |
| 375 |  |
| 376 |  |
| 377 |  |
| 381 |  |

[0554]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|---|
| 382 |  |
| 383 |  |
| 384 |  |
| 385 |  |
| 386 |  |

[0555]

| 화합물 번호 | 구조 |
|--------|----|
| 387 | |
| 388 | |
| 389 | |
| 390 | |

[0556]

[0557]

본원에서 사용된, "알킬", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 알킬" 또는 "C₁-C₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 직쇄(선형) 포화 지방족 탄화수소기 및 C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 분지 포화 지방족 탄화수소기를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, C₁-C₆ 알킬은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알킬기를 포함하는 것으로 의도된다. 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, s-펜틸 또는 n-헥실과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 1 내지 6 개 탄소 원자를 갖는 모이어티가 포함된다.

[0558]

일정 구현예에서, 직쇄 또는 분지 알킬은 6 개 이하의 탄소 원자를 갖고(예를 들어, 직쇄에 대해서는 C₁-C₆, 분지쇄에 대해서는 C₃-C₆), 또다른 구현예에서, 직쇄 또는 분지 알킬은 4 개 이하의 탄소 원자를 갖는다.

[0559]

본원에서 사용된, 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 30 개 탄소 원자(예를 들어, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀, 또는 C₃-C₈)를 갖는 포화 또는 불포화 비방향족 탄화수소 단일- 또는 다중-고리(예를 들어, 융합된, 가교된, 또는 스피로 고리)계를 지칭한다. 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐, 및 아다만틸이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 질소, 산소 및 황으로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는, 하나 이상의 헤테로원자(O, N, S, P, 또는 Se와 같은), 예를 들어, 1 개 또는 1 내지 2 개 또는 1 내지 3 개 또는 1 내지 4 개 또는 1 내지 5 개 또는 1 내지 6 개의 헤테로원자, 또는 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 비방향족 3 내지 8 원 모노사이클릭, 7 내지 12 원 바이사이클릭(융합된, 가교된, 또는 스피로 고리), 또는 11 내지 14 원 트리사이클릭 고리계(융합된, 가교된, 또는 스피로 고리)를 지칭한다. 헤테로사이클로알킬기의 예로는 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 테트라하이드로피라닐, 이소인돌리닐, 인돌리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 트리아졸리디닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 모르폴리닐,

테트라하이드로티오피라닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 1-옥사스피로[4.5]데카닐, 1-아자스피로[4.5]데카닐, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-이소벤조푸란]-일, 7'H-스피로[사이클로헥산-1,5'-푸로[3,4-b]피리딘]-일, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-푸로[3,4-c]피리딘]-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사하이드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 멀티사이클릭 비-방향족 고리의 경우, 고리 중 오직 하나만 비-방향족(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐 또는 2,3-디하이드로인돌)일 필요가 있다.

[0560] 용어 "선택적으로 치환된 알킬"은 탄화수소 백본 중 하나 이상의 탄소에 있는 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 비치환된 알킬 또는 알킬을 지칭한다. 이러한 치환기로는, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도를 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티가 포함될 수 있다.

[0561] 본원에서 사용된, "알킬 링커" 또는 "알킬렌 링커"는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 직쇄(선형) 포화 2 가 지방족 탄화수소기 및 C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 분지 포화 지방족 탄화수소기를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, C₁-C₆ 알킬렌 링커는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알킬렌 링커기를 포함하는 것으로 의도된다. 알킬렌 링커의 예로는 메틸(-CH₂-), 에틸(-CH₂CH₂-), n-프로필(-CH₂CH₂CH₂-), i-프로필(-CHCH₃CH₂-), n-부틸(-CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-부틸(-CHCH₃CH₂CH₂-), i-부틸(-C(CH₃)₂CH₂-), n-펜틸(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-펜틸(-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-) 또는 n-헥실(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 1 내지 6 개 탄소 원자를 갖는 모이어티가 포함된다.

[0562] "알케닐"은 상기 기재된 알킬에 대해 길이가 유사하고 치환이 가능하나, 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 불포화 지방족기를 포함한다. 일부 구현예에서, 용어 "알케닐"은 직쇄 알케닐기(예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐), 및 분지 알케닐기를 포함한다.

[0563] 일정 구현예에서, 직쇄 또는 분지 알케닐기는 그 백본에 6 개 이하의 탄소 원자를 갖는다(예를 들어, 직쇄에 대해서는 C₂-C₆, 분지쇄에 대해서는 C₃-C₆). 용어 "C₂-C₆"는 2 내지 6 개 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 포함한다. 용어 "C₃-C₆"는 3 내지 6 개 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 포함한다.

[0564] 용어 "선택적으로 치환된 알케닐"은 하나 이상의 탄화수소 백본 탄소 원자에 있는 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 비치환된 알케닐 또는 알케닐을 지칭한다. 이러한 치환기로는 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도를 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티가 포함될 수 있다.

[0565] "알키닐"은 상기 기재된 알킬에 대해 길이가 유사하고 치환이 가능하나, 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 불포화 지방족기를 포함한다. 일부 구현예에서, "알키닐"은 직쇄 알키닐기(예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐), 및 분지 알키닐기를 포함한다. 일정 구현예에서, 직쇄

또는 분지 알킬닐기는 그 백본에 6 개 이하의 탄소 원자를 갖는다(예를 들어, 직쇄에 대해서는 C_2-C_6 , 분지쇄에 대해서는 C_3-C_6). 용어 " C_2-C_6 "는 2 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐기를 포함한다. 용어 " C_3-C_6 "는 3 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐기를 포함한다. 본원에서 사용된, " C_2-C_6 알케닐렌 링커" 또는 " C_2-C_6 알킬닐렌 링커"는 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 또는 C_6 쇠(선형 또는 분지) 2 가 불포화 지방족 탄화수소기를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, C_2-C_6 알케닐렌 링커는 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 알케닐렌 링커기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0566] 용어 "선택적으로 치환된 알킬"은 하나 이상의 탄화수소 백본 탄소 원자에 있는 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 비치환된 알킬 또는 알킬닐을 지칭한다. 이러한 치환기로는, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도를 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티가 포함될 수 있다.

[0567] 다른 선택적으로 치환된 모이어티는(선택적으로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴과 같은) 비치환된 모이어티 및 지정된 치환기 중 하나 이상을 갖는 모이어티 둘 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 치환된 헤테로사이클로알킬은 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘 및 2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘과 같은, 하나 이상의 알킬기로 치환된 것들을 포함한다.

[0568] "아릴"은 하나 이상의 방향족 고리를 갖고 고리 구조에 어떠한 헤테로원자도 함유하지 않는 "공액," 또는 멀티사이클릭 계를 포함하는, 방향족성을 갖는 기를 포함한다. 예로는 페닐, 나프탈레닐 등이 포함된다.

[0569] "헤테로아릴"기는 고리 구조에 1 내지 4 개의 헤테로원자를 갖는 것을 제외하고 상기 정의된 아릴기이고, 또한 "아릴 헤테로사이클" 또는 "헤테로방향족"으로 지칭될 수 있다. 본원에 사용된, 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자 및, 질소, 산소 및 황으로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는, 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 1 개 또는 1 내지 2 개 또는 1 내지 3 개 또는 1 내지 4 개 또는 1 내지 5 개 또는 1 내지 6 개의 헤테로원자, 또는 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 헤테로원자로 구성되는 안정한 5-, 6-, 또는 7-원 모노사이클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다(즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 바와 같은 다른 치환기). 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있다(즉, N→O 및 S(O)_p, 여기서 p=1 또는 2). 방향족 헤테로사이클 중의 S 및 O 원자의 총수는 1 개 이하인 것이 주목되어야 한다.

[0570] 헤테로아릴기의 예로는 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등이 포함된다.

[0571] 또한, 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 멀티사이클릭 아릴 및 헤테로아릴기, 예를 들어, 트리사이클릭, 바이사이클릭, 예를 들어, 나프탈렌, 벤즈옥사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프트리딘, 인돌, 벤조푸란, 푸린, 벤조푸란, 데아자푸린, 인돌리진을 포함한다.

[0572] 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 위치에서(예를 들어, 고리-형성 탄소 또는 N과 같은 헤테로원자) 상기 기재된 이러한 치환기, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 하이드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도를 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티,로 치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기는 또한 알리사이클릭 또는 헤테

로사이클릭 고리와 융합 또는 가교될 수 있으며, 이는 멀티사이클릭 계(예를 들어, 테트라린, 벤조[d][1,3]디옥솔레-5-일과 같은 메틸렌디옥시페닐)를 형성하기 위하여 방향족이 아니다.

[0573] 본원에서 사용된, "카르보사이클" 또는 "카르보사이클릭 고리"는 명시된 수의 탄소를 갖는 임의의 안정한 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리를 포함하는 것으로 의도되며, 이들 중 임의의 것은 포화, 불포화, 또는 방향족일 수 있다. 카르보사이클은 사이클로알킬 및 아릴을 포함한다. 일부 구현예에서, C₃-C₁₄ 카르보사이클은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14 탄소 원자를 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 카르보사이클의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로부테닐, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥테닐, 사이클로헥틸, 사이클로헥테닐, 아다만틸, 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐, 사이클로옥타디에닐, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸 및 테트라하이드로나프틸이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 가교된 고리 또한, 예를 들어, [3.3.0]바이사이클로옥탄, [4.3.0]바이사이클로노난, 및 [4.4.0] 바이사이클로데칸 및 [2.2.2] 바이사이클로옥탄을 포함하여, 카르보사이클의 정의 내에 포함된다. 가교된 고리는 하나 이상의 탄소 원자가 2 개의 인접하지 않은 탄소 원자를 연결하는 경우 발생한다. 일 구현예에서, 가교 고리는 1 또는 2 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노사이클릭 고리를 트리사이클릭 고리로 전환시킨다는 것이 주목된다. 고리가 가교되는 경우, 고리에 대해 열거된 치환기는 또한 가교 상에 존재할 수 있다. 융합된(예를 들어, 나프틸, 테트라하이드로나프틸) 및 스피로 고리 또한 포함된다.

[0574] 본원에서 사용된, "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭기"는 적어도 하나의 고리 헤테로원자(예를 들어, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자)를 함유하는 임의의 고리 구조(포화, 불포화, 또는 방향족)를 포함한다. 헤테로사이클은 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로사이클의 예로는, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진, 옥세탄, 피란, 테트라하이드로피란, 아제티딘, 및 테트라하이드로푸란이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0575] 헤테로사이클릭기의 예로는 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]테트라하이드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 메틸렌디옥시페닐 (예를 들어, 벤조[d][1,3]디옥솔레-5-일), 모르폴리닐, 나프트리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸5(4H)-온, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥신돌릴, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜릴, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 잔테닐이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0576] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않는다면, 지정된 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 표시된 기로부터의 선택으로 대체되는 것, 및 치환이 안정한 화합물을 야기하는 것을 의미한다. 치환기가 옥소 또는 케토(즉, =O)인 경우, 원자 상의 2 개의 수소 원자가 대체된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2 개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합이다(예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N). "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도까지의 단리 및 효과적인 치료제로의 제형에서 잔존하기에 충분히 견고한 화합물을 나타내는 것을 의미한다.

[0577] 본원에 사용된 용어 "선택적으로 치환된"은 치환되지 않거나(예를 들어, 지정된 변형 상의 하나 이상의 수소 원자 중 어느 것도 임의의 다른 기로 대체되지 않음) 치환된(예를 들어, 지정된 원자의 정상 원자가가 초과되지

않고, 치환이 안정한 화합물을 초래한다는 조건으로, 지정된 변형 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 표시된 기로부터의 선택물로 대체됨) 것을 의미한다.

[0578] 치환기에의 결합이 고리 내의 2 개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 나타나는 경우, 이러한 치환기는 고리 내의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 이러한 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되는 원자를 표시하지 않고 치환기가 나열되는 경우, 이러한 치환기는 이러한 화학식의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 허용될 수 있지만, 이러한 조합이 안정한 화합물을 야기하는 경우에만 그러하다.

[0579] 임의의 변수(예를 들어, R)가 화합물의 임의의 구성요소 또는 화학식에서 1 회보다 많이 존재하는 경우, 각각의 존재에서의 그의 정의는 모든 다른 존재에서의 그의 정의에 독립적이다. 따라서, 일부 구현예에서, 기가 0 내지 2 R 모이어티로 치환된 것으로 나타난 경우, 기는 2가지의 R 모이어티로 선택적으로 치환될 수 있고 각각의 존재에서의 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 허용될 수 있지만, 이러한 조합이 안정한 화합물을 야기하는 경우에만 그러하다.

[0580] 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 또는 -O⁻를 갖는 기를 포함한다.

[0581] 본원에서 사용된 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다. 용어 "페르할로겐화"는 일반적으로 모든 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된 모이어티를 지칭한다. 용어 "할로알킬" 또는 "할로알콕실"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 또는 알콕실을 지칭한다.

[0582] 용어 "카르보닐"은 산소 원자에 이중 결합으로 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 모이어티를 포함한다. 카르보닐을 함유하는 모이어티의 예로는 알데히드, 케톤, 카르복실산, 아마이드, 에스테르, 무수물 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0583] 용어 "카르복실"은 -COOH 또는 이의 C₁-C₆ 알킬 에스테르를 지칭한다.

[0584] "아실"은 아실 라디칼(R-C(O)-) 또는 카르보닐기를 함유하는 모이어티를 포함한다. "치환된 아실"은, 수소 원자 중 하나 이상, 예를 들어, 알킬기, 알킬닐기, 할로겐, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도를 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티로 대체된 아실기를 포함한다.

[0585] "아로일"은 카르보닐기에 결합된 아릴 또는 헤테로방향족 모이어티를 갖는 모이어티를 포함한다. 아로일기의 예로는 페닐카르복시, 나프틸 카르복시 등이 포함된다.

[0586] "알콕시알킬", "알킬아미노알킬" 및 "티오알콕시알킬"은 상기 기재된 알킬기를 포함하고, 여기서 산소, 질소 또는 황 원자가 하나 이상의 탄화수소 백본 탄소 원자를 대체한다.

[0587] 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유결합으로 연결된 치환된 및 비치환된 알킬, 알케닐 및 알킬닐기를 포함한다. 알콕시기 또는 알콕실 라디칼의 예로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로톡시, 부톡시 및 펜톡시기가 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 치환된 알콕시기의 예로는 할로겐화된 알콕시기가 포함된다. 알콕시기는 알케닐, 알킬닐, 할로겐, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노를 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도를 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로겐 치환된 알콕시기의 예로는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시 및 트리클로로메톡시가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0588] 용어 "에테르" 또는 "알콕시"는 2 개의 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합된 산소를 함유하는 화합물 또는 모이

어티를 포함한다. 일부 구현예에서, 용어는 "알콕시알킬"을 포함하며, 이는 알킬기에 공유결합으로 결합된 산소 원자에 공유결합으로 결합된 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐기를 지칭한다.

[0589] 용어 "에스테르"는 카르보닐기의 탄소에 결합된 산소 원자에 결합된 탄소 또는 헤테로원자를 함유하는 화합물 또는 모이어티를 포함한다. 용어 "에스테르"는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐 등과 같은 알콕시카르복시기를 포함한다.

[0590] 용어 "티오알킬"은 황 원자로 연결된 알킬기를 함유하는 화합물 또는 모이어티를 포함한다. 티오알킬기는 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 카르복시산, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도를 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설페닐, 설펜에이트, 설펜모일, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티와 같은 기로 치환될 수 있다.

[0591] 용어 "티오카르보닐" 또는 "티오카르복시"는 황 원자에 이중 결합으로 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 모이어티를 포함한다.

[0592] 용어 "티오에테르"는 2 개의 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합된 황 원자를 함유하는 모이어티를 포함한다. 티오에테르의 예로는 알크티오알킬, 알크티오알케닐 및 알크티오알킬닐이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "알크티오알킬"은 알킬기에 결합된 황 원자에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기를 갖는 모이어티를 포함한다. 유사하게, 용어 "알크티오알케닐"은 알케닐기에 공유결합으로 결합된 황 원자에 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기가 결합된 모이어티를 지칭하고; 알크티오알킬닐"은 알킬닐기에 공유결합으로 결합된 황 원자에 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기가 결합된 모이어티를 지칭한다.

[0593] 본원에 사용된 "아민" 또는 "아미노"는 $-NH_2$ 를 지칭한다. "알킬아미노"는 $-NH_2$ 의 질소가 적어도 하나의 알킬기에 결합된 화합물 기를 포함한다. 알킬아미노기의 예로는 벤질아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 페네틸아미노 등이 포함된다. "디아킬아미노"는 $-NH_2$ 의 질소가 2 개의 알킬기에 결합된 기를 포함한다. 디알킬아미노기의 예로는 디메틸아미노 및 디에틸아미노가 포함되나, 이에 한정되지 않는다. "아릴아미노" 및 "디아릴아미노"는 질소가 적어도 1 또는 2 개의 아릴기에 각각 결합된 기를 포함한다. "아미노아릴" 및 "아미노아릴록시"는 아미노로 치환된 아릴 및 아릴록시를 지칭한다. "알킬아릴아미노", "알킬아미노아릴" 또는 "아릴아미노알킬"은 적어도 하나의 알킬기 및 적어도 하나의 아릴기에 결합된 아미노기를 지칭한다. "알카미노알킬"은 알킬기에 또한 결합된 질소 원자에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기를 지칭한다. "아실아미노"는 질소가 아실기에 결합된 기를 포함한다. 아실아미노의 예로는 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도기가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

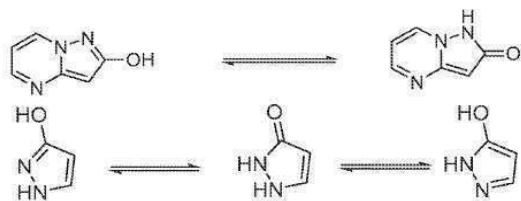
[0594] 용어 "아미드" 또는 "아미노카르복시"는 카르보닐 또는 티오카르보닐기의 탄소에 결합된 질소 원자를 함유하는 화합물 또는 모이어티를 포함한다. 용어는 카르보닐 또는 티오카르보닐기의 탄소에 결합된 아미노기에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기를 포함하는 "알카미노카르복시"기를 포함한다. 이는 카르보닐 또는 티오카르보닐기의 탄소에 결합된 아미노기에 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 "아릴아미노카르복시"기를 또한 포함한다. 용어 "알킬아미노카르복시", "알케닐아미노카르복시", "알킬닐아미노카르복시" 및 "아릴아미노카르복시"는 각각 알킬, 알케닐, 알킬닐 및 아릴 모이어티가, 카르보닐기의 탄소에 차례로 결합된 질소 원자에 결합된 모이어티를 포함한다. 아미드는 직쇄 알킬, 분지 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클과 같은 치환기로 치환될 수 있다. 아미드기 상의 치환기는 추가로 치환될 수 있다.

[0595] 질소를 함유하는 본 개시의 화합물은 본 개시의 다른 화합물을 제공하기 위해 산화제(예를 들어, 3-클로로페록시벤조산(mCPBA) 및/또는 과산화수소)로 처리함으로써 N-옥사이드로 전환될 수 있다. 따라서, 모든 나타나고 청구된 질소-함유 화합물은, 원자가 및 구조에 의해 허용되는 경우, 나타난 화합물 및 이의 N-옥사이드 유도체($N \rightarrow O$ 또는 N^+-O^- 로 표시될 수 있음)를 모두 포함하는 것으로 고려된다. 또한, 다른 경우, 본 개시의 화합물에서 질소는 N-하이드록시 또는 N-알콕시 화합물로 전환될 수 있다. 일부 구현예에서, N-하이드록시 화합물은 mCPBA와 같은 산화제에 의한 모 아민의 산화에 의해 제조될 수 있다. 모든 나타나고 청구된 질소-함유 화합물은, 원자가 및 구조에 의해 허용되는 경우, 나타난 화합물 및 이의 N-하이드록시(즉, N-OH) 및 N-알콕시(즉, N-OR, 여기서 R은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알킬닐, 3 내지 14-원 카르보사이클 또는 3 내

지 14-원 헤테로사이클) 유도체 둘 모두를 포함하는 것으로 또한 고려된다.

- [0596] 본 명세서에서, 화합물의 구조식은 일부 경우에 편의상 일정 이성질체를 표시하지만, 본 개시는 기하 이성질체, 비대칭 탄소에 기반한 광학 이성질체, 입체이성질체 및 호변이성질체 등과 같은 모든 이성질체를 포함하며, 모든 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것은 아님이 이해되어야 한다. 추가적으로, 화학식으로 표시되는 화합물에 대해 결정 다형체가 존재할 수 있다. 임의의 결정 형태, 결정 형태 혼합물, 또는 이의 무수물 또는 수화물이 본 개시의 범위에 포함되는 것이 주목된다.
- [0597] "이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만 이의 원자의 결합 순서 또는 공간에서의 원자의 배치가 상이한 화합물을 의미한다. 공간에서의 원자의 배치가 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 불린다. 서로의 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분입체이성질체"로 불리며, 서로의 겹쳐질 수 없는 거울상인 입체이성질체는 "거울상 이성질체" 또는 때때로 광학 이성질체로 불린다. 반대 키랄성의 개별 거울상 이성질체 형태를 동일 양 함유하는 혼합물은 "라세믹 혼합물"로 불린다.
- [0598] 4 개의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자는 "키랄 중심"으로 불린다.
- [0599] "키랄 이성질체"는 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 1 개보다 많은 키랄 중심을 갖는 화합물은 개별 부분입체이성질체 또는 "부분입체이성질체 혼합물"로 불리는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 하나의 키랄 중심이 존재하는 경우, 입체이성질체는 그 키랄 중심의 절대적 배치(R 또는 S)를 특징으로 할 수 있다. 절대적 배치는 키랄 중심에 부착된 치환기의 공간 내 배치를 지칭한다. 고려 중인 키랄 중심에 부착된 치환기는 문헌[*Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog*(Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew.Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951(London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J.Chem. Educ.* 1964, 41, 116)]에 따라 등급이 매겨진다.
- [0600] "기하 이성질체"는 이중 결합 또는 사이클로알킬 링커(예를 들어, 1,3-사이클로부틸)에 대한 부자유 회전 덕분에 존재하는 부분입체이성질체를 의미한다. 이들 배치는 Cahn-Ingold-Prelog 규칙에 따라 기하 분자 내 이중 결합의 동일 또는 반대 쪽에 있음을 표시하는 접두사 시스(cis) 및 트랜스(trans), 또는 Z 및 E에 의해 명칭이 구별된다.
- [0601] 본 개시의 화합물은 상이한 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체로 묘사될 수 있음이 이해되어야 한다. 화합물이 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체 형태를 갖는 경우, 모든 이성질체 형태는 본 개시의 범위에 포함되는 것으로 의도되며, 화합물의 명명은 어떠한 이성질체 형태도 배제하지 않음이 또한 이해되어야 하고, 모든 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것이 아님이 이해된다.
- [0602] 또한, 본 개시에서 논의된 구조 및 다른 화합물은 이의 모든 아트로프 이성질체를 포함하고, 모든 아트로프 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것은 아님이 이해된다. "아트로프 이성질체"는 두 이성질체의 원자가 공간에서 다르게 배치된 일종의 입체이성질체이다. 아트로프 이성질체는 중심 결합에 대한 큰 기의 회전의 방해에 의해 야기되는 제한된 회전 덕분에 존재한다. 이러한 아트로프 이성질체는 전형적으로 혼합물로서 존재하지만, 크로마토그래피 기술의 최근 발전의 결과로서, 선택된 경우에 두 아트로프 이성질체의 혼합물을 분리하는 것이 가능해졌다.
- [0603] "호변이성질체"는 평형 상태에 존재하며 하나의 이성질체 형태로부터 또다른 것으로 쉽게 전환되는 둘 이상의 구조 이성질체 중 하나이다. 이 전환은 인접한 공액 이중 결합의 변경을 동반하는 수소 원자의 포르말(formal) 이동을 야기한다. 호변이성질체는 용액에서 호변이성체 세트의 혼합물로서 존재한다. 호변이성질화가 가능한 용액에서, 호변이성질체의 화학 평형에 도달할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매 및 pH를 포함하는 여러 인자에 기반한다. 호변이성질화에 의해 상호전환될 수 있는 호변이성질체의 개념을 호변이성이라고 한다.
- [0604] 가능한 다양한 유형의 호변이성 중 2 가지가 통상적으로 관찰된다. 케토-에놀 호변이성에서 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 일어난다. 고리-사슬 호변이성은 당 사슬 분자 내의 알데히드기(-CHO)가 동일 분자 내의 하이드록시기(-OH) 중 하나와 반응한 결과로서 발생하여 포도당에 의해 보여지는 사이클릭(고리-모양) 형태를 제공한다.
- [0605] 통상적인 호변이성질체 쌍은: 케톤-에놀, 아마이드-니트릴, 락탐-락탐, 헤테로사이클릭 고리에서의 아마이드-이미드 산 호변이성(예를 들어, 구아닌, 티민 및 시토신과 같은 핵 염기에서), 이민-엔아민 및 엔아민-엔아민이다. 락

탐-락탐 호변이성의 예는 하기에 나타나는 바와 같다.



[0606]

[0607]

본 개시의 화합물은 상이한 호변이성질체로 묘사될 수 있음이 이해되어야 한다. 또한, 화합물이 호변이성질체 형태를 갖는 경우, 모든 호변이성질체 형태는 본 개시의 범위에 포함되는 것으로 의도되며, 화합물의 명명은 어떠한 호변이성질체 형태도 배제하지 않음이 또한 이해되어야 한다. 일정 호변이성질체가 다른 것보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있음이 이해될 것이다.

[0608]

용어 "결정 다형체", "다형체" 또는 "결정 형태"는 화합물(또는 이의 염 또는 용매화물)이 상이한 결정 패킹 배치로 결정화할 수 있는 결정 구조를 의미하며, 이들 모두는 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정 형태는 보통 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 녹는점, 밀도 경도, 결정 형태, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도, 및 다른 인자가 하나의 결정 형태로 하여금 지배적일도록 야기할 수 있다. 화합물의 결정 다형체는 상이한 조건 하에서의 결정화에 의해 제조될 수 있다.

[0609]

본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물은 화합물 자체뿐만 아니라, 적용 가능한 경우, 이의 염, 및 이의 용매화물을 포함한다. 예를 들어, 염은 치환된 벤젠 화합물 상에서 음이온 및 양으로 하전된 기(예를 들어, 아미노) 사이에서 형성될 수 있다. 적합한 음이온으로는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 바이설페이트, 설파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레이이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌설포네이트 및 아세테이트(예를 들어, 트리플루오로아세테이트)가 포함된다. 용어 "약학적으로 허용되는 음이온"은 약학적으로 허용되는 염을 형성하기에 적합한 음이온을 지칭한다. 마찬가지로, 염은 치환된 벤젠 화합물 상에서 양이온 및 음으로 하전된 기(예를 들어, 카르복실레이트) 사이에서 또한 형성될 수 있다. 적절한 양이온으로는 소듐 이온, 포타슘 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 테트라메틸암모늄 이온과 같은 암모늄 양이온이 포함된다. 치환된 벤젠 화합물은 또한 4 차 질소 원자를 함유하는 염을 포함한다.

[0610]

추가적으로, 본 개시의 화합물, 예를 들어, 화합물의 염은 수화된 또는 비수화된(무수물) 형태 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적인 예로는 일수화물, 이수화물 등이 포함된다. 용매화물의 비제한적인 예로는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등이 포함된다.

[0611]

"용매화물"은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 물비의 용매 분자를 트랩하여 용매화물을 형성하는 경향을 갖는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이고; 용매가 알코올인 경우, 형성된 용매화물은 알코올레이트이다. 수화물은 물이 분자 상태를 H₂O로 유지하는, 하나 이상의 물 분자와 하나의 물질 분자의 조합에 의해 형성된다.

[0612]

본원에서 사용된 용어 "유사체"는 구조적으로 다른 것과 유사하나 조성에서 약간 상이한 화학적 화합물을 지칭한다(하나의 원자를 상이한 원소의 원자로 대체 또는 특정 작용기의 존재, 또는 하나의 작용기를 또다른 작용기로 대체에서와 같이). 따라서, 유사체는 참조 화합물에 대해 기능 및 외관에 있어서는 유사하거나 비슷하지만, 구조 또는 기원에 있어서는 그렇지 않은 화합물이다.

[0613]

본원에서 정의된 용어 "유도체"는 공통의 코어 구조를 가지며, 본원에 기재된 다양한 기로 치환된 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)로 나타낸 모든 화합물은 치환된 바이-헥테로사이클릭 화합물이고, 공통의 코어로서 화학식 (II)을 갖는다.

[0614]

용어 "바이오이소스테르(bioisostere)"는 원자 또는 원자 그룹을 또다른, 대체로 유사한, 원자 또는 원자 그룹으로 교환하는 것으로부터 생성되는 화합물을 지칭한다. 바이오이소스테릭 대체의 목적은 모 화합물에 유사한 생물학적 특성을 갖는 새로운 화합물을 창조하는 것이다. 바이오이소스테릭 대체는 물리 화학적 또는 위상학적 기반일 수 있다. 카르복실산 바이오이소스테르의 예로는 아실 설펜아미드, 테트라졸, 설포네이트 및 포스포네이트가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996] 참고.

[0615]

본 개시는 본 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자

번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적인 예로 제한없이, 수소의 동위원소는 삼중 수소 및 중수소를 포함하고, 탄소의 동위원소는 C-13 및 C-14를 포함한다.

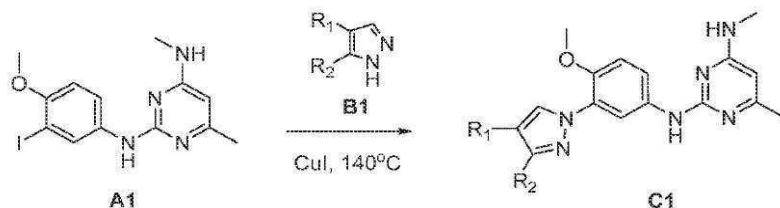
- [0616] 본원에서 사용된 표현 "A, B, 또는 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B, 또는 C", "A, B, 및 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B, 및 C," "A, B, 및 C로 구성된 그룹으로부터 선택되는", "A, B, 및 C로부터 선택되는" 등은 상호 교환적으로 사용되며, 달리 표시되지 않는 한, 모두 A, B, 및/또는 C로 구성된 그룹으로부터의 선택, 즉, 하나 이상의 A, 하나 이상의 B, 하나 이상의 C, 또는 이의 임의의 조합을 지칭한다.
- [0617] 본 개시는 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화합물의 합성을 위한 방법을 제공한다. 본 개시는 다음의 반응식뿐만 아니라 실시예에 나타나는 것들에 따라 본 개시의 다양한 개시 화합물의 합성을 위한 상세한 방법을 또한 제공한다.
- [0618] 상세한 설명 전체에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖거나, 포함하거나(including), 포함하는 것으로 기재되는 경우, 조성물은 또한 열거된 성분으로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는 것으로 고려된다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 갖거나, 포함하거나, 또는 포함하는 것으로 기재되는 경우, 공정은 또한 열거된 처리 단계로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다. 또한, 단계의 순서 또는 일정 동작을 수행하기 위한 순서는 발명이 작동되는 한 중요하지 않음이 이해되어야 한다. 더욱이, 둘 이상의 단계 또는 동작이 동시에 수행될 수 있다.
- [0619] 개시의 합성 공정은 매우 다양한 작용기를 허용할 수 있으므로, 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있다. 일정 경우에는 화합물을 이의 약학적으로 허용되는 염으로 추가로 전환시키는 것이 바람직할 수 있으나, 공정은 일반적으로 전체 공정의 말단에서 또는 말단 부근에서 원하는 최종 화합물을 제공한다.
- [0620] 본 개시의 화합물은 상업적으로 이용 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물, 또는 용이하게 제조된 중간체를 이용하여 당업자에게 공지되거나, 본원의 교시에 비추어 당업자에게 명백할 표준 합성 방법 및 절차를 사용함으로써 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 유기 분자 및 작용기 변형 및 조작의 준비를 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌 또는 분야의 표준 교과서에서 얻을 수 있다. 임의의 하나 또는 몇몇 출처에 한정되는 것은 아니지만, 본원에 참조로서 편입된 문헌[Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)]과 같은 대표적 문서는 당업자에게 공지된 유기 합성에 대한 유용하고 알려진 참고 교과서이다. 합성 방법에 대한 다음의 기재는 본 개시의 화합물의 제조를 위한 일반적인 절차를 예시하기 위해 만들어졌지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0621] 본 개시의 화합물은 당업자에게 익숙한 다양한 방법에 의해 편리하게 제조될 수 있다. 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것을 갖는 본 개시의 화합물은 상업적으로 이용 가능한 출발 물질 또는 문헌 절차를 사용하여 제조될 수 있는 출발 물질로부터 하기 반응식 1 내지 4에 예시된 절차에 따라 제조될 수 있다. 반응식 1 내지 4의 일정 변수(R^6 및 R^7 과 같은)는 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 임의의 화학식에서 정의된 바와 같다.
- [0622] 본원에 기재된 반응 순서 및 합성 반응식 중에 보호기의 도입 및 제거와 같은 일정 단계의 순서가 변경될 수 있다는 것을 당업자는 주목할 것이다.
- [0623] 일정 기가 보호기의 사용을 통한 반응 조건으로부터의 보호를 필요로 할 수 있음을 당업자는 인식할 것이다. 보호기는 또한 분자 내의 유사한 작용기를 구별하는 데 사용될 수 있다. 보호기의 목록 및 이들 기를 도입 및 제거하는 방법은 문헌[Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]에서 찾을 수 있다.
- [0624] 바람직한 보호기로는 다음이 포함되나 이에 한정되지 않는다:
- [0625] 하이드록실 모이어티를 위해: TBS, 벤질, THP, Ac
- [0626] 카르복실산을 위해: 벤질 에스테르, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 알릴 에스테르
- [0627] 아민을 위해: Cbz, BOC, DMB

| | |
|--------|---|
| [0628] | 티올을 위해: Ac(x2) TBS(x2), 또는 아세토나이드와 함께 취해진 경우 |
| [0629] | 티올을 위해: Ac |
| [0630] | 벤즈이미다졸을 위해: SEM, 벤질, PMB, DMB |
| [0631] | 알데히드를 위해: 디메톡시 아세탈 또는 디에틸 아세틸과 같은 디-알킬 아세탈. |
| [0632] | 본원에 기재된 반응식에서, 다수 입체이성질체가 생산될 수 있다. 구체적인 입체이성질체가 표시되지 않는 경우, 이는 반응으로부터 생산될 수 있는 모든 가능한 입체이성질체를 의미하는 것으로 이해된다. 당업자는 반응이 하나의 이성질체를 우선적으로 제공하도록 최적화될 수 있거나, 새로운 반응식이 단일 이성질체를 생산하도록 고안될 수 있음을 인식할 것이다. 혼합물이 생산되는 경우, 예비 박층 크로마토그래피, 예비 HPLC, 예비 키랄 HPLC 또는 예비 SFC와 같은 기술이 이성질체를 분리하기 위하여 사용될 수 있다. |
| [0633] | 다음의 약어가 개시 전체에 걸쳐 사용되며, 하기에서 정의된다: |
| [0634] | ACN 아세토니트릴 |
| [0635] | Ac 아세틸 |
| [0636] | AcOH 아세트산 |
| [0637] | AlCl ₃ 알루미늄 클로라이드 |
| [0638] | BINAP (2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸) |
| [0639] | t-BuOK 포타슘 t-부톡사이드 |
| [0640] | tBuONa 또는 t-BuONa 소듐 t-부톡사이드 |
| [0641] | br 넓은 |
| [0642] | BOC tert-부톡시 카르보닐 |
| [0643] | Cbz 벤질옥시 카르보닐 |
| [0644] | CDCl ₃ CHCl ₃ 클로로포름 |
| [0645] | CH ₂ Cl ₂ 디클로로메탄 |
| [0646] | CH ₃ CN 아세토니트릴 |
| [0647] | CsCO ₃ 세슘 카르보네이트 |
| [0648] | CH ₃ NO ₃ 니트로메탄 |
| [0649] | d 이중선 |
| [0650] | dd 이중선의 이중선 |
| [0651] | dq 사중선의 이중선 |
| [0652] | DCE 1,2 디클로로에탄 |
| [0653] | DCM 디클로로메탄 |
| [0654] | Δ 열 |
| [0655] | δ 화학적 이동 |
| [0656] | DIEA N,N-디이소프로필에틸아민(휘니그(Hunig) 염기) |
| [0657] | DMB 2,4 디메톡시 벤질 |
| [0658] | DMF N,N-디메틸포름아미드 |
| [0659] | DMSO 디메틸 설펍사이드 |

| | | |
|--------|--------------------------------|------------------|
| [0660] | DMSO- <i>d</i> 6 | 듀테로화된 디메틸 설펍사이드 |
| [0661] | EA 또는 EtOAc | 에틸 아세테이트 |
| [0662] | ES | 전기분무 |
| [0663] | Et ₃ N | 트리에틸아민 |
| [0664] | equiv | 당량 |
| [0665] | g | 그램 |
| [0666] | h | 시간 |
| [0667] | H ₂ O | 물 |
| [0668] | HCl | 염화수소 또는 염산 |
| [0669] | HPLC | 고성능 액체 크로마토그래피 |
| [0670] | Hz | 헤르츠 |
| [0671] | IPA | 이소프로필 알코올 |
| [0672] | i-PrOH | 이소프로필 알코올 |
| [0673] | J | NMR 커플링 상수 |
| [0674] | K ₂ CO ₃ | 포타슘 카르보네이트 |
| [0675] | HI | 포타슘 요오다이드 |
| [0676] | KCN | 포타슘 시아나이드 |
| [0677] | LCMS 또는 LC-MS | 액체 크로마토그래피 질량 분광 |
| [0678] | M | 몰농도 |
| [0679] | m | 다중선 |
| [0680] | mg | 밀리그램 |
| [0681] | MHz | 메가헤르츠 |
| [0682] | mL | 밀리리터 |
| [0683] | mm | 밀리미터 |
| [0684] | mmol | 밀리몰 |
| [0685] | mol | 몰 |
| [0686] | [M+1] | 분자 이온 +1 질량 단위 |
| [0687] | m/z | 질량/전하 비 |
| [0688] | m-CPBA | 메타-클로로페르벤조산 |
| [0689] | MeCN | 아세토니트릴 |
| [0690] | MeOH | 메탄올 |
| [0691] | MeI | 메틸 요오다이드 |
| [0692] | min | 분 |
| [0693] | μ m | 미크론 |
| [0694] | MsCl | 메실 클로라이드 |

| | | |
|--------|------------------------------------|--|
| [0695] | MW | 마이크로파 조사 |
| [0696] | N | 노르말 |
| [0697] | Na ₂ SO ₄ | 소듐 설페이트 |
| [0698] | NH ₃ | 암모니아 |
| [0699] | NaBH(AcO) ₃ | 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 |
| [0700] | NaI | 소듐 요오다이드 |
| [0701] | Na ₂ SO ₄ | 소듐 설페이트 |
| [0702] | NH ₄ Cl | 암모늄 클로라이드 |
| [0703] | NH ₄ HCO ₃ | 암모늄 바이카르보네이트 |
| [0704] | nm | 나노미터 |
| [0705] | NMP | N-메틸피롤리디논 |
| [0706] | NMR | 핵 자기 공명 |
| [0707] | Pd(OAc) ₂ | 팔라듐(II) 아세테이트 |
| [0708] | Pd/C | 탄소 상 팔라듐 |
| [0709] | Pd ₂ (dba) ₃ | 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) |
| [0710] | PMB | 파라 메톡시벤질 |
| [0711] | ppm | 백만분을 |
| [0712] | POCl ₃ | 포스포릴 클로라이드 |
| [0713] | 프랩(prep)-HPLC | 예비 고성능 액체 크로마토그래피 |
| [0714] | PTSA | 파라-톨루엔설포산 |
| [0715] | p-TsOH | 파라-톨루엔설포산 |
| [0716] | RT | 머무름 시간 |
| [0717] | r t | 실온 |
| [0718] | s | 단일선 |
| [0719] | t | 삼중선 |
| [0720] | t-BuXPhos | 2-디- <i>tert</i> -부틸포스피노-2', 4', 6'-트리아이소프로필바이페닐 |
| [0721] | TEA | 트리에틸아민 |
| [0722] | TFA | 트리플루오로아세트산 |
| [0723] | TfO | 트리플레이트 |
| [0724] | THP | 테트라하이드로피란 |
| [0725] | TsOH | 토스산 |
| [0726] | UV | 자외선 |

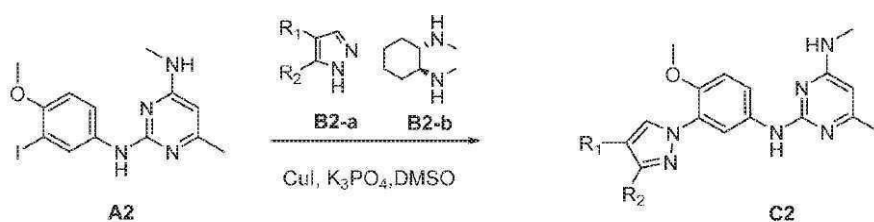
[0727] **반응식 1**



[0728]

[0729] 반응식 1은 일반적인 경로에 따른 N2-(4-메톡시-3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 **C1**의 합성을 나타낸다. N2-(3-요오도-4-메톡시페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 **A1**과 같은 아릴 요오다이드 또는 유사 시약을 유기 용매(예를 들어, DMSO) 중에서 구리 염(예를 들어, CuI) 및 질소-함유 헤테로사이클(예를 들어, 2기 치환된 피라졸 **B1**)과 함께 가열한다. 생성된 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 유사체 **C1**을 알킬화 및 염 형성과 같은 추가의 정교화에 사용할 수 있다.

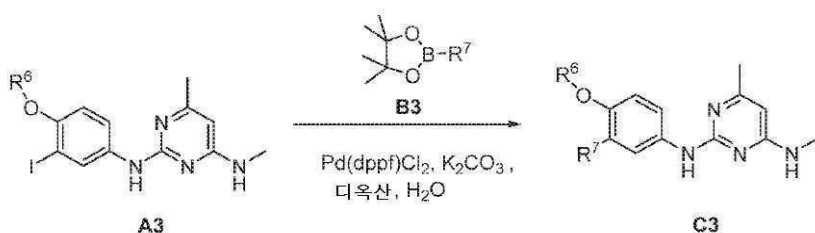
[0730] **반응식 2**



[0731]

[0732] 반응식 2는 교대하는 일반적인 경로에 따른 N2-(4-메톡시-3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 **C2**의 합성을 나타낸다. N2-(3-요오도-4-메톡시페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 **A2**와 같은 아릴 요오다이드 또는 유사 시약을 유기 용매(예를 들어, DMSO) 중에서 구리 염(예를 들어, CuI), 약염기(mild base) (예를 들어, K₃PO₄), 디아민 리간드(예를 들어, (1S,2S)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 **B2-b**) 및 질소-함유 헤테로사이클(예를 들어, 2기 치환된 피라졸 **B2-a**)과 조합한다. 생성된 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 유사체 **C2**를 알킬화 및 염 형성과 같은 추가의 정교화에 사용할 수 있다.

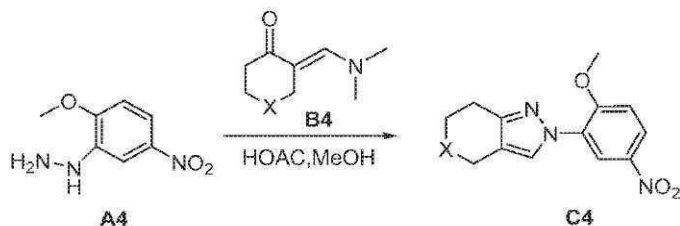
[0733] **반응식 3**



[0734]

[0735] 반응식 3은 일반적인 경로에 따른 N2-(4-치환된-페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 **C3**의 합성을 나타낸다. N2-(3-요오도-4-메톡시페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 **A3**과 같은 아릴 할라이드 또는 유사 시약을 유기 용매(예를 들어, 디옥산) 및 물의 혼합물 중에서 팔라듐(II) 화합물(예를 들어, Pd(dppf)Cl₂), 약염기(예를 들어, K₂CO₃), 및 아릴 또는 헤테로아릴 보로네이트(예를 들어, **B3**)와 조합하여 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 유사체 **C3**를 수득한다.

[0736] 반응식 4



[0737]

[0738] 반응식 4는 일반적인 경로에 따른 2-(2-메톡시-5-니트로페닐)-2H-피라졸로 화합물 **C4**의 합성을 묘사한다(X는 CH₂ 또는 NH 또는 O일 수 있음). (2-메톡시-5-니트로페닐)하이드라진 **A4**와 같은 아릴 하이드라지드 또는 유사 시약을 유기 용매(예를 들어, 메탄올) 중에서 산(예를 들어, 아세트산)의 존재 하에 에나미네오디케톤(enamineodiketone)(예를 들어, **B4**)과 조합하여 사이클로축합 반응을 통해 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 중간체 **C4**를 수득한다.

[0739] 당업자는 상기 반응식에서 많은 단계의 순서가 서로 바뀔 수 있음을 인식할 것이다.

[0740] 본 개시의 화합물은 KMT1C(리신 메틸트랜스페라제 1C) 또는 EHMT2(진정염색질 히스톤 메틸트랜스페라제 2)로도 알려진 G9a, 또는 이의 돌연변이의 히스톤 메틸트랜스페라제 활성을 저해하고, 따라서, 본 개시의 일 양태에서, 본원에 개시된 일정 화합물은 EHMT2가 역할을 하는 일정 상태, 질병, 및 장애를 치료하거나 예방하기 위한 후보자이다. 본 개시는 히스톤 또는 다른 단백질의 메틸화 상태를 조절함으로써 그 추이가 영향을 받을 수 있는 상태 및 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 메틸화 상태는 적어도 부분적으로 EHMT2의 활성에 의해 매개된다. 히스톤의 메틸화 상태의 조절은 차례로 메틸화에 의해 활성화되는 표적 유전자, 및/또는 메틸화에 의해 억제되는 표적 유전자의 발현 수준에 영향을 줄 수 있다. 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함한다.

[0741] 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법의 임의의 기재는 본원에 기재된 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 사용뿐만 아니라 이러한 상태를 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 화합물의 사용을 포함한다. 치료는 설치류 및 기타 질병 모델을 포함하는 인간 또는 비인간 동물의 치료를 포함한다.

[0742] 더욱 또다른 양태에서, 본 개시는 이를 필요로 하는 대상체에서 히스톤 H3의 리신 9(H3K9)의 디메틸화를 촉매하는 EHMT2의 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 방법은 돌연변이 EHMT2를 발현하는 암을 갖는 대상체에게 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 화합물(들)은 EHMT2의 히스톤 메틸트랜스페라제 활성을 저해하여 암을 치료한다.

[0743] 일부 구현예에서, EHMT2-매개 암은 백혈병, 전립선 암종, 간세포 암종 및 폐암으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0744] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 암 치료에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 혈액암이다.

[0745] 일부 구현예에서, 암은 뇌 및 중추 신경계(CNS)암, 두경부암, 신장암, 난소암, 췌장암, 백혈병, 폐암, 림프종, 골수종, 육종, 유방암, 및 전립선암으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, 이를 필요로 하는 대상체는 뇌 및 CNS 암, 신장암, 난소암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 골수종 및/또는 육종을 가졌던, 가지고 있는 또는 발병하기 쉬운 것이다. 예시적인 뇌 및 중추 CNS 암으로는 수모세포종, 희돌기교종, 비정형 기형/간상 종양, 맥락막종 암종, 맥락막종 유두종, 뇌실막종, 교모세포종, 수막종, 신경교 종양, 핍지교성상세포종, 희돌기교종, 및 송과체모세포종이 포함된다. 예시적인 난소암으로는 난소 투명 세포 선암종, 난소 자궁내막유사 선암종, 및 난소 장액 선암종이 포함된다. 예시적인 췌장암으로는 췌장 관 선암종 및 췌장 내분비 종양이 포함된다. 예시적인 육종으로는 연골육종, 연조직의 투명 세포 육종, 유잉(ewing) 육종, 위장 기질 종양, 골육종, 횡문근육종 및 달리 명시되지 않은(NOS) 육종이 포함된다. 대안적으로, 개시의 화합물에 의해 치료되는 암은 비 NHL 암이다.

[0746] 일부 구현예에서, 암은 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL), 수모세포종, 희돌기교종, 난소 투명 세포 선암종, 난소 자궁내막유사 선암종, 난소 장액 선암종, 췌장 관 선암종, 췌장 내분비 종양, 악성 간상 종양, 성상세포종, 비정형 기형/간상 종양, 맥락막종 암종, 맥락막종 유두종, 뇌실막종, 교모세포종, 수막종, 신경교 종양, 핍지교성상세포종, 희돌기교종, 송과체모세포종, 암육종, 척색종, 고환외 생식세포 종양, 신장외 간상 종양, 슈반세포종, 피부 편평상피 세포 암종, 연골육종, 연조직의 투명 세포 육종, 유잉 육종, 위장

기질 종양, 골육종, 횡문근육종 및 달리 명시되지 않은(NOS) 육종으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, 암은 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 수모세포종, 난소 투명 세포 선암종, 난소 자궁내막유사 선암종, 췌장 관 선암종, 악성 간상 종양, 비정형 기형/간상 종양, 맥락막종 암종, 맥락막종 유두종, 교모세포종, 수막종, 송과체모세포종, 암육종, 신장의 간상 종양, 슈반세포종, 피부 편평상피 세포 암종, 연골육종, 유잉 육종, 상피모양 육종, 신장 수질 암종, 미만성 대 B-세포 림프종, 소포 림프종 및/또는 NOS 육종이다.

[0747] 일부 구현예에서, 암은 림프종, 백혈병 또는 흑색종이다. 일부 구현예에서, 암은 소포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 및 버킷(Burkitt's) 림프종, 및 비-호지킨(Hodgkin's) 림프종으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 림프종이다. 바람직하게는 림프종은 비-호지킨 림프종(NHL), 소포 림프종 또는 미만성 대 B-세포 림프종이다. 대안적으로, 백혈병은 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 또는 혼합 계열 백혈병이다.

[0748] 일부 구현예에서, EHMT2-매개 장애는 혈액 장애이다.

[0749] 본 개시의 화합물(들)은 EHMT2 또는 이의 돌연변이의 히스톤 메틸트랜스페라제 활성을 저해하며, 따라서, 본 개시는 히스톤 또는 다른 단백질의 메틸화 상태를 조절함으로써 그 추이가 영향을 받을 수 있는 상태 및 질병을 치료하는 방법을 또한 제공하며, 여기서 상기 메틸화 상태는 적어도 부분적으로 EHMT2의 활성화에 의해 매개된다. 본 개시의 일 양태에서, 본원에 개시된 일정 화합물은 일정 상태, 질병, 및 장애를 치료하거나 예방하기 위한 후보자이다. 히스톤의 메틸화 상태의 조절은 차례로 메틸화에 의해 활성화되는 표적 유전자, 및/또는 메틸화에 의해 억제되는 표적 유전자의 발현 수준에 영향을 줄 수 있다. 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0750] 본원에 사용된 "대상체"는 "이를 필요로 하는 대상체"와 상호교환 가능하며, 이들 둘 모두는 EHMT2-매개 단백질 메틸화가 역할을 하는 장애를 갖는 대상체 또는 대체적 집단에 비해 이러한 장애를 발병할 증가된 위험을 갖는 대상체를 지칭한다. "대상체"에는 포유동물이 포함된다. 포유동물은, 예를 들어 인간 또는, 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지와 같은 적절한 비인간 포유동물일 수 있다. 대상체는 새 또는 가금류가 될 수도 있다. 일 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 이를 필요로 하는 대상체는 이전에 암 또는 전암 상태를 갖는 것으로 진단되거나 확인된 것일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 또한 암 또는 전암 상태를 갖는(예를 들어, 앓고 있는) 것일 수 있다. 대안적으로, 이를 필요로 하는 대상체는 대체적인 집단에 비해 이러한 장애를 발병할 증가된 위험을 갖는 것일 수 있다(즉, 대체적인 집단에 비해 이러한 장애가 발생하기 쉬운 대상체). 이를 필요로 하는 대상체는 전암 상태를 가질 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 난치성 또는 내성 암(즉, 치료에 반응하지 않거나 치료에 아직 반응하지 않았던 암)을 가질 수 있다. 대상체는 치료 시작시 내성이 있거나 치료 중 내성이 있게 될 수 있다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 가장 최근의 치료법에서 차도 후 암 재발을 갖는다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 암 치료를 위한 모든 공지된 효과적인 치료법을 받고 실패하였다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 적어도 하나의 이전 치료를 받았다. 바람직한 구현예에서, 대상체는 암 또는 암 상태를 갖는다. 일부 구현예에서, 암은 백혈병, 전립선 암종, 간세포 암종 및 폐암이다.

[0751] 본원에서 사용된 "후보 화합물"은 화합물이 연구자 또는 임상의에 의해 탐구되는 세포, 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 가능성이 있는지 결정하기 위해, 하나 이상의 시험관내 또는 생체내 생물학적 분석에서 시험되었거나 시험될, 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 지칭한다. 후보 화합물은 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물이다. 생물학적 또는 의학적 반응은 암의 치료일 수 있다. 생물학적 또는 의학적 반응은 세포 증식성 장애의 치료 또는 예방일 수 있다. 생물학적 반응 또는 효과는 시험관내 또는 동물 모델에서 일어나는 세포 증식 또는 성장의 변화뿐만 아니라 시험관내에서 관찰 가능한 다른 생물학적 변화를 또한 포함할 수 있다. 시험관내 또는 생체내 생물학적 분석에는 효소 활성 분석, 전기영동 이동도 변화 분석, 리포터 유전자 분석, 시험관내 세포 생존능 분석 및 본원에 기재된 분석이 포함될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0752] 일부 구현예에서, 사용될 수 있는 시험관내 생물학적 분석은 (1) 히스톤 기질(예를 들어, 단리된 히스톤 샘플 또는 인간 히스톤 H3 잔기 1-15를 대표하는 단리된 히스톤 펩티드)을 재조합 EHMT2 효소와 혼합하는 단계; (2) 개시의 화합물을 이 혼합물에 첨가하는 단계; (3) 비 방사성이고 ^3H -표지된 S-아데노실 메티오닌(SAM)을 첨가하여 반응을 개시하는 단계; (4) 과량의 비 방사성 SAM을 첨가하여 반응을 중지시키는 단계; (4) 편입되지 않은 유리 ^3H -SAM을 세정하는 단계; 및 (5) 당업계에 공지된 임의의 방법(예를 들어, PerkinElmer TopCount 플레이트

관독기)에 의해 ^3H -표지된 히스톤 기질의 양을 검출하는 단계를 포함한다.

- [0753] 일부 구현예에서, 사용될 수 있는 시험관내 연구는 (1) 본 개시의 화합물로 암 세포(예를 들어, 유방암 세포)를 처리하는 단계; (2) 설정된 시간 동안 세포를 배양하는 단계; (3) 세포를 고정시키는 단계; (4) 디메틸화된 히스톤 기질에 결합하는 1 차 항체로 세포를 처리하는 단계; (5) 세포를 2 차 항체(예를 들어, 적외선 염료에 접합된 항체)로 처리하는 단계; (6) 당업계에 공지된 임의의 방법(예를 들어, Licor Odyssey 적외선 스캐너)에 의해 결합된 항체의 양을 검출하는 단계를 포함한다.
- [0754] 본원에서 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 질병, 상태 또는 장애를 방지의 목적을 위한 환자의 관리 및 돌봄을 기술하고, 질병, 상태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 경감시키거나 질병, 상태 또는 장애를 제거하기 위한 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 이의 수화물의 투여를 포함한다. 용어 "치료"는 시험관내 세포 또는 동물 모델의 처리를 또한 포함할 수 있다.
- [0755] 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물은 관련 질병, 상태 또는 장애를 예방하는 데 또한 사용될 수 있거나, 이러한 목적을 위한 적합한 후보를 동정하는 데 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 "예방하는", "예방" 또는 "로부터 보호"는 이러한 질병, 상태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소시키거나 제거하는 것을 기술한다.
- [0756] 당업자는 본원에서 논의된 공지된 기술 또는 동등한 기술의 상세한 설명을 위한 일반적인 참고 문서를 참조할 수 있다. 이들 문서로는 문헌[Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)]이 포함된다. 이들 문서는 물론 본 개시의 일 양태를 만들거나 사용하는 데 또한 참조될 수 있다.
- [0757] 본원에서 사용된 "병용 요법" 또는 "병행 요법"은 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물, 및 적어도 제2 제제를 이들 치료제의 공동 작용으로부터 유익한 효과를 제공하기 위해 의도되는 특정 치료 요법의 일부로서 투여하는 것을 포함한다. 병용의 유익한 효과는 치료제의 조합으로 인한 약물 동력학 또는 약력학적 공동 작용을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0758] 본 개시는 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 본원에 기재된 화학식 중 임의의 것의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 또한 제공한다.
- [0759] "약학적 조성물"은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 본 개시의 화합물을 함유하는 제형이다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 벌크 또는 단위 투여량 형태이다. 단위 투여량 형태는 예를 들어, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하는 다양한 형태 중 임의의 것이다. 단위 투여량의 조성물 중의 활성 성분(예를 들어, 개시된 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제형)의 양은 유효량이며, 수반되는 구체적인 치료에 따라 달라진다. 당업자는 때때로 환자의 연령 및 상태에 따라 투여량에 일상적인 변형을 할 필요가 있음을 이해할 것이다. 투여량은 또한 투여 경로에 의존할 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 비강, 설하, 흉강내, 척추강내, 비내 등을 포함하여 다양한 경로가 고려된다. 본 개시의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여량 형태로는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제가 포함된다. 일 구현예에서, 활성 화합물은 요구되는 약학적으로 허용되는 담체, 및 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 멸균 조건 하에서 혼합된다.
- [0760] 본원에서 사용된 문구 "약학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증없이, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 화합물, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체, 및/또는 투여량 형태를 지칭한다.
- [0761] "약학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비-독성이며, 생물학적으로나 또는 달리 바람직하지 않은 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하며, 인간 약학적 용도뿐만 아니라 수의학 용도를 위해 허용되는 부형제를 포함한다. 개시 및 청구 범위에서 사용된 "약학적으로 허용되는 부형제"는 하나 또는 하나보다 많은 이러한 부형제 둘 모두를 포함한다.
- [0762] 본 개시의 약학적 조성물은 의도된 투여 경로와 양립할 수 있도록 제형화된다. 투여 경로의 예로는 비경구, 예

를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 경구(예를 들어, 흡입), 경피(국소) 및 경점막 투여가 포함된다. 비경구, 피내, 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음 성분을 포함할 수 있다: 주사용수, 식염수, 고정유, 폴리 에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 소듐 바이셀파이트와 같은 산화방지제; 에틸렌디아민테트라아세트산 과 같은 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충액, 및 소듐 클로라이드 또는 텍스트 로스와 같은 조성 조절제. pH는 염산 또는 소듐 하이드록사이드와 같은 산 또는 염기로 조절될 수 있다. 비경구 조제물은 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주사기 또는 다중 투여량 바이알에 넣을 수 있다.

[0763] 본 개시의 화합물 또는 약학적 조성물은 화학 요법 치료를 위해 현재 사용되는 잘 알려진 방법 중 많은 것으로 대상체로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 암의 치료를 위해, 개시의 화합물은 종양 내에 직접 주사되거나, 혈류 또는 체강 내로 주입되거나, 경구로 취해지거나 패치로 피부를 통해 적용될 수 있다. 선택된 투여량은 효과적인 치료를 구성하기에 충분해야 하지만 허용되지 않는 부작용을 일으킬 정도로 높지는 않아야 한다. 환자의 질병 상태(예를 들어, 암, 전암 등) 및 건강의 상황은 바람직하게는 치료 중 및 치료 후 합리적인 기간 동안 면 밀히 모니터링되어야 한다.

[0764] 본원에 사용된 용어 "치료적 유효량"은 확인된 질병 또는 상태를 치료, 개선 또는 예방하거나, 검출 가능한 치 료 또는 저해 효과를 나타내는 약학적 제제의 양을 지칭한다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 분석 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체를 위한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 상태의 성질 및 정도; 및 투여 를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 의존할 것이다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상상의 기 술 및 판단 범위 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 바람직한 양태에서, 치료될 질병 또는 상태 는 암이다. 또다른 양태에서, 치료될 질병 또는 상태는 세포 증식성 장애이다.

[0765] 임의의 화합물에 대해, 치료적 유효량은 처음에, 예를 들어 종양 세포의, 세포 배양 분석에서, 또는 동물 모델, 일반적으로 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 평가될 수 있다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투 여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이러한 정보는 그 후 인간에서의 유용한 투여량 및 투여 경로를 결정하 는 데 사용될 수 있다. 치료/예방 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약학적 절차, 예를 들어 ED₅₀(집단의 50%에서 치료적으로 유효한 투여량) 및 LD₅₀(집단의 50%에 치사인 투여량)에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 투여량 비율은 치료 지표이며 비율, LD₅₀/ED₅₀로 표현될 수 있다. 큰 치료 지표를 나타 내는 약학적 조성물이 바람직하다. 투여량은 사용된 투여 형태, 환자의 민감성 및 투여 경로에 따라 이 범위 내 에서 변할 수 있다.

[0766] 투여량 및 투여는 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나 원하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 인자로는 질병 상태의 심각도, 대상체의 일반적인 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 시간 및 빈 도, 약물 조합, 반응 민감성, 및 치료에 대한 내성/반응이 포함된다. 장시간 작용하는 약학적 조성물은 구체적인 제형의 반감기 및 제거율에 따라 3 내지 4 일마다, 매주 또는 2 주에 1 회 투여될 수 있다.

[0767] 본 개시의 활성 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 일반적으로 알려진 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용 해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포착 또는 동결 건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 약학적 조 성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 조제물로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조 제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 물론, 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다.

[0768] 주사 가능 용도에 적합한 약학적 조성물은 멸균된 수성 용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사 가능 용 액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 식염수, 정균수, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ) 또는 인산 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에서, 조성 물은 멸균되어야 하고 용이한 주사가능성이 존재할 정도로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하며 박테리아 및 균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이의 적합한 혼합물 을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등의 다양한 항균 및 항진균제에 의 해 달성될 수 있다. 많은 경우에서, 등장성제, 예를 들어, 당류, 만니톨 및 소르비톨과 같은 폴리알코올, 및 소 뎀 클로라이드를 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 지속성 흡수는 조성물에 흡

수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써 초래될 수 있다.

- [0769] 멸균 주사 가능 용액은 필요한 양의 활성 화합물을 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 포함시키고, 필요에 따라, 이어서 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염 기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 포함시킴으로써 제조된다. 멸균 주사 가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분과 이의 이전 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 생산하는 진공 건조 및 동결-건조이다.
- [0770] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 가능한 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 넣거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 혼합될 수 있고 정제, 트로키제 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강 세정제로서의 사용을 위해 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 내의 화합물은 경구로 적용되고 휘둘러서 빨거나 삼켜진다. 약학적으로 양립 가능한 결합제, 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 다음의 성분, 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 미정질 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토스와 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes)와 같은 활택제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 유동화제; 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료와 같은 향미제.
- [0771] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적절한 추진제, 예를 들어 이산화탄소와 같은 기체를 함유하는 가압 용기 또는 디스펜서, 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 전달된다.
- [0772] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 침투되는 장벽에 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 당업계에 일반적으로 알려져 있으며, 예를 들어, 경점막 투여를 위해, 세제, 담즙산 염, 및 푸시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 수행될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 당업계에 일반적으로 알려진 연고, 연고(salve), 젤, 또는 크림으로 제형화된다.
- [0773] 활성 화합물은 임플란트 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는, 제어 방출 제형과 같이, 신체로부터의 신속한 제거로부터 화합물을 보호할 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 폴라젠, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산과 같이, 생분해성, 생체적합성 폴리머가 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 물질은 또한 기업[Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc.]으로부터 상업적으로 입수할 수 있다. (바이러스성 항원에 대한 단일클론 항체를 이용해 감염된 세포로 표적화된 리포솜을 포함하는) 리포솜성 현탁액이 또한 약학적으로 허용되는 담체로 사용될 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0774] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 경구 또는 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용된 투여량 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위; 요구되는 약학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 생산하도록 계산된 소정량의 활성 화합물을 함유하는 각 단위를 지칭한다. 개시의 투여량 단위 형태에 대한 상술은 활성 화합물의 독특한 특성 및 달성될 구체적인 치료 효과에 의해 결정되고 직접적으로 의존한다.
- [0775] 치료적 적용에서, 개시에 따라 사용되는 약학적 조성물의 투여량은 제제, 받는 환자의 연령, 체중 및 임상 상태, 및, 선택되는 투여량에 영향을 미치는 다른 인자들 중, 치료법을 시행하는 임상의 또는 의사의 경험 및 판단에 따라 다르다. 일반적으로, 투여량은 종양의 성장을 늦추고, 바람직하게는 퇴행시키고, 또한 바람직하게는 암의 완전한 퇴행을 야기하기에 충분해야 한다. 투여량은 1 일 약 0.01 mg/kg 내지 1 일 약 5000 mg/kg의 범위일 수 있다. 바람직한 양태에서, 투여량은 1 일 약 1 mg/kg 내지 1 일 약 1000 mg/kg의 범위일 수 있다. 일 양태에서, 투여량은 단일, 분할 또는 연속 투여량으로(투여량은 환자의 체중 kg, 체표면적 m^2 , 및 연령 년에 대해 조정될 수 있음), 약 0.1 mg/일 내지 약 50 g/일; 약 0.1 mg/일 내지 약 25 g/일; 약 0.1 mg/일 내지 약 10 g/일; 약 0.1 mg 내지 약 3 g/일; 또는 약 0.1 mg 내지 약 1 g/일의 범위에 있을 것이다. 약학적 제제의 유효량은 임상의 또는 다른 자격있는 관찰자에 의해 주목되는 객관적으로 식별가능한 개선을 제공하는 것이다. 일부 구현예에서, 환자의 종양의 퇴행은 종양의 직경을 참고로 하여 측정될 수 있다. 종양의 직경에서의 감소는 퇴행을 나타낸다. 퇴행은 또한 치료가 중단된 후 종양이 재발하지 않는 것에 의해 나타난다. 본원에서 사용된 용어 "투여량 효과적인 방식"은 대상체 또는 세포에서 원하는 생물학적 효과를 생산하는 활성 화합물의 양을 지칭한

다.

- [0776] 약학적 조성물은 투여를 위한 지침과 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.
- [0777] 본 개시의 화합물은 추가로 염을 형성할 수 있다. 이들 형태의 모두는 또한 청구된 개시의 범위 내로 고려된다.
- [0778] 본원에서 사용된, "약학적으로 허용되는 염"은 본 개시의 화합물의 유도체로서, 모 화합물이 이의 산 또는 염기 염을 제조하는 것에 의해 변형된 것을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염의 예로는 아민, 알칼리와 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기산 염 또는 카르복실산 등과 같은 산성 잔기의 유기 염이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용되는 염은 예를 들어 비 독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비 독성 염 또는 4 차 암모늄 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 통상적인 비 독성 염으로는 2-아세트시벤조익, 2-하이드록시에탄 설포닉, 아세트, 아스코르빅, 벤젠 설포닉, 벤조익, 바이카르보닉, 카르보닉, 시트릭, 에데틱, 에탄 디설포닉, 1,2-에탄 설포닉, 푸마릭, 글루코헵토닉, 글루코닉, 글루타믹, 글리콜릭, 글리콜리아르사닐릭, 헥실레소르시닉, 하이드라미크, 하이드로브로믹, 하이드로클로릭, 하이드로요오딕, 하이드록시말레익, 하이드록시나프토익, 이세티오닉, 락틱, 락토비오닉, 라우릴 설포닉, 말레익, 말릭, 만델릭, 메탄 설포닉, 나프실릭, 니트릭, 옥살릭, 파모익, 판토테닉, 페닐아세트, 포스포릭, 폴리갈락투로닉, 프로피오닉, 살리실릭, 스테아릭, 수바세트, 숙시닉, 셀파믹, 셀파닐릭, 설푸릭, 탄닉, 타르타릭, 톨루엔 설포닉, 및 통상적으로 존재하는 아민 산, 예를 들어, 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택되는 무기 및 유기산에서 유래된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0779] 약학적으로 허용되는 염의 다른 예로는 헥사노산, 사이클로헵탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠설포닉, 2-나프탈렌설포닉, 4-톨루엔설포닉, 캄포르설포닉, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3 차 부틸아세트산, 뮌곤산 등이 포함된다. 본 개시는 또한 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위되는 경우 형성되는 염을 포함한다. 염 형태에서, 화합물 대 염의 양이온 또는 음이온의 비는 1:1, 또는 1:1 외의 임의의 비, 예를 들어 3:1, 2:1, 1:2, 또는 1:3일 수 있음이 이해된다.
- [0780] 약학적으로 허용되는 염에 대한 모든 언급은 동일한 염의, 본원에서 정의된, 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함함이 이해되어야 한다.
- [0781] 본 개시의 화합물은 또한 에스테르, 예를 들어 약학적으로 허용되는 에스테르로서 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 내의 카르복실산 작용기는 이의 상응하는 에스테르, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다. 또한, 화합물 내의 알코올기는 이의 상응하는 에스테르, 예를 들어 아세테이트, 프로피오네이트 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다.
- [0782] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구, 비내, 경피, 폐, 흡입, 버칼, 설하, 복강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장내, 흉강내, 척추강내 및 비경구로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물은 경구 투여된다. 당업자는 일정 투여 경로의 이점을 인식할 것이다.
- [0783] 화합물을 사용하는 투여량 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용된 구체적인 화합물 또는 이의 염을 포함하는 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상적으로 숙련된 의사 또는 수의사는 상태의 진행을 방지, 대응 또는 저지하는 데 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다.
- [0784] 개시된 개시의 화합물의 제형 및 투여를 위한 기술은 문헌[Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 찾을 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 조합하여 약학적 조제물에 사용된다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체로는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수성 또는 유기 용액이 포함된다. 화합물은 본원에 기재된 범위의 원하는 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 약학적 조성물 중에 존재할 것이다.
- [0785] 본원에서 사용된 모든 백분율 및 비율은, 달리 명시되지 않는 한, 중량 기준이다. 본 개시의 다른 특징 및 이점은 상이한 예로부터 명백하다. 제공된 예는 본 개시를 실시하는 데 유용한 상이한 요소 및 방법을 예시한다. 예는 청구된 개시를 한정하지 않는다. 본 개시에 기초하여 당업자는 본 개시를 실시하는 데 유용한 다른 요소 및

방법을 식별하고 사용할 수 있다.

[0786] 본원에 기재된 합성 반응식에서, 화합물은 단순화를 위해 하나의 구체적인 배치로 도시될 수 있다. 이러한 구체적인 배치는 하나 또는 또다른 이성질체, 호변이성질체, 구조이성질체 또는 입체이성질체로 개시를 한정하는 것으로서 해석되지 않아야 하며, 이성질체, 호변이성질체, 구조이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 배제하지 않아야 하지만; 주어진 이성질체, 호변이성질체, 구조이성질체 또는 입체이성질체는 또다른 이성질체, 호변이성질체, 구조이성질체 또는 입체이성질체보다 높은 수준의 활성을 가질 수 있음이 이해될 것이다.

[0787] 상기 기재된 방법에 의해 설계, 선택 및/또는 최적화된 화합물은, 일단 생산되면, 화합물이 생물학적 활성을 갖는지 여부를 결정하기 위해 당업자에게 공지된 다양한 분석을 사용하여 특징 확인될 수 있다. 일부 구현예에서, 분자는 예측된 활성, 결합 활성 및/또는 결합 특이성을 갖는지 여부를 결정하기 위해, 하기에 기재된 분석을 포함하나 이에 한정되지 않는 통상적인 분석에 의해 특징 확인될 수 있다.

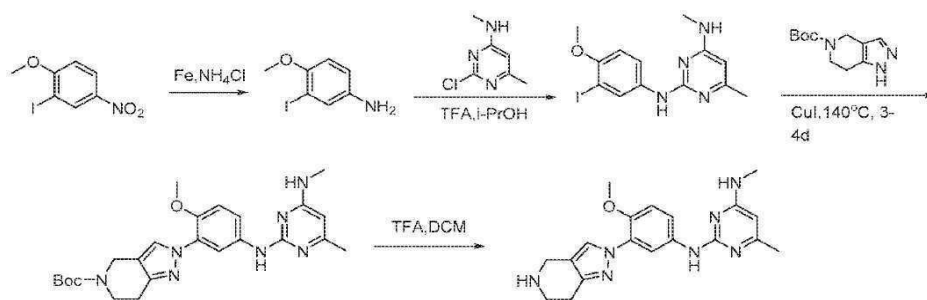
[0788] 또한, 이러한 분석을 사용하여 분석 속도를 높이기 위하여 고-처리량 스크리닝을 사용할 수 있다. 결과적으로, 당업계에 공지된 기술을 사용하여, 활성에 대하여 본원에 기재된 분자를 신속하게 스크리닝하는 것이 가능할 수 있다. 고-처리량 스크리닝을 수행하기 위한 일반적인 방법은, 예를 들어, 문헌[Devlin(1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker; 및 미국 특허 제5,763,263호]에 기재되어 있다. 고-처리량 분석은 하기 기재된 것들을 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 상이한 분석 기술을 사용할 수 있다.

[0789] 다양한 시험관내 또는 생체내 생물학적 분석이 본 개시의 화합물의 효과를 검출하기에 적합할 수 있다. 이들 시험관내 또는 생체내 생물학적 분석에는 효소 활성 분석, 전기영동 이동도 변화 분석, 리포터 유전자 분석, 시험관내 세포 생존능 분석, 및 본원에 기재된 분석이 포함될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0790] 본원에 인용된 모든 간행물 및 특허 문헌은, 이러한 간행물 또는 문헌 각각이 구체적이고 개별적으로 본원에 참조로서 편입되는 것으로 표시된 것처럼 본원에 참조로서 편입된다. 간행물 및 특허 문헌의 인용은 어느 것도 관련 선행 기술이라는 인정으로 의도되지 않으며, 그 내용 또는 일자에 대한 어떠한 인정도 구성하지 않는다. 본 발명이 지금은 글로 표현된 설명에 의해 기재되었으나, 당업자는 본 발명이 다양한 구현예에서 실시될 수 있고 전술한 설명 및 하기 실시예는 예시의 목적을 위한 것이며 뒤따를 청구 범위의 한정이 아니라는 것을 인식할 것이다.

[0791] 실시예 1: 화합물 1의 합성

[0792] 2-N-(4-메톡시-3-[1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성



[0793]

[0794] 단계 1: 3-요오도-4-메톡시아닐린의 합성:

[0795] 250-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-요오도-1-메톡시-4-니트로벤젠(6 g, 21.50 mmol, 1.00 equiv), Fe(3.61 g, 3.00 equiv), NH₄Cl(3.42 g, 63.94 mmol, 3.00 equiv), 에탄올(50 mL), 및 물(10 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 85°C에서 교반하였다. 고체를 여과해내고, 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 5.35 g(100%)의 표제 화합물이 갈색 고체로 생성되었다.

[0796] LC-MS: (ES, m/z): RT=0.847 min, LCMS 53: m/z=250 [M+1].

[0797] 단계 2: 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0798] 250-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 3-요오도-4-메톡시아닐린(5.25 g, 21.08 mmol, 1.00 equiv), 2-클로로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민(3.31 g, 21.00 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(4.81 g, 42.55 mmol, 2.00 equiv), 및 이소-프로판올(80 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 3 h 동안 85°C에서 교반하였다. 여과를 통해 고체를

수집하였다. 이로부터 7.2 g(92%)의 표제 화합물이 고체로 생성되었다.

[0799] LC-MS: (ES, m/z): RT=1.041 min, LCMS 15: m/z =371 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.14 (d, J =2.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J =2.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J =8.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.90 (d, J =4.6 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).

[0800] **단계 3:** tert-부틸 1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트의 합성:

[0801] 25-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(2.8 g, 7.56 mmol, 1.00 equiv), CuI(580 mg, 3.04 mmol, 0.40 equiv), K_3PO_4 (4.88 g, 22.98 mmol, 3.00 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(300 mg, 2.10 mmol, 0.20 equiv), tert-부틸 2H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(2 g, 8.96 mmol, 1.10 equiv), 및 DMSO(10 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 36 h 동안 140°C에서 교반하였다. 미정제 생산물을 C18 컬럼으로 정제하였다: ACN:H₂O (0.05% TFA)=1/5. 이로부터 1.4 g(40%)의 표제 화합물이 노란색 고체로 생성되었다.

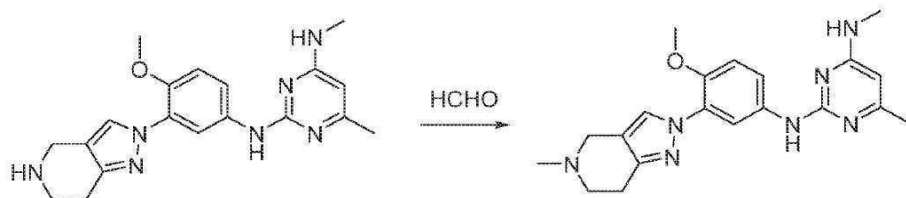
[0802] LC-MS: (ES, m/z): RT =1.552 min, LCMS33: m/z =466 [M+1].

[0803] **단계 4:** 2-N-(4-메톡시-3-[1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0804] 25-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 tert-부틸 1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(0.5 g, 1.07 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(1 mL), 및 디클로로메탄(5 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 25°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 물(10 mmol/L NH_4HCO_3) 및 ACN(10 min 내에 23.0% ACN에서 34.0%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 55.9 mg(7%)의 표제 화합물이 옅은 노란색 고체로 생성되었다.

[0805] **실시예 2: 화합물 2의 합성**

[0806] 2-N-(4-메톡시-3-[1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성



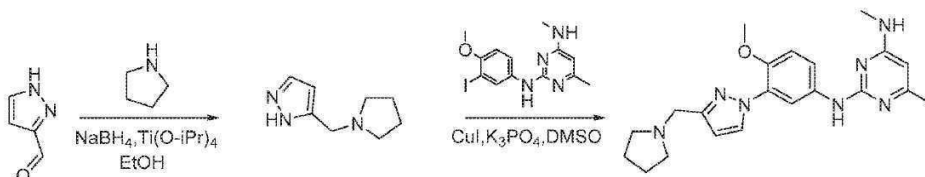
[0807]

[0808] 2-N-(4-메톡시-3-[1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0809] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(4-메톡시-3-[1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(500 mg, 1.37 mmol, 1.00 equiv), 메탄올(6 mL), 및 포름알데히드(82 mg, 2.56 mmol, 1.00 equiv)를 넣고 30 min 동안 25°C에서 교반하였다. 그리고 나서 NaBH_3CN (345 mg, 5.49 mmol, 4.00 equiv), HOAc(0.02 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 2 h 동안 25°C에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 소듐 바이카르보네이트를 이용하여 8로 조정하였다. 생성된 용액을 2x50 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 합치고 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 물(10 mmol/L NH_4HCO_3) 및 ACN(10 min 내에 23.0% ACN에서 34.0%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 16.3 mg(2%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0810] **실시예 3: 화합물 4의 합성**

[0811] 2-N-[3-[3-(사이클로펜틸메틸)-1H-피라졸-1-일]-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민; 트리플루오로아세트산의 합성



[0812]

[0813]

단계 1: 5-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸의 합성:

[0814]

250-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 1H-피라졸-4-카르발데하이드(500 mg, 5.20 mmol, 1.00 equiv), 메탄올(20 mL), NaBH₃CN(656 mg, 10.44 mmol, 2.01 equiv), 및 피롤리딘(370 mg, 5.20 mmol, 1.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 25℃에서 교반하였다. 잔류물을 H₂O:CH₃CN(89/11)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 350 mg(44%)의 표제 화합물이 노란색 오일로 생성되었다.

[0815]

LC-MS: (ES, *m/z*): RT=0.15 min, LCMS32, *m/z*=152.1 [M+1].

[0816]

단계 2: 2-N-[3-[3-(사이클로펜틸메틸)-1H-피라졸-1-일]-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민, 트리플루오로아세트산의 합성:

[0817]

30-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 5-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸(190 mg, 1.26 mmol, 1.00 equiv), DMSO(4 mL), 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(230 mg, 0.62 mmol, 0.49 equiv), 1-N,2-N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(73 mg, 0.51 mmol, 0.41 equiv), CuI(47 mg, 0.25 mmol, 0.20 equiv), 및 K₃PO₄(400 mg, 1.88 mmol, 1.50 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 12 h 동안 120℃에서 교반하였다. 미정제 생성물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN. 이로부터 18.2 mg(3%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0818]

LC-MS: (ES, *m/z*): RT=1.06 min, LCMS28, *m/z*=394.2 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.26 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.26 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.93 (d, *J*=5.7 Hz, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.30 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 3H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H).

[0819]

단계 3: 5-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸의 합성:

[0820]

250-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 1H-피라졸-4-카르발데하이드(500 mg, 5.20 mmol, 1.00 equiv), 메탄올(20 mL), NaBH₃CN(656 mg, 10.44 mmol, 2.01 equiv), 및 피롤리딘(370 mg, 5.20 mmol, 1.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 25℃에서 교반하였다. 잔류물을 H₂O:CH₃CN(89/11)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 350 mg(44%)의 5-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸이 노란색 오일로 생성되었다.

[0821]

LC-MS: (ES, *m/z*): RT=0.15 min, LCMS32, *m/z*=152.1[M+1].

[0822]

단계 4: 2-N-[3-[3-(사이클로펜틸메틸)-1H-피라졸-1-일]-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민, 트리플루오로아세트산의 합성:

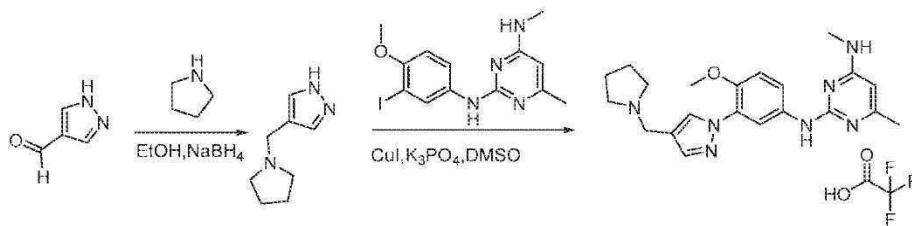
[0823]

30-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 5-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸(190 mg, 1.26 mmol, 1.00 equiv), DMSO(4 mL), 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(230 mg, 0.62 mmol, 0.49 equiv), 1-N,2-N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(73 mg, 0.51 mmol, 0.41 equiv), CuI(47 mg, 0.25 mmol, 0.20 equiv), 및 K₃PO₄(400 mg, 1.88 mmol, 1.50 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 12 h 동안 120℃에서 교반하였다. 미정제 생성물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN. 이로부터 18.2 mg(3%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0824]

실시예 4: 화합물 5의 합성

[0825] 2-N-[4-메톡시-3-[4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



[0826]

[0827] 단계 1: 4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸의 합성:

[0828] 250-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 1H-피라졸-3-카르발데하이드(1 g, 10.41 mmol, 1.00 equiv), Ti(OiPr)₄(10 g), 에탄올(20 mL), 피롤리딘(740 mg, 10.40 mmol, 1.00 equiv), 및 NaBH₃(792 mg)을 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 25℃에서 교반하였다. 잔류물을 H₂O:CH₃CN(83/17)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 570 mg(36%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

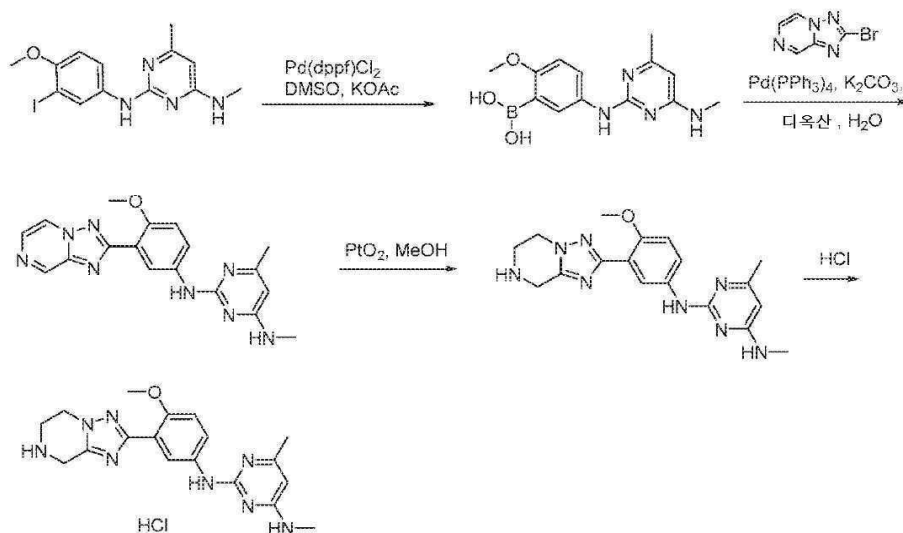
[0829] LC-MS: (ES, m/z): RT=0.395 min, LCMS31, m/z =152.2 [M+1].

[0830] 단계 2: 2-N-[4-메톡시-3-[4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민, 트리플루오로아세트산의 합성:

[0831] 30-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸(80 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv), DMSO(5 mL), K₃PO₄(171 mg, 0.81 mmol, 1.52 equiv), CuI(21 mg, 0.11 mmol, 0.21 equiv), 및 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(100 mg, 0.27 mmol, 0.51 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 16 h 동안 140℃에서 교반하였다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN. 이로부터 26.6 mg(10%)의 표제 화합물이 옅은 노란색 고체로 생성되었다.

[0832] 실시예 5: 화합물 8의 합성

[0833] 2-N-(4-메톡시-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드의 합성:



[0834]

[0835] 2-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진의 합성:

[0836] 250-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-아민(5 g, 37.00 mmol, 1.00 equiv), NaNO₂(2 g, 28.99 mmol, 0.78 equiv), CuBr(1.8 g), AcOH(40 mL), 및 물(15 mL), HBr(25 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 10 h 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 1.5 g(20%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0837] LC-MS: (ES, m/z): RT=1.189 min, LCMS 07: m/z =199 [M+1].

[0838] **단계 1:** (2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)보론산의 합성:

[0839] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 500-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(2 g, 5.40 mmol, 1.00 equiv), B_2pin_2 (5 g), KOAc(3 g, 30.57 mmol, 5.66 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (600 mg, 0.82 mmol, 0.15 equiv), 및 디옥산(200 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 2 h 동안 80°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 1.2 g(77%)의 표제 화합물이 노란색 고체로 생성되었다.

[0840] LC-MS: (ES, m/z): RT=0.981 min, LCMS 07: m/z =289 [M+1].

[0841] **단계 2:** 2-N-(4-메톡시-3-[[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0842] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 125-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 (2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)보론산(500 mg, 1.74 mmol, 1.00 equiv), 2-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진(350 mg, 1.76 mmol, 1.01 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 0.09 mmol, 0.05 equiv), K_2CO_3 (800 mg, 2.46 mmol, 1.41 equiv), 디옥산(8 mL), 및 물(1.5 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 2 h 동안 80°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 600 mg(95%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0843] LC-MS: (ES, m/z): RT=1.003 min, LCMS 07: m/z =363 [M+1].

[0844] **단계 3:** 2-N-(4-메톡시-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0845] 125-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(4-메톡시-3-[[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(300 mg, 0.83 mmol, 1.00 equiv), PtO_2 (20 mg), 메탄올(10 mL), 및 수소를 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 280 mg(92%)의 표제 화합물이 노란색 고체로 생성되었다.

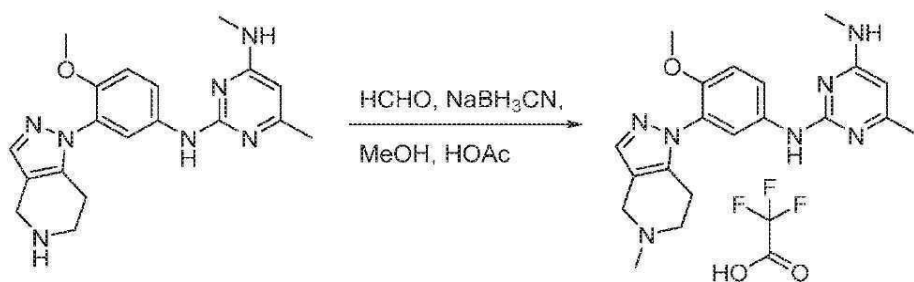
[0846] LC-MS: (ES, m/z): RT=2.985 min, LCMS 07: m/z =367 [M+1].

[0847] **단계 4:** 2-N-(4-메톡시-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드의 합성:

[0848] 25-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(4-메톡시-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(100 mg, 0.27 mmol, 1.00 equiv), 및 염화수소(2 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물(mL)을 플래시(Flash)-프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 물(0.05% HCl) 및 ACN (7 min 내에 5% ACN에서 15%까지), 검출기, 254/220 nm. 이로부터 40.1 mg(97%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0849] **실시예 6: 화합물 10의 합성**

[0850] 2-N-(4-메톡시-3-[5-메틸-옥타하이드로-1H-피라졸리디노[4,3-c]피리딘-2-일]사이클로헥실)-4-N,6-디메틸-1,3-디아지난-2,4-디아민; 트리플루오로아세트산의 합성:



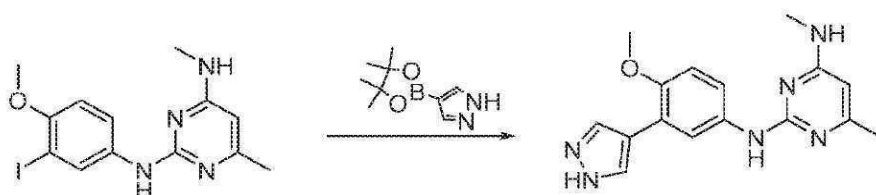
[0851]

[0852] 2-N-(4-메톡시-3-[5-메틸-옥타하이드로-1H-피라졸리노[4,3-c]피리딘-2-일]사이클로헥실)-4-N,6-디메틸-1,3-디아지난-2,4-디아민의 합성:

[0853] 25-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(4-메톡시-3-[2H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(100 mg, 0.27 mmol, 1.00 equiv), HCHO(16 mg, 2.00 equiv), 메탄올(2 mL), NaBH₃CN(69 mg, 1.10 mmol, 4.00 equiv), 및 아세트산(0.002 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 30 min 동안 25℃에서 교반하였다. 추가 2 h 동안 25℃에서 교반하면서, 생성된 용액을 반응하도록 두었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 플래시-프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, H₂O/ACN=38%, 검출기, UV 254 nm. 이로부터 10 mg(7%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0854] 실시예 7: 화합물 12의 합성

[0855] 2-N-[4-메톡시-3-(1H-피라졸-4-일)페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



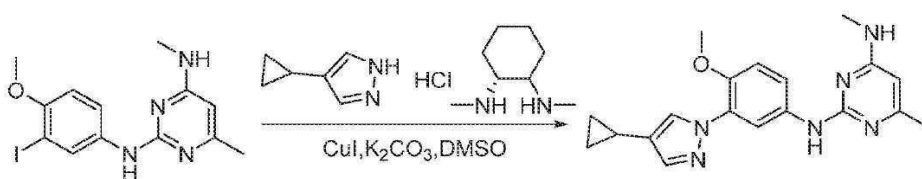
[0856]

[0857] 2-N-[4-메톡시-3-(1H-피라졸-4-일)페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0858] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(500 mg, 1.35 mmol, 1.00 equiv), 1,4-디옥산(15 mL), 물(5 mL), Cs₂CO₃(1321.6 mg, 4.06 mmol, 3.00 equiv), Pd(pph₃)₄(156.2 mg, 0.14 mmol, 0.10 equiv), 및 4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(393 mg, 2.03 mmol, 1.50 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 6 h 동안 80℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 50 mL의 물로 희석하고, 생성된 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 3x50 mL의 염수로 세척하고 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 물(10 mmol/L NH₄HCO₃) 및 ACN (5 min 내에 10.0% ACN에서 60.0%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 36.9 mg(8.8%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0859] 실시예 8: 화합물 14의 합성

[0860] 2-N-[3-(4-사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



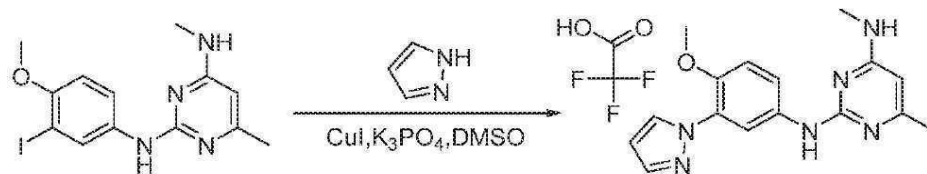
[0861]

[0862] 2-N-[3-(4-사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0863] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(300 mg, 0.81 mmol, 1.00 equiv), 4-사이클로프로필-1H-피라졸 하이드로클로라이드(140 mg, 0.97 mmol, 1.20 equiv), (1R)-1-N,2-N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(80 mg, 0.56 mmol, 0.6 equiv), 포타슘 카르보네이트(335 mg, 2.42 mmol, 3.00 equiv), DMSO(8 mL), 및 CuI(123 mg, 0.65 mmol, 0.80 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 4 h 동안 140℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 물(10 mmol/L NH₄HCO₃) 및 ACN(7 min 내에 20.0% ACN에서 45.0%까지), 검출기, UV 254 nm. 이로부터 38.9 mg(14%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0864] 실시예 9: 화합물 15의 합성

[0865] 2-N-[4-메톡시-3-(1H-피라졸-1-일)페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민; 트리플루오로아세트산의 합성:



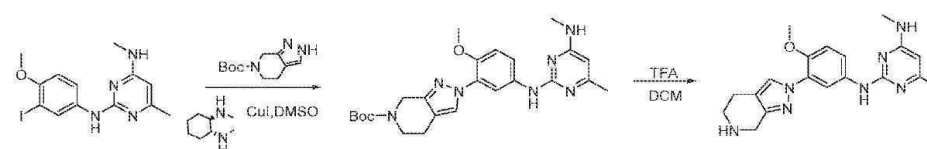
[0866]

[0867] 2-N-[4-메톡시-3-(1H-피라졸-1-일)페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0868] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 DMSO(20 mL), 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 (300 mg, 0.81 mmol, 1.00 equiv), 1H-피라졸(165 mg, 2.42 mmol, 2.99 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(92 mg, 0.65 mmol, 0.80 equiv), CuI(62 mg, 0.33 mmol, 0.40 equiv), 및 K₃PO₄(516 mg, 2.43 mmol, 3.00 equiv)를 넣었다. 플라스크를 N₂로 불순물 제거하고 유지하였다. 생성된 용액을 12 h 동안 120 °C에서 교반하고 나서, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물(102 mg)을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 물 (0.05% TFA) 및 ACN (8 min 내에 3.0% ACN에서 18.0%까지), 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 53.3 mg(15%)의 표제 화합물이 회색 고체로 생성되었다.

[0869] 실시예 10: 화합물 22의 합성

[0870] 2-N-(4-메톡시-3-[2H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드의 합성:



[0871]

[0872] 단계 1: tert-부틸 2-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-2H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6-카르복실레이트의 합성:

[0873] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 25-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(1 g, 2.70 mmol, 1.00 equiv), CuI(15 mg, 0.08 mmol, 0.10 equiv), DMSO(10 mL), K₃PO₄(2.51 g, 8.12 mmol, 3.00 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(110 mg, 0.54 mmol, 0.20 equiv), 및 tert-부틸 2H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6-카르복실레이트(1.2 g, 5.37 mmol, 2.00 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 4 일 동안 140 °C에서 교반하였다. 고체를 여과 해내었다. 잔류물을 H₂O(0.05% TFA):ACN(2:1)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 200 mg(15%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

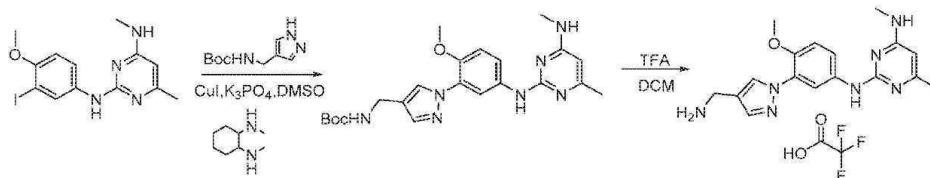
[0874] LC-MS: (ES, m/z): RT=1.142 min; LCMS 33: m/z =466 [M+1]. ¹H-NMR: δ 8.55 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.13-2.97 (m, 5H), 2.48-2.26 (m, 3H), 1.52 (s, 9H).

[0875] 단계 2: 2-N-(4-메톡시-3-[2H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드의 합성:

[0876] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 tert-부틸 2-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-2H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6-카르복실레이트(200 mg, 0.43 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(147 mg, 1.30 mmol, 3.00 equiv), 및 디클로로메탄(10 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 14 h 동안 25 °C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 H₂O(0.05% TFA):ACN(1:1)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 9.3 mg(5%)의 표제 화합물이 옅은 노란색 고체로 생성되었다.

[0877] 실시예 11: 화합물 23의 합성

[0878] 2-N-[3-[4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일]-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민; 트리플루오로아세트산의 합성:



[0879]

[0880]

단계 1: tert-부틸 N-[[1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]카르바메이트의 합성:

[0881]

30-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(100 mg, 0.27 mmol, 1.00 equiv), DMSO(4 mL), CuI(21 mg, 0.11 mmol, 0.41 equiv), K₃PO₄(172 mg, 0.81 mmol, 3.00 equiv), tert-부틸 N-(1H-피라졸-4-일메틸)카르바메이트(212 mg, 1.07 mmol, 3.98 equiv), 및 1-N,2-N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(31 mg, 0.22 mmol, 0.81 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 12 h 동안 120℃에서 교반하였다. 미정제 생산물을 플래시-프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, H₂O/CH₃CN=1/1; 검출기, UV 254 nm. 이로부터 80 mg(67%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0882]

LC-MS: (ES, m/z): RT=1.096 min, LCMS28, m/z=440.2 [M+1].

[0883]

단계 2: 2-N-[3-[4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일]-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0884]

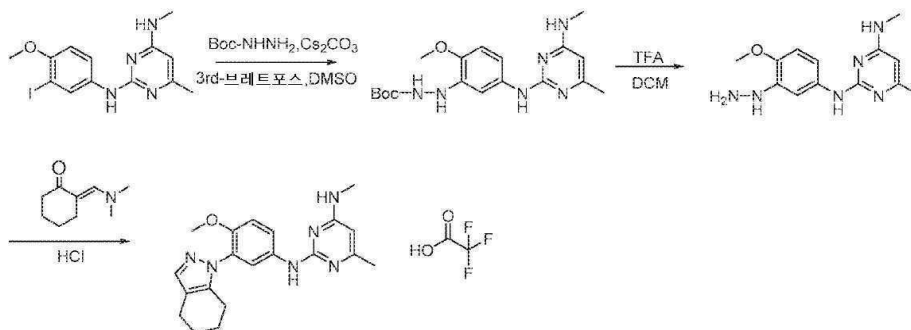
50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 tert-부틸 N-[[1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]카르바메이트(80 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv), 디클로로메탄(3 mL), 및 트리플루오로아세트산(1 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 25℃에서 교반하였다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN. 이로부터 52.4 mg의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0885]

실시예 12: 화합물 26의 합성

[0886]

2-N-[4-메톡시-3-(4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-1-일)페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 트리플루오로아세트산의 합성:



[0887]

[0888]

단계 1: tert-부틸 2-(2-메톡시-5-((4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)하이드라진-1-카르복실레이트의 합성:

[0889]

100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(2 g, 5.40 mmol, 1.00 equiv), DMSO(20 mL), 3rd-브레트포스(brettphos)(388 mg), (tert-부톡시)카르보하이드라지드(566 mg, 4.28 mmol, 0.79 equiv), 세슘 카르보네이트(4.2 g, 12.85 mmol, 2.38 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 12 h 동안 80℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 3x100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 5x100 mL의 물 및 1x100 mL의 소듐 클로라이드로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 1.5 g(74%)의 표제 화합물이 갈색 고체로 생성되었다.

[0890]

LC-MS: (ES, m/z): RT=0.699 min, LCMS30, m/z=375.1[M+1].

[0891]

단계 2: (2E)-2-[(디메틸아미노)메틸리덴]사이클로헥산-1-온의 합성:

[0892]

30-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 사이클로헥사논(1 g, 10.19 mmol, 1.00 equiv), DMFDMA(1.3 g, 56.46 mmol, 5.54 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 12 h 동안 80℃에서 교반하였다. 미정제 생산물을 플래시-프랩-HPLC로 정

제하였다; 이동상, 디클로로메탄/CH₃OH=60/40; 검출기, UV 254 nm. 이로부터 150 mg(10%)의 표제 화합물이 노란색 오일로 생성되었다.

[0893] LC-MS: (ES, *m/z*): RT=4.90 min, GCMS04, *m/z*=153 [M].

[0894] **단계 3:** 2-N-(3-하이드라지닐-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0895] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 N-2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐(*tert*-부톡시)카르보하이드라지드(600 mg, 1.60 mmol, 1.00 equiv), 디클로로메탄(5 mL), 및 트리플루오로아세트산(3 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 25°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 300 mg(68%)의 표제 화합물이 검정색 고체로 생성되었다.

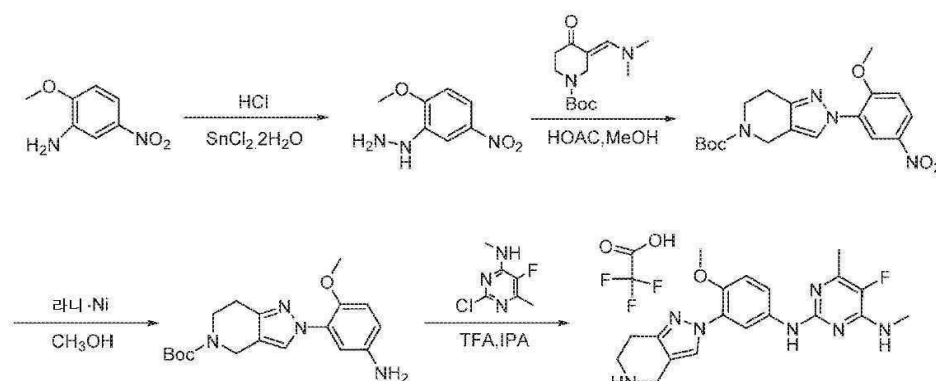
[0896] LC-MS: (ES, *m/z*): RT=0.500 min, LCMS45, *m/z*=275.2[M+1].

[0897] **단계 4:** 2-N-[4-메톡시-3-(4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-1-일)페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0898] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(3-하이드라지닐-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(180 mg, 0.66 mmol, 1.00 equiv), (2E)-2-[(디메틸아미노)메틸리덴]사이클로헥산-1-온(100 mg, 0.65 mmol, 0.99 equiv), 및 염화수소(0.1 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 70°C에서 교반하였다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN. 이로부터 22.5 mg(7%)의 표제 화합물이 옅은 노란색 고체로 생성되었다.

[0899] **실시예 13: 화합물 27의 합성**

[0900] 5-플루오로-2-N-(4-메톡시-3-[2H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 트리플루오로아세트산의 합성:



[0901]

[0902] 2,4-디클로로-5-플루오로-6-메틸피리미딘의 합성:

[0903] 250-mL 3-목 둥근-바닥 플라스크 내에 브로모(메틸) 마그네슘(6 mL, 1.50 equiv), 옥솔란(10 mL), 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘(2 g, 11.98 mmol, 1.00 equiv), 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), TEA(2 mL), 및 디요오단(3 g, 11.82 mmol, 1.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 15°C에서 교반하였다. 온도를 얼음/소금 욕조에서 -5°C로 유지하면서 추가 1 min 동안 교반하면서, 생성된 용액을 반응하도록 두었다. 그리고 나서 100 mL의 물의 첨가로 반응을 켜쳤다. 생성된 용액을 3x100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합쳤다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)를 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 700 mg(32%)의 표제 화합물이 노란색 오일로 생성되었다.

[0904] LC-MS: (ES, *m/z*): RT=0.84 min, LCMS15: *m/z*=181 [M+1].

[0905] 2-클로로-5-플루오로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민의 합성:

[0906] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2,4-디클로로-5-플루오로-6-메틸피리미딘(700 mg, 3.87 mmol, 1.00 equiv), CH₃NH₂.THF(5 mL), TEA(1.2 g, 11.86 mmol, 3.00 equiv), 테트라하이드로푸란(10 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 20°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물(700 mg)을 플래시-프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 10 min 내에 CH₃CN/H₂O=30%/70%에서 CH₃CN/H₂O=40%/60%까지 증가; 검출기, UV

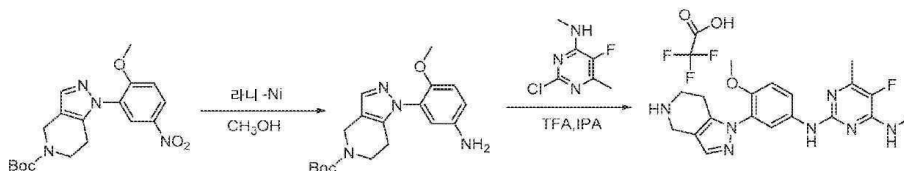
254 nm. 이로부터 400 mg(59%)의 표제 화합물이 미색 고체로 생성되었다.

- [0907] LC-MS: (ES, m/z): RT=1.01 min, LCMS15: m/z =176.03 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 2.97 (s, 3H), 2.27 (d, J =3.0 Hz, 3H).
- [0908] tert-부틸 (3E)-3-[(디메틸아미노)메틸리덴]-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트의 합성(단계 2에서의 사용을 위함):
- [0909] 20-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 5.02 mmol, 1.00 equiv), N,N-디메틸포름아미드(5 mL), DMF-DMA(598 mg, 1.10 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 6 h 동안 80°C에서 교반하였다. 미정제 생산물(1 g)을 플래시-프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 10 min 내에 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}(\text{NH}_4\text{HCO}_3)$ =30%/70%에서 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}(\text{NH}_4\text{HCO}_3)$ =40%/60%까지 증가, 검출기, UV 254 nm. 이로부터 800 mg(63%)의 표제 화합물이 노란색 오일로 생성되었다.
- [0910] LC-MS: (ES, m/z): RT=0.95 min, LCMS34: m/z =255 [M+1].
- [0911] 단계 1: (2-메톡시-5-니트로페닐)하이드라진의 합성:
- [0912] 250-mL 3-목 둥근-바닥 플라스크 내에 2-메톡시-5-니트로아닐린(2 g, 11.89 mmol, 1.00 equiv), 및 염화수소(16 mL)를 넣었다. 본 용액에 NaNO_2 (904 mg, 13.10 mmol, 1.10 equiv)를 -10°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 본 용액에 HCl 중에 용해된 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.45 g, 24.15 mmol, 2.20 equiv)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30 min 동안 -25°C에서 교반하였다. 여과를 통하여 고체를 수집하였다. 용액의 고체를 포타슘 하이드록사이드(25%)에 용해시켰다. 이로부터 1.3 g(60%)의 표제 화합물이 빨강색 고체로 생성되었다.
- [0913] LC-MS: (ES, m/z): RT=0.34 min, LCMS45: m/z =184.07 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d, J =2.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J =8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).
- [0914] 단계 2: tert-부틸 1-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트의 합성:
- [0915] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 (2-메톡시-5-니트로페닐)하이드라진(200 mg, 1.09 mmol, 1.00 equiv), HOAc(197 mg, 3.28 mmol, 3.00 equiv), tert-부틸 (3E)-3-[(디메틸아미노)메틸리덴]-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(278 mg, 1.09 mmol, 1.00 equiv), 및 메탄올(10 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 3 h 동안 65°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 용액을 10 mL의 H_2O 로 희석하였다. 생성된 용액을 3x20 mL의 클로로메탄으로 추출하고 유기층을 합쳤다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(20%B)를 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 240 mg(59%)의 표제 화합물이 노란색 고체로 생성되었다.
- [0916] LC-MS: (ES, m/z): RT=1.43 min, LCMS31: m/z =375.16 [M+1].
- [0917] 단계 3: tert-부틸 1-(5-아미노-2-메톡시페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트의 합성:
- [0918] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 tert-부틸 1-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(200 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv), 메탄올(20 mL), 라니(Raney)-Ni, 수소를 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 20°C에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 130 mg(71%)가 노란색 오일로 생성되었다.
- [0919] LC-MS: (ES, m/z): RT=1.00 min, LCMS33: m/z =345.16 [M+1].
- [0920] 단계 4: 5-플루오로-2-N-(4-메톡시-3-[2H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:
- [0921] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 tert-부틸 2-(5-아미노-2-메톡시페닐)-2H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(110 mg, 0.32 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(180.7 mg, 1.60 mmol, 5.00 equiv), IPA(5 mL), 및 2-클로로-5-플루오로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민(56 mg, 0.32 mmol, 1.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 2 h 동안 80°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제

생산물(110 mg)을 플래시-프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 20 min 내에 H₂O(TFA):CH₃CN에서 H₂O(TFA):CH₃CN=20% 까지 증가, 검출기, UV 254 nm. 이로부터 18.3 mg(12%)의 표제 화합물이 옅은 노란색 고체로 생성되었다.

실시예 14: 화합물 28의 합성

5-플루오로-2-N-(4-메톡시-3-[1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 트리플루오로아세트산의 합성:



단계 1: tert-부틸 1-(5-아미노-2-메톡시페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트의 합성:

50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 tert-부틸 1-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(200 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv), 메탄올(20 mL), 라니-Ni, 및 수소를 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 20°C에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 130 mg(71%)의 tert-부틸 1-(5-아미노-2-메톡시페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트가 노란색 오일로 생성되었다.

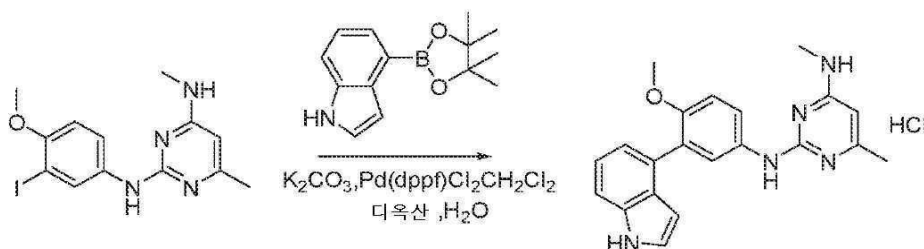
LC-MS: (ES, m/z): RT=0.99 min, LCMS15: m/z=345.19 [M+1].

단계 2: 5-플루오로-2-N-(4-메톡시-3-[1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 tert-부틸 1-(5-아미노-2-메톡시페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(100 mg, 0.29 mmol, 1.00 equiv), IPA(10 mL), 2-클로로-5-플루오로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민(50.9 mg, 0.29 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(98.5 mg, 0.87 mmol, 3.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 2 h 동안 80°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 물(0.05% TFA) 및 ACN(7 min 내에 5.0% ACN에서 73.0%까지), 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 78.6 mg(54%)의 표제 화합물이 옅은 노란색 고체로 생성되었다.

실시예 15: 화합물 33의 합성

2-N-[3-(1H-인돌-4-일)-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드의 합성:



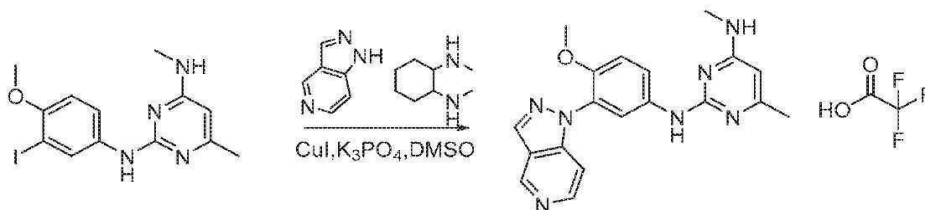
2-N-[3-(1H-인돌-4-일)-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

30-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(300 mg, 0.81 mmol, 1.00 equiv), 디옥산(10 mL), 물(3 mL), 포타슘 카르보네이트(336 mg, 2.43 mmol, 3.00 equiv), Pd(dppf)Cl₂CH₂CH₂Cl₂(66 mg), 및 4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(295 mg, 1.21 mmol, 1.50 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 3 h 동안 80°C에서 교반하였다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상 A: 물/0.05% HCl, 이동상 B: ACN. 이로부터 44.1 mg(14%)의 표제 화합물이 고체로 생성되었다.

실시예 16: 화합물 35의 합성

2-N-(4-메톡시-3-[1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민; 트리플루오로아세트

산의 합성:



[0937]

[0938]

2-N-(4-메톡시-3-[1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0939]

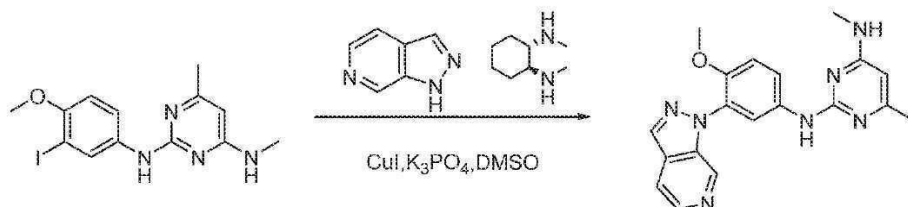
30-mL 둥근-바닥 플라스크 내에 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(300 mg, 0.81 mmol, 1.00 equiv), DMSO(4 mL), CuI(61 mg, 0.32 mmol, 0.40 equiv), K₃PO₄(516 mg, 2.43 mmol, 3.00 equiv), 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘(385 mg, 3.23 mmol, 3.99 equiv), 및 1-N,2-N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(92 mg, 0.65 mmol, 0.80 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 12 h 동안 120°C에서 교반하였다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN. 이로부터 102.7 mg(27%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0940]

실시예 17: 화합물 36의 합성

[0941]

2-N-(4-메톡시-3-[1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



[0942]

[0943]

2-N-(4-메톡시-3-[1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0944]

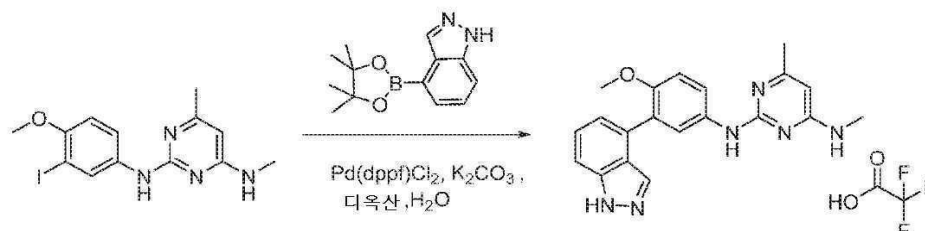
불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 20-mL 바이알 내에 1H-피롤로[2,3-c]피리딘(289 mg, 2.45 mmol, 3.02 equiv), CuI(61.6 mg, 0.32 mmol, 0.40 equiv), K₃PO₄(516 mg, 2.43 mmol, 3.00 equiv), DMSO(5 mL), 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(300 mg, 0.81 mmol, 1.00 equiv), 및 (1R,2R)-1-N,2-N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(92.1 mg, 0.65 mmol, 0.80 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 물(10 mmol/L NH₄HCO₃) 및 ACN(12 min 내에 25.0% ACN에서 31.0%까지), 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 114.5 mg(39%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[0945]

실시예 18: 화합물 37의 합성

[0946]

2-N-[3-(1H-인다졸-4-일)-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민; 트리플루오로아세트산의 합성:



[0947]

[0948]

2-N-[3-(1H-인다졸-4-일)-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

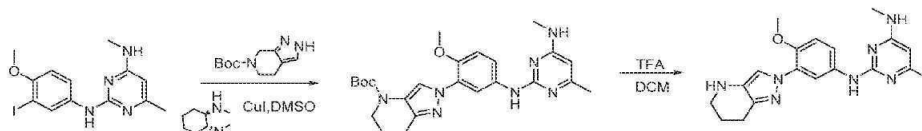
[0949]

불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 20-mL 밀폐된 튜브 내에 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(200 mg, 0.54 mmol, 1.00 equiv), 4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(224 mg, 0.92 mmol, 1.70 equiv), 포타슘 카르보네이트(224 mg, 1.62 mmol, 3.00 equiv), 디옥산(10 mL), 물(2 mL), 및 Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(49 mg, 0.07 mmol, 0.10 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서

80℃에서 하룻밤 동안 교반하고 나서, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 용액을 3x80 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 3x50 mL의 물 및 2x50 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 프랩-HPLC로 정제하였다; 이동상, 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 검출기, 254 nm. 이로부터 37.8 mg(15%)의 표제 화합물이 미색 고체로 생성되었다.

[0950] 실시예 19: 화합물 56의 합성

[0951] N2-(4-메톡시-3-(4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드의 합성:



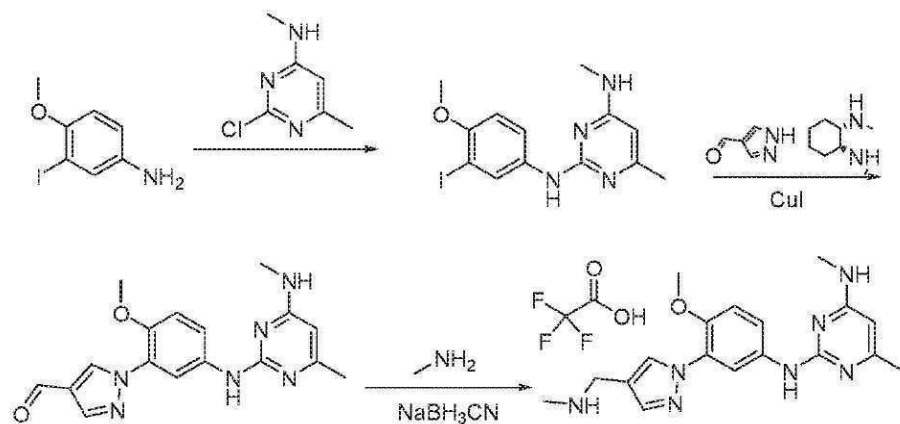
[0952]

[0953] N2-(4-메톡시-3-(4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0954] 25-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, tert-부틸 2-(2-메톡시-5-((4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(100 mg, 0.21 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(73 mg, 0.65 mmol, 3.00 equiv), 및 디클로로메탄(5 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 24 h 동안 25℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 H₂O(0.05% TFA):ACN(1:1)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 16.1 mg(9%)의 표제 화합물이 옅은 노란색 고체로 생성되었다.

[0955] 실시예 20: 화합물 108의 합성

[0956] N2-(4-메톡시-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성



[0957]

[0958] 단계 1: 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성

[0959] 500-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 3-요오도-4-메톡시아닐린(20 g, 80.31 mmol, 1.00 equiv), IPA(240 mL), 트리플루오로아세트산(17.6 g, 155.70 mmol, 2.00 equiv), 2-클로로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민(12.7 g, 80.58 mmol, 1.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 여과를 통하여 고체를 수집하였다. 이로부터 26 g(87%)의 표제 화합물이 갈색 고체로 생성되었다.

[0960] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=1.058 min; LCMS33: m/z=371 [M+1]. 2.

[0961] 단계 2: 1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-카르발데하이드의 합성

[0962] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 2-N-(3-요오도-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(1 g, 2.70 mmol, 1.00 equiv), Tol(10 mL), CuI(154 mg, 0.81 mmol, 0.30 equiv), K₃PO₄(1.72 g, 8.10 mmol, 3.00 equiv), 1H-피라졸-4-카르발데하이드(262 mg, 2.73 mmol, 1.00 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-디메틸사이클로hexan-1,2-디아민(230 mg, 1.62 mmol, 0.60 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 24 h 동안 140℃에서 교반하였다. 잔류

물을 물/ACN(1:50-1:10)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합치고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 550 mg(60%)의 표제 화합물이 미색 고체로 생성되었다.

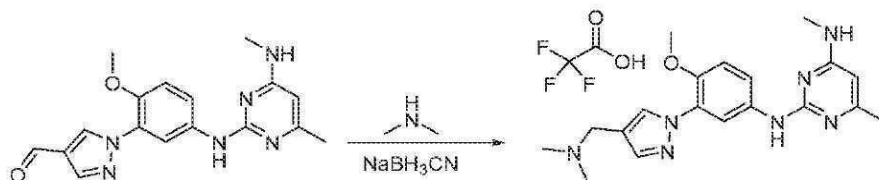
[0963] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=0.981 min; LCMS33: m/z =339 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.91 (s, 1H), 8.77 (d, J =0.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (d, J =9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J =9.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

[0964] 단계 3: N2-(4-메톡시-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성

[0965] 25-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-카르발데하이드(140 mg, 0.41 mmol, 1.00 equiv), NaBH_3CN (5 g, 79.57 mmol, 192.30 equiv), 메탄올(233 mg, 7.27 mmol, 6.00 equiv), 메탄아민(104 mg, 3.35 mmol, 4.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, 엑스셀렉트(XSelect) CSH 프랩 C18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 5 μm ; 이동상, 물(0.05% TFA) 및 ACN(7 min 내에 10.0% ACN에서 30.0%까지); 검출기, uv 254/220 nm. 이로부터 47.5 mg(25%)의 표제 화합물이 트리플루오로아세트산 염으로서 흰색 고체로 생성되었다.

[0966] 실시예 21: 화합물 109의 합성

[0967] N2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)-4-메톡시페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



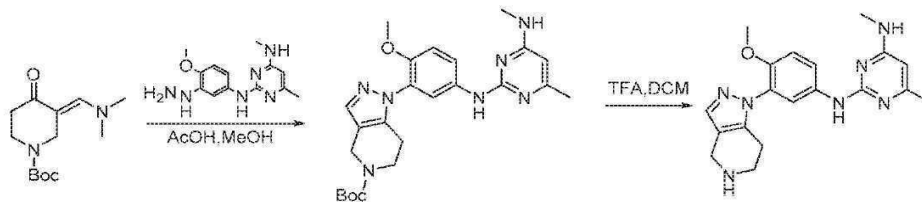
[0968]

[0969] 단계 1: N2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)-4-메톡시페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0970] 25-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-카르발데하이드(160 mg, 0.47 mmol, 1.00 equiv), NaBH_3CN (5 g, 79.57 mmol, 168.27 equiv), 메탄올(240 mg, 7.49 mmol, 4.00 equiv), 디메틸아민(119 mg, 2.64 mmol, 4.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, 엑스셀렉트 CSH 프랩 C18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 5 μm ; 이동상, 물(0.05% TFA) 및 ACN(7 min 내에 15.0% ACN에서 35.0%까지); 검출기, uv 254/220 nm. 이로부터 89.2 mg(39%)의 표제 화합물이 트리플루오로아세트산 염으로서 흰색 고체로 생성되었다.

[0971] 실시예 22: 화합물 113의 합성:

[0972] N2-(4-메톡시-3-(4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



[0973]

[0974] 단계 1: tert-부틸 1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트의 합성:

[0975] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, tert-부틸 (3E)-3-[(디메틸아미노)메틸리덴]-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.87 mmol, 1.00 equiv), AcOH(225 mg, 3.75 mmol, 2.00 equiv), 메탄올(10 mL), 2-N-(3-하이드라지닐-4-메톡시페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(580 mg, 1.87 mmol, 1.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액

을 오일 욕조에서 15 h 동안 65℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 H₂O(0.05% TFA):ACN(1:1)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 300 mg(26%)의 노란색 오일로 생성되었다.

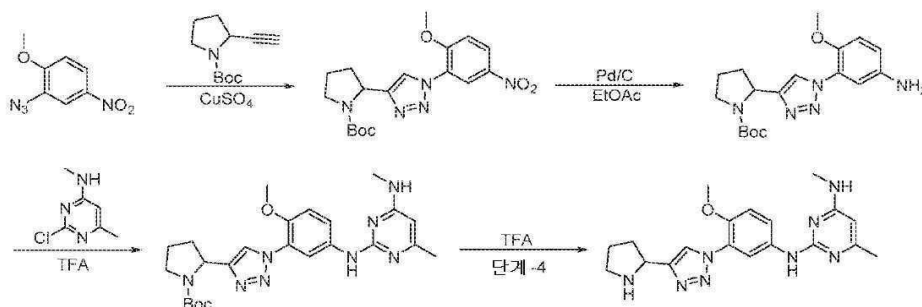
[0976] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=1.18 min, LCMS 33: m/z =466 [M+1].

[0977] **단계 2:** N²-(4-메톡시-3-(4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)페닐)-N⁴,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[0978] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, tert-부틸 1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H,4H,5H,6H,7H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(300 mg, 0.64 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(290 mg, 1.92 mmol, 3.00 equiv), 디클로로메탄(10 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 24 h 동안 25℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 H₂O(0.05% NH₄HCO₃):ACN(3:1)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 16.5 mg(7%)의 표제 화합물이 옅은 노란색 고체로 생성되었다.

[0979] **실시예 23: 화합물 137의 합성:**

[0980] **N²-(4-메톡시-3-(4-(피롤리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-N⁴,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:**



[0981]

[0982] **단계 1:** tert-부틸 2-[1-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성:

[0983] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 2-아지도-1-메톡시-4-니트로벤젠(1 g, 5.15 mmol, 1.00 equiv), tert-부탄올(10 mL), 물(20 mL), 디옥소(설폰닐리덴)구리(80 mg, 0.50 mmol, 0.10 equiv), tert-부틸 2-에티닐피롤리딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 5.53 mmol, 1.10 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 3 h 동안 80℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합치고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 550 mg(25%)의 표제 화합물이 노란색 고체로 생성되었다.

[0984] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=1.12 min, LCMS 53: m/z =390 [M+1].

[0985] **단계 2:** tert-부틸 2-[1-(5-아미노-2-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성:

[0986] 25-mL 둥근-바닥 플라스크, tert-부틸 2-[1-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.13 mmol, 1.00 equiv), 팔라듐 탄소(10 mg), 에틸 아세테이트(2 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 12 h 동안 25℃에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 30 mg(62%)의 표제 화합물이 노란색 고체로 생성되었다.

[0987] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=1.02 min, LCMS 33: m/z =360 [M+1].

[0988] **단계 3:** tert-부틸 2-[1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성:

[0989] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, tert-부틸 2-[1-(5-아미노-2-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(400 mg, 1.21 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(400 mg, 3.64 mmol, 3.00 equiv), IPA(10 mL), 2-클로로-N⁶,6-디메틸피리미딘-4-아민(174 mg, 1.20 mmol, 1.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 2 h 동안 80℃에서 교반하였다. 여과를 통하여 고체를 수집하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 200 mg(36%)의 표제 화합물이 분홍색 고체로 생성되었다.

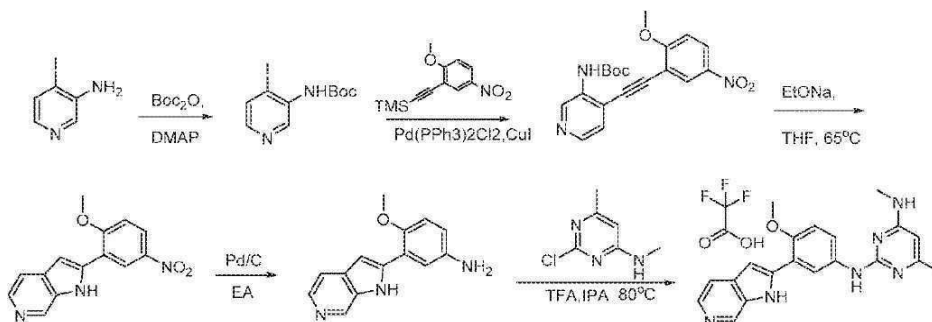
[0990] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=1.32 min, LCMS 27: m/z =481 [M+1].

[0991] **단계 4:** tert-부틸 2-[1-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성:

[0992] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, tert-부틸 2-[1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(200 mg, 1.27 mmol, 3.00 equiv), 디클로로메탄(8 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 24 h 동안 25℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, 엑스셀렉트 CSH 프랩 C18 OBD 컬럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, 물(0.05% TFA) 및 ACN(8 min 내에 5.0% ACN에서 20.0%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 21.8 mg의 표제 화합물이 트리플루오로아세트산 염으로서 흰색 고체로 생성되었다.

[0993] **실시예 24: 화합물 157의 합성:**

[0994] **N2-(4-메톡시-3-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:**



[0995] **단계 1:** tert-부틸 N-(4-요오도피리딘-3-일)카르바메이트의 합성:

[0996] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 4-요오도피리딘-3-아민(2 g, 9.09 mmol, 1.00 equiv), Boc₂O(2.4 g, 11.00 mmol, 1.21 equiv), 4-디메틸아미노피리딘(1 g, 8.19 mmol, 0.90 equiv), 디클로로메탄(50 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합치고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)를 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 1.9 g(65%)의 표제 화합물이 미색 고체로 생성되었다.

[0998] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=0.719 min, LCMS45: m/z =321 [M+1].

[0999] **단계 2:** tert-부틸 N-[4-[2-(2-메톡시-5-니트로페닐)에틸닐]피리딘-3-일]카르바메이트의 합성

[1000] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, tert-부틸 N-(4-요오도피리딘-3-일)카르바메이트(700 mg, 2.19 mmol, 1.00 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂(144 mg, 0.21 mmol, 0.09 equiv), CuI(83 mg, 0.44 mmol, 0.20 equiv), TEA(1.1 g, 10.87 mmol, 4.97 equiv), DMSO(5 mL), [2-(2-메톡시-5-니트로페닐)에틸닐]트리메틸실란(544 mg, 2.18 mmol, 1.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 4 h 동안 50℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합쳤다. 이로부터 420 mg(52%)의 표제 화합물이 노란색 고체로 생성되었다.

[1001] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT 0.880= min, LCMS45: m/z =370 [M+1].

[1002] **단계 3:** 2-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘의 합성:

[1003] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 10-mL 밀폐된 튜브 내에, tert-부틸 N-[4-[2-(2-메톡시-5-니트로페닐)에틸닐]피리딘-3-일]카르바메이트(30 mg, 0.08 mmol, 1.00 equiv), EtONa(11 mg), 에탄올(2 mL)을 넣었다. 최종 반응 혼합물을 2 h 동안 65℃에서 마이크로파 방사로 조사하였다. 미정제 생산물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[1004] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT =1.715 min, LCMS30: m/z =270 [M+1].

[1005] **단계 4:** 4-메톡시-3-[1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]아닐린의 합성:

[1006] 50-mL 3-목 둥근-바닥 플라스크 내에, 2-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘(109 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv), 에틸 아세테이트(20 mL), 팔라듐 탄소(30 mg), 수소를 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 100 mg의 표제 화합물이

갈색 고체로 생성되었다.

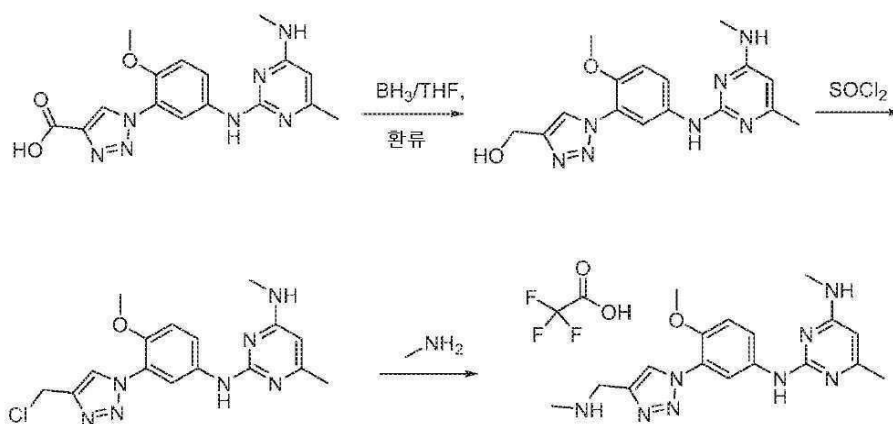
[1007] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=1.041 min, LCMS31: m/z =270 [M+1].

[1008] 단계 5: N2-(4-메톡시-3-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[1009] 40-mL 바이알 내에, 4-메톡시-3-[1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]아닐린(100 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv), IPA(15 mL, 1.09 equiv), 트리플루오로아세트산(156 mg, 1.38 mmol, 3.30 equiv), 2-클로로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민(71.6 mg, 0.45 mmol, 3.30 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 3 h 동안 80°C에서 교반하였다. 미정제 생산물(100 g)을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, 엑스셀렉트 CSH 프랩 C18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 5 μ m; 이동상, 물(0.05% TFA) 및 ACN(7 min 내에 10.0% ACN에서 35.0%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 19.2 mg 생산물을 수득하고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 19.2 mg(10%)의 표제 화합물이 트리플루오로아세트산 염으로서 미색 고체로 생성되었다.

[1010] 실시예 25: 화합물 159의 합성:

[1011] N2-(4-메톡시-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



[1012]

[1013] 단계 1: [1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메탄올의 합성:

[1014] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산(700 mg, 1.97 mmol, 1.00 equiv), BH_3/THF (15 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 20 h 동안 20°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 그리고 나서 5 mL의 첨가로 반응을 켜고하였다. 잔류물을 메탄올/ H_2O (0.05% TFA)(1/1)를 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 350 mg(52%)의 표제 화합물이 미색 고체로 생성되었다.

[1015] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=0.856 min; LCMS53: m/z =342 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.42 - 8.28 (m, 2H), 7.58 (d, J =9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J =9.0 Hz, 1H), 6.01 (q, J =0.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J =0.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.44-2.28 (m, 3H).

[1016] 단계 2: 2-N-[3-[4-(클로로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[1017] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, [1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메탄올(200 mg, 0.59 mmol, 1.00 equiv), 디클로로메탄(40 mL), 티오닐 클로라이드(346 mg, 5.00 equiv), N,N-디메틸포름아미드(2 방울)를 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 20°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 30 mL의 H_2O 로 희석하였다. 생성된 용액을 3x80 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 합치고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 137 mg(65%)의 표제 화합물이 미색 고체로 생성되었다.

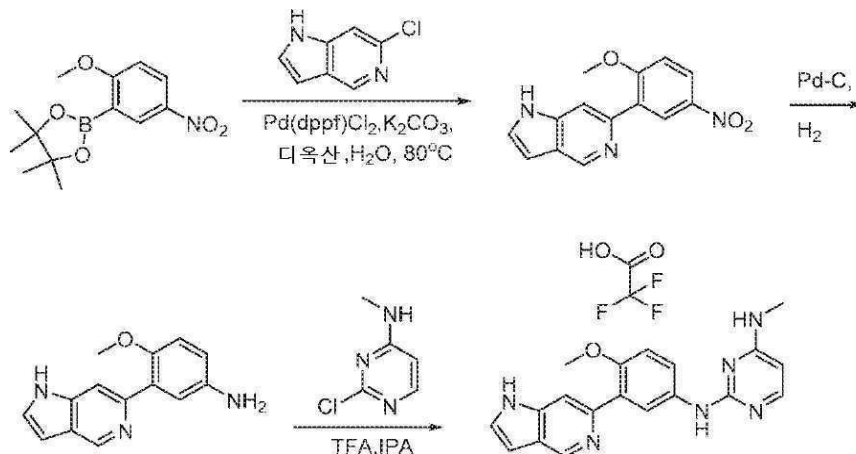
[1018] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=0.994 min; LCMS15: m/z =360 [M+1].

[1019] 단계 3: N2-(4-메톡시-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[1020] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 2-N-[3-[4-(클로로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-4-메톡시페닐]-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(137 mg, 0.38 mmol, 1.00 equiv), 메탄아민 하이드로클로라이드(127 mg, 1.88 mmol, 5.00 equiv), 포타슘 카르보네이트(420 mg, 3.04 mmol, 8.00 equiv), ACN(15 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 2 일 동안 20℃에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, 엑스셀렉트 CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19*150 mm; 이동상, 물(0.05% TFA) 및 ACN(7 min 내에 5.0% ACN에서 20.0%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 62.8 mg(35%)의 표제 화합물이 트리플루오로아세트산 염으로서 흰색 고체로 생성되었다.

[1021] 실시예 26: 화합물 175의 합성:

[1022] N2-(4-메톡시-3-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)-N4-메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



[1023]

[1024] 단계 1: 6-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘의 합성:

[1025] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 30-mL 바이알 내에, 6-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘(500 mg, 3.28 mmol, 1.00 equiv), 2-(2-메톡시-5-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.1 g, 3.94 mmol, 1.20 equiv), Pd(dppf)Cl2(270 mg, 0.37 mmol, 0.11 equiv), 포타슘 카르보네이트(1.36 g, 9.84 mmol, 3.00 equiv), 디옥산(10 mL), 물(1 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 4 h 동안 80℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 3x30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합쳤다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(60%)를 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 280 mg(미정제)의 표제 화합물이 노란색 고체로 생성되었다.

[1026] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=0.543 min, LCMS30: m/z =270 [M+1].

[1027] 단계 2: 4-메톡시-3-[1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]아닐린의 합성:

[1028] 불활성 분위기인 H2로 불순물 제거되고 유지된 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 6-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘(280 mg, 1.04 mmol, 1.00 equiv), 메탄올(5 mL), 탄소 상 팔라듐(190 mg)을 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 20℃에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 이로부터 190 mg(76%)의 표제 화합물이 갈색 고체로 생성되었다.

[1029] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=0.702 min, LCMS15: m/z =240 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.82 (d, J =1.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J =1.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J =3.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.04 (d, J =2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J =8.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.75 (s, 3H).

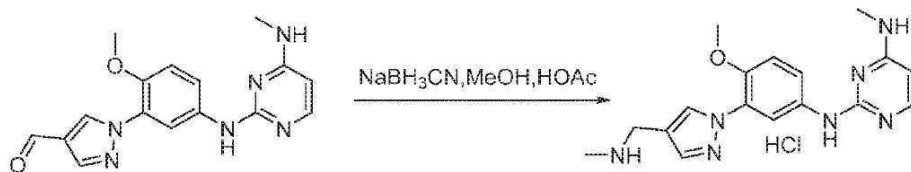
[1030] 단계 3: N2-(4-메톡시-3-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)-N4-메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[1031] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 4-메톡시-3-[1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]아닐린(180 mg, 0.75 mmol, 1.00 equiv), 2-클로로-N-메틸피리미딘-4-아민(107 mg, 0.75 mmol, 0.99 equiv), 트리플루오로아세트산(171.7 mg, 1.52 mmol, 2.02 equiv), IPA(5 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 2 h 동안 80℃에서 교반하였다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다: 컬럼: X Select C18, 19*250 mm, 5 um; 이

동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/min; 구배: 15 min 내에 25% B에서 64% B까지. 이로부터 67.8 mg(20%)의 표제 화합물이 트리플루오로아세트산 염으로서 흰색 고체로 생성되었다.

실시예 27: 화합물 181의 합성:

N2-(4-메톡시-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-N4-메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

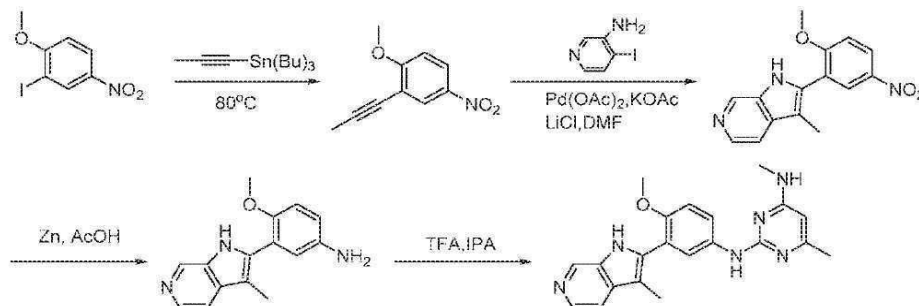


단계 1: N2-(4-메톡시-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-N4-메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

25-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 1-(2-메톡시-5-[[4-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-카르발데하이드(80 mg, 0.25 mmol, 1.00 equiv), 메탄올(2 mL), 메탄아민(34 mg, 1.09 mmol, 2.00 equiv)을 넣고 15 min 동안 교반하였다. 그리고 나서 NaBH₃CN(93 mg, 1.48 mmol, 6.00 equiv), 아세트산(0.002 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 25℃에서 교반하였다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, 엑스셀렉트 CSH 프랩 C18 OBD 컬럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상, CH₃CN: 물(0.05% HCl)=1/9; 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 36.6 mg(37%)의 표제 화합물이 하이드로클로라이드 염으로서 흰색 고체로 생성되었다.

실시예 28: 화합물 200의 합성:

N2-(4-메톡시-3-(3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



단계 1: 1-메톡시-4-니트로-2-(프로프-1-인-1-일)벤젠의 합성:

불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 2-요오도-1-메톡시-4-니트로벤젠(2.8 g, 10.03 mmol, 1.00 equiv), 트리부틸(프로프-1-인-1-일)스탄난(5 g, 15.19 mmol, 1.51 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂(200 mg, 0.28 mmol, 0.03 equiv), 디옥산(30 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합쳤다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(5%)를 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 1.06 g(55%)의 표제 화합물이 생성되었다.

단계 2: 2-(2-메톡시-5-니트로페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘의 합성:

불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 20-mL 바이알 내에, 1-메톡시-4-니트로-2-(프로프-1-인-1-일)벤젠(500 mg, 2.62 mmol, 1.00 equiv), 4-요오도피리딘-3-아민(1.1 g, 5.00 mmol, 1.91 equiv), Pd(OAc)₂(110 mg, 0.49 mmol, 0.19 equiv), KOAc(750 mg, 7.64 mmol, 2.92 equiv), LiCl(0.11 g), N,N-디메틸포름아미드(10 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, 이동상, 검출기, 엑스브리지(Xbridge) C18 OBD 19*150 mm. 이로부터 167 mg(23%)의 표제 화합물이 생성되었다.

단계 3: 4-메톡시-3-(3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일)아닐린의 합성:

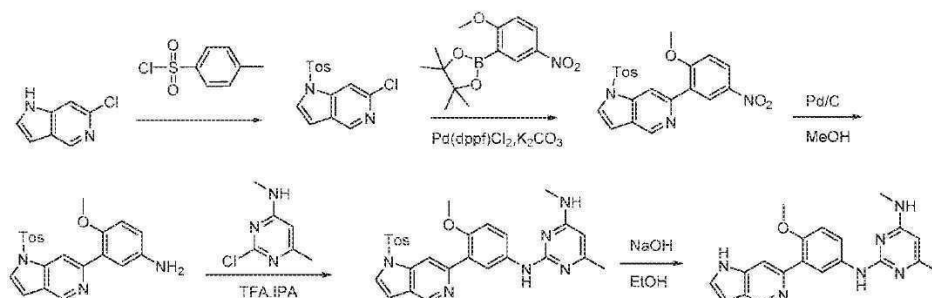
[1045] 20-mL 바이알 내에, 2-(2-메톡시-5-니트로페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘(150 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv), Zn(300 mg), AcOH(8 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 25℃에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 115 mg(86%)의 표제 화합물이 노란색 고체로 생성되었다.

[1046] **단계 4:** N2-(4-메톡시-3-(3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[1047] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 20-mL 바이알 내에, 4-메톡시-3-[3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]아닐린(100 mg, 0.39 mmol, 1.00 equiv), 2-클로로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민(50 g, 317.26 mmol, 803.61 equiv), 트리플루오로아세트산(150 g, 1.33 mol, 3361.19 equiv), IPA(8 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 80℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 22 mg(11%)의 표제 화합물이 트리플루오로아세트 플루오라이드 염으로서 생성되었다.

[1048] **실시예 29: 화합물 206의 합성:**

[1049] **N2-(4-메톡시-3-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:**



[1050] **단계 1:** 6-클로로-1-토실-1H-피롤로[3,2-c]피리딘의 합성:

[1052] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 6-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘(500 mg, 3.28 mmol, 1.00 equiv), 테트라하이드로푸란(20 mL), 소듐 하이드라이드(473 mg, 19.71 mmol, 6.00 equiv), 4-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드(937 mg, 4.91 mmol, 1.50 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 4 h 동안 80℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합치고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 추가 정제 없이 사용된 900 mg(미정제)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1053] **단계 2:** 6-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1-토실-1H-피롤로[3,2-c]피리딘의 합성:

[1054] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 6-클로로-1-[(4-메틸벤젠)설폰일]-1H-피롤로[3,2-c]피리딘(500 mg, 1.63 mmol, 1.00 equiv), 2-(2-메톡시-5-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1094.1 mg, 3.92 mmol, 2.40 equiv), Pd(dppf)Cl2(676.5 mg, 0.92 mmol, 3.00 equiv), 포타슘 카르보네이트(133.3 mg, 0.96 mmol, 0.10 equiv), 물(20 mL), 디옥산(2 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 3 h 동안 80℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:3)를 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 600 mg(미정제)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1055] **단계 3:** 4-메톡시-3-(1-토실-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)아닐린의 합성:

[1056] 50-mL 바이알 내에, 6-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1-[(4-메틸벤젠)설폰일]-1H-피롤로[3,2-c]피리딘(400 mg, 0.94 mmol, 1.00 equiv), 팔라듐 탄소(200 mg), 메탄올(20 mL), 수소를 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 250 mg(미정제)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1057] **단계 4:** N2-(4-메톡시-3-(1-토실-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

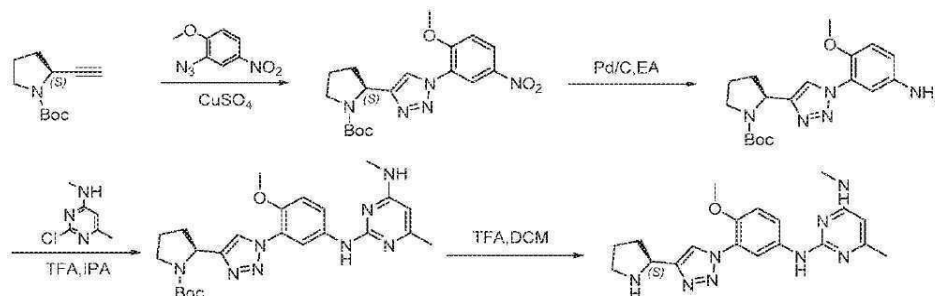
[1058] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 4-메톡시-3-[1-[(4-메틸벤젠)설폰일]-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]아닐린(200 mg, 0.51 mmol, 1.00 equiv), 2-클로로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민(80 mg, 0.51 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(147 mg, 1.30 mmol, 2.00 equiv), IPA(10 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 5 h 동안 80℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 250 mg(96%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1059] 단계 5: N2-(4-메톡시-3-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[1060] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 2-N-(4-메톡시-3-[1-[(4-메틸벤젠)설포닐]-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(200 mg, 0.39 mmol, 1.00 equiv), 소듐 하이드록사이드(156 mg, 3.90 mmol, 10.00 equiv), 에탄올(20 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 3 h 동안 80°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, 엑스브릿지 쉴드(XBridge Shield) RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 μ m; 이동상, 물(10 mmol/L NH_4HCO_3) 및 ACN(7 min 내에 30.0% ACN에서 43.0%까지); 검출기, UV 254220 nm. 이로부터 24 mg(17%)의 표제 화합물이 흰색 고체로 생성되었다.

[1061] 실시예 30: 화합물 212의 합성:

[1062] (S)-N2-(4-메톡시-3-(4-(피롤리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



[1063]

[1064] 단계 1: tert-부틸 (S)-2-(1-(2-메톡시-5-((4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성:

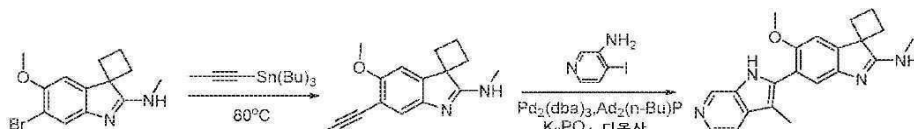
[1065] 20-mL 바이알 내에, tert-부틸 (S)-2-(1-(5-아미노-2-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(tert-부틸 (S)-2-에틸피롤리딘-1-카르복실레이트로 출발하여 화합물 137에 대해서 제조됨, 1 g, 2.78 mmol, 1.00 equiv), 2-클로로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민(525 mg, 3.33 mmol, 1.20 equiv), 트리플루오로아세트산(958 mg, 8.47 mmol, 3.05 equiv), IPA(9 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 80°C에서 교반하였다. 여과를 통하여 고체를 수집하였다. 이로부터 800 mg(60%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1066] 단계 2: (S)-N2-(4-메톡시-3-(4-(피롤리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[1067] 20-mL 바이알 내에, tert-부틸 (2S)-2-[1-(2-메톡시-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(3 mL), 디클로로메탄(3 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 25°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 57.8 mg(37%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1068] 화합물 238의 합성

[1069] 5'-메톡시-N-메틸-6'-(3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일)스피로[사이클로부탄-1,3'-인돌]-2'-아민의 합성:



[1070]

[1071] 단계 1: 5'-메톡시-N-메틸-6'-(프로프-1-인-1-일)스피로[사이클로부탄-1,3'-인돌]-2'-아민의 합성:

[1072] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 20-mL 바이알 내에, 6-로모-5-메톡시-N-메틸스피로[사이클로부탄-1,3'-인돌]-2'-아민(300 mg, 1.02 mmol, 1.00 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (142 mg, 0.20 mmol, 0.20 equiv), 디옥산(8 mL), 트리부틸(프로프-1-인-1-일)스탄난(500 mg, 1.52 mmol, 1.49 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 80°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합쳤다. 잔류물을 에틸 아세테

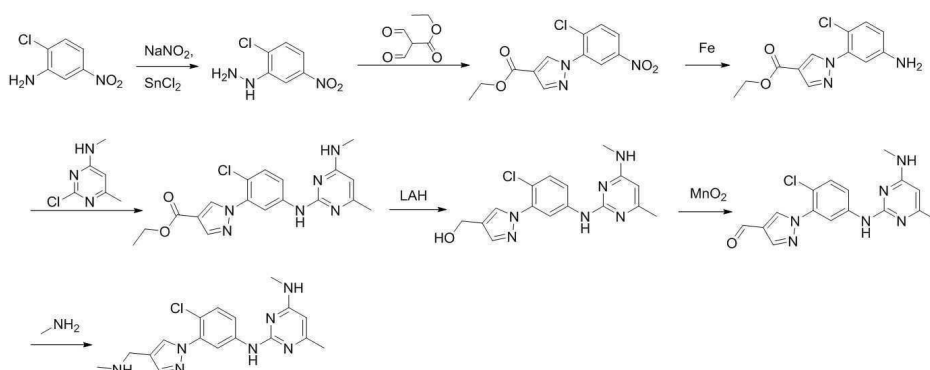
이트/헥산(30%)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 193 mg(75%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1073] 단계 2: 5'-메톡시-N-메틸-6'-(3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일)스피로[사이클로부탄-1,3'-인돌]-2'-아민의 합성:

[1074] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 20-mL 바이알 내에, 5-에톡시-N-메틸-6-프로프-1-인-1-일)스피로[사이클로부탄-1,3'-인돌]-2-마인(50 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0.04 mmol, 0.22 equiv), $Ad_2(n-Bu)P$ (38 mg), K_3PO_4 (80 mg, 0.38 mmol, 1.92 equiv), 디옥산(5 mL), 4-요오도피리딘-3-아민(90 mg, 0.41 mmol, 2.08 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 120°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합쳤다. 이로부터 29.7 mg(33%)의 표제 화합물이 트리플루오로아세트산 염으로서 노란색 고체로 생성되었다.

[1075] 화합물 262의 합성:

[1076] N2-(4-클로로-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



[1077]

[1078] 단계 1: 1. (2-클로로-5-니트로페닐)하이드라진의 합성:

[1079] 250-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 2-클로로-5-니트로아닐린(3 g, 17.38 mmol, 1.00 equiv), 염화수소(60 mL), $NaNO_2$ (1.5 g, 21.74 mmol, 1.25 equiv), $SnCl_2$ (10 g, 52.74 mmol, 3.03 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 얼음/소금 욕조에서 1.5 h 동안 0°C에서 교반하였다. 여과를 통하여 고체를 수집하였다. 이로부터 8 g(미정제)의 표제 화합물이 노란색 고체로 생성되었다.

[1080] 단계 2: 에틸 1-(2-클로로-5-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 합성:

[1081] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, (2-클로로-5-니트로페닐)하이드라진(1 g, 5.33 mmol, 1.00 equiv), 에탄올(40 mL), 메틸 2-포르밀-3-옥스포프로파노에이트(760 mg, 5.34 mmol, 1.00 equiv)를 넣었다. 최종 반응 혼합물을 2 h 동안 80°C에서 마이크로파 방사로 조사하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 추가 정제 없이 사용된 600 mg(미정제)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1082] 분석 데이터: 1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.69 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.39 (q, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J=7.2$ Hz, 2H).

[1083] 단계 3: 에틸 1-(5-아미노-2-클로로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 합성:

[1084] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 에틸 1-(2-클로로-5-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(900 mg, 3.04 mmol, 1.00 equiv), Fe(900 mg, 5.00 equiv), NH_4Cl (900 mg, 15.13 mmol, 5.00 equiv), 에탄올/ H_2O (15 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 2 h 동안 80°C에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 잔류물을 H_2O (0.05% NH_4HCO_3):ACN(1:1)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 600 mg(67%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1085] 단계 4: 에틸 1-(2-클로로-5-((4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 합성:

[1086] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 에틸 1-(5-아미노-2-클로로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(532 mg, 2.00

mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(458 mg, 4.05 mmol, 2.00 equiv), IPA(15 mL), 2-클로로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민(316 mg, 2.01 mmol, 1.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 2 h 동안 60℃에서 교반하였다. 여과를 통하여 고체를 수집하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 500 mg(61%)의 표제 화합물이 얻은 노란색으로 생성되었다.

[1087] 단계 5: (1-(2-클로로-5-((4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성:

[1088] 불활성 분위기인 질소로 불순물 제거되고 유지된 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 에틸 1-(2-클로로-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(500 mg, 1.29 mmol, 1.00 equiv), LAH(450 mg, 11.86 mmol, 9.00 equiv), 테트라하이드로푸란(30 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 25℃에서 교반하였다. 그리고 나서 첨가로 반응을 켜치하였다. 생성된 용액을 2x30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합치고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 300 mg(61%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1089] 단계 6: 1-(2-클로로-5-((4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-4-카르발데하이드의 합성:

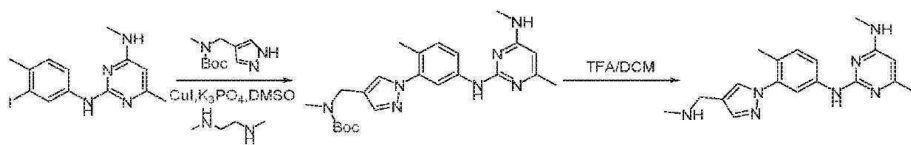
[1090] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, [1-(2-클로로-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-일]메탄올(500 mg, 1.45 mmol, 1.00 equiv), MnO₂(500 mg, 5.75 mmol, 3.97 equiv), 디클로로메탄(10 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 14 h 동안 40℃에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 300 mg(54%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1091] 단계 7: N₂-(4-클로로-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-N₄,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[1092] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 1-(2-클로로-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-카르발데하이드(300 mg, 0.88 mmol, 1.00 equiv), NaBH₃CN(150 mg, 2.59 mmol, 3.00 equiv), 메탄올(10 mL), AcOH(0.01 mL), 메탄아민(300 mg, 4.46 mmol, 5.00 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 12 h 동안 25℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, 엑스셀렉트 CSH 프랩 C18 OBD 컬럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상, 물(0.05% TFA) 및 ACN(12 min 내에 5.0% ACN에서 15.0%까지); 검출기, UV 254220 nm. 이로부터 88.8 mg(22%)의 표제 화합물이 트리플루오로아세트산 염으로서 흰색 고체로 생성되었다.

[1093] 화합물 286의 합성:

[1094] N₄,6-디메틸-N₂-(4-메틸-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민의 합성:



[1095]

[1096] 단계 1: tert-부틸 메틸((1-(2-메틸-5-((4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트의 합성:

[1097] 20-mL 밀폐된 튜브 내에, 2-N-(3-요오도-4-메틸페닐)-4-N,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 equiv), tert-부틸 N-메틸-N-(1H-피롤-3-일메틸)카르바메이트(62 mg, 0.29 mmol, 1.04 equiv), CuI(11 mg, 0.06 mmol, 0.20 equiv), K₃PO₄(178 mg, 0.84 mmol, 2.97 equiv), 메틸[2-(메틸아미노)에틸]아민(10 mg, 0.11 mmol, 0.40 equiv), DMSO(8 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 120℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 H₂O로 희석하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 H₂O로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 100 mg(81%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1098] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=0.815 min, m/z =438 [M+1].

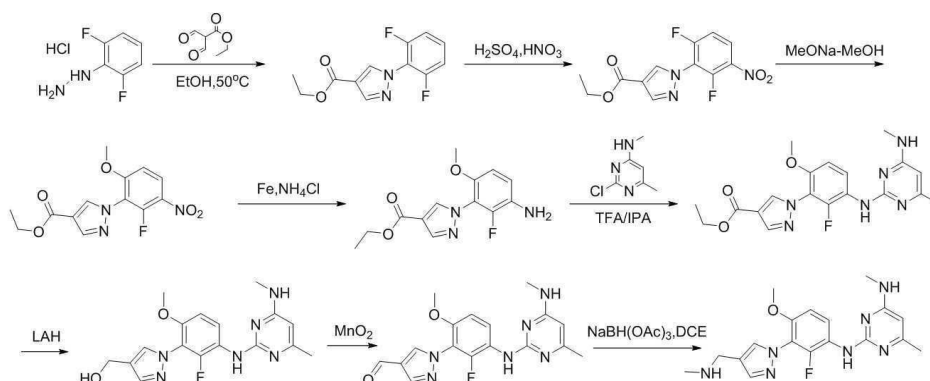
[1099] 단계 2: N₄,6-디메틸-N₂-(4-메틸-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[1100] 25-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, tert-부틸 N-메틸-N-[[1-(2-메틸-5-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피롤-3-일]메틸]카르바메이트(100 mg, 0.23 mmol, 1.00 equiv), 트리플루오로아세트산(1 mL),

디클로로메탄(5 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 1 h 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, 엑셀렉트 CSH 프랩 C18 OBD 컬럼, 5 μ m, 19*150 mm; 이동상, 물(0.05% TFA) 및 ACN(12 min 내에 5.0% ACN에서 23.0%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 41.7 mg(40%)의 표제 화합물이 트리플루오로아세트산 염으로서 옅은 노란색 오일로 생성되었다.

[1101] 화합물 317의 합성:

[1102] N2-(2-플루오로-4-메톡시-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-N4,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:



[1103]

[1104] 단계 1: 에틸 1-(2,6-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 합성:

[1105] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, (2,6-디플루오로페닐)하이드라진(1 g, 6.94 mmol, 1.00 equiv), 에탄올(12 mL), 에틸 2-포름일-3-옥소프로파노에이트(1.2 g, 8.33 mmol, 1.20 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 2 h 동안 50°C에서 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 PE/EA=50/1을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합치고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 1.18 g(67%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1106] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=1.269 min; LCMS53: m/z=253 [M+1]⁺

[1107] 단계 2: 에틸 1-(2,6-디플루오로-3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 합성:

[1108] 50-mL 3-목 둥근-바닥 플라스크 내에, 에틸 1-(2,6-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(1.1 g, 4.36 mmol, 1.00 equiv)를 넣고, H2SO4(5 mL), HNO3(2 mL)를 물/얼음 욕조를 이용하여 0°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 4 h 동안 25°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 3x20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합쳤다. 무수 Na2SO4로 건조하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 PE/EA=3/1을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합치고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 1 g(77%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1109] 분석 데이터: LC-MS: (ES, m/z): RT=1.264 min; LCMS15: m/z=298[M+1]⁺

[1110] 단계 3: 에틸 1-(2-플루오로-6-메톡시-3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 합성:

[1111] 100-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 에틸 1-(2,6-디플루오로-3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(1 g, 3.36 mmol, 1.00 equiv)를 넣고, 메탄올(20 mL), 메탄올 용액 중 소듐 메톡사이드(m/z=35%, 0.5 mL, 1.0 equiv)를 0°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 2 h 동안 0°C에서 교반하였다. 그리고 나서 NH4Cl(aq) 10 mL로 생성된 혼합물을 킨칭하고, EA 20 mL*3로 추출하고, 무수 Na2SO4로 건조하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 PE/EA=10/1을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합치고 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 500 mg(48%)의 표제 화합물이 노란색 오일로 생성되었다.

[1112] 단계 4: 에틸 1-(3-아미노-2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 합성:

[1113] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 에틸 1-(2-플루오로-6-메톡시-3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(500 mg, 1.62 mmol, 1.00 equiv), 에탄올(10 mL), 물(3 mL), Fe(453 mg, 8.08 mmol, 5 equiv), NH4Cl(857 mg, 16.02 mmol, 9.91 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 2 h 동안 80°C에서 교반하였다. 고체를 여과

해내었다. 생성된 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 것을 3x20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합치고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 400 mg(89%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1114] 단계 5: 에틸 1-(2-플루오로-6-메톡시-3-((4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 합성:

[1115] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 에틸 1-(3-아미노-2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(400 mg, 1.43 mmol, 1.00 equiv), 2-클로로-N,6-디메틸피리미딘-4-아민(270 mg, 1.71 mmol, 1.20 equiv), IPA(20 mL), 트리플루오로아세트산(3 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 3 h 동안 80°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 r.t로 냉각되도록 두었다. 그리고 나서 여과하여, 고체를 수집하였다. 이로부터 500 mg(87%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1116] 단계 6: (1-(2-플루오로-6-메톡시-3-((4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성:

[1117] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 에틸 1-(2-플루오로-6-메톡시-3-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(400 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), 테트라하이드로푸란(10 mL)을 넣고, LAH(114 mg, 3.00 mmol, 3.01 equiv)를 배치-방식으로(batch-wise) 첨가하였다. 생성된 용액을 1 h 동안 25°C에서 교반하였다. 그리고 나서 114 mg 물의 첨가로 반응을 퀸칭하였다. 그리고 나서 114 mg NaOH(aq, m/z=15%) 및 342 mg 물, 20 ml EA를 첨가하였다. 30 min 동안 r.t.에서 교반하였다. 고체를 여과해내고, 생성된 용액을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 300 mg(84%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1118] 단계 7: 1-(2-플루오로-6-메톡시-3-((4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-4-카르발데하이드의 합성:

[1119] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, [1-(2-플루오로-6-메톡시-3-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-일]메탄올(300 mg, 0.84 mmol, 1.00 equiv), 클로로포름(15 mL), MnO₂(730 mg, 8.40 mmol, 10.03 equiv)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 욕조에서 8 h 동안 70°C에서 교반하였다. 고체를 여과해내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 이로부터 200 mg(67%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1120] 단계 8: N²-(2-플루오로-4-메톡시-3-(4-((메틸아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-N₄,6-디메틸피리미딘-2,4-디아민의 합성:

[1121] 50-mL 둥근-바닥 플라스크 내에, 1-(2-플루오로-6-메톡시-3-[[4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]아미노]페닐)-1H-피라졸-4-카르발데하이드(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 equiv), DCE(10 mL), 메탄아민(200 mg, 6.44 mmol, 22.95 equiv), STAB(180 mg, 0.85 mmol, 3.03 equiv)을 넣었다. 생성된 용액을 2 h 동안 25°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생산물을 다음의 조건을 이용하여 프랩-HPLC로 정제하였다(2#SHIMADZU (HPLC-01)): 컬럼, 엑스브릿지 프랩 C18 OBD 컬럼, 19*150 mm 5 um; 이동상, 물(0.05% TFA) 및 ACN (10 min 내에 5.0% ACN에서 23.0% 까지); 검출기, UV 220/254 nm. 이로부터 66.5 mg(49%)의 표제 화합물이 생성되었다.

[1122] 유사한 방식으로 다른 화합물을 합성하였고 특징 데이터를 하기 표 2에 나열하였다.

표 2

| Cpd # | 데이터 |
|-------|---|
| 1 | LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): RT = 0.958 min, LCMS 33: <i>m/z</i> = 366 [M+1]. ¹ H-NMR: (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.24 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.94–2.83 (m, 5H), 2.19 (s, 3H). |

[1123]

| | |
|----|---|
| 2 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.504min, LCMS 33: m/z =380 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.22 – 8.10 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.28 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88 – 3.52 (m, 2H), 3.20 – 3.16 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.32 (d, J = 2.4 Hz, 3H). |
| 3 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.022 min, LCMS 33: m/z = 380.2 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.15 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.17 – 2.94 (m, 8H), 2.32 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |
| 4 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.06min, LCMS28, m/z =394.2 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.93 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.30 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.34 – 2.29 (m, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H). |
| 5 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.020 min, LCMS28, m/z = 394.2 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 2H). |
| 6 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.963 min, LCMS27: m/z = 380.1 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.99 – 2.93 (m, 2H), 2.91 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). |
| 7 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.901 min, LCMS15: m/z = 366.2 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.07 – 4.03 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.28 – 3.18 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). |
| 8 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.985 min, LCMS 07: m/z = 367 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.63 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 5.6 Hz, 5H), 2.99 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). |
| 9 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.696 min, LCMS 07, m/z =381 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.52 (m, 4H), 3.93 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |
| 10 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.863 min, LCMS 07: m/z = 380 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.81 – 7.63 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 3.04 – 3.01 (m, 8H), 2.30 (s, 3H). |
| 11 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.039 min, LCMS 28, m/z =326 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 16.7, 9.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). |

[1124]

| | |
|----|---|
| 12 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.175 min; LCMS53: m/z = 311 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). |
| 13 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.531 min, LCMS28: m/z =352 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.225 – 2.137 (m, 1H), 1.181 – 1.116 (m, 2H), 1.06 – 0.94 (m, 2H). |
| 14 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.463 min, LCMS07: m/z = 351 [M+1]. ^1H NMR: (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.23 – 7.98 (m, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.9, 1H), 7.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.83 – 1.77 (m, 1H), 1.09 – 0.71 (m, 2H), 0.70 – 0.39 (m, 2H). |
| 15 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.30 min, LCMS 28: m/z = 311 [M+1]. ^1H NMR: (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.21 – 8.12 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.57 – 6.47 (m, 1H), 6.28 – 5.98 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.44 – 2.28 (m, 3H). |
| 19 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.407 min, LCMS28: m/z = 367.1 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 2.1 Hz, 5H), 3.12 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.67 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H). |
| 21 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.834 min, LCMS 07: m/z = 367 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.31 (d, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.78 (d, J = 6.5, 4.9 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.43 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 22 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.992 min LCMS 33: m/z = 366 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 – 8.07 (m, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.55 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.11 – 2.95 (m, 5H), 2.45 – 2.29 (m, 3H). |
| 23 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.963 min, LCMS31, m/z =340.4 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H). |
| 24 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.357 min; LCMS07: m/z = 340 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.88 – 7.70 (m, 3H), 7.51 – 7.15 (m, 1H), 6.79 – 6.53 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). |
| 26 | LC-MS: (ES, m/z): RT=2.978 min, LCMS31, m/z =365.4 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 6.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.96 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.51 – 2.44 (m, 2H), 2.31 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.88 – 1.75 (m, 4H). |
| 27 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.99 min, LCMS28: m/z = 384.19 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18 – 3.02 (m, 5H), 2.36 (d, J = 2.9 Hz, 3H). |

[1125]

| | |
|----|--|
| 28 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.99min, LCMS15: m/z = 384.19 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.35–7.2 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 2.9 Hz, 3H). |
| 30 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.929 min,LCMS28, m/z =380 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 20.3, 9.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.90 – 4.73 (m, 2H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 1H), 3.89 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 2.98 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.35 – 2.27 (m, 6H). |
| 31 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.221 min, LCMS 07, m/z =381 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 0H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.05 – 4.99 (m, 3H), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 3.28 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). |
| 32 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.81 min, LCMS 33: m/z = 366.2 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.87 – 7.68 (m, 3H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 6.05 – 5.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.19 (d, J = 6.3 Hz, 2H). |
| 33 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.375min, LCMS15, m/z =360.2 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.38 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.07 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H). |
| 35 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.966min, LCMS15, m/z =362.2 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.58 (s, 1H), 8.93 – 8.88 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.06 – 6.00 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.33 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |
| 36 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.045 min, LCMS28, m/z =362 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 5.7, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). |
| 37 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.274min LCMS 15, m/z = 361 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 5.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). |
| 38 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.077 min, LCMS 07: m/z = 363 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.37 – 9.16 (m, 1H), 8.97 – 8.77 (m, 1H), 8.46 (d, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H), 8.35 – 8.21 (m, 1H), 7.72 – 7.49 (m, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 6.07 – 5.91 (m, 1H), 3.97 (d, J = 12.7, 5.6, 2.5 Hz, 3H), 2.98 (d, J = 17.2, 8.0, 4.1 Hz, 3H), 2.35 – 2.24 (m, 3H). |
| 39 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.358 min,LCMS45, m/z =376 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.35 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.02 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.25 – 5.94 (m, 1H), 3.87 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.46 – 2.23 (m, 3H). |
| 40 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.028 min, LCMS 28: m/z = 361 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.75 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.41 – 8.21(m, 1H), 8.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.97 – 6.31 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.35 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 41 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.041 min,LCMS28, m/z =362 [M+1]. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.18 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.1, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = |

[1126]

| | |
|----|---|
| | 9.1 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). |
| 42 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.847 min; LCMS48: m/z = 361 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.55 – 6.41 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H). |
| 43 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.243 min; LCMS53: m/z = 367 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.14 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.95 – 2.92 (m, 3H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.20 (s, 3H). |
| 45 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.911 min; LCMS15: m/z = 280 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.90–6.85 (m, 1H), 5.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). |
| 47 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.997 min; LCMS53: m/z = 362 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). |
| 48 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.092 min; m/z = 361 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.85 – 8.71 (m, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 1H), 7.78 – 7.42 (m, 3H), 6.91 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.86 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.85 – 2.69 (m, 3H), 2.12 – 1.97 (m, 3H). |
| 50 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.652 min; LCMS45: m/z = 367 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 – 8.27 (m, 2H), 6.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). |
| 54 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.397 min; LCMS53: m/z = 382 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.87 – 7.63 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 – 3.42 (m, 2H), 3.11 (s, 5H), 2.98 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.44 – 2.29 (m, 3H). |
| 56 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.966 min; LCMS 33: m/z = 366 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 – 3.53 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 – 2.24 (m, 2H). |
| 57 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.935 min; LCMS53: m/z = 381.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.67 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.06 – 2.88 (m, 7H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). |
| 60 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.116 min; LCMS 28: m/z = 364 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.96 – 8.88 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). |
| 61 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.992 min; LCMS28, m/z = 369 [M+1]. ¹ H-NMR: δ 9.08 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.01 (q, J = 0.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.02 (d, J = 3.4 Hz, 9H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 62 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.97 min; LCMS28: m/z = 370.17 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.25–9.2 (m, 1H), 8.81 – 8.57 (m, 1H), 8.54 – 8.35 (m, 1H), 6.34 – 6.00 (m, 1H), 4.60–4.55 (m, 2H), 4.16–4.13 (m, 3H), 3.05–2.96 (m, 9H), 2.57 – 2.26 (m, 3H). |

[1127]

| | |
|----|---|
| 65 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.412 min; LCMS07: m/z=381 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.73–4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.93–3.42 (m, 2H), 3.24 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.18–2.95 (m, 6H), 2.67–2.36 (m, 3H). |
| 66 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.974 min; LCMS33: m/z=369.3 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.08–2.99 (m, 9H), 2.34 (s, 3H). |
| 67 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.008 min; LCMS28: m/z=381 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.36 (t, J=8.2 Hz, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). |
| 68 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.766 min; LCMS28: m/z=399 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.05 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J=1.1 Hz, 1H), 5.63–5.30 (m, 1H), 4.81–4.66 (m, 4H), 4.59–4.46 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). |
| 69 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.933 min; LCMS07: m/z=422 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.60 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.50 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.84 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.70 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H). |
| 70 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.999 min; LCMS33: m/z=394 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61–7.48 (m, 1H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.26–2.82 (m, 7H), 2.82–2.7 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). |
| 73 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.663 min; LCMS15: m/z=369.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.75–7.65 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.05–5.98 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.01 (s, 9H), 2.32 (d, J=0.9 Hz, 3H). |
| 74 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.992 min; LCMS33: m/z=369 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.86–8.52 (m, 2H), 8.49–8.19 (m, 1H), 8.05–7.73 (m, 1H), 6.15–5.79 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.02 (d, J=5.1 Hz, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.33 (d, J=1.0 Hz, 3H). |
| 75 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.161 min; LCMS33: m/z=408.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.74–7.70 (m, 2H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H), 6.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J=3.3 Hz, 2H), 3.96–3.75 (m, 5H), 2.97 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.79 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.32 (t, J=5.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H). |
| 76 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.462 min; LCMS28: m/z=382 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.73–7.61 (m, 3H), 7.45–7.15 (m, 1H), 6.45–6.40 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.97–1.73 (m, 3H). |
| 77 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.290 min; LCMS07: m/z=467 [M+1]. ¹ H-NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.87–7.75 (m, 2H), 7.22 (d, J=9.2, 2.5 Hz, 1H), 5.98–5.97 (m, 0H), 5.96 (s, 1H), 4.868 (s, 2H), 3.98 (d, J=6.2, 4.5 Hz, 2H), 3.93–3.82 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (s, 10H). |
| 78 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.426 min; LCMS28: m/z=366 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.05 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.94–7.69 (m, 1H), 7.34 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (d, J=5.9 Hz, 3H), 3.65 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.13 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). |

[1128]

| | |
|----|---|
| 79 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.923 min, LCMS28, m/z=380 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.07 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 14.2 Hz, 5H), 2.98 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 81 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 5.04 min, HPLC 07, m/z = 393.2 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.76 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 82 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.045 min, LCMS33: m/z = 406.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 0.67 – 0.48 (m, 4H). |
| 83 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.021 min, LCMS28, m/z=380 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.52 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 3.6 Hz, 5H), 3.15 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). |
| 84 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.015 min, LCMS28, m/z=366 [M+H]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 6.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.01 – 5.94 (m, 1H), 4.58 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.53 – 4.43 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.29 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 86 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.172 min, LCMS27: m/z = 426.1 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.73 – 4.70 (m, 2H), 4.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 4H), 2.35 (s, 7H), 2.21 (s, 3H). |
| 87 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.376 min, LCMS07: m/z = 451 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.44 – 2.40 (m, 2H), 2.16 (s, 3H). |
| 88 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.24 min, LCMS 33: m/z = 492 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.20 – 8.13 (m, 2H), 7.39 – 7.38 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 3.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.16 – 3.14 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |
| 93 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.268 min, LCMS28, m/z=362 [M+H]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 – 8.66 (m, 2H), 7.88 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). |
| 94 | LC-MS: (ES, m/z): RT=2.462 min, LCMS31, m/z=396 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 2.44 – 2.28 (m, 3H), 2.13 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H). |
| 95 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.113 min, LCMS07: m/z = 382 [M+1]. 1H-NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.19 – 8.05 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 1H), 7.51 – 7.13 (m, 1H), 6.61 – 6.29 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.61 – 4.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.54 – 2.19 (m, 3H), 2.01 (s, 3H). |

[1129]

| | |
|-----|--|
| 96 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 3.599 min; LCMS07: m/z = 396 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.23 – 8.06 (m, 2H), 7.57 – 7.43 (m, 1H), 7.45 – 7.06 (m, 1H), 6.48 – 6.36 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 3H), 3.21 – 2.87 (m, 6H), 2.51 – 2.17 (m, 6H). |
| 99 | LC-MS: RT = 1.04 min, LCMS 28: m/z = 376 [M+1]. 1H-NMR: (메탄올-d4, ppm): δ 9.83 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |
| 100 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.13 min, LCMS 28: m/z = 392 [M+1]. 1H-NMR: (메탄올-d4, ppm): δ 9.09 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 6.6, 1.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). |
| 102 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.124 min, LCMS45: m/z = 382 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.98 (d, J = 7.9 Hz, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (d, J = 0.8 Hz, 3H). |
| 103 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.178 min, LCMS15: m/z = 382 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |
| 104 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.16 min, LCMS33: m/z = 368.18 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.87 – 8.54 (m, 1H), 8.29 – 7.91 (m, 2H), 7.65 – 7.4 (m, 1H), 7.39 – 7.12 (m, 1H), 6.35 – 5.65 (m, 1H), 4.12 – 3.85 (m, 3H), 2.95 – 3.18 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.49 – 2.25 (m, 3H). |
| 105 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.11 min, LCMS28: m/z = 396.21 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). |
| 106 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.99 min, LCMS28: m/z = 382.23 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.85 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 8.2 Hz, 5H), 2.86 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (d, J = 7.9 Hz, 6H). |
| 108 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.942 min, LCMS53: m/z = 354 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 1H), 7.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). |
| 109 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.948; LCMS53: m/z = 368 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |
| 113 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.85 min, LCMS 27: m/z = 366.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.08 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H). |
| 116 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.637 min, LCMS28, m/z = 397 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 4H), 3.47 – 3.53 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), |

[1130]

| | |
|-----|---|
| | 1.99 – 1.77 (m, 4H). |
| 117 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.659 min; LCMS07: m/z = 369 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). |
| 119 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.22 min, LCMS 33: m/z = 362 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.54 – 8.45 (m, 1H), 8.04 – 7.88 (m, 2H), 7.75 – 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.01 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.32 (d, J = 1.2 Hz, 3H). |
| 121 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.568 min, LCMS15: m/z = 381.2 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 1H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.30 – 4.28 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 2.33 (s, 3H). |
| 122 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.912 min, LCMS 28, m/z = 313.2 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). |
| 125 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.957 min, LCMS 28, m/z = 339.1 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.07 – 4.99 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.61 – 3.46 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 2.51 – 2.32 (m, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H). |
| 134 | LC-MS: (ES, m/z): RT=2.426 min, LCMS34, m/z=382 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.85 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.84-8.87 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.74 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H). |
| 136 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.66 min, LCMS 15: m/z = 395.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.40 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 2.75 – 2.51 (m, 2H), 2.33 (d, J = 0.9 Hz, 5H). |
| 137 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.06 min, LCMS 33: m/z = 381 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.65 – 8.55 (m, 1H), 8.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 – 7.60 (m, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.92 (m, 1H), 3.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.57 – 3.43 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.67 – 2.13 (m, 7H). |
| 138 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.910 min, LCMS 07, m/z=383 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 6H). |
| 139 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.976 min, LCMS 27, m/z=383 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). |
| 143 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.694 min; LCMS15: m/z = 397 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.88 (d, J = 5.7 Hz, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.61 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6H). |
| 144 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.381 min, LCMS27: m/z = 375.0 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 3H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |

[1131]

| | |
|-----|---|
| 145 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.711 min, LCMS33: m/z = 401.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.04 – 0.88 (m, 2H), 0.83 – 0.68 (m, 2H). |
| 146 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.094 min, LCMS32: m/z = 361.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 1H), 7.75 – 7.53 (m, 2H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.34 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 148 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.737 min, LCMS33: m/z = 441.1 [M+1]. ¹ H-NMR: (CDCl ₃ , ppm): ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.49 – 7.31 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). |
| 151 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.085 min, LCMS28, m/z=376 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 – 8.12 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). |
| 155 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.028 min; LCMS27: m/z = 375 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.54 – 7.23 (m, 1H), 7.18 – 6.89 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). |
| 156 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.58min, LCMS28: m/z=374.19 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 3H), 7.19 – 7.00 (m, 2H), 6.29 – 5.75 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 3H), 3.02 – 2.91 (m, 3H), 2.5 – 2.36 (m, 3H), 2.28 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 157 | LC-MS: (ES, m/z): RT =1.125 min, LCMS28: m/z = 361 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). |
| 158 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.090 min; LCMS28: m/z = 375 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.14 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 1H), 7.36 – 7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.32 – 5.95 (m, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.24 – 3.07 (m, 3H), 2.39 – 2.26 (m, 3H). |
| 159 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.879 min; LCMS33: m/z = 355 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.38 – 8.31 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.06 – 6.01 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.98 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |
| 160 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.420 min, LCMS 07: m/z = 382 [M+1]. ¹ H-NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.46(m, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.44 – 2.31 (m, 6H). |
| 161 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.016 min, LCMS28, m/z=367 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.19 – 7.03 (m, 2H), 5.99 (q, J = 0.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 3.03 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). |
| 163 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.501 min; LCMS53: m/z = 316 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 0H), 3.88 (s, |

[1132]

| | |
|-----|--|
| | 3H), 3.73 (s, 2H), 3.57 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.27 (s, 0H), 3.04 (s, 3H), 2.34 (s, 6H). |
| 164 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.932 min, LCMS27: m/z=369 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.90 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.38 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H). |
| 165 | LC-MS: RT = 1.077min; m/z= 423.2 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.17 – 6.02 (m, 1H), 5.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). |
| 166 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.526 min, LCMS 33: m/z = 383 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.62 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.86 (s, 6H). |
| 169 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.95 min, LCMS 33: m/z = 353 [M+1]. ¹ H-NMR: (메탄올-d4, ppm): δ 7.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 9H). |
| 170 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.95 min, LCMS 27: m/z = 354 [M+1]. ¹ H-NMR: (메탄올-d4, ppm): δ 8.10 (s, 1H), 7.77 – 7.58 (m, 4H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.97 (d, J = 20.4 Hz, 9H). |
| 171 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.875 min, LCMS07: m/z = 355.10 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.99 (s, 6H). |
| 172 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.907 min, LCMS27: m/z = 355.0 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H). |
| 173 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.015 min, LCMS28: m/z = 381.2 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.11 – 3.02 (m, 5H), 1.24 – 1.12 (m, 1H), 0.82 – 0.72 (m, 2H), 0.51 – 0.42 (m, 2H). |
| 174 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.953 min, LCMS28: m/z = 348.1 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 9.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). |
| 175 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.621 min, LCMS15: m/z = 347.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 9.14 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 1H), 7.93 – 7.73 (m, 3H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 – 7.09 (m, 1H), 6.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H). |
| 176 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.222 min, LCMS15: m/z = 338.2 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.09 – 0.98 (m, 2H), 0.93 – 0.84 (m, 2H). |
| 177 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.828 min; LCMS28: m/z = 354 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.46 – 8.36 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 2H), 4.99 – 4.90 (m, 2H), |

[1133]

| | |
|-----|---|
| | 4.55 (tt, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 3H), 3.08 (s, 3H). |
| 178 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.214 min, LCMS27: m/z = 346.0 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.71 (s, 2H), 7.61 – 7.46 (m, 3H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.51 – 6.41 (m, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (s, 3H). |
| 179 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.790 min, LCMS33: m/z = 301 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). |
| 181 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.839 min, LCMS33: m/z = 340 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). |
| 182 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.47 min, LCMS 31: m/z = 356 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.08 – 6.01 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). |
| 184 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.503 min, LCMS 33, m/z = 382.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.19 – 4.10 (m, 5H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.68 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.08 – 1.81 (m, 5H). |
| 185 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.019 min, LCMS07: m/z = 354 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 6.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.99 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.22 – 2.18 (m, 5H), 1.37 – 1.34 (m, 3H). |
| 186 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.871 min, LCMS33: m/z = 312.2 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.62 – 2.40 (m, 6H), 2.36 – 2.28 (m, 1H). |
| 187 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.320 min, LCMS53: m/z = 326 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.40 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.84 – 2.78 (m, 5H), 2.74 – 2.62 (m, 3H), 2.37 – 2.32 (m, 1H). |
| 188 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.981 min, LCMS15: m/z = 381.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.57 – 2.38 (m, 1H), 2.36 – 2.15 (m, 6H). |
| 191 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.01min, LCMS28: m/z=381.21 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 5H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 1.92 – 1.65 (m, 4H). |
| 192 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.96 min, LCMS 28: m/z = 353 [M+1]. 1H-NMR: (메탄올-d4, ppm): δ 8.60 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.62 – 3.41 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.84 – 2.62 (m, 4H), 2.67 – 2.16 (m, 4H). |
| 193 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.86 min, LCMS 07: m/z = 339 [M+1]. 1H-NMR: (메탄올-d4, ppm): δ 8.59 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.49 – 2.16 (m, 4H). |

[1134]

| | |
|-----|---|
| 194 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.94 min, LCMS 28: m/z=339 [M+1]. 1H-NMR: (메탄올-d4, ppm): δ 8.59 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.79 – 2.51 (m, 4H), 2.49 – 2.16 (m, 4H). |
| 195 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.87 min, LCMS 07: m/z=339 [M+1]. 1H-NMR: (메탄올-d4, ppm): δ 8.58 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 3H), 2.67 – 2.51 (m, 1H), 2.49 – 2.32 (m, 3H), 2.35 – 2.16 (m, 1H). |
| 196 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.938 min, LCMS07, m/z=409 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.08 – 4.98 (m, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 4H), 4.05 (s, 1H), 3.78 – 3.85 (m, 2H), 3.67 – 3.74 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.23 (m, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.84 – 1.93 (m, 2H). |
| 199 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.128 min, LCMS28, m/z=379 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.75 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.7, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). |
| 200 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.180 min, LCMS28: m/z=375 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.90 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 201 | LC-MS: (ES, m/z): RT=4.116min, HPLC06: m/z=362 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 9.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 2H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). |
| 202 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.00 min, LCMS53: m/z=319 [M+1]. 1H-NMR: (메탄올-d4, ppm): δ 8.97 (s, J = 0.9 Hz, 1H), 8.30 – 8.05 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.81 – 2.64 (m, 3H), 2.49 – 2.35 (m, 1H). |
| 203 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.579 min, LCMS 07, m/z=362 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.64 – 8.56 (m, 2H), 8.23 (d, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). |
| 204 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.579 min, LCMS 07, m/z=362 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.64 – 8.56 (m, 2H), 8.23 (d, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). |
| 205 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.787 min, LCMS 07: m/z=324 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (d, 1H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H). |
| 206 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.018 min, LCMS27: m/z=361.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.45 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H). |
| 207 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.781 min, LCMS28: m/z=375 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 8.95 (s, 1H), 8.00 – 7.74 (m, 3H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), 6.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.63 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.35 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |

[1135]

| | |
|-----|--|
| 208 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.739 min, LCMS 07: m/z=324 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.97 (d, 2H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 (d, 2H). |
| 209 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.079 min, LCMS 28: m/z = 308 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). |
| 210 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.000 min, LCMS28: m/z = 362 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 6.21 – 6.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.54 – 2.15 (m, 2H). |
| 212 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.941 min, LCMS07: m/z=381 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.09 – 1.89 (m, 3H). |
| 213 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.952 min, LCMS07: m/z=381 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.37 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16 – 3.19 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.08 – 1.89 (m, 3H). |
| 214 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.10 min, LCMS28: m/z = 333 [M+1]. ¹ H-NMR: (메탄올-d ₄ , ppm) δ 9.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.97 – 2.40 (m, 6H). |
| 215 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.107 min, LCMS28: m/z=333 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 2.60 – 2.44 (m, 3H), 2.30 (tq, J = 9.7, 5.6, 4.8 Hz, 1H). |
| 216 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.148 min, LCMS28: m/z=367 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.64 – 2.43 (m, 3H), 2.35 – 2.22 (m, 1H). |
| 217 | LC-MS: (ES, m/z): RT=2.121 min, LCMS28: m/z=351 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.93 – 2.62 (m, 5H), 2.48 – 2.35 (m, 1H). |
| 218 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.136 min, LCMS53: m/z = 376.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.70 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 7.15 (m, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 – 3.16 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). |
| 219 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.969 min, LCMS33: m/z = 377.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). |
| 220 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.977 min, LCMS07: m/z = 391.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). |

[1136]

| | |
|-----|---|
| 221 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.022 min, LCMS33: m/z = 379.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.23 (s, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). |
| 222 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.926min, LCMS33: m/z = 384 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 6.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). |
| 223 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.757 min, LCMS53: m/z = 361 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 – 6.60 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). |
| 225 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.022 min, LCMS33: m/z = 352.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). |
| 227 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.875 min, LCMS07: m/z=326 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.97 (d, 2H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.01 (d, 2H), 1.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H). |
| 228 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.668 min, LCMS30: m/z=375 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.66 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 5.83 – 5.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). |
| 229 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.203 min, LCMS28: m/z = 379 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.24 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 2H). |
| 230 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.055 min, LCMS33, m/z=366 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.05 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (d, J = 16.2 Hz, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). |
| 231 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.926 min, LCMS15: m/z = 323 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.54 – 6.46 (m, 2H), 3.94 (m, 3H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 2H). |
| 232 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.356 min, LCMS15: m/z = 363 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.19 – 2.05 (m, 4H), 1.20 – 1.13 (m, 4H). |
| 233 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.215 min, LCMS15 m/z = 363 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.81 – 7.62 (m, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 6.23 – 5.97 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.02 – 2.96 (m, 3H), 2.45 – 2.29 (m, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.14 – 1.04 (m, 2H). |
| 234 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.98 min, LCMS27: m/z = 361.9 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.14 – 9.02 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). |

[1137]

| | |
|-----|--|
| 235 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.256 min, LCMS15: m/z = 363 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.79 – 11.73(m, 2H), 10.27 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H). |
| 236 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.942 min, LCMS34: m/z = 325 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 – 7.51(m, 1H), 6.44 – 6.37(m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 – 3.51(m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.95(m, 1H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 2H), 0.99 – 0.86 (m, 2H). |
| 238 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.313 min, LCMS28, m/z=347 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 3H), 2.43 (s, 4H). |
| 241 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 3.62 min, HPLC05: m/z = 345 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.01 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 8.25 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.80 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.07 – 6.00 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). |
| 242 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.971 min, LCMS15: m/z = 335 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 – 8.35(m, 2H), 7.82 – 7.87 (m, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). |
| 243 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.810 min, LCMS28: m/z=307 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.16 – 8.06 (m, 1H), 7.12 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.54 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.21 (s, J = 12.5 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 1.85 (s, 2H). |
| 244 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.08 min, LCMS 33: m/z = 363 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.85 (s, 1H), 8.83 – 8.24 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.24 (t, J = 0.9 Hz, 3H). |
| 245 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.122 min, LCMS28: m/z=370 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 9.42 – 9.35 (m, 2H), 9.10 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H). |
| 246 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.341 min, LCMS28: m/z=375 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.62 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H). |
| 247 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.760 min, LCMS07: m/z=308 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 5H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 (d, 1H). |
| 248 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.183 min, LCMS33: m/z = 370 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.00 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.66 – 8.58 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.35 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 249 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.181 min, LCMS28: m/z = 359 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). |

[1138]

| | |
|-----|---|
| 250 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.274 min, LCMS27: m/z = 368 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.23 (s, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 3H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 7.24 – 7.11 (m, 1H), 5.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). |
| 251 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.04 min, LCMS27: m/z = 369.9 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 – 8.35 (m, 2H), 8.29 – 8.22 (m, 1H), 7.77 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). |
| 252 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.36 min, LCMS28: m/z = 375 [M+1]. ¹ H-NMR: (메탄올-d ₄ , ppm): 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). |
| 253 | LC-MS: (ES, m/z): RT=2.424 min, LCMS07: m/z=358.7 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.26 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 13.5, 1.9 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). |
| 254 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.10 min, LCMS28: m/z = 371 [M+1]. ¹ H-NMR: (메탄올-d ₄ , ppm): 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 6.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). |
| 255 | LC-MS: (ES, m/z): RT=2.004 min, LCMS28: m/z=365 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.24 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 2.38 – 2.33 (m, 3H). |
| 256 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.716 min, LCMS53: m/z=345 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.23 – 6.03 (m, 1H), 2.97 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.46 – 2.26 (m, 6H). |
| 257 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.342 min, LCMS53: m/z=292 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.42 (d, J = 0.6 Hz, 3H). |
| 258 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.91 min, LCMS 27: m/z = 370 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). |
| 259 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.02 min, LCMS 53: m/z = 369.9 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.92 – 8.85 (m, 1H), 8.70 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). |
| 260 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.797 min, LCMS31: m/z = 381.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). |
| 261 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.969 min, LCMS33: m/z = 377.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). |
| 262 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.03 min, LCMS 27: m/z = 358 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 – 8.15 (m, 2H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.77 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.35 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |

[1139]

| | |
|-----|--|
| 263 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.04 min, LCMS28: m/z=224 [M+1]. ¹ H-NMR: (메탄올-d ₄ , ppm): δ 9.07 – 9.00 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 6.4, 0.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H). |
| 264 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.970 min, LCMS 27: m/z=225.0 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H). |
| 266 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.137 min, LCMS 07: m/z=280 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.82 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0, 2.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.21 (s, 3H). |
| 267 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.74min, LCMS33: m/z=210.15 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.70 – 2.42 (m, 3H). |
| 268 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.659 min, LCMS 07, m/z=210 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). |
| 271 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.849 min, LCMS33: m/z=370 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.26 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.47 – 2.34 (m, 6H). |
| 273 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.428 min, LCMS53: m/z = 231 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.87 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.61 (s, 3H). |
| 274 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.806 min, LCMS53: m/z = 344 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 1H), 6.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). |
| 275 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.062 min, LCMS28: m/z = 231 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.91 – 8.84 (m, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 1H), 8.08 – 8.97 (m, 1H), 7.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). |
| 276 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.975 min, LCMS33: m/z = 365.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 3.21 – 3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.31 – 2.19 (m, 6H), 1.34 – 1.29 (m, 3H). |
| 278 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.130 min, LCMS28: m/z=292 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.04 – 8.98 (m, 1H), 8.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.13 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). |
| 279 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.948 min, LCMS 27: m/z=346.0 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). |
| 280 | LC-MS: (ES, m/z): RT=2.2min, LCMS33: m/z=355.15 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.002-2.98(m, 3H), 2.5-2.42 (m, 3H), 2.33 (s, 3H). |
| 282 | LC-MS: (ES, m/z): RT=2.054 min, LCMS28: m/z=346 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.32 – 8.21 (m, 2H), |

[1140]

| | |
|-----|--|
| | 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.18 (d, J = 7.7 Hz, 6H). |
| 284 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.313 min, LCMS28: m/z=347 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 3H), 2.43 (s, 4H). |
| 285 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.942 min; LCMS53: m/z = 354 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.40 (s, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 1H), 7.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). |
| 286 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.290 min, LCMS28: m/z = 338.1 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 6.25 – 6.02 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.98 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.77 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 3H), 2.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H). |
| 287 | LC-MS: (ES, m/z): RT=2.288 min, LCMS07: m/z=350 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.53 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). |
| 288 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.107 min, LCMS28: m/z=333 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 2.60 – 2.44 (m, 3H), 2.30 (tq, J = 9.7, 5.6, 4.8 Hz, 1H). |
| 289 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.313 min, LCMS28: m/z=347 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 3H), 2.43 (s, 4H). |
| 292 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.39 min, LCMS28: m/z = 386 [M+1]. ¹ H-NMR: (메탄올-d ₄ , ppm): δ 8.33 – 8.24 (m, 2H), 7.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 1H), 6.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 293 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.01 min, LCMS33: m/z = 432 [M+1]. ¹ H-NMR: (메탄올-d ₄ , ppm): δ 8.03 – 7.75 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 12.6, 8.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.97 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H). |
| 294 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.98min, LCMS33: m/z=333.17 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.9-2.82 (m, 2H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.48 – 2.34 (m, 1H). |
| 295 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.90min, LCMS33: m/z=368.16 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). |
| 296 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.30 min, LCMS07: m/z = 390 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.33 (d, J = 0.9 Hz, 3H). |
| 297 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.163 min, LCMS28: m/z=296 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.84 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 6.5, |

[114]

| | |
|-----|---|
| | 0.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). |
| 298 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.138 min, LCMS28: m/z=311 [M+1]. ¹ H-NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). |
| 299 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.56min, LCMS33: m/z=353.18 [M+1]. ¹ H-NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). |
| 300 | LC-MS: (ES, m/z): RT=0.941 min, LCMS07: m/z=347 [M+1]. ¹ H-NMR-PH-EPI-K-1211-200: ¹ H-NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, J = 10.3 Hz, 1H). |
| 301 | LC-MS: RT = 0.623 min, LCMS 32: m/z = 282 [M+1]. ¹ H-NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.92 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). |
| 302 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.029 min, LCMS53: m/z = 352 [M+1]. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.00 – 7.75 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). |
| 306 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.856 min, LCMS27: m/z = 352 [M+1]. ¹ H-NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). |
| 307 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.868 min, LCMS07: m/z = 360 [M+1]. ¹ H-NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.47 – 8.43 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 5.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). |
| 308 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.94 min, LCMS07: m/z = 376 [M+1]. ¹ H-NMR: (메탄올-d ₄ , ppm): δ 8.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.68 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.41 (d, J = 13.8 Hz, 1H). |
| 309 | LC-MS: RT = 1.014 min, LCMS 07: m/z = 376 [M+1]. ¹ H-NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 3H), 2.48 – 2.34 (m, 1H). |
| 310 | LC-MS: (ES, m/z): RT=1.063 min, LCMS28: m/z=337 [M+1]. ¹ H-NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 3.47 – 3.52 (m, 2H), 3.18 – 3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (dd, J = 14.7, 3.8 Hz, 2H), 1.72 – 1.82 (m, 2H). |
| 317 | LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.68 min, LCMS07: m/z = 372 [M+1]. ¹ H-NMR: (메탄올-d ₄ , ppm): δ 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 – 7.65 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). |
| 386 | LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.784 min, LCMS28: m/z = 375 [M+1]. ¹ H-NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.09 (s, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 1H), 7.94 – 7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 1H), 6.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 3H). |

[1142]

[1143] 실시예 20: 생물활성 분석

[1144] 재료 및 설비:

[1145] Viva에서 합성된 재조합 정제된 인간 EHMT2 913-1193(55 μM)을 모든 실험에 사용하였다. 바이오틴 붙여진 히스톤 펩티드는 Biopeptide에서 합성되었고 95% 초과 순도로 HPLC-정제되었다. 스트렙타비딘 플래시플레이트 및 밀봉체는 PerkinElmer에서 구입했으며 384 웰 V-바닥 폴리프로필렌 플레이트는 Greiner에서 구입하였다. ³H-표지된 S-아데노실메티오닌(³H-SAM)은 American Radiolabeled Chemicals로부터 80 Ci/mmol의 비 활성을 갖는 것으로 입수하였다. 표지되지 않은 SAM 및 S-아데노실호모시스테인(SAH)은 American Radiolabeled Chemicals 및 Sigma-Aldrich에서 각각 입수하였다. 플래시플레이트를 0.1% Tween으로 Biotek ELx-405에서 세척하였다. TopCount 마이크로플레이트 판독기(PerkinElmer) 상에서 384-웰 플래시플레이트 및 96-웰 필터 바인딩 플레이트를 판독하였다. 화합물 연속 희석을 Freedom EVO(Tecan)에서 수행하고 Thermo Scientific Matrix PlateMate(Thermo Scientific)를 사용하여 분석 플레이트에 점을 찍었다. 시약 카테일은 Multidrop Combi(Thermo Scientific)로 첨가하였다.

[1146] MDA-MB-231 세포주는 ATCC(Manassas, VA, USA)에서 구입하였다. RPMI/글루타맥스 배지, 페니실린-스트렙토마이신, 열 불활성화된 우테아 혈청, 및 D-PBS는 Life Technologies(Grand Island, NY, USA)에서 구입하였다. Odyssey 블로킹 완충액, 800CW 염소 항-마우스 IgG(H+L) 항체, 및 Licor Odyssey 적외선 스캐너는 Licor Biosciences, Lincoln, NE, USA에서 구입하였다. H3K9me2 마우스 단일클론 항체(Cat# 1220)는

Abcam(Cambridge, MA, USA)에서 구입하였다. 16% 파라포름알데히드는 Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA, USA)에서 구입하였다. MDA-MB-231 세포는 완전한 성장 배지(10% v/v 열 불활성화된 우태아 혈청 이 보충된 RPMI)에서 유지하였으며 5% CO₂ 하에서 37℃에서 배양하였다. UNC0638은 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다.

[1147] 다양한 시험관내 또는 생체내 생물학적 분석이 본 개시의 화합물의 효과를 검출하기에 적합할 수 있다. 이들 시험관내 또는 생체내 생물학적 분석에는 효소 활성 분석, 전기영동 이동도 변화 분석, 리포터 유전자 분석, 시험관내 세포 생존능 분석, 및 본원에 기재된 분석이 포함될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[1148] **히스톤 펩티드 기질 상에서의 EHMT2 효소 분석을 위한 일반 절차.** 2.5 mM에서 시작하여, DMSO에서 연속 3 배 희석을 사용하여(화합물의 최종 최고 농도는 50 μ M이고 DMSO는 2%였음) Freedom EVO(Tecan) 상에서 시험 화합물의 10-포인트 곡선을 만들었다. Thermo Scientific Matrix PlateMate(Thermo Scientific)를 사용하여 폴리프로필렌 384-웰 V-바닥 플레이트(Greiner)에 저해제 희석 계열의 1 μ L 분액을 점 찍었다. 100% 저해 대조군은 1 mM 최종 농도의 생산물 저해제인 S-아데노실호모시스테인(SAH, Sigma-Aldrich)으로 구성되었다. 화합물을 1X 분석 완충액(20 mM Bicine[pH 7.5], 0.002% Tween 20, 0.005% 우피 젤라틴 및 1 mM TCEP) 중 0.031 nM EHMT2(재조합 정제된 인간 EHMT2 913-1193, Viva)의 웰당 40 μ L로 30 분 동안 인큐베이션 하였다. 분석 완충액, ³H-SAM(³H- 표지된 S-아데노실메티오닌, American Radiolabeled Chemicals, 80 Ci/mmol의 비 활성), 표지되지 않은 SAM(American Radiolabeled Chemicals), 및 C-말단 바이오틴(C-말단 아미드-캡핑된 리신에 첨부되고, Biopeptide에서 합성되고 95%보다 높은 순도로 HPLC-정제됨) 함유한 히스톤 H3 잔기 1-15를 나타내는 펩티드를 포함하는 기질 혼합물의 웰당 10 μ L을 첨가하여 반응을 개시하였다(두 기질 모두 그들의 각각의 K_m 값에서 최종 반응 혼합물에 존재함, "균형 상태"로 지칭되는 분석 포맷). 반응을 실온에서 60 분 동안 인큐베이션하고 400 μ M의 표지되지 않은 SAM의 웰당 10 μ L로 켄칭시킨 후 384-웰 스트랩타비딘 플래시플레이트(PerkinElmer)에 옮기고 60 분 후 0.1% Tween으로 Biotek ELx-405 웰 세척기에서 세척하였다. TopCount 마이크로플레이트 리더(PerkinElmer) 상에서 384-웰 플래시플레이트를 판독하였다.

[1149] **MDA-MB-231 HEK9me2 인-셀 웨스턴(in-cell Western) 분석을 위한 일반 절차.** 화합물(100 nL)을 384-웰 세포 플레이트에 직접 첨가하였다. MDA-MB-231 세포(ATCC)를 웰당 50 μ L로 Poly-D-리신 코팅된 384-웰 세포 배양 플레이트에 웰당 3,000 세포의 농도로 분석 배지(10% v/v 열 불활성화된 우태아 혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI/글루타맥스, Life Technologies)내에 접종하였다. 플레이트를 37℃, 5% CO₂에서 48 시간 동안 인큐베이션 하였다(BD Biosciences 356697). 플레이트를 실온에서 30 분 동안 인큐베이션한 후 37℃, 5% CO₂에서 추가 48 시간 동안 인큐베이션 하였다. 인큐베이션 후, PBS 중 8% 파라포름알데히드(Electron Microscopy Sciences)의 웰당 50 μ L를 플레이트에 첨가하고 실온에서 20 분 동안 인큐베이션 하였다. 플레이트를 Biotek 406 플레이트 세척기로 옮기고 웰당 100 μ L의 세척 완충액(0.3% Triton X-100(v/v)을 함유하는 1X PBS)으로 2 회 세척하였다. 다음으로, 웰당 60 μ L의 Odyssey 블로킹 완충액(Licor Biosciences)을 각각의 플레이트에 첨가하고 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션 하였다. 블로킹 완충액을 제거하고 0.1% Tween 20(v/v)을 갖는 Odyssey 완충액에 1:800 희석된 20 μ L의 단일클론 1차 항체 α -H3K9me2(Abcam)를 첨가하고 플레이트를 4℃에서 하룻밤 동안(16 시간) 인큐베이션 하였다. 플레이트를 웰당 100 μ L의 세척 완충액으로 5 회 세척하였다. 다음으로 웰당 20 μ L의 2차 항체를 첨가하고(0.1% Tween 20(v/v)을 갖는 Odyssey 완충액에 1:500 800 CW 당나귀 항-마우스 IgG(H+L) 항체(Licor Biosciences), 1:1000 DRAQ5(Cell Signaling Technology)) 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션 하였다. 플레이트를 웰당 100 μ L 세척 완충액으로 5 회 세척한 후 웰당 100 μ L의 물로 2 회 세척하였다. 플레이트를 실온에서 건조하도록 둔 후 700 nm 및 800 nm 파장에서 통합된 강도를 측정하는 Licor Odyssey 적외선 스캐너(Licor Biosciences) 상에서 이미징 하였다. 700 및 800 채널을 모두 스캔하였다.

[1150] **% 저해 계산.** 먼저, $\left(\frac{H3K9me2\ 800nm\ \Delta I}{DRAQ5\ 700nm\ \Delta I} \right)$ 로 각각의 웰에 대한 비율을 결정하였다.

[1151] 각각의 플레이트는 대조군 화합물 UNC0638로 처리된 최대 저해를 위한 14 개의 대조군 웰(백그라운드 웰)뿐만 아니라 DMSO만 처리한 14 개의 대조군 웰(최소 저해)을 포함 하였다.

[1152] 각각의 웰에 대한 비율 값의 평균을 계산하여 플레이트 내의 각각의 시험 웰에 대한 저해 퍼센트를 결정하는 데 사용하였다. 대조군 화합물을 1 μ M에서 시작하여 총 10 개의 시험 농도에 대해 DMSO에서 3 배 연속 희석하였다. 저해 퍼센트는 다음으로 계산하였다:

[1153]
$$\text{저해 퍼센트} = 100 - \left(\frac{\left(\frac{\text{개별 시험 샘플 비율}}{\text{최소 저해 비율}} \right) - \left(\frac{\text{백그라운드 평균 비율}}{\text{백그라운드 평균 비율}} \right)}{\left(\frac{\text{개별 시험 샘플 비율}}{\text{최소 저해 비율}} \right) - \left(\frac{\text{백그라운드 평균 비율}}{\text{백그라운드 평균 비율}} \right)} \right) \times 100$$

[1154] 화합물 농도당 3 개의 웰을 사용하여 IC₅₀ 곡선을 생성하였다. IC₅₀은 투여량 반응 곡선으로부터 보간된 측정된 메틸화가 50% 저해되는 화합물의 농도이다. IC₅₀ 값은 다음 식으로 비-선형 회귀(가변 기울기-4 파라미터 피팅 모델)를 사용하여 계산하였다:

[1155]
$$\% \text{ 저해} = \text{최저} + \left(\frac{\text{최고} - \text{최저}}{(1 + (IC_{50}/[I])^n)} \right)$$
, 여기서 최고(Top)는 100%에 고정되고 최저(Bottom)는 0%로 고정되고, [I]= 저해제의 농도이고, IC₅₀= 절반의 최대 저해 농도이고, *n*= 힐 기울기(Hill Slope)이다.

[1156] IC₅₀ 값은 하기 표 3에 나열되어있다("A"는 IC₅₀<100 nM를 의미하고; "B"는 100 nM 내지 1 μM 범위의 IC₅₀을 의미하고; "C"는 1 μM 내지 10 μM 초과의 범위의 IC₅₀을 의미하고; "D"는 10 μM 초과의 IC₅₀을 의미하고; "-" 또는 "ND"는 결정되지 않음을 의미함).

표 3

| 화합물 번호 | EHMT2 PEP (IC ₅₀ μM) | EHMT1 PEP (IC ₅₀ μM) | EHMT2 ICW (IC ₅₀ μM) |
|--------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 1 | A | A | B |
| 2 | A | A | B |
| 3 | C | B | D |
| 4 | C | C | C |
| 5 | C | B | C |
| 6 | D | D | D |
| 7 | C | B | C |
| 8 | D | C | D |
| 9 | D | D | D |
| 10 | B | B | B |
| 11 | D | D | D |
| 12 | D | D | D |
| 13 | C | B | C |
| 14 | C | B | C |
| 15 | D | D | D |
| 19 | C | C | C |
| 21 | D | D | D |
| 22 | D | C | D |
| 23 | A | A | C |
| 24 | C | C | D |
| 26 | D | C | D |
| 27 | B | B | C |
| 28 | C | C | C |
| 30 | D | D | D |
| 31 | D | D | D |
| 32 | D | D | D |
| 33 | D | D | D |
| 35 | C | C | C |
| 36 | D | C | D |
| 37 | D | D | D |
| 38 | D | C | D |
| 39 | D | D | D |
| 40 | B | A | B |
| 41 | D | C | D |
| 42 | D | D | D |
| 43 | D | C | D |
| 45 | D | D | D |
| 47 | C | C | D |
| 48 | B | A | C |
| 49 | D | D | D |
| 50 | B | B | D |
| 54 | D | D | D |
| 56 | D | C | D |
| 57 | C | B | C |

[1157]

| 화합물 번호 | EHMT2 PEP (IC50 μ M) | EHMT1 PEP (IC50 μ M) | EHMT2 ICW (IC50 μ M) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 60 | D | C | C |
| 61 | D | C | D |
| 62 | D | C | D |
| 65 | D | C | D |
| 66 | B | A | B |
| 67 | D | C | D |
| 68 | D | D | D |
| 69 | D | D | D |
| 70 | B | B | C |
| 73 | D | C | D |
| 74 | B | A | B |
| 75 | D | D | D |
| 76 | D | D | D |
| 77 | D | D | D |
| 78 | C | C | D |
| 79 | C | C | D |
| 81 | C | C | C |
| 82 | B | B | C |
| 83 | D | D | D |
| 84 | C | C | C |
| 86 | D | D | D |
| 87 | B | A | B |
| 88 | B | B | D |
| 93 | D | C | D |
| 94 | D | C | D |
| 95 | D | D | D |
| 96 | D | D | D |
| 99 | C | C | C |
| 100 | D | D | C |
| 102 | C | B | C |
| 103 | D | D | D |
| 104 | D | C | D |
| 105 | D | D | D |
| 106 | D | D | D |
| 108 | A | A | A |
| 109 | A | A | A |
| 113 | A | A | B |
| 116 | C | C | C |
| 117 | D | D | D |
| 119 | D | C | D |
| 121 | B | B | B |
| 122 | C | B | C |
| 125 | B | A | B |
| 134 | D | D | D |

[1158]

| 화합물 번호 | EHMT2 PEP (IC50 μ M) | EHMT1 PEP (IC50 μ M) | EHMT2 ICW (IC50 μ M) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 136 | B | B | B |
| 137 | A | A | B |
| 138 | D | D | D |
| 139 | D | D | D |
| 143 | B | B | C |
| 144 | C | C | D |
| 145 | D | D | D |
| 146 | D | B | C |
| 148 | C | B | C |
| 151 | B | B | B |
| 155 | D | D | D |
| 156 | D | D | C |
| 157 | A | A | B |
| 158 | B | A | B |
| 159 | A | A | B |
| 160 | A | A | B |
| 161 | C | B | C |
| 163 | C | C | C |
| 164 | B | B | B |
| 165 | D | D | D |
| 166 | D | C | D |
| 169 | C | B | C |
| 170 | B | A | B |
| 171 | A | A | B |
| 172 | B | B | C |
| 173 | C | A | C |
| 174 | D | D | C |
| 175 | A | A | B |
| 176 | C | B | C |
| 177 | D | C | D |
| 178 | D | D | D |
| 179 | B | B | C |
| 181 | A | A | B |
| 182 | B | A | B |
| 184 | B | B | C |
| 185 | B | B | C |
| 186 | A | A | B |
| 187 | A | A | B |
| 188 | B | B | C |
| 191 | C | B | D |
| 192 | A | A | B |
| 193 | A | A | B |
| 194 | A | A | B |
| 195 | B | B | C |

[1159]

| 화합물 번호 | EHMT2 PEP (IC50 μ M) | EHMT1 PEP (IC50 μ M) | EHMT2 ICW (IC50 μ M) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 196 | B | B | C |
| 199 | A | A | C |
| 200 | A | A | A |
| 201 | C | C | D |
| 202 | A | A | C |
| 203 | C | B | C |
| 204 | C | C | D |
| 205 | D | C | D |
| 206 | A | A | A |
| 207 | A | A | B |
| 208 | C | C | D |
| 209 | C | B | D |
| 210 | C | A | C |
| 212 | A | A | B |
| 213 | B | A | B |
| 214 | A | A | B |
| 215 | A | A | B |
| 216 | A | A | B |
| 217 | A | A | B |
| 218 | D | D | C |
| 219 | C | B | D |
| 220 | D | C | D |
| 221 | B | A | B |
| 222 | B | A | B |
| 223 | A | A | B |
| 225 | C | A | C |
| 227 | C | C | D |
| 228 | A | A | B |
| 229 | B | A | B |
| 230 | B | A | C |
| 231 | C | C | D |
| 232 | D | C | C |
| 233 | C | B | C |
| 234 | D | B | C |
| 235 | D | D | D |
| 236 | D | D | D |
| 237 | A | A | B |
| 238 | A | A | A |
| 239 | D | D | D |
| 240 | D | C | D |
| 241 | A | A | B |
| 242 | D | D | D |
| 243 | C | B | D |
| 244 | D | D | D |

[1160]

| 화합물 번호 | EHMT2 PEP (IC50 μ M) | EHMT1 PEP (IC50 μ M) | EHMT2 ICW (IC50 μ M) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 245 | D | D | D |
| 246 | C | B | C |
| 247 | C | C | D |
| 248 | D | C | D |
| 249 | C | B | C |
| 250 | D | C | D |
| 251 | C | B | C |
| 252 | C | B | C |
| 253 | D | C | D |
| 254 | D | D | D |
| 255 | A | A | B |
| 256 | A | A | B |
| 257 | C | B | C |
| 258 | C | B | C |
| 259 | D | C | D |
| 260 | C | B | D |
| 261 | C | B | D |
| 262 | A | A | A |
| 263 | D | D | D |
| 264 | D | D | D |
| 266 | D | D | D |
| 267 | D | D | D |
| 268 | D | D | D |
| 269 | A | A | B |
| 270 | D | D | D |
| 271 | C | C | D |
| 273 | D | D | D |
| 274 | D | C | D |
| 275 | D | D | D |
| 276 | C | C | C |
| 278 | A | A | B |
| 279 | A | A | C |
| 280 | D | C | D |
| 282 | A | A | A |
| 284 | A | A | A |
| 285 | A | A | A |
| 286 | A | A | A |
| 287 | C | B | C |
| 288 | A | A | B |
| 289 | A | A | A |
| 291 | C | C | C |
| 292 | B | A | B |
| 293 | B | A | C |
| 294 | A | A | C |

[1161]

| 화합물 번호 | EHMT2 PEP (IC50 μ M) | EHMT1 PEP (IC50 μ M) | EHMT2 ICW (IC50 μ M) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 295 | C | B | C |
| 296 | B | A | C |
| 297 | D | D | D |
| 298 | D | D | D |
| 299 | D | C | D |
| 300 | B | A | B |
| 301 | C | C | D |
| 302 | D | D | D |
| 303 | C | C | D |
| 304 | B | B | D |
| 305 | B | C | D |
| 306 | C | C | D |
| 307 | A | A | B |
| 308 | C | B | D |
| 309 | C | B | D |
| 310 | C | C | D |
| 311 | D | D | D |
| 312 | D | D | D |
| 313 | B | B | C |
| 314 | A | A | B |
| 315 | B | B | C |
| 316 | A | A | B |
| 317 | A | A | A |
| 318 | B | B | B |
| 319 | A | A | A |
| 320 | A | A | B |
| 321 | A | A | A |
| 322 | A | A | B |
| 323 | A | A | B |
| 324 | B | B | C |
| 325 | A | A | B |
| 326 | A | A | A |
| 327 | A | A | A |
| 328 | A | A | A |
| 329 | A | A | A |
| 330 | A | A | A |
| 331 | A | A | B |
| 332 | A | A | ND |
| 333 | A | A | ND |
| 334 | A | A | ND |
| 386 | A | A | A |

[1162]

[1163]

본 발명은 이의 사상 또는 본질적인 특성을 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 전술한 구현에는 본원에 기재된 발명을 한정하는 것이라기 보다는 예시적인 것이라는 것이 모든 점에서 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 전술한 설명에 의해서 보다는 첨부된 청구범위에 의해 표시되며, 청구범위와 균등한 의미 및 범위 내에 들어오는 모든 변경이 이 안에 포괄되는 것으로 의도된다.