



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년03월26일

(11) 등록번호 10-2233252

(24) 등록일자 2021년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01) C07D 213/82 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/12 (2013.01)

A61K 31/444 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7014693

(22) 출원일자(국제) 2013년11월07일

심사청구일자 2018년11월06일

(85) 번역문제출일자 2015년06월03일

(65) 공개번호 10-2015-0081338

(43) 공개일자 2015년07월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/068842

(87) 국제공개번호 WO 2014/074660

국제공개일자 2014년05월15일

(30) 우선권주장

61/723,854 2012년11월08일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02009044162 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니

미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000

(72) 발명자

모슬린, 라이언 엠.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

린, 슈쿰

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 10 항

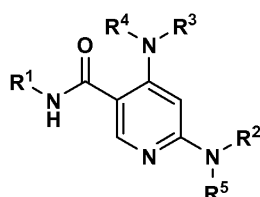
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 반응의 조절제로서 유용한 알킬-아미드-치환된 피리딜 화합물

(57) 요약

하기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염은, Tyk-2에 작용하여 신호 전달 억제제를 일으킴으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절에 유용하다.

<화학식 I>



상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 본원에서 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

C07D 213/82 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자

웨인스타인, 데이비드 에스.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

로블스키, 스테펜 티.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

장, 양레이

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

토카르스키, 존 에스.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

메르츠만, 마이클 이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

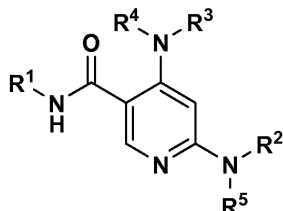
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 은 0-7개의 R^{1a} 로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^{1a} 는 각 경우에 독립적으로 수소, 중수소, F, Cl, Br, CF_3 또는 CN이고;

R^2 는 0-3개의 R^{2a} 로 치환된 피리딜이고;

R^{2a} 는 각 경우에 독립적으로 수소, =O, 할로, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-1개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r$ -3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로아릴; 및 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 또는 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로사이클이고;

R^3 은 페닐, 피리딜, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고, 이는 각각 0-3개의 R^{3a} 로 치환되며;

R^{3a} 는 각 경우에 독립적으로 수소, =O, 할로, OCF_3 , $OCHF_2$, CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r$ -3-14원 카르보사이클, 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로아릴, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-10원 헤테로사이클이거나;

또는 2개의 R^{3a} 는 이들이 부착된 원자와 함께 조합되어 융합된 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 페닐, 및 각각 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^4 및 R^5 는 수소이고;

R^{11} 은 각 경우에 독립적으로 수소, 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, CF_3 , 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬, 0-3개의 R^d 로 치환된 $(CH)_r$ -페닐, 또는 0-3개의 R^d 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로사이클이고;

R^a 는 각 경우에 독립적으로 수소, $=O$, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-(CH_2)_r$ -3-14원 카르보사이클, 0-3개의 R^f 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로아릴; 또는 0-3개의 R^f 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로사이클이고, 대안적으로 인접한 또는 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^a 는 화학식 $-O-(CH_2)_n-O-$ 의 시클릭 아세탈, 또는 $-O-CF_2-O-$ 를 형성하고, 여기서 n은 1 또는 2로부터 선택되고;

R^b 는 수소, 0-3개의 R^d 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-2개의 R^d 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 0-3개의 R^f 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로사이클, 또는 0-3개의 R^d 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐이고;

R^c 는 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ - C_{3-6} 시클로알킬, 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐이고;

R^d 는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)OR^e$, C_{1-6} 알킬, 또는 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐이고;

R^e 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐로부터 선택되고;

R^f 는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2 , $NH(C_{1-6}알킬)$, $N(C_{1-6}알킬)_2$, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3 , $O(C_{1-6}알킬)$, 페닐이거나;

또는 R^f 는 각 경우에 독립적으로 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 $-(CH_2)_r$ -5-10원 헤테로아릴, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 여기서 각각의 기는 할로, CN, CF_3 , C_{1-6} 알킬 또는 $O(C_{1-6}알킬)$ 로 임의로 치환되고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

r은 0, 1, 2, 3, 또는 4이며;

청구항 2

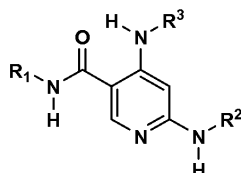
삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.



상기 식에서,

R^1 은 0-7개의 중수소 원자로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^2 는 0-3개의 R^{2a} 로 치환된 피리딜이고;

R^{2a} 는 각 경우에 독립적으로 할로, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, 0-3개의 R^a 로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-1개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r$ -3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-10원 헤테로아릴; 또는 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로사이클이고;

R^3 은 페닐, 피리딜, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고, 이는 각각 0-3개의 R^{3a} 로 치환되며;

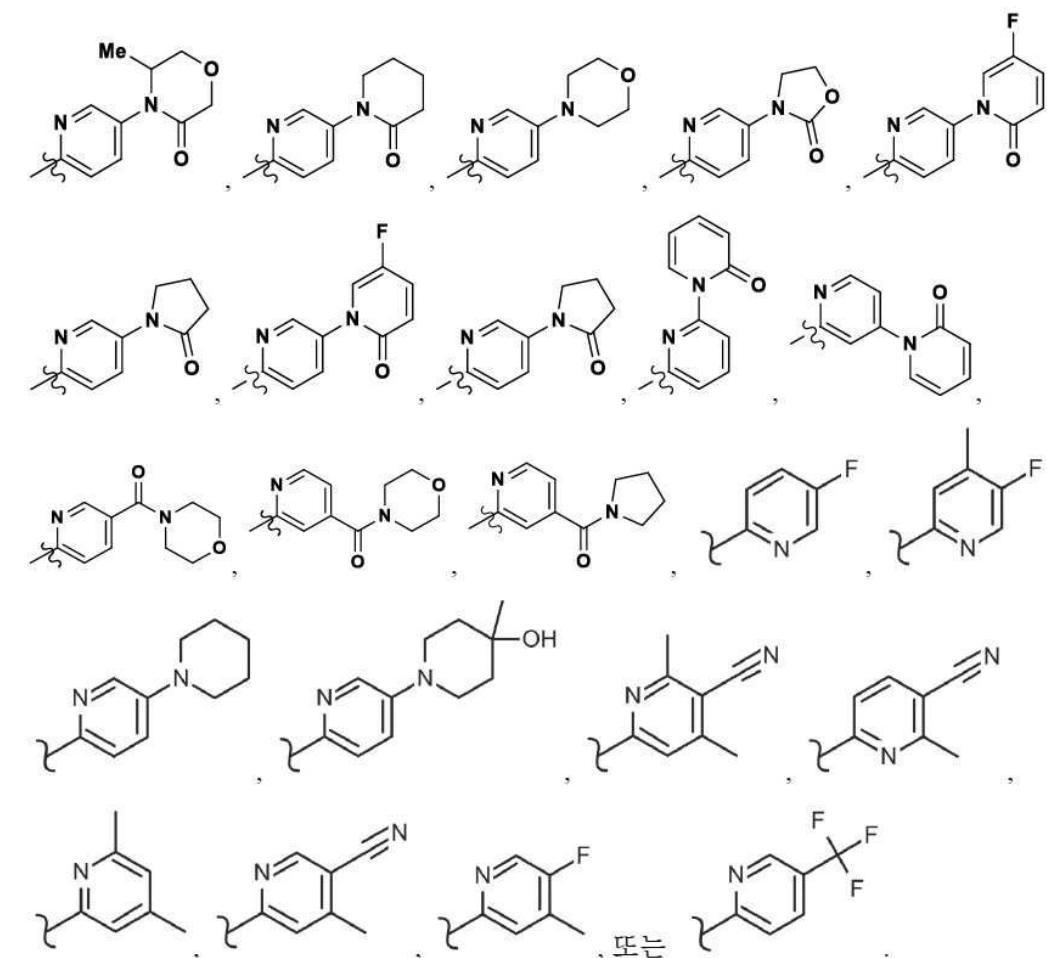
R^{3a} 는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, OCF_3 , $OCHF_2$, CF_3 , CHF_2 , CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r$ -3-14원 카르보사이클, 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로아릴, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-10원 헤테로사이클이거나;

또는 2개의 R^{3a} 는 이들이 부착된 원자와 함께 조합되어 융합된 고리를 형성하고, 여기서 그 고리는 페닐, 또는 각각 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^{11} 은 각 경우에 독립적으로 수소가거나;

또는 R^{11} 은 각 경우에 독립적으로 페닐, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-10} 시클로알킬이고, 여기서 각각의 기는 0-3개의 R^f 로 치환된다.

청구항 5



인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서,

R^{3a} 가 각 경우에 독립적으로 수소, Ph, CN, NH_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, OR^b , 할로, C_{3-6} 시클로알킬, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $C(O)R^b$, SO_pR^c , $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, 할로알킬, CN, 0-3개의 R^a 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클, 및 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나, 또는

제1 R^{3a} 및 제2 R^{3a} 가 이들이 부착된 원자와 함께 조합되어, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 융합된 5-7원 헤테로사이클 또는 융합된 페닐을 형성하고;

R^{11} 이 각 경우에 독립적으로 수소, 페닐, 시클로프로필, 또는 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^a 가 각 경우에 독립적으로 할로 또는 OR^b 이고;

R^b 가 각 경우에 독립적으로 수소, 0-3개의 R^f 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클, 또는 0-3개의 R^d 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^d 가 각 경우에 독립적으로 할로 또는 OH이고;

R^c 가 각 경우에 독립적으로 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

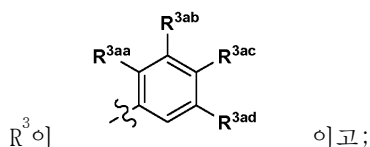
R^f 가 각 경우에 독립적으로 수소, 할로 또는 OH이거나;

또는 R^f 가 각 경우에 독립적으로 시클로프로필, 시클로헥실, 피리딜, 티아졸릴, 인돌릴 또는 이미다졸릴이고, 여기서 각각의 기는 CN 또는 OMe로 임의로 치환되고;

p가 2인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서,



R^{3aa} 가 $S(O)_pR^c$, OR^b , $OCHF_2$, 클로로, F, CN, NH_2 , $C(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴이고;

R^{3ab} , R^{3ac} , 또는 R^{3ad} 가 독립적으로 수소, Cl, F, Br, CN, OR^b , 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬; $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)R^b$, $S(O)_pR^c$, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 4-7원 헤테로사이클이되; R^{3ab} , R^{3ac} , 및 R^{3ad} 중 적어도 하나는 수소이고;

p가 0 내지 2인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 10

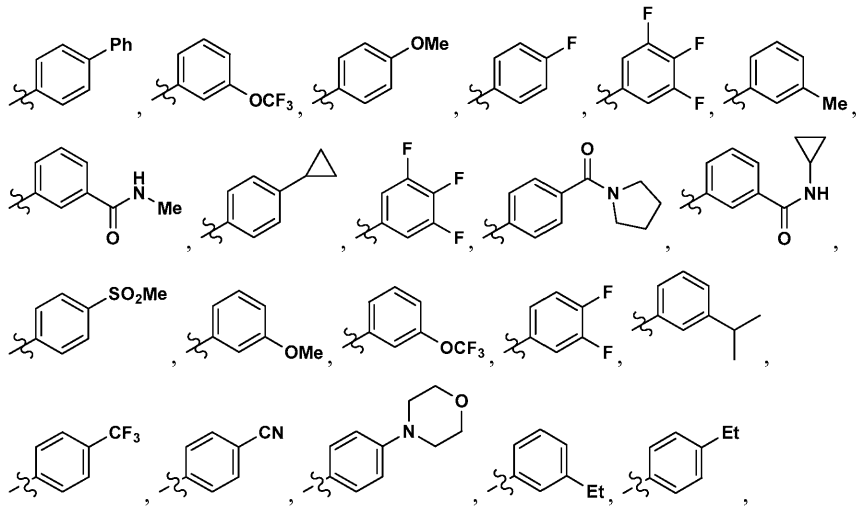
제9항에 있어서, R^{3aa} 가 OR^b 인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

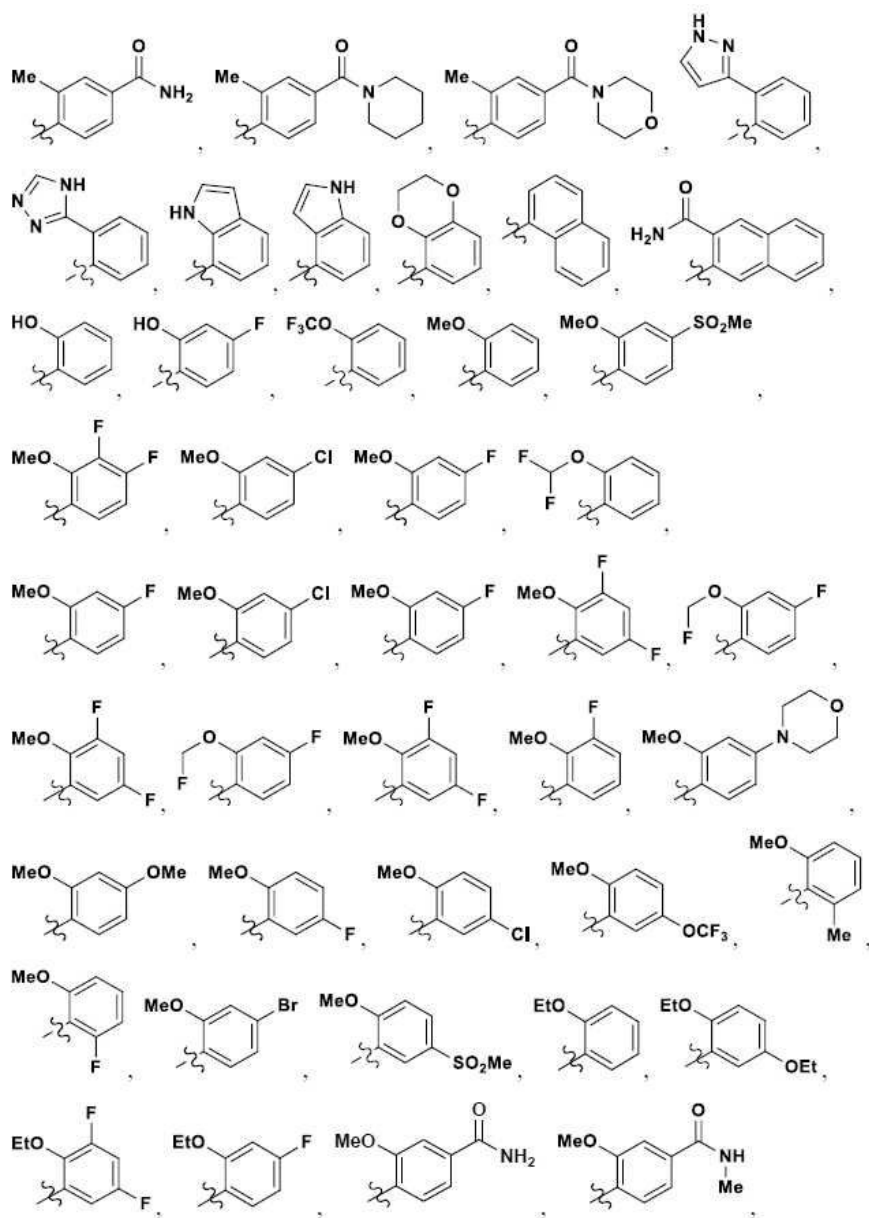
청구항 11

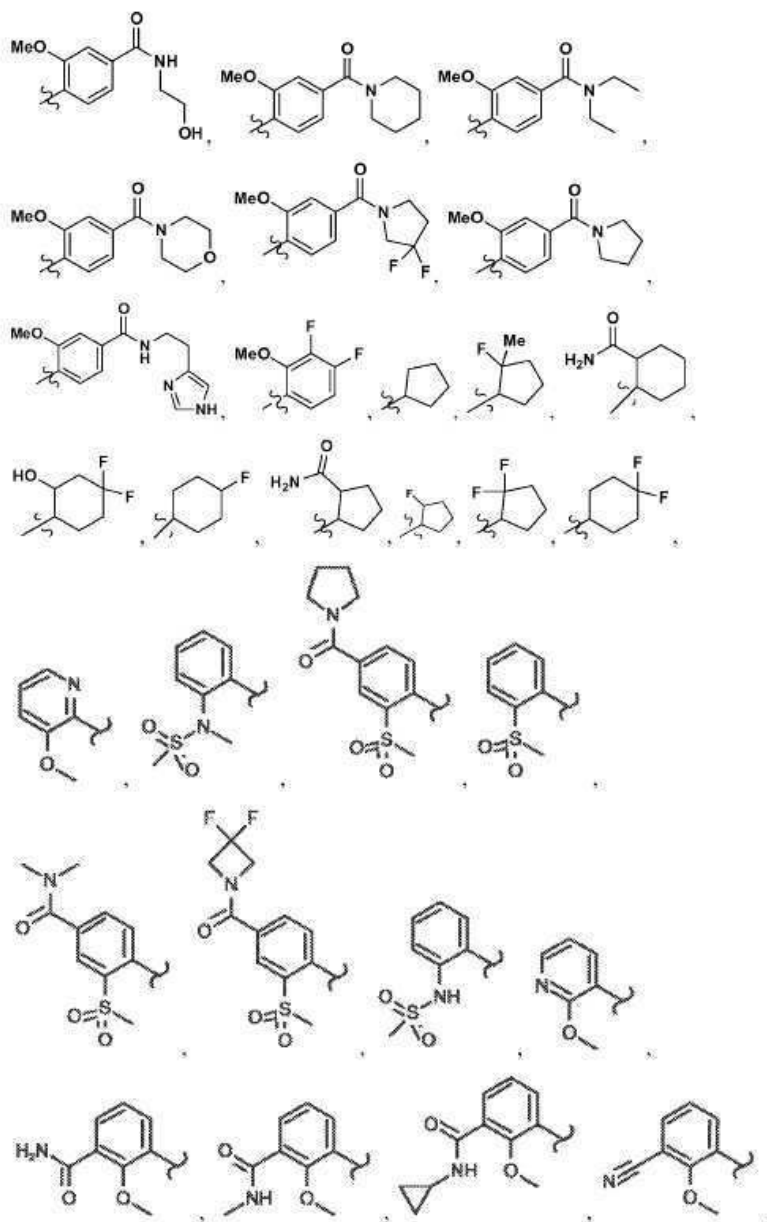
제9항에 있어서, R^{3aa} 가 $S(O)_pR^c$ 인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

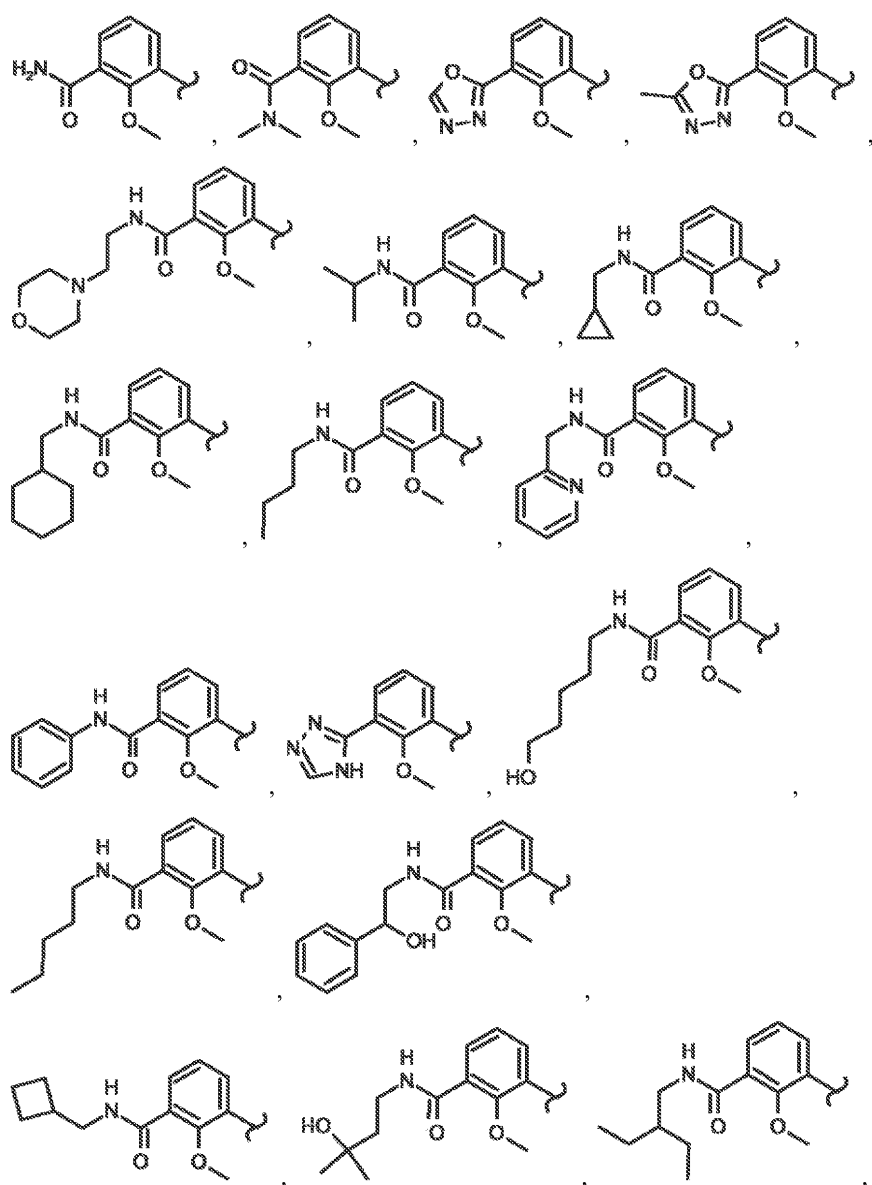
청구항 12

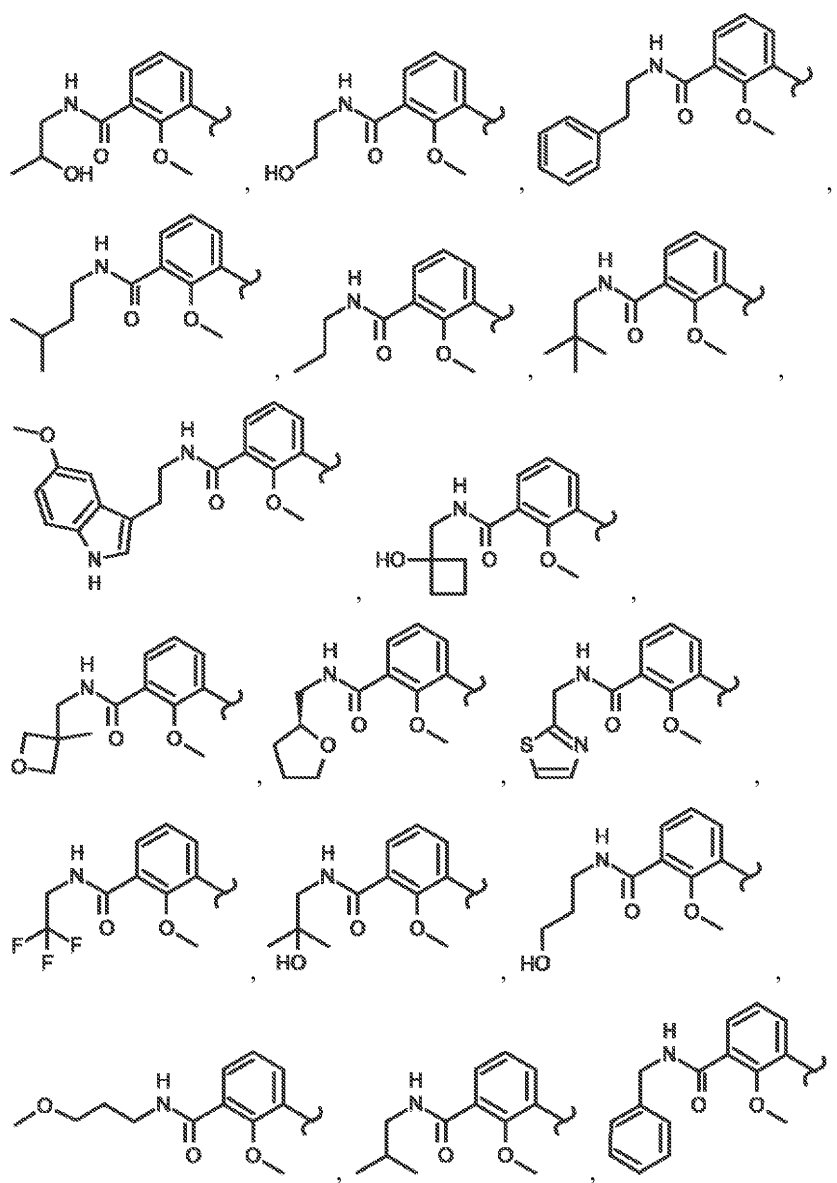
제1항에 있어서, R³이

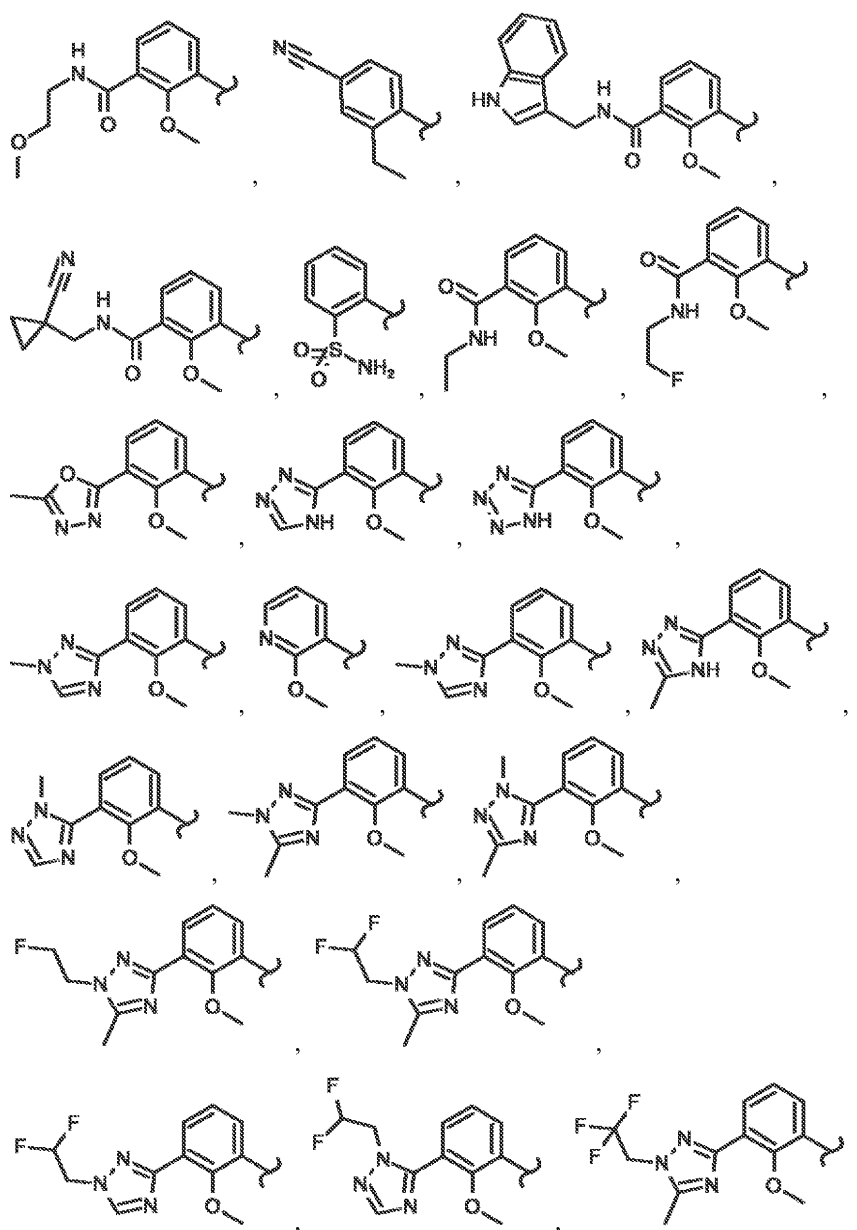


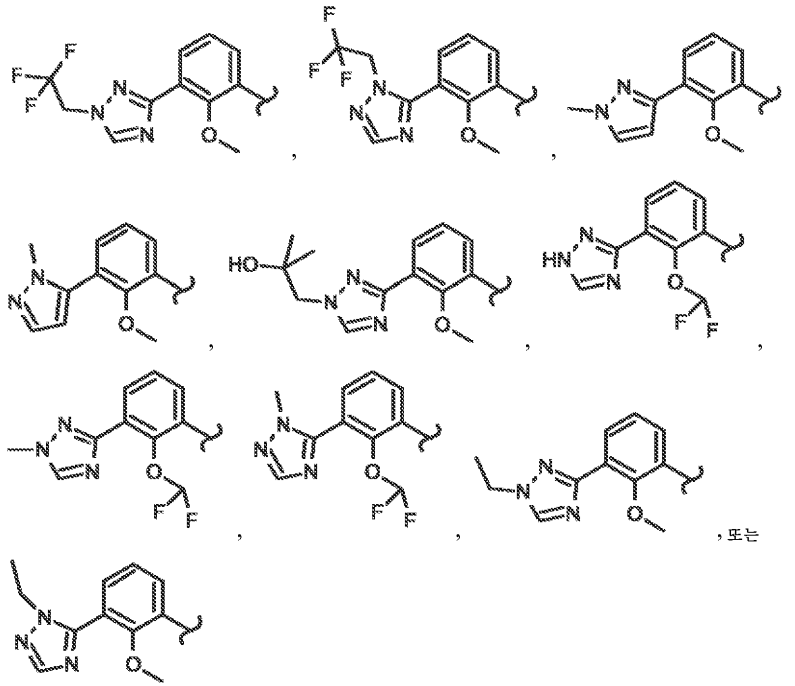












인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서, R^1 이 CH_3 , C_2H_5 , CD_3 또는 CD_2CD_3 인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 염증성 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, Tyk-2에 작용하여 신호 전달 억제제를 일으킴으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절에 유용한 화합물에 관한 것이다. 본원에서는, 알킬 아미드-치환된 피리딜 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 제공된다. 본 발명은 또한, 포유동물에서 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절과 관련된 상태의 치료에 유용한 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 공통의 p40 서브유닛을 공유하는 이중이량체 시토카인 인터류킨 (IL)-12 및 IL-23은 활성화된 항원-제시 세포에 의해 생성되며, 자가면역에 있어 중요한 역할을 하는 2개의 이펙터 T 세포 계통인 Th1 및 Th17 세포의 분화 및 증식에 있어 중요하다. IL-23은 특유한 p19 서브유닛과 함께 p40 서브유닛으로 구성된다. IL-23R 및 IL-12R β 1로 구성된 이중이량체 수용체를 통해 작용하는 IL-23은 전-염증성 시토카인, 예컨대 IL-17A, IL-17F, IL-6 및 TNF- α 를 생성하는 Th17 세포의 생존 및 확장에 있어 필수적이다 (McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", Semin. Immunol., 19:372-376 (2007)). 이들 시토카인은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 및 루푸스를 포함한 많은 자가면역 질환의 병리생물학 매개에 있어 중요하다. IL-12는, IL-23과 마찬가지로 p40 서브유닛 이외에 p35 서브유닛을 함유하고, IL-12R β 1 및 IL-12R β 2로 구성되는 이중이량체 수용체를 통해 작용한다. IL-12는 MHC 발현을 자극하고, B 세포를 IgG 하

위부류로 부류 전환시키고, 대식세포를 활성화시킴으로써 면역에 있어 중요한 역할을 하는 시토카인인 IFN γ 의 분비 및 Th1 세포 발생에 있어 필수적이다 (Gracie, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", *J. Leukoc. Biol.*, 75(2):163-189 (2004)).

[0003] 자가면역에 있어 p40-함유 시토카인의 중요성은, p40, p19, 또는 IL-23R이 결핍된 마우스가 특히 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 루푸스 및 건선의 모델에서 질환으로부터 보호된다는 발견에 의해 입증되었다 (Kytitaris, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)).

[0004] 인간 질환에서, 건선 병소에서 p40 및 p19의 높은 발현이 측정되었고, Th17 세포가 MS 환자로부터의 뇌 및 활성 크론병을 갖는 환자의 장 점막에서 확인되었다 (Lee, E. et al., "Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris", *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., "Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis", *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008)). 또한 활성 SLE 환자에서의 p19, p40, 및 p35의 mRNA 수준은 비활성 SLE 환자에서의 것들에 비해 현저히 더 높은 것으로 나타났고 (Huang, X. et al., "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)), 루푸스 환자로부터의 T 세포는 우세한 Th1 표현형을 갖는다 (Tucci, M. et al., "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008)).

[0005] 또한, 전체 게놈 연관성 연구에서는, IL-23 및 IL-12 경로에서 기능하는 인자를 코딩하는 만성 염증성 및 자가면역 질환과 관련된 많은 유전자좌를 확인하였다. 이들 유전자는 IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3, 및 STAT4를 포함한다 (Lees, C.W. et al., "New IBD genetics: common pathways with other diseases", *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011)).

[0006] 실제로, IL-12 및 IL-23 둘 다를 억제하는 항-p40 치료, 뿐만 아니라 IL-23-특이적 항-p19 요법은, 건선, 크론병 및 건선성 관절염을 포함한 질환에서 자가면역의 치료에 있어 효과적인 것으로 나타났다 (Leonardi, C.L. et al., "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009)). 따라서, IL-12 및 IL-23의 작용을 억제하는 작용제는 인간 자가면역 장애에서 치료적 이점을 가질 것으로 예상될 수 있다.

[0007] IFN α 구성원 뿐만 아니라 IFN β , IFN ϵ , IFN κ 및 IFN ω 를 포함하는 인터페론 (IFN)의 유형 I 그룹은 이중이량체 IFN α/β 수용체 (IFNAR)를 통해 작용한다. 유형 I IFN은, 세포 및 체액 면역 반응의 활성화 뿐만 아니라 자가항원의 발현 및 방출 향상을 포함하는 선천적 및 적응적 면역 시스템 둘 다에서 다중 효과를 갖는다 (Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat.*

Rev. Rheumatol., 6:40-49 (2010)).

[0008] 잠재적으로 치명적인 자가면역 질환인 전신 홍반성 루푸스 (SLE)를 갖는 환자에서는, 인터페론 (IFN) α (유형 I 인터페론)의 혈청 수준 증가 또는 말초 혈액 단핵 세포 및 발병 기관에서의 유형 I IFN-조절된 유전자 (소위 IFN α 시그니처)의 발현 증가가 대부분의 환자에서 나타났고 (Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", J. Exp. Med., 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", J. Clin. Invest., 113:1722-1733 (2004)), 여러 연구에서, 혈청 IFN α 수준이 질환 활성 및 중증도 둘 다와 상관되는 것으로 나타났다 (Bengtsson, A.A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", Lupus, 9:664-671 (2000)). 루푸스의 병리생물학에서 IFN α의 직접적 역할은, 악성 또는 바이러스성 질환을 갖는 환자에 대한 IFN α 투여가 루푸스-유사 증후군을 유도할 수 있다는 관찰에 의해 확인되었다. 또한, 루푸스-취약 마우스에서의 IFNAR의 결실은 자가면역, 질환 중증도 및 치사율로부터의 높은 보호를 제공하고 (Santiago-Raber, M.L. et al., "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", J. Exp. Med., 197:777-788 (2003)), 전체 게놈 연관성 연구에서는, IRF5, IKKBE, TYK2, 및 STAT4를 포함한, 유형 I 인터페론 경로에서 기능하는 인자를 코딩하는 루푸스와 관련된 유전자좌를 확인하였다 (Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", Nat. Rev. Rheumatol., 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. et al., "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKKBE and IL8 as risk loci for SLE", Eur. J. Hum. Genet., 19:479-484 (2011)). 루푸스 이외에도, 유형 I 인터페론-매개된 경로의 비정상적 활성화는 쇼그렌 증후군 및 피부경화증과 같은 다른 자가면역 질환의 병리생물학에 있어 중요하다는 증거가 존재한다 (Bave, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", Arthritis Rheum., 52:1185-1195 (2005); Kim, D. et al., "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", Arthritis Rheum., 58:2163-2173 (2008)). 따라서, 유형 I 인터페론 반응의 작용을 억제하는 작용제는 인간 자가면역 질환에 있어 치료적 이점을 가질 것으로 예상될 수 있다.

[0009] 티로신 키나제 2 (Tyk2)는 비-수용체 티로신 키나제의 야누스(Janus) 키나제 (JAK) 패밀리의 구성원이고, 이는 마우스 (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", J. Immunol., 187:181-189 (2011); Prchal-Murphy, M. et al., "TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo", PLoS One, 7:e39141 (2012)) 및 인간 (Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", Immunity, 25:745-755 (2006)) 둘 다에서 IL-12, IL-23 및 유형 I 인터페론에 대한 수용체의 신호 전달 캐스캐이드 하류를 조절하는 데 있어 중요한 것으로 나타났다. Tyk2는, STAT 단백질의 이량체화 및 STAT-의존성 전-염증성 유전자의 전사를 유도하는 필수적 신호 인, 전사 인자의 STAT 패밀리의 구성원의 수용체-유도된 인산화를 매개한다. Tyk2-결핍 마우스는 대장염, 건선 및 다발성 경화증의 실험 모델에 대해 저항성을 갖고, 이는 자가면역 및 관련 장애에 있어 Tyk2-매개된 신호전달의 중요성을 입증한다 (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", J. Immunol., 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", J. Immunol., 183:7539-7546 (2009)).

[0010] 인간에서, Tyk2의 비활성 변종을 발현하는 개체는 다발성 경화증 및 가능하게는 다른 자가면역 질환으로부터 보호된다 (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", Brain, 134:693-703 (2011)). 전체 게놈 연관성 연구에서는, Tyk2의 다른 변종이 크론병, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 및 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환과 관련되는 것으로 나타났다, 이는 자가면역에 있어서의 Tyk2의 중요성을 추가로 입증한다 (Ellinghaus, D. et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", Am. J. Hum. Genet., 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", Rheumatology (Oxford), 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci

for rheumatoid arthritis", Nat. Genet., 44:1336-1340 (2012)).

[0011] 시토카인 및/또는 인터페론의 조절을 포함하는 치료에 의해 이득을 얻을 수 있는 상태를 고려하여, IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 와 같은 시토카인 및/또는 인터페론을 조절할 수 있는 새로운 화합물, 및 이들 화합물을 사용하는 방법은, 상기 치료를 필요로 하는 폭넓게 다양한 환자에게 상당한 치료적 이점을 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0012] 본 발명은 Tyk2-매개된 신호 전달을 억제함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절제로서 유용한 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0013] 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물의 제조를 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한, 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한, IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절을 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, Tyk2-매개된 신호 전달의 억제에 의한 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한, 증식성, 대사성, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성, 대사성, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0017] 바람직한 실시양태는 염증성 및 자가면역 질환 또는 질환의 치료 방법이다. 본 발명의 목적상, 염증성 및 자가면역 질환 또는 장애는 염증성 또는 자가면역 구성요소를 갖는 임의의 질환을 포함한다.

[0018] 바람직한 대안적 실시양태는 제2형 당뇨병 및 아테롬성동맥경화증을 포함하는 대사성 질환의 치료 방법이다.

[0019] 본 발명은 또한, 암 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

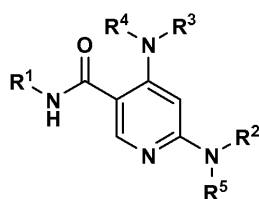
[0020] 본 발명은 또한, 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0021] 본 발명의 이들 및 다른 특징은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 기재된다.

본 발명의 실시양태의 상세한 설명

[0023] 하기 화학식 I의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에서 제공된다.

[0024] <화학식 I>



[0025]

[0026] 상기 식에서,

[0027] R¹은 0-7개의 R¹ᵃ로 임의로 치환된 C₁-₃ 알킬이고;

[0028] R¹ᵃ는 각 경우에 독립적으로 수소, 중수소, F, Cl, Br, 또는 CN이고;

[0029] R²는 0-4개의 R²ᵃ로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-14원 헤테로사이클이고;

[0030] R²ᵃ는 각 경우에 독립적으로 수소, =O, 할로, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)ᵣORᵇ, -(CH₂)ᵣSRᵇ, -(CH₂)ᵣC(O)Rᵇ, -(CH₂)ᵣC(O)ORᵇ, -(CH₂)ᵣOC(O)Rᵇ, CH₂)ᵣNR¹¹R¹¹, -(CH₂)ᵣC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)ᵣNRᵇC(O)Rᶜ, -(CH₂)ᵣNRᵇC(O)ORᶜ, -NRᵇC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)ₚNR¹¹R¹¹, -NRᵇS(O)ₚRᶜ, -S(O)ₚRᶜ, 0-3개의 Rᵃ로 치환된 C₁-₆ 알킬, C₁-₆ 할로알킬, 0-3개의 Rᵃ

로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 0-1개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r-3-14$ 원 카르보사이클, 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로아릴; 및 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 또는 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로사이클이고;

[0031] R^3 은 0-3개의 R^{3a} 로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬, 0-3개의 R^{3a} 로 치환된 C_{6-10} 아릴, 0-3개의 R^{3a} 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클, 또는 0-3개의 R^{3a} 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로아릴이고;

[0032] R^{3a} 는 각 경우에 독립적으로 수소, =O, 할로, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, C_{1-6} 할로알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r-3-14$ 원 카르보사이클, 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로아릴, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-10$ 원 헤테로사이클이거나;

[0033] 또는 2개의 R^{3a} 는 이들이 부착된 원자와 함께 조합되어, 페닐, 및 각각 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고;

[0034] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 0-1개의 R^f 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0-3개의 R^d 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐, 또는 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로사이클이고;

[0035] R^{11} 은 각 경우에 독립적으로 수소, 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-4} 알킬, CF₃, 0-1개의 R^f 로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬, 0-3개의 R^d 로 치환된 $(CH)_r$ -페닐, 또는 0-3개의 R^d 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로사이클;

[0036] R^a 는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, $-(CH_2)_r-3-14$ 원 카르보사이클, 0-3개의 R^f 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로아릴; 또는 0-3개의 R^f 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로사이클이고, 대안적으로 인접한 또는 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^a 가 화학식 $-O-(CH_2)_n-O-$ 의 시클릭 아세탈, 또는 $-O-CF_2-O-$ 를 형성하고, 여기서 n은 1 또는 2로부터 선택되고;

[0037] R^b 는 수소, 0-3개의 R^d 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-2개의 R^d 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 0-3개의 R^f 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로사

이킬, 또는 0-3개의 R^d 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐이고;

[0038] R^c 는 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ - C_{3-6} 시클로알킬, 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐이고;

[0039] R^d 는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, C_{1-6} 알킬, 또는 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐이고;

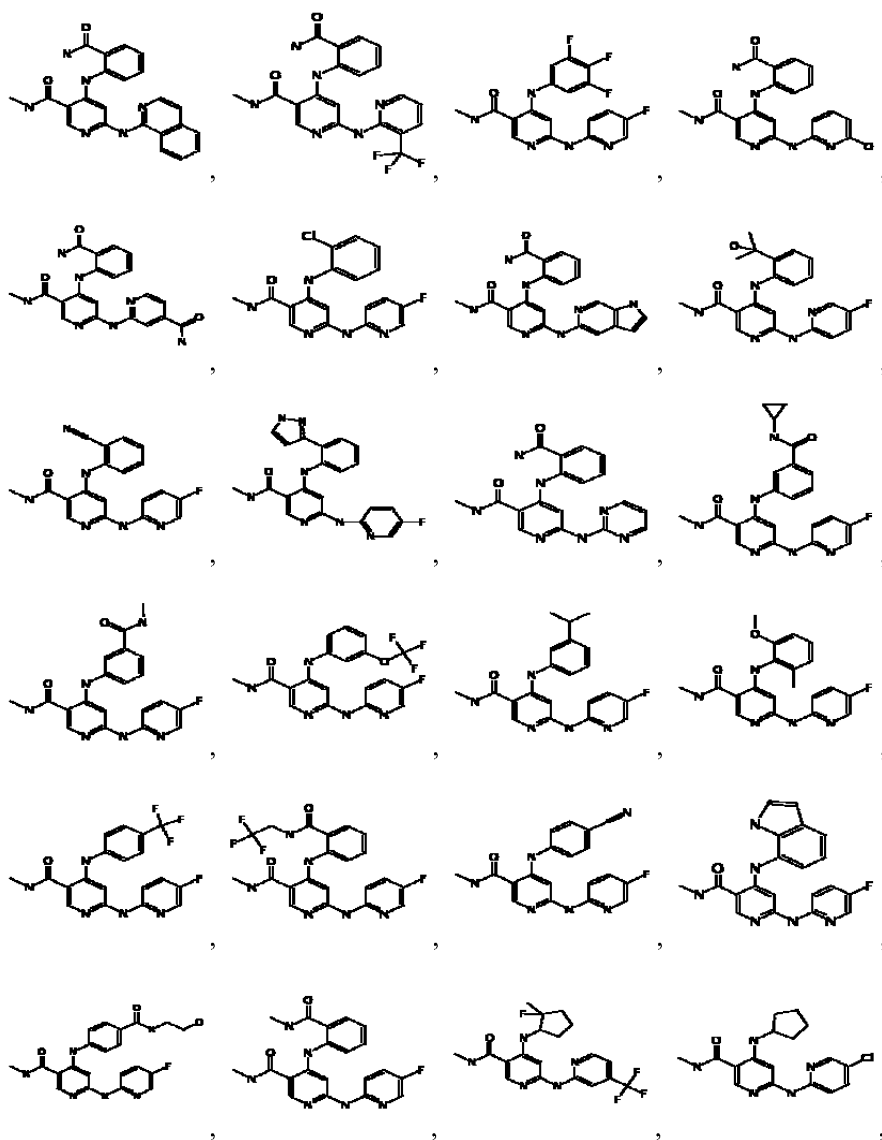
[0040] R^e 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐로부터 선택되고;

[0041] R^f 는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3 , $O(C_{1-6}$ 알킬), 또는 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로아릴이고;

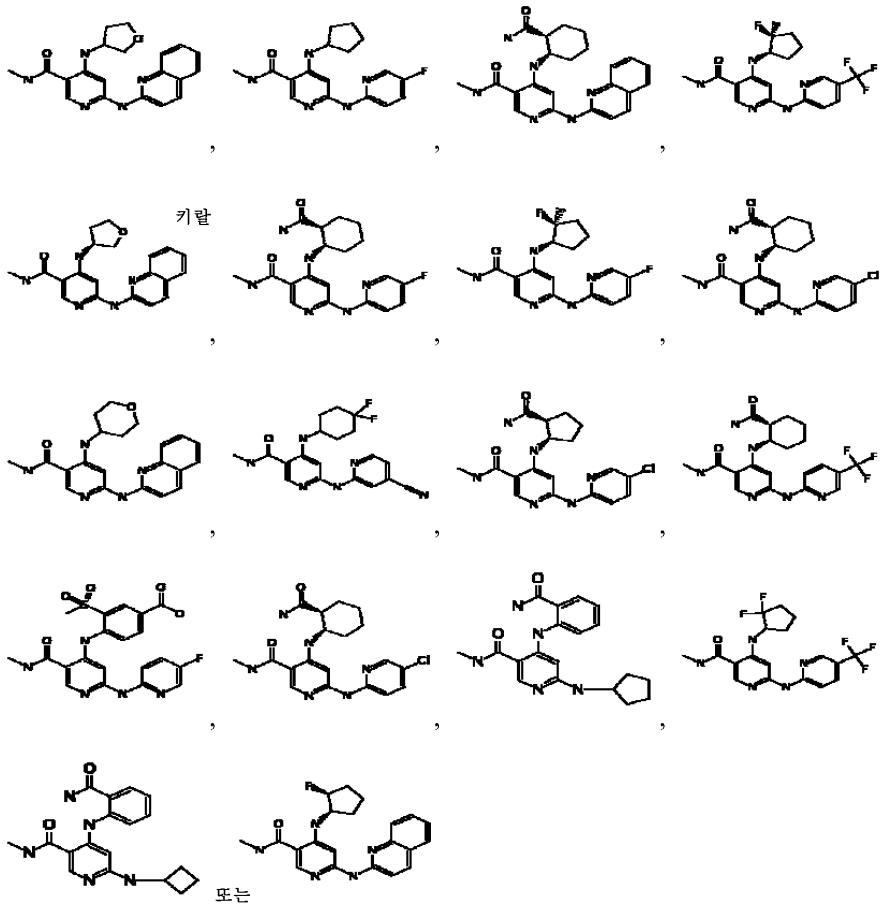
[0042] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0043] r은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0044] 단, 화학식 I의 화합물은



[0045]



[0046]

[0047] 가 아니다.

[0048] 또 다른 실시양태에서는,

[0049] R^1 이 0-7개의 R^{1a} 로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0050] R^{1a} 가 각 경우에 독립적으로 수소, 중수소, F, Cl, Br, CF_3 또는 CN이고;

[0051] R^2 가 0-4개의 R^{2a} 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-14원 헤테로사이클이고;

[0052] R^{2a} 가 각 경우에 독립적으로 수소, =O, 할로, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 0-1개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r-3-14$ 원 카르보사이클, 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로아릴; 및 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 또는 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로사이클이고;

[0053] R^3 이 0-3개의 R^{3a} 로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬, 0-3개의 R^{3a} 로 치환된 C_{6-10} 아릴, 0-3개의 R^{3a} 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클, 또는 0-3개의 R^{3a} 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로아릴이고;

- [0054] R^{3a} 가 각 경우에 독립적으로 수소, =O, 할로, OCF_3 , $OCHF_2$, CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $NR^bS(O)_pR^c$, $S(O)_pR^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r-3-14$ 원 카르보사이클, 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로아릴, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-10$ 원 헤테로사이클이거나;
- [0055] 또는 2개의 R^{3a} 가 이들이 부착된 원자와 함께 조합되어, 페닐, 및 각각 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고;
- [0056] R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소, 0-1개의 R^f 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0-3개의 R^d 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐, 또는 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로사이클이고;
- [0057] R^{11} 이 각 경우에 독립적으로 수소, 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, CF_3 , 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬, 0-3개의 R^d 로 치환된 $(CH)_r$ -페닐, 또는 0-3개의 R^d 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로사이클이고;
- [0058] R^a 가 각 경우에 독립적으로 수소, =O, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $NR^bS(O)_pR^c$, $S(O)_pR^c$, $S(O)_2R^c$, 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_r-3-14$ 원 카르보사이클, 0-3개의 R^f 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로아릴; 또는 0-3개의 R^f 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로사이클이고, 대안적으로 인접한 또는 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^a 가 화학식 $-O-(CH_2)_n-O-$ 의 시클릭 아세탈, 또는 $-O-CF_2-O-$ 를 형성하고, 여기서 n은 1 또는 2로부터 선택되고;
- [0059] R^b 가 수소, 0-3개의 R^d 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-2개의 R^d 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 0-3개의 R^f 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로사이클, 또는 0-3개의 R^d 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐이고;
- [0060] R^c 가 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐이고; 또는
- [0061] R^d 가 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, NR^eR^e , $NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬, 또는 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐이고;
- [0062] R^e 가 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 0-3개의 R^f 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐로부터 선택되고;

[0063] R^f 가 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2 , $NH(C_{1-6}알킬)$, $N(C_{1-6}알킬)_2$, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3 , $O(C_{1-6}알킬)$, 페닐이거나; 또는

[0064] R^f 가 각 경우에 독립적으로 임의로 치환된 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-10$ 원 헤테로아릴, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 여기서 각각의 기는 할로, CN, CF_3 , C_{1-6} 알킬 또는 $O(C_{1-6}알킬)$ 로 임의로 치환되고;

[0065] p가 0, 1, 또는 2이고;

[0066] r이 0, 1, 2, 3, 또는 4인,

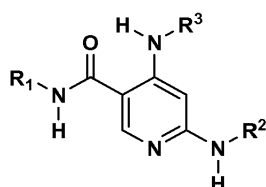
[0067] 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

[0068] 또 다른 실시양태에서는, R^2 가 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 피롤로피리디닐, 피라졸릴, 나프티리디닐, 피라조피리미디닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사디아졸릴 또는 이미다졸릴이고, 여기서 각각의 기는 R^{2a} 로부터 선택된 0-4개의 기로 치환된 것인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다. 각각의 R^2 가 피리딜 중심 고리에 대한 연결점에 인접한 질소 원자를 갖는 것인 화합물을 제공하는 실시양태가 특히 바람직하다.

[0069] 또 다른 실시양태에서는, R^4 및 R^5 둘 다 수소인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

[0070] 또 다른 실시양태에서는, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

[0071] <화학식 I>



[0072]

[0073] 상기 식에서,

[0074] R^1 은 0-7개의 R^{1a} 로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0075] R^{1a} 는 각 경우에 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0076] R^2 는 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 피롤로피리디닐, 피라졸릴, 피라조피리미디닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사디아졸릴, 및 이미다졸릴이고, 여기서 각각의 기는 R^{2a} 로부터 선택된 0-4개의 기로 치환되고 (특히 여기서 R^2 는 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 또는 피롤로피리디닐이고, 여기서 각각의 기는 0-4개의 R^{2a} 로 치환됨);

[0077] R^{2a} 는 각 경우에 독립적으로 할로, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, 0-3개의 R^a 로 치환된 $-C_{1-6}알킬$, C_{1-6} 할로알킬, 0-1개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r-3-14$ 원 카르보사이클, 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테로아릴; 또는 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r-5-7$ 원 헤테

테로사이클이고;

[0078] R^3 은 0-3개의 R^{3a} 로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬, 0-3개의 R^{3a} 로 치환된 C_{6-10} 아릴, 또는 0-3개의 R^{3a} 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클이고;

[0079] R^{3a} 는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r$ -3-14원 카르보사이클, 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로아릴, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-10원 헤테로사이클이거나;

[0080] 또는 2개의 R^{3a} 는 이들이 부착된 원자와 함께 조합되어, 페닐, 또는 각각 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고;

[0081] R^{11} 은 각 경우에 독립적으로 수소, 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 0-1개의 R^f 로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다.

[0082] 또 다른 바람직한 실시양태에서는,

[0083] R^a 가 각 경우에 독립적으로 수소, =O, F, $-(CH_2)_rOR^b$, 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0084] R^b 가 각 경우에 독립적으로 수소, 0-3개의 R^d 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-2개의 R^d 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 0-3개의 R^f 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로사이클, 또는 0-3개의 R^d 로 치환된 $(CH_2)_r$ -페닐이고;

[0085] R^c 가 각 경우에 독립적으로 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0086] R^d 가 각 경우에 독립적으로 수소, F 또는 -OH이고;

[0087] R^f 가 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, OH, $O(C_{1-6}알킬)$, 또는 임의로 치환된 이미다졸릴이고;

[0088] p가 0, 1 또는 2이고;

[0089] r이 0, 1 또는 2인,

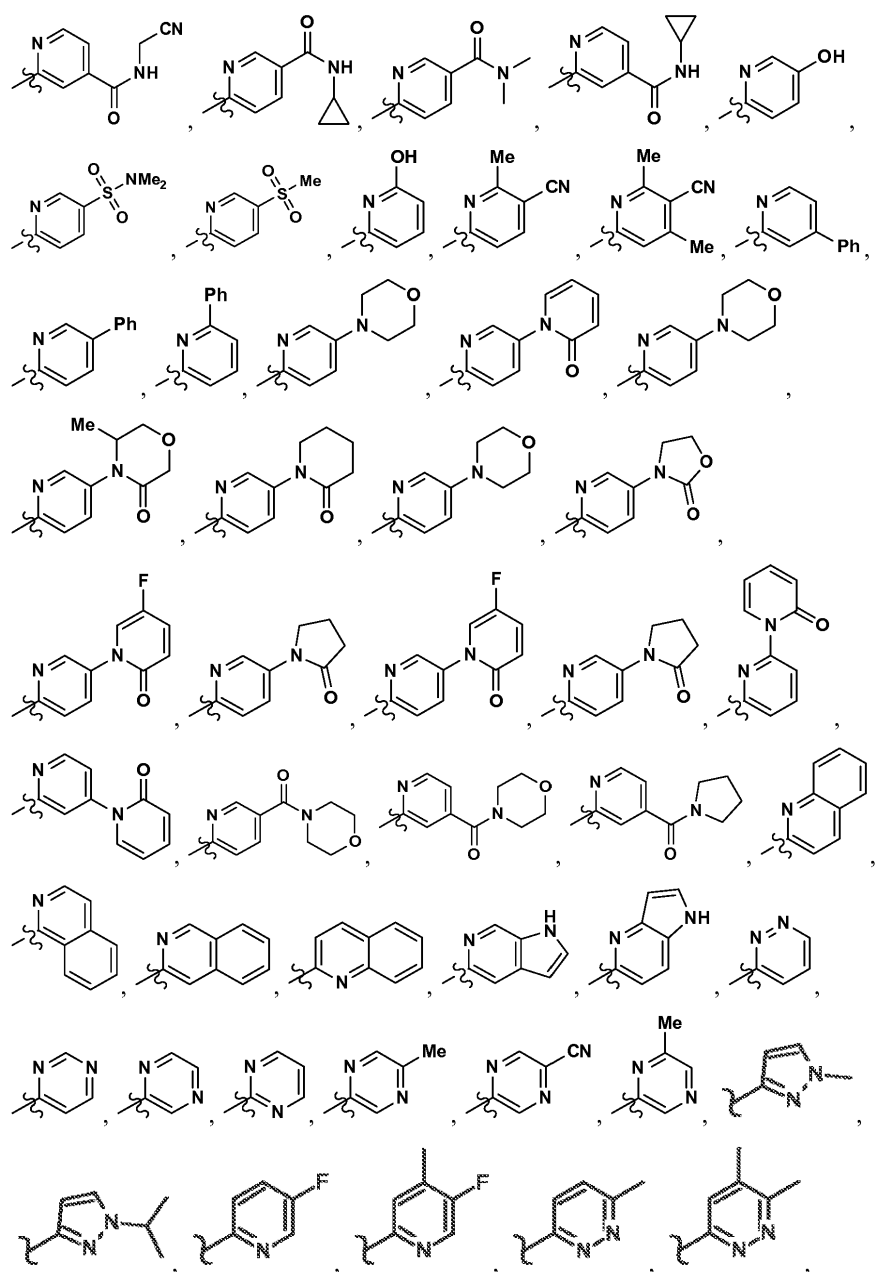
[0090] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

[0091] 또 다른 실시양태에서는,

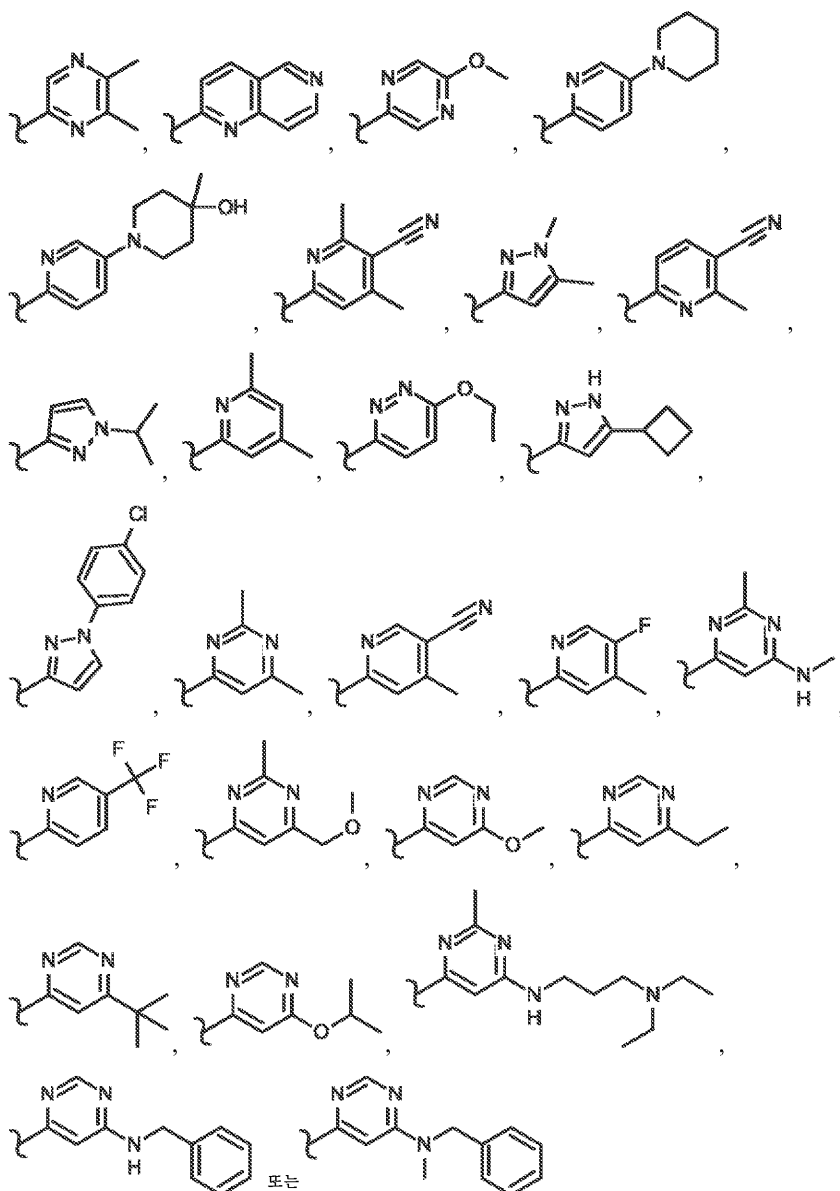
[0092] R^1 이 0-7개의 중수소 원자로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0093] R^2 가 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 피롤로피리디닐, 나프티리디닐, 피라졸릴, 피라조피리미디닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사디아졸릴, 및 이미다졸릴이고, 여기서 각각의 기는 R^{2a} 로부터 선택된 0-4개의 기로 치환되고 (특히 여기서 R^2 는 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀리닐, 또는 피롤로피리디닐이고, 여기서 각각의 기는 0-4개의 R^{2a} 로 치환됨);

- [0094] R^{2a} 가 각 경우에 독립적으로 할로, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, 0-3개의 R^a 로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-1개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r$ -3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-10원 헤테로아릴; 또는 0-2개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로사이클이고;
- [0095] R^3 이 0-3개의 R^{3a} 로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬, 0-3개의 R^{3a} 로 치환된 C_{6-10} 아릴, 또는 0-3개의 R^{3a} 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클이고;
- [0096] R^{3a} 가 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, OCF_3 , $OCHF_2$, CF_3 , CHF_2 , CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 0-3개의 R^a 로 치환된 $-(CH_2)_r$ -3-14원 카르보사이클, 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-7원 헤테로아릴, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, 탄소 원자 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_r$ -5-10원 헤테로사이클이거나;
- [0097] 또는 2개의 R^{3a} 가 이들이 부착된 원자와 함께 조합되어, 페닐, 또는 각각 탄소 원자 및 N, S 또는 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고;
- [0098] R^{11} 이 각 경우에 독립적으로 수소가거나;
- [0099] 또는 R^{11} 이 각 경우에 독립적으로 페닐, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-10} 시클로알킬이고, 여기서 각각의 기는 0-3개의 R^f 로 치환된 것인,
- [0100] 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.
- [0101] 더욱 바람직한 실시양태에서는, R^2 가 0-3개의 R^{2a} 로 치환된 피리딜인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.



[0104]



[0105]

[0106]

로부터 선택된 것인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

[0107]

또한 또 다른 실시양태에서는, R^3 이 페닐, 시클로펜틸, 시클로헥실, 푸라닐, 피리딜 또는 피라닐이고, 여기서 각각의 기는 0-3개의 R^{3a} 로 치환된 것인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

[0108]

또 다른 더욱 바람직한 실시양태에서는,

[0109]

R^{3a} 가 각 경우에 독립적으로 수소, Ph, CN, NH_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, OR^b , 할로, C_{3-6} 시클로알킬, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $C(O)R^b$, SO_pR^c , $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, 할로알킬, CN, 0-3개의 R^a 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클 및 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나, 또는

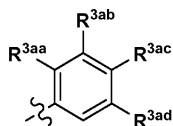
[0110]

1개의 R^{3a} 및 제2 R^{3a} 가 이들이 부착된 원자와 함께 조합되어, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 융합된 5-7원 헤테로사이클 또는 융합된 페닐을 형성하고;

[0111]

R^{11} 이 각 경우에 독립적으로 수소, 페닐, 시클로프로필, 또는 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

- [0112] R^a 가 각 경우에 독립적으로 할로 또는 OR^b 이고;
- [0113] R^b 가 각 경우에 독립적으로 수소, 0-3개의 R^f 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클, 또는 0-3개의 R^d 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0114] R^d 가 각 경우에 독립적으로 할로 또는 OH이고;
- [0115] R^c 가 각 경우에 독립적으로 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0116] R^f 가 각 경우에 독립적으로 수소, 할로 또는 OH이거나;
- [0117] 또는 R^f 가 각 경우에 독립적으로 시클로프로필, 시클로헥실, 피리딜, 티아졸릴, 인돌릴 또는 이미다졸릴이고, 여기서 각각의 기는 CN 또는 OMe로 임의로 치환되고;
- [0118] p가 2인,
- [0119] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.
- [0120] 또한, 또 다른 더욱 바람직한 실시양태에서는,
- [0121] R^{3a} 가 각 경우에 독립적으로 수소, Ph, CN, NH_2 , OCF_3 , OR^b , 할로, C_{3-6} 시클로알킬, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $C(O)R^b$, SO_pR^c , $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, 할로알킬 (CF_3), CN, 0-3개의 R^a 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클 (바람직하게는 각각 0-3개의 R^a 로 치환된 모르폴리닐, 피라졸릴, 옥사졸릴 또는 트리아졸릴), 및 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나, 또는
- [0122] 1개의 R^{3a} 및 제2 R^{3a} 가 이들이 부착된 원자와 함께 조합되어, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 융합된 5-7원 헤테로사이클 (바람직하게는 상기 융합 헤테로사이클은 피롤리디닐 또는 디옥사닐임) 또는 융합된 페닐을 형성하고;
- [0123] R^{11} 이 수소, 시클로프로필, 또는 0-1개의 R^f 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;
- [0124] R^a 가 할로 (바람직하게는 F) 또는 OR^b 이고;
- [0125] R^b 가 수소, 0-3개의 R^f 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클 (바람직하게는 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐) 또는 0-3개의 R^d 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0126] R^d 가 할로 (바람직하게는 F) 또는 OR^c 이고;
- [0127] R^c 가 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0128] R^c 가 수소이고;
- [0129] R^f 가 수소, 할로 (바람직하게는 F), OH, 또는 이미다졸릴이고;
- [0130] p가 2인,
- [0131] 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0132] 또 다른 실시양태에서는,



[0133] R^3 이 이고;

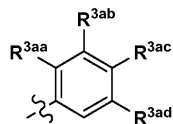
[0134] R^{3aa} 가 $S(O)_pR^c$, OR^b , $OCHF_2$, 클로로, F, CN, NH_2 , $C(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴이고;

[0135] R^{3ab} , R^{3ac} , 또는 R^{3ad} 가 독립적으로 수소, Cl, F, Br, CN, OR^b , 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬; $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)R^b$, $S(O)_pR^c$, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 4-7원 헤테로사이클이고;

[0136] p가 0 내지 2인,

[0137] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

[0138] 대안적 실시양태에서는,



[0139] R^3 이 이고;

[0140] R^{3aa} 가 $S(O)_pR^c$, OR^b , 클로로, F, CN, NH_2 , $C(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴 (바람직하게는 피라졸릴 또는 트리아졸릴)이고;

[0141] R^{3ab} , R^{3ac} , 또는 R^{3ad} 가 독립적으로 수소, Cl, F, Br, CN, OR^b , 0-3개의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬; $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)R^b$, $S(O)_pR^c$, 또는 0-3개의 R^a 로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 4-7원 헤테로사이클 (바람직하게는 옥사졸릴, 모르폴리닐 또는 아지리디닐)이고;

[0142] R^a 가 OR^b 또는 할로이고;

[0143] R^b 가 수소, 0-2개의 R^d 로 치환된 C_{1-6} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 5-7원 헤테로사이클 (바람직하게는 피페리디닐 또는 모르폴리닐)이고;

[0144] R^{11} 이 각 경우에 독립적으로 수소, 0-3개의 R^f 로 치환된 시클로프로필, 또는 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0145] R^b 가 수소, 또는 0-2개의 R^d 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0146] R^c 가 0-3개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0147] R^d 가 각 경우에 독립적으로 F 또는 OH이고;

[0148] R^f 가 할로 (바람직하게는 F) 또는 이미다졸릴이고;

[0149] p가 0 내지 2인,

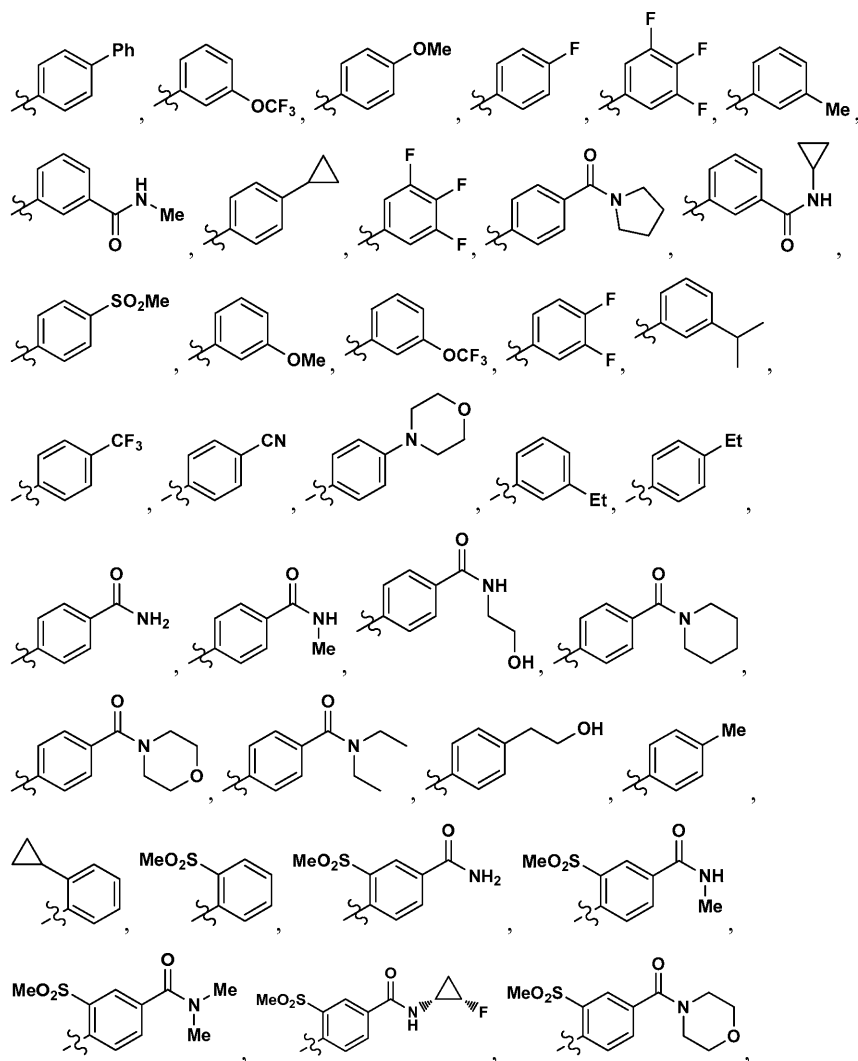
[0150] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

[0151] 추가의 실시양태에서는, R^{3aa}가 OR^b인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

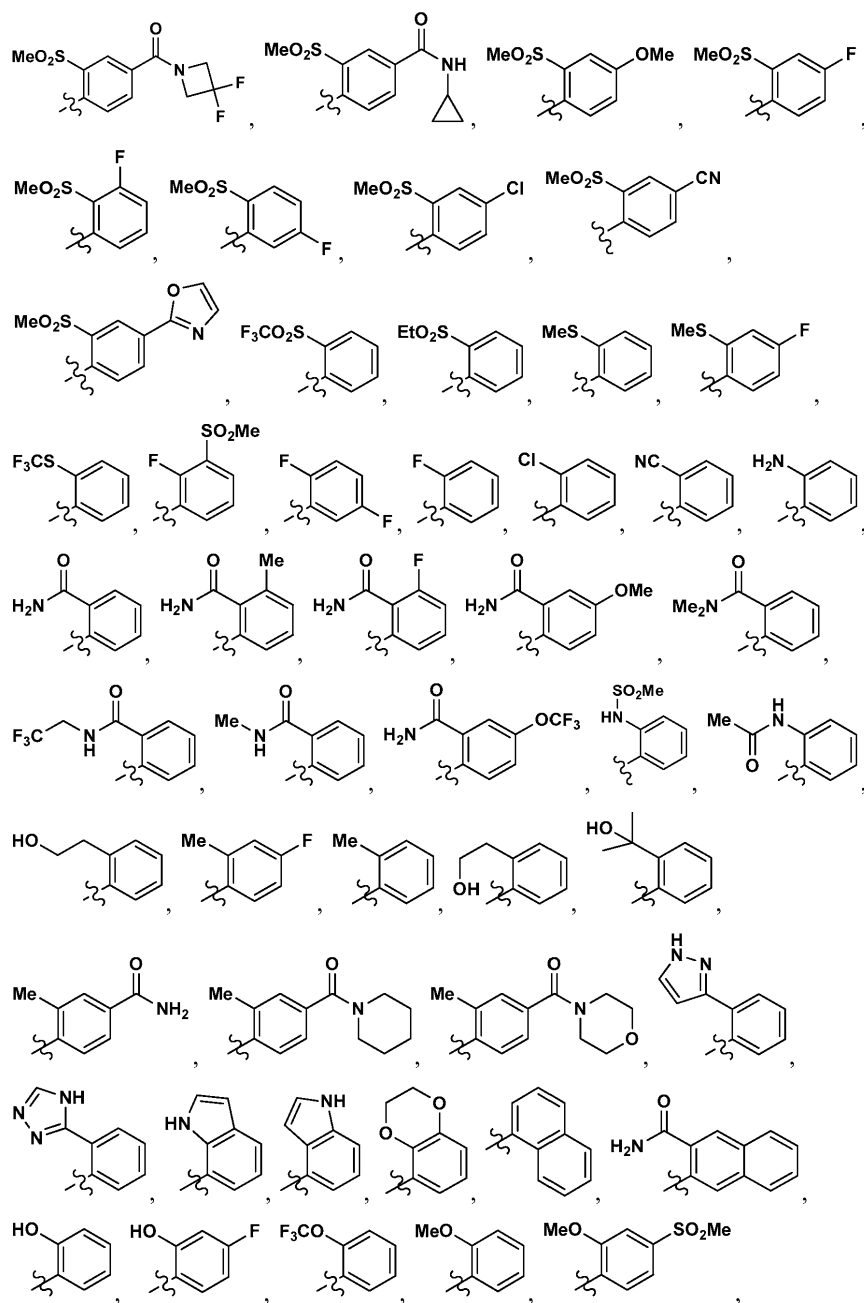
[0152] 더욱 바람직한 실시양태에서는, R^{3aa}가 OH, OMe, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, 또는 OEt인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

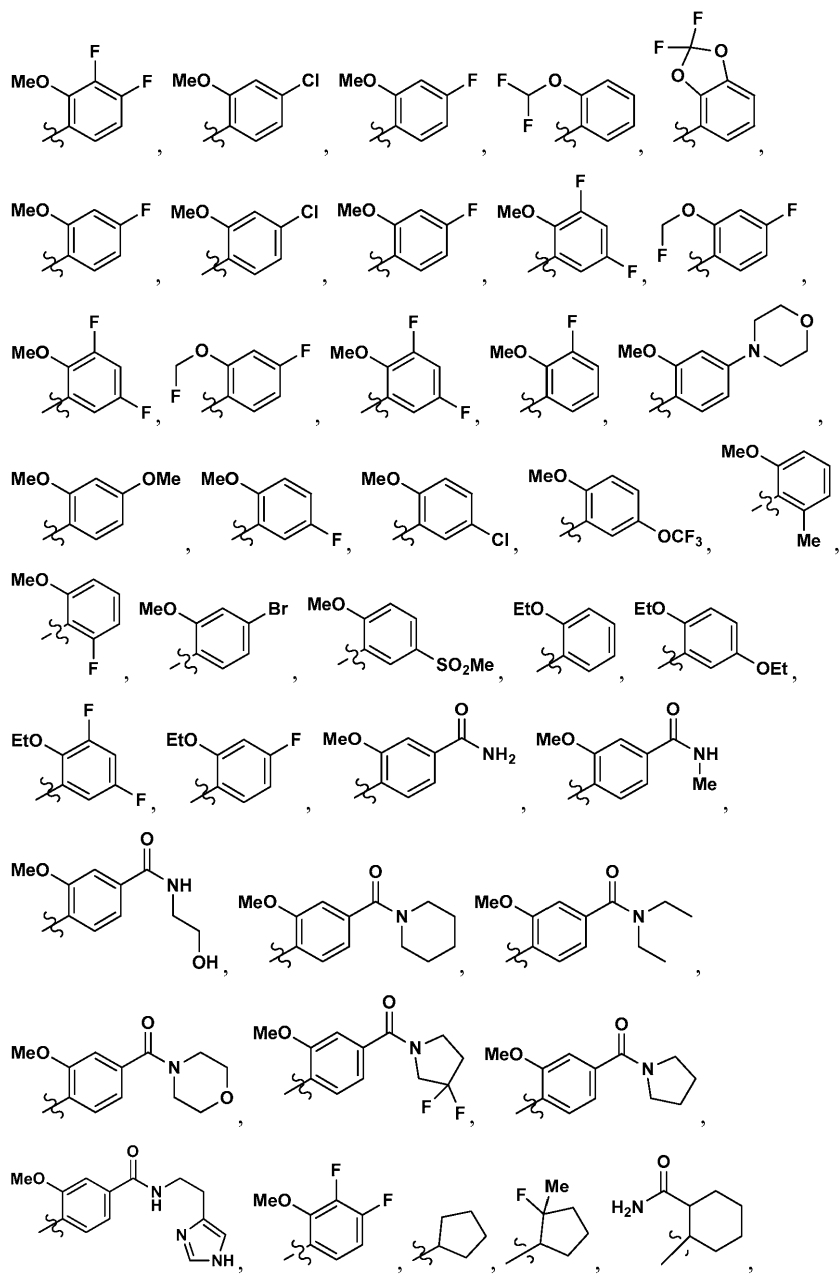
[0153] 대안적 추가의 실시양태에서는, R^{3aa} 가 $S(O)_pR^c$ 인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다. 더욱 바람직하게는, R^{3aa} 가 $S(O)C_{1-6}$ 알킬 또는 $S(O)_2C_{1-6}$ 알킬 (특히 SO_2Me)이다.

[0154] 또한 또 다른 실시양태에서는, R^3 이

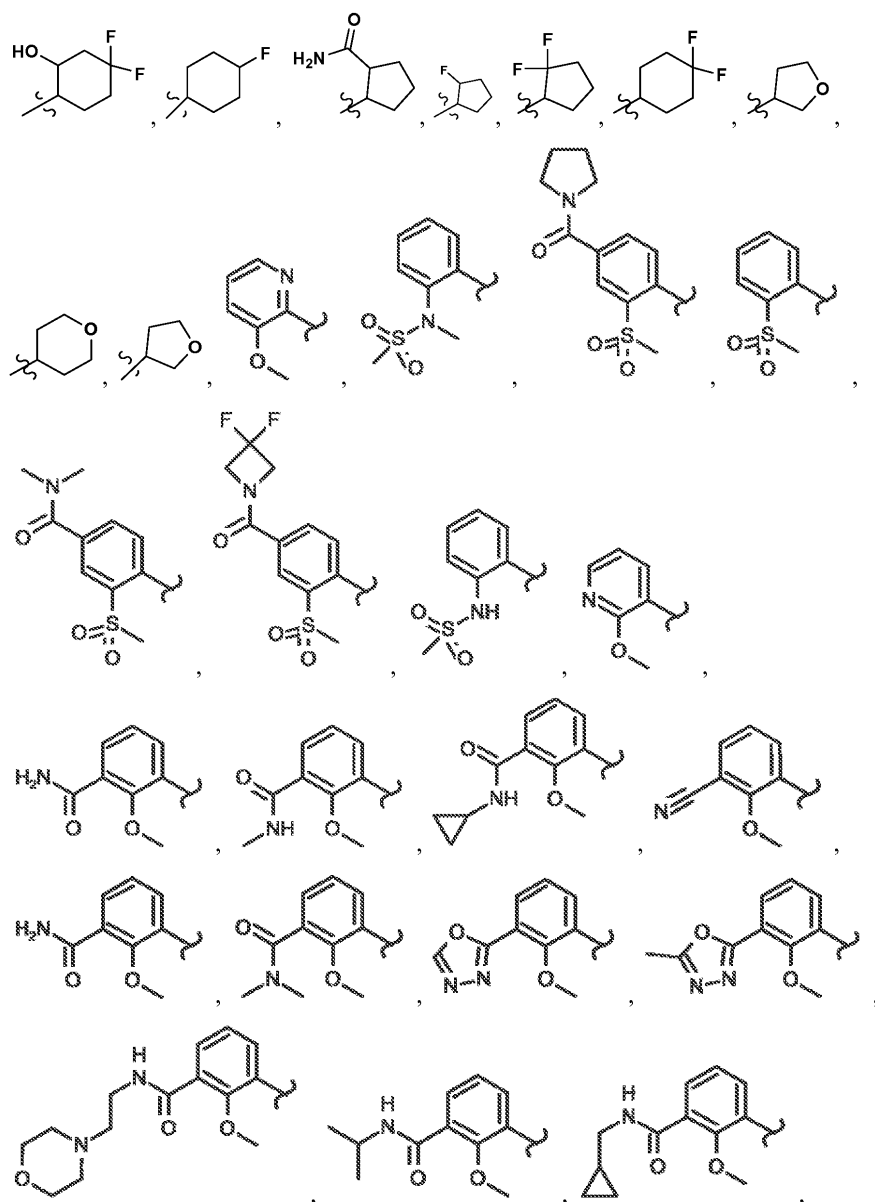


[0155]

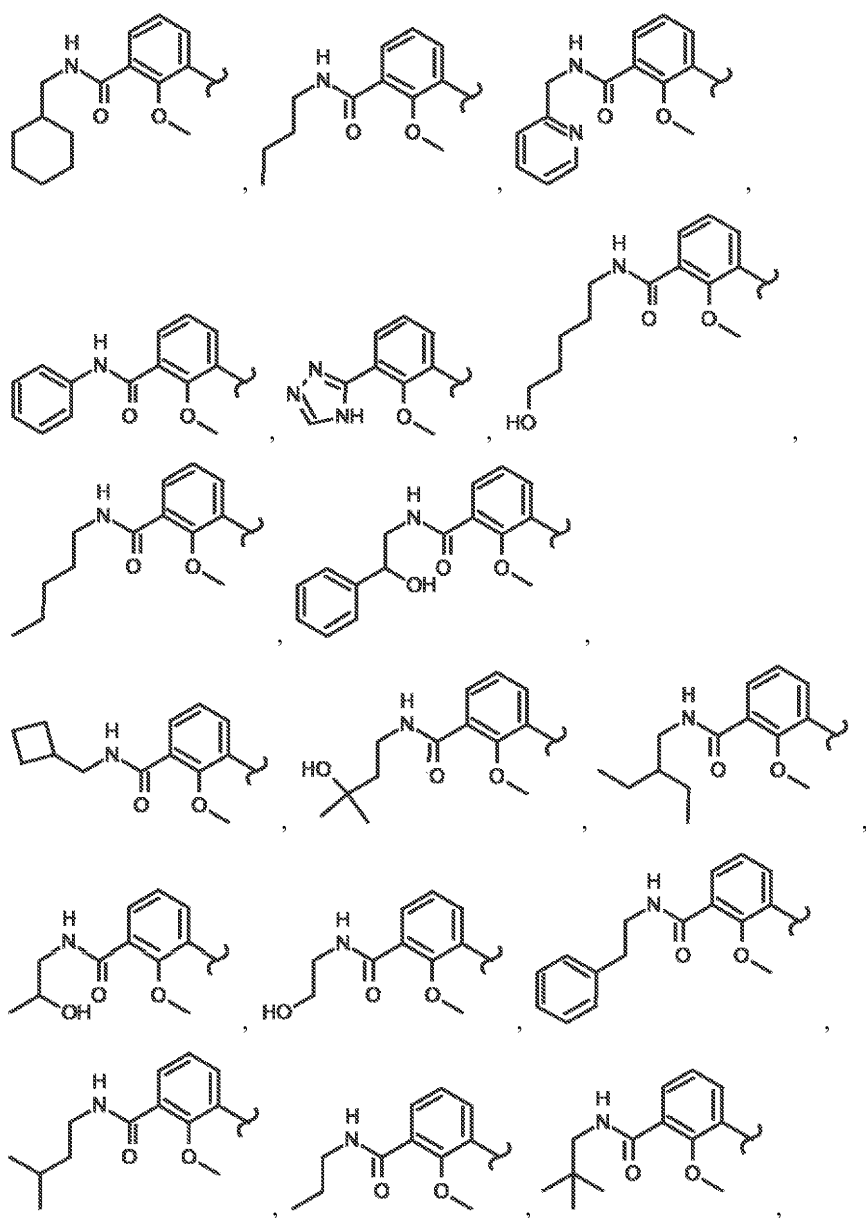




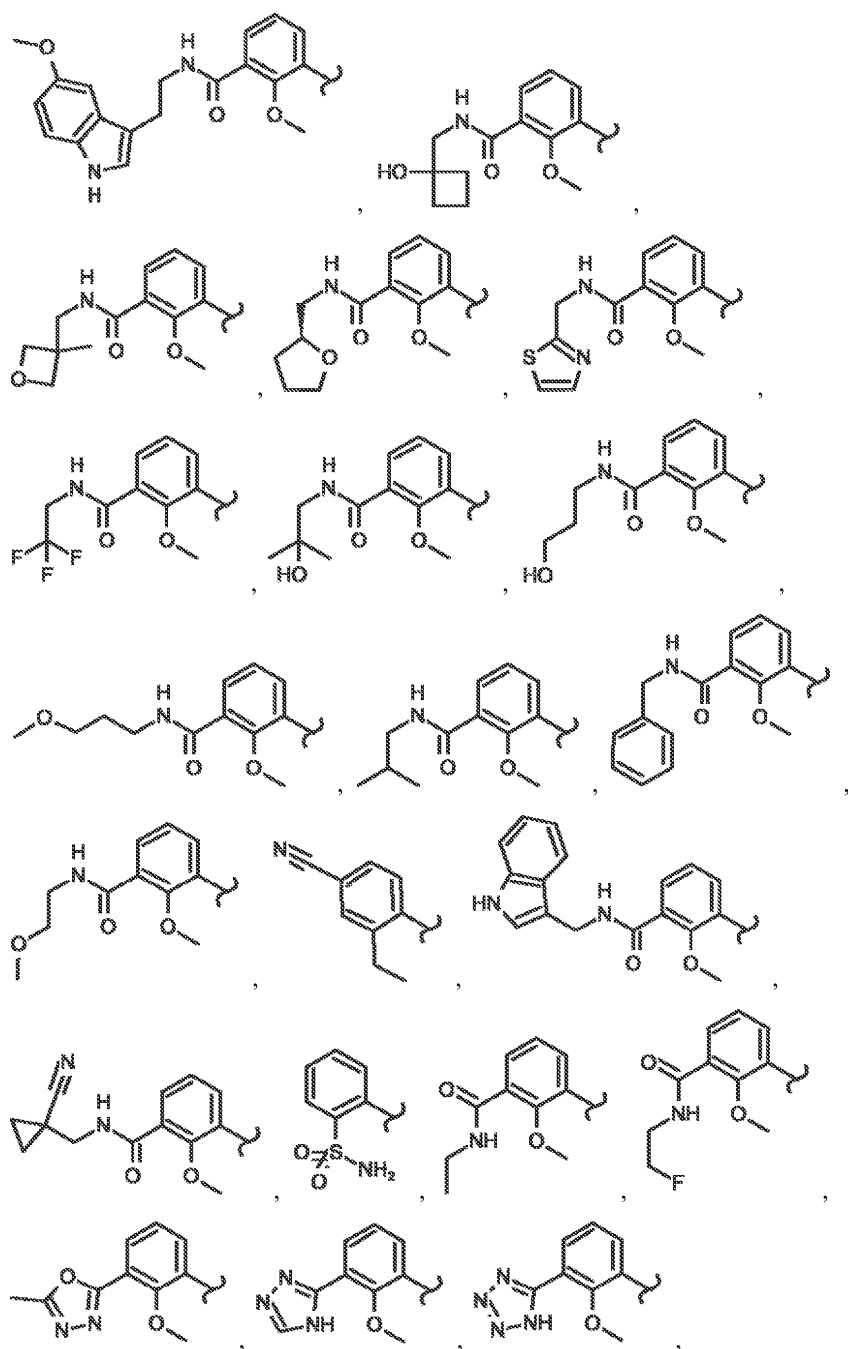
[0157]



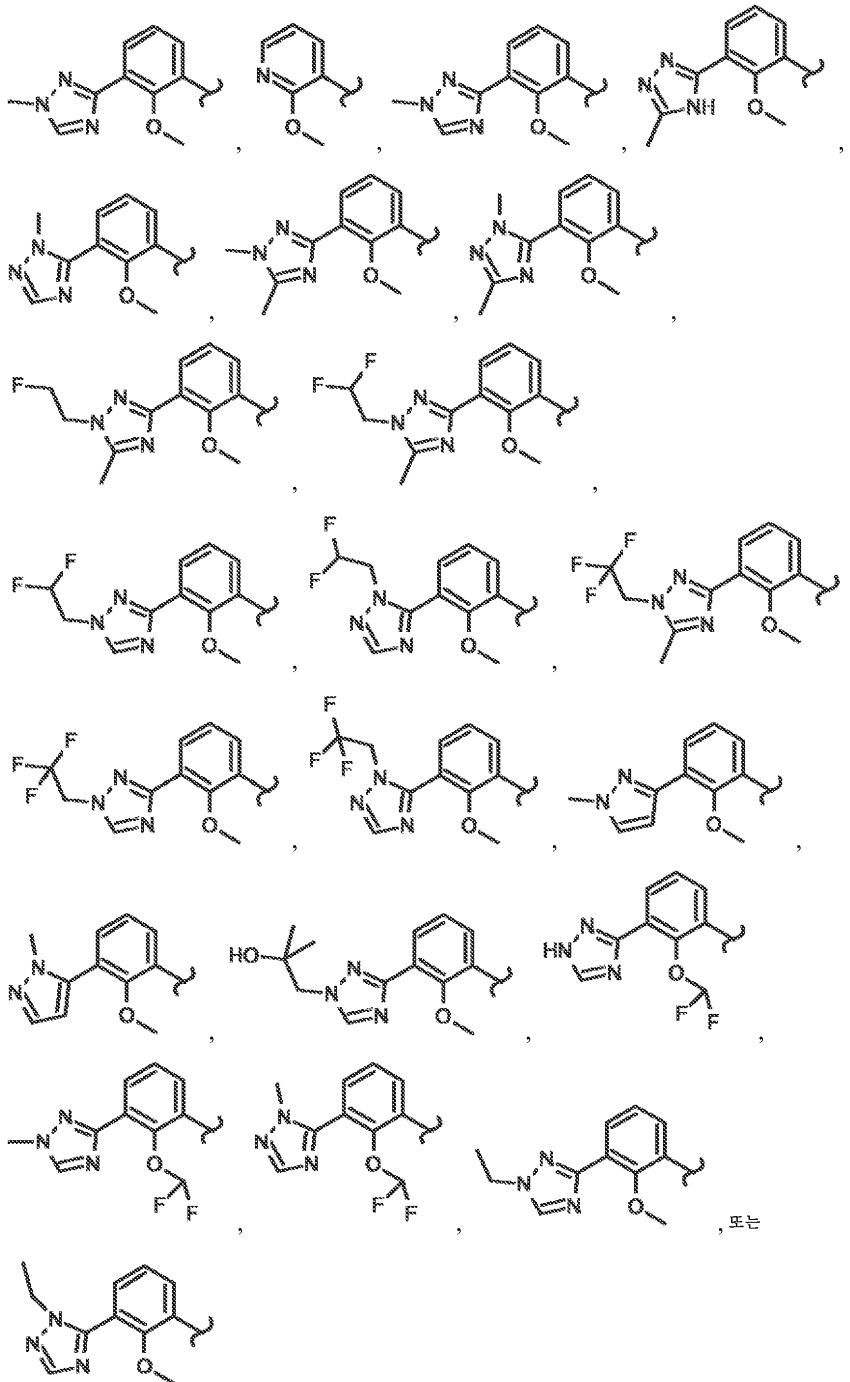
[0158]



[0159]



[0160]



[0161]

[0162]로부터 선택된 것인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

[0163] 또한 또 다른 바람직한 실시양태에서는, R¹이 CH₃, C₂H₅, CD₃, 또는 CD₂CD₃인 (R¹이 CH₃ 또는 CD₃인 실시양태가 훨씬 더 바람직함), 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물이 제공된다.

[0164] 또 다른 실시양태에서는, 화학식 I의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0165] 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, Tyk-2에 작용하여 신호 전달 억제를 일으킴으로써, IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절과 관련된 질환을 치료하는 데 유용한 제약 조성물에 관한 것이다.

[0166] 본 발명은 또한, IL-12, IL-23, 및/또는 IFN α 의 조절과 관련된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효

량의 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

- [0167] 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물의 제조를 위한 방법 및 중간체를 제공한다.
- [0168] 본 발명은 또한, 증식성, 대사성, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법 (또는 이들 질환 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0169] 본 발명은 또한, 염증성 또는 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법 (또는 이들 질환 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0170] 본 발명은 또한, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 루푸스 신염, 피부 루푸스, 염증성 장 질환, 건선, 크론병, 건선성 관절염, 쇼그렌 증후군, 전신 경피증, 궤양성 결장염, 그레이브스병, 원관상 홍반성 루푸스, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염, 제1형 당뇨병, 인슐린 의존성 당뇨병, 폐혈증, 폐혈성 쇼크, 시겔라증, 궤장염 (급성 또는 만성), 사구체신염, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 중증 근무력증, 궤장염 (급성 또는 만성), 강직성 척추염, 심상성 천포창, 궤스처병, 항인지질 증후군, 특발성 혈소판감소증, ANCA-관련 혈관염, 천포창, 가와사키병, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP), 피부근염, 다발근염, 포도막염, 길랑-바레 증후군, 자가면역 폐 염증, 자가면역 갑상선염, 자가면역 염증성 안질환, 및 만성 탈수초성 다발신경병증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법 (또는 이들 질환 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0171] 본 발명은 또한, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 루푸스 신염, 피부 루푸스, 크론병, 궤양성 결장염, 제1형 당뇨병, 건선, 류마티스 관절염, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 강직성 척추염, 및 다발성 경화증으로부터 선택된 염증성 또는 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법 (또는 이들 질환 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0172] 본 발명은 또한, 류마티스 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염의 치료 방법 (또는 류마티스 관절염 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0173] 추가로, 본 발명은 또한, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종, B 세포 림프종, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 다발성 혈관염, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 중증 근무력증, 알레르기성 비염, 다발성 경화증 (MS), 이식 거부, 제1형 당뇨병, 막성 신염, 염증성 장 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 갑상선염, 한랭 및 온난 응집소 질환, 에반스 증후군, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증 (HUS/TTP), 사르코이드증, 쇼그렌 증후군, 말초 신경병증, 심상성 천포창 및 천식으로 부터 선택된 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 상태의 치료 방법 (또는 상기 상태 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0174] 본 발명은 또한, IL-12, IL-23, 및/또는 IFN α 매개된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법 (또는 이들 질환 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0175] 본 발명은 또한, IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 에 의해 조절되는 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 매개된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법 (또는 이들 질환 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0176] 본 발명은 또한, 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0177] 본 발명은 또한, 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0178] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 예시된 화합물 또는 예시된 화합물의 조합 또는 본원에서의 다른 실시양태로부터 선택된다.

[0179] 또 다른 실시양태는, 하기에 기재되는 하나 이상의 검정법에서 $IC_{50} < 1000$ nM인 화합물이다.

[0180] 본 발명은 그의 사상 또는 필수적 특징으로부터 벗어나지 않는 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 기재된 본 발명의 바람직한 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태를 임의의 다른 실시양태(들)과 함께 취하여 추가의 더욱 바람직한 실시양태를 기재할 수 있음이 이해된다. 바람직한 실시양태의 개개의 요소 각각은 그 자체로 독립적인 바람직한 실시양태임을 또한 이해하여야 한다. 또한, 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하도록 의도된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0181] 하기에 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 용어의 정의를 기재한다. 본원에서 기 또는 용어에 대해 제 공된 초기의 정의가, 달리 지시되지 않는 한, 개별적으로 또는 또 다른 기의 일부로서 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 기 또는 용어에 적용된다.

[0182] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태가 본 발명에 포함된다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하 이성질체가 또한 화합물에서 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스-기하 이성질체가 기재되고, 이들은 이성질체 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 라세미 형태의 분해에 의한 것, 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의한 것과 같은 광학 활성 형태의 제조 방법이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 특정 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 지시되지 않는 한, 구조의 모든 키랄, (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태 및 모든 기하 이성질체 형태가 의도된다.

[0183] 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 임의의 변수 (예를 들어, R^3)가 1회 초과로 나타나는 경우, 그의 정의는 각 경우에 모든 다른 경우에서의 그의 정의에 대해 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0 내지 2 개의 R^3 으로 치환되는 것으로 나타난 경우, 상기 기는 임의로 2개 이하의 R^3 기로 치환될 수 있고, R^3 은 각 경우에 독립적으로 R^3 의 정의로부터 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 형성하는 경우에만 허용된다.

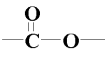
[0184] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 나타난 경우, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 이러한 치환기가 어떠한 원자를 통해 주어진 화학식의 화합물의 나머지 부분에 결합되는지를 지시하지 않고 나열되는 경우, 이러한 치환기는 이러한 치환기 중 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 형성하는 경우에만 허용된다.

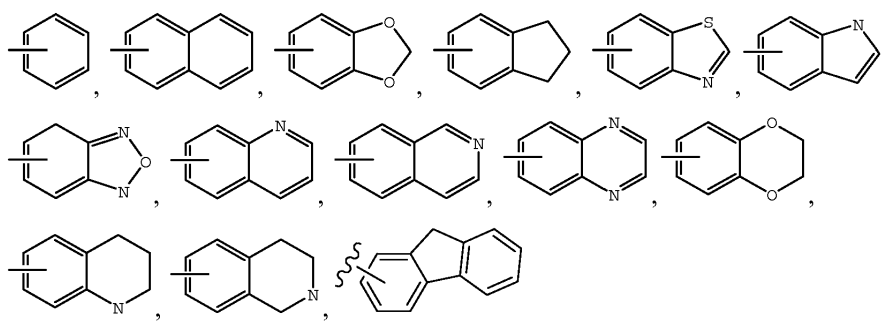
[0185] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우, 이들은 산화제 (예를 들어, MCPBA 및/또는 과산화수소)로의 처리에 의해 N-산화물로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 형성할 수 있다. 따라서, 모든 기재된 및 청구된 질소 원자는 기재된 질소 및 그의 N-산화물 ($N \rightarrow O$) 유도체 둘 다를 포함하는 것으로 고려된다.

[0186] 관련 기술분야에서 사용되는 관례에 따라,  은, 코어 또는 주쇄 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 결합 점인 결합을 나타내기 위해 본원에서의 구조식에 사용된다.

[0187] 2개의 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대쉬 "-"는 치환기에 대한 결합점을 지시하기 위해 사용된다. 예를 들어, $-CONH_2$ 는 탄소 원자를 통해 결합된다.

[0188] 화학식 I의 화합물의 특정 모이어티에 대한 용어 "임의로 치환된" (예를 들어, 임의로 치환된 헥테로아릴 기)은 0개, 1개, 2개 또는 그 이상의 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 하기에 정의되는 바와 같은 "알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 다를 포함한다. 관련 기술분야의 숙련자는, 하나 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기에 대하여, 이러한 기는 입체적으로 실행불가능한, 합성적으로 실행불가능한 및/또는 본질적으로 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않음을 이해할 것이다.

- [0189] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "하나 이상의 화학 물질"은 용어 "화합물"과 상호교환가능하다.
- [0190] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 특정된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₁₀ 알킬" (또는 알킬렌)은, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, 및 C₁₀ 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 추가로, 예를 들어, "C₁-C₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는, 그의 수소 중 하나 이상이 또 다른 화학 기로 치환되도록 치환되거나 비치환될 수 있다. 알킬 기의 예는, 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다..
- [0191] "알케닐" 또는 "알케닐렌"은, 직쇄 또는 분지쇄 구성을 갖고, 사슬을 따라 임의의 안정한 지점에서 나타날 수 있는 1개 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 탄화수소 사슬을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C₂₋₆ 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C₂, C₃, C₄, C₅, 및 C₆ 알케닐 기를 포함하도록 의도된다. 알케닐의 예는, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 4-메틸-3-펜테닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0192] "알킬닐" 또는 "알킬닐렌"은, 직쇄 또는 분지쇄 구성을 갖고, 사슬을 따라 임의의 안정한 지점에서 나타날 수 있는 1개 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 탄화수소 사슬을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C₂₋₆ 알킬닐" (또는 알킬닐렌)은 C₂, C₃, C₄, C₅, 및 C₆ 알킬닐 기, 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 포함하도록 의도된다.
- [0193] 관련 기술분야의 숙련자는, 본원에서 명칭 "CO₂"가 사용되는 경우, 이는  기를 지칭하는 것으로 의도된다.
- [0194] 용어 "알킬"이, "아릴알킬"에서와 같이 또 다른 기와 함께 사용되는 경우, 이러한 연결은 치환된 알킬이 함유하는 치환기 중 적어도 하나를 더욱 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "아릴알킬"은, 치환기 중 적어도 하나가 아릴, 예컨대 벤질인 상기에 정의된 바와 같은 치환된 알킬 기를 지칭한다. 따라서, 용어 아릴(C₀₋₄)알킬은 1개 이상의 아릴 치환기를 갖는 치환된 저급 알킬을 포함하고, 또한 또 다른 기에 직접 결합된 아릴, 즉 아릴(C₀)알킬을 포함한다. 용어 "헤테로아릴알킬"은 치환기 중 적어도 하나가 헤테로아릴인 상기에 정의된 바와 같은 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0195] 치환된 알케닐, 알킬닐, 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알킬닐렌 기를 언급하는 경우, 이들 기는 치환된 알킬 기에 대하여 상기에 정의된 바와 같은 1-3개의 치환기로 치환된다.
- [0196] 용어 "알콕시"는, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬로 치환된 산소 원자를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "알콕시"는, -O-C₁₋₆알킬 기, 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 2-펜틸옥시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시, 3-메틸펜톡시 등을 포함한다. "저급 알콕시"는 1-4개의 탄소를 갖는 알콕시 기를 지칭한다.
- [0197] 예를 들어, 알콕시, 티오알킬, 및 아미노알킬을 포함한, 모든 기에 대한 선택은 안정한 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 숙련자에 의해 이루어진다는 것을 이해하여야 한다.
- [0198] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은, 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의 수소가 지시된 기로부터 선택된 것으로 치환되고, 단 지정된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않음을 의미한다. 치환기가 옥소, 또는 케토 (즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 치환된다. 방향족 모이어티 상에 케토 치환기는 존재하지 않는다. 달리 특정되지 않는 한, 치환기는 코어 구조쪽을 향해 명명된다. 예를 들어, (시클로알킬)알킬이 가능한 치환기로서 나열된 경우, 코어 구조에 대한 이 치환기의 결합점은 알킬 부분에 있음을 이해하여야 한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 고리 이중 결합은, 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N)이다.
- [0199] 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 형성하는 경우에만 허용된다. 안정한 화합물 또는 안정한 구조는 유용한 순도로의 반응 혼합물로부터의 분리, 및 후속되는 효과적인



[0209]

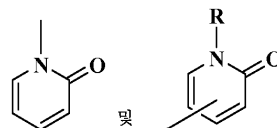
(플루오레닐) 등을 포함하고, 이들은 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자에서 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 아릴 기는 임의로-치환된 페닐이다.

[0210]

용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클로", "헤테로사이클릭", 또는 "헤테로사이클릴"은 상호교환 가능할 수 있고, 이들은 고리 중 적어도 하나가 1개 이상의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖는 치환된 및 비치환된 3 내지 7원 모노시클릭 기, 7 내지 11원 비시클릭 기, 및 10 내지 15원 트리시클릭 기를 지칭하고, 여기서 상기 헤테로원자 함유 고리는 바람직하게는 O, S, 및 N으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는다. 이러한 헤테로원자 함유 기를 갖는 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 갖고, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총 수는 4개 이하이고, 또한 고리는 1개 이상의 탄소 원자를 함유한다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 비시클릭 및 트리시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 탄소 원자만을 함유할 수 있고, 포화되거나, 부분 포화되거나, 또는 완전 불포화될 수 있다. 헤테로사이클로 기는 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에 결합될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클로", "헤테로사이클릭", 및 "헤테로사이클릴"은, 하기에 정의되는 바와 같은 "헤테로아릴" 기를 포함한다.

[0211]

하기에 기재되는 헤테로아릴 기에 추가로, 모노시클릭 헤테로사이클릴 기의 예는, 아제티디닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 1-피리도닐, 4-피페리도닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술포시드, 티아모르폴리닐 술포, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐 등을 포함한다. 비시클릭 헤테로사이클로 기의 예는,



퀴누클리디닐을 포함한다. 추가의 모노시클릭 헤테로사이클릴 기는

를 포함한다.

[0212]

용어 "헤테로아릴"은, 고리 중 적어도 하나에 1개 이상의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖는 치환된 및 비치환된 방향족 5 또는 6원 모노시클릭 기, 9 또는 10원 비시클릭 기, 및 11 내지 14원 트리시클릭 기를 지칭하고, 여기서 상기 헤테로원자-함유 고리는 바람직하게는 O, S, 및 N로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴 기를 갖는 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 갖고, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총 수는 4개 이하이고, 또한 각각의 고리는 1개 이상의 탄소 원자를 갖는다. 비시클릭 및 트리시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 탄소 원자만을 함유할 수 있고, 포화되거나, 부분 포화되거나, 또는 완전 불포화될 수 있다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 비시클릭 또는 트리시클릭인 헤테로아릴 기는 1개 이상의 완전 방향족 고리를 포함하여야 하나, 다른 융합된 고리(들)은 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 헤테로아릴 기는 임의의 고리의 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에 결합될 수 있다. 원자가가 허용함에 따라, 상기 추가의 고리가 시클로알킬 또는 헤테로시클로인 경우, 이는 =O (옥소)로 추가로 임의로 치환된다.

[0213]

모노시클릭 헤테로아릴 기의 예는, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐 등을 포함한다.

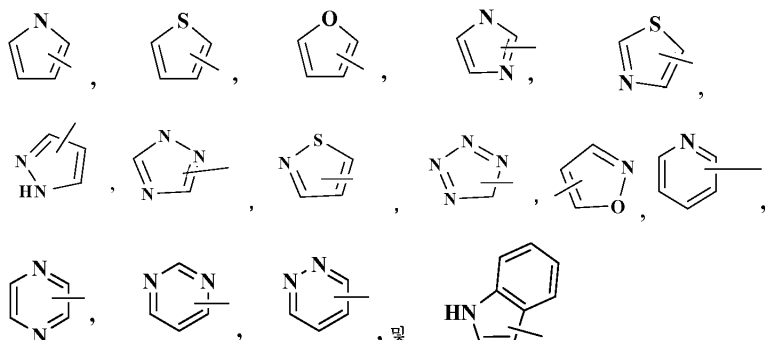
[0214]

비시클릭 헤테로아릴 기의 예는, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐, 디히드로이소인돌릴, 테트라히

드로퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0215] 트리시클릭 헤테로아릴 기의 예는, 카르바졸릴, 벤즈인돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 크산테닐 등을 포함한다.

[0216] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 헤테로아릴 기는,



[0217]

등을 포함하고, 이들은 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자에서 임의로 치환될 수 있다.

[0218]

[0219] 달리 지시되지 않는 한, 구체적으로 명명된 아릴 (예를 들어, 페닐), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로헥실), 헤테로시클로 (예를 들어, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모르폴리닐) 또는 헤테로아릴 (예를 들어, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 및 푸릴)을 언급하는 경우, 이러한 언급은, 적절한 경우, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로 및/또는 헤테로아릴 기에 대해 상기에 언급된 것들로부터 선택된 0 내지 3개, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환기를 갖는 고리를 포함하도록 의도된다.

[0220]

용어 "카르보시클릭" 또는 "카르보시클릭"은, 모든 고리의 모든 원자가 탄소인 포화된 또는 불포화된 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 지칭한다. 따라서, 상기 용어는 시클로알킬 및 아릴 고리를 포함한다. 모노시클릭 카르보사이클은 3 내지 6개의 고리 원자, 훨씬 더 전형적으로는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 비시클릭 카르보사이클은, 예를 들어, 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 비시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 모노- 및 비시클릭 카르보사이클의 예는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 페닐 및 나프틸을 포함한다. 카르보시클릭 고리는 치환될 수 있으며, 이 경우 치환기는 시클로알킬 및 아릴 기에 대해 상기에 언급된 것들로부터 선택된다.

[0221]

용어 "헤테로원자"는 산소, 황 및 질소를 포함한다.

[0222]

고리 또는 기를 언급하기 위해 본원에서 용어 "불포화"가 사용된 경우, 고리 또는 기는 완전히 불포화되거나 부분 불포화될 수 있다.

[0223]

명세서 전반에 걸쳐, 이들의 기 및 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물 및 제약상 허용되는 화합물로서 유용한 화합물 및/또는 제약상 허용되는 화합물을 제조하는 데 있어 유용한 중간체 화합물을 제공할도록 관련 기술분야의 숙련자에 의해 선택될 수 있다.

[0224]

화학식 I의 화합물은 유리 형태 (이온화되지 않음)로 존재할 수 있거나, 또는 본 발명의 범위 내에 또한 포함되는 염을 형성할 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 유리 형태 및 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산 및 염기에 의해 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 나타낸다. 추가로, 용어 "염(들)"은, 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 염기성 모이어티, 예컨대 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리, 및 산성 모이어티, 예컨대 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우, 쌍비터이온 (내부 염)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 양이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는 허용되는 금속 및 아민 염과 같은 제약상 허용되는 (즉, 비-독성인 생리학상 허용되는) 염이 바람직하다. 그러나, 예를 들어, 제조 동안 이용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 다른 염이 유용할 수 있고, 따라서 이들도 본 발명의 범위 내에서 고려된다. 화학식 I의 화합물의 염은, 예를 들어, 화학식 I의 화합물을, 염이 침전되는 매질 등의 매질 중에서 또는 수성 매질 중에서 일정량, 예컨대 등량의 산 또는 염기와 반응시킨 후 동결건조시킴으로써 형성될 수 있다.

- [0225] 산 부가 염의 예는, 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산에 의해 형성된 것들), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술피이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술피이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술피이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산에 의해 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소에 의해 형성됨), 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트 (말레산에 의해 형성됨), 메탄술포네이트 (메탄술포산에 의해 형성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼술피이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술피이트 (예컨대 황산에 의해 형성된 것들), 술포네이트 (예컨대 본원에서 언급된 것들), 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.
- [0226] 염기성 염의 예는, 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬, 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 바륨, 아연, 및 알루미늄 염; 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민), 예컨대 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민, 프로카인, 디벤질아민, N-벤질-β-페네틸아민, 1-에페나민, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 데히드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 디시클로헥실아민 또는 유사한 제약상 허용되는 아민과의 염 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신과의 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는, 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술피이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아틸 술피이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등과 같은 작용제에 의해 4급화될 수 있다. 바람직한 염은 모노히드로클로라이드, 히드로겐술피이트, 메탄술포네이트, 포스페이트 또는 니트레이트 염을 포함한다.
- [0227] 본원에서 어구 "제약상 허용되는"은, 적당한 유익/유해 비율에 맞는, 표준 의료 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0228] 본원에서 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는 염"은, 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염 형성에 의해 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는, 염기성 기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 및 산성 기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 및 질산으로부터 유도된 염; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술팜산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 및 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.
- [0229] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이여터를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은, 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 둘의 혼합물 (일반적으로, 비-수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직함) 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)]에 나타나 있고, 이 문헌의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0230] 혼합물 중의 또는 순수 또는 실질적으로 순수한 형태의 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체가 고려된다. 입체이성질체는 하나 이상의 키랄 원자의 보유를 통해 광학 이성질체인 화합물, 뿐만 아니라 하나 이상의 결합 주위에서의 제한된 회전에 의해 광학 이성질체인 화합물 (회전장애이성질체)을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 정의는 모든 가능한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 포괄한다. 이는 매우 특별하게는 라세미 형태 및 특정된 활성을 갖는 단리된 광학 이성질체를 포괄한다. 라세미 형태는, 예를 들어, 분별 결정화, 부분입체 이성질체 유도체의 분리 또는 결정화 또는 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의한 분리와 같은 물리적 방법에 의해 분해될 수 있다. 개개의 광학 이성질체는, 예를 들어, 광학 활성 산과의 염 형성 후 결정화와 같은 통상적인 방법으로부터 라세미체로부터 얻어질 수 있다.
- [0231] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 나타나는 원자의 모든 동위원소를 포함하도록 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 질량 수가 상이한 원자를 포함한다. 일반적인 비제한적 예로, 수소의 동위원소는 중수소

및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은, 일반적으로 관련 기술분야의 숙련자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 다른 경우에 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0232] 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물 또한 고려된다. 용어 "전구약물"은, 대상체에게 투여시, 대사 또는 화학적 과정에 의해 화학적 전환이 일어나 화학식 I의 화합물, 및/또는 그의 염 및/또는 용매화물을 형성하는 화합물을 나타낸다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)을 제공하는 임의의 화합물이 본 발명의 범위 및 사상 내에서 전구약물이다. 예를 들어, 카르복시 기를 함유하는 화합물은, 체내에서 가수분해되어 그 자체가 화학식 I의 화합물을 형성함으로써 전구약물로서 작용하는 생리학적으로 가수분해가능한 에스테르를 형성할 수 있다. 이러한 전구약물은, 많은 경우에 가수분해가 원칙적으로 소화 효소의 영향 하에 일어나기 때문에 바람직하게는 경구 투여된다. 에스테르 자체가 활성인 경우, 또는 가수분해가 혈액 내에서 일어나는 경우 비경구 투여가 이용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해가능한 에스테르의 예는, C_{1-6} 알킬 벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C_{1-6} 알카노일옥시- C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸, C_{1-6} 알콕시카르보닐옥시- C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸 및 예를 들어 페닐실린 및 세팔로스포린 분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해가능한 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상의 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0233] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예는, 하기 문헌을 참조한다:

[0234] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), 및 Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0235] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); 및

[0236] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992)

[0237] (이들 문헌 각각은 본원에 참조로 포함됨).

[0238] 화학식 I의 화합물 및 그의 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 이동되고, 그 결과 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 재배열된 이들의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는, 이들의 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함됨을 이해하여야 한다. 추가로, 본 발명의 화합물은 트랜스- 및 시스-이성질체를 가질 수 있다.

[0239] 화학식 I의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물) 또한 본 발명의 범위 내에 있음을 또한 이해하여야 한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에서 일반적으로 공지되어 있다.

[0240] 유용성

[0241] 본 발명의 화합물은 IL-23-자극된 및 IFN α -자극된 세포 기능 (유전자 전사 포함)을 조절한다. 본 발명의 화합물에 의해 조절될 수 있는 다른 유형의 세포 기능은, IL-12-자극된 반응을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0242] 따라서, 화학식 I의 화합물은, 신호 전달을 매개하는 Tyk2에 작용함으로써, IL-23 또는 IFN α 의 기능의 조절, 또한 특히 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α 의 기능의 선택적 억제와 관련된 상태의 치료에 있어 유용성을 갖는다. 이러한 상태는, 발병 메커니즘이 이들 시토카인에 의해 매개되는 IL-23-, IL-12-, 또는 IFN α -관련 질환을 포함한다.

[0243] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는, 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포함하고, (a) 포유동물에서의 질환 상태의 발생을 예방하거나 지연시키는 것 (특히 이러한 포유동물이 질환 상태에 있기 쉽지만 아직 이를 갖는다고 진단되지는 않은 경우); (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉, 그의 발달을 저지하는 것; 및/또는 (c) 증상 또는 질환 상태의 완전한 또는 부분적 감소를 달성하고/거나, 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 경감시키거나, 개선시키거나, 완화시키거나, 또는 치유하는 것을 포함한다.

[0244] 화학식 I의 화합물은, 이들의 IL-23-, IL-12 및 IFN α -자극된 세포 반응의 조절제로서의 활성을 고려하여, 각각, 염증성 질환, 예컨대 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성

폐 질환; 자가면역 질환, 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 루푸스 신염, 원관상 홍반성 루푸스, 건선; 자가-염증성 질환, 예컨대 CAPS, TRAPS, FMF, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염; 대사성 질환, 예컨대 제2형 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 심근경색; 파괴성 골 장애, 예컨대 골 재흡수 질환, 골관절염, 골다공증, 다발성 골수종-관련 골 장애; 증식성 장애, 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애, 예컨대 고형 종양을 포함한 혈관신생 장애, 안구 신생 혈관화, 및 영아 혈관종; 감염성 질환, 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 외상성 손상에 의해 유발되는 뇌 허혈 또는 신경변성 질환, 종양학적 및 바이러스성 질환, 예컨대 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS를 포함하나 이에 제한되지 않는 IL-23-, IL-12- 또는 IFN α -관련 질환 치료에 있어 유용하다.

[0245] 보다 특별하게는, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 특정 상태 또는 질환은, 비제한적으로, 췌장염 (급성 또는 만성), 천식, 알레르기, 성인 호흡곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 루푸스 신염, 원관상 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 건선, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유도된 염증성 반응, 폐결핵, 아테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장 β -세포 질환; 거대 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염 및 다른 관절염 장애, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 골 재흡수 질환, 동종이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 대한 속발성 악액질, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 궤양성 결장염, 발열, 인플루엔자, 골다공증, 골관절염, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 알츠하이머병, 파킨슨병, 외상성 손상에 의해 유발되는 뇌 허혈 또는 신경변성 질환; 고형 종양을 포함하는 혈관신생 장애, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종; 바이러스성 질환, 예컨대 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성 종양, 및 헤르페스; 졸중, 심근 허혈, 졸중 심장 마비에서의 허혈, 기관 저산소증 [이는 저산소증일 수 있음], 혈관 과다형성증, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증, 심장 비대증, 트롬빈-유도 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도퍼옥시 다제 신다제-2와 관련된 장애, 및 심상성 천포창을 포함한다. 바람직한 치료 방법은, 상태가 크론병, 궤양성 결장염, 동종이식편 거부, 류마티스 관절염, 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 심상성 천포창으로부터 선택되는 것들이다. 대안적으로 바람직한 치료 방법은, 상태가 허혈 재관류 손상, 예컨대 졸중으로부터 발생되는 뇌 허혈 재관류 손상 및 심근경색으로부터 발생되는 심장 허혈 재관류 손상으로부터 선택되는 것들이다. 또 다른 바람직한 치료 방법은, 상태가 다발성 골수종인 것이다.

[0246] 본원에서 용어 "IL-23-, IL-12- 및/또는 IFN α -관련 상태" 또는 "IL-23-, IL-12- 및/또는 IFN α -관련 질환 또는 장애"가 사용되는 경우, 각각은 상세히 반복된 바와 같이 상기에 규명된 상태 뿐만 아니라 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α 에 의해 발생하는 임의의 다른 상태 모두를 포함하도록 의도된다.

[0247] 따라서, 본 발명은, 상기와 같은 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 하나 이상의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기와 같은 상태의 치료 방법을 제공한다. "치료 유효량"은 단독으로 또는 조합하여 투여시 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α 기능을 억제하고/거나 질환을 치료하기에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하도록 의도된다.

[0248] IL-23-, IL-12 및/또는 IFN α -관련 상태의 치료 방법은 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 서로 및/또는 상기와 같은 상태 치료에 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 또한 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α 기능을 억제하고/거나 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α 관련 질환을 치료하기에 효과적인 양의 청구된 화합물의 조합을 포함하도록 의도된다.

[0249] 이러한 다른 치료제의 예는, 코르티코스테로이드, 물리프람, 칼포스틴, 시토카인-억제 항-염증성 약물 (CSAID), 인터류킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소, 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 테옥시스페르구알린 (DSG); 비-스테로이드 항-염증성 약물 (NSAID), 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페콕시브; 스테로이드, 예컨대 프레드니손 또는 텍사메타손; 항바이러스제, 예컨대 아바카비르; 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그래프(PROGRAF)®); 항말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸; 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; TNF- α 억제제, 예컨대 테니덱, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파툼(RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다.

- [0250] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용시, 예를 들어, 의사용 탁상 편람(Physicians' Desk Reference; PDR)에 지시된 또는 관련 기술분야의 숙련자에 의해 다른 방식으로 결정된 양으로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)은 본 발명의 화합물의 투여 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한, 상기에 기재된 바와 같은, IL-23-, IL-12- 및/또는 IFN α -매개된 질환을 포함하여, Tyk2-매개된 신호 전달의 억제에 의한 IL-23-, IL-12- 또는 IFN α -관련 상태의 치료가 가능한 제약 조성물을 제공한다.
- [0251] 본 발명의 조성물은 상기에 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어, 통상적인 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 요망되는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 기술과 같은 기술에 따라 사용함으로써 제제화될 수 있다.
- [0252] 따라서, 본 발명은 또한, 화학식 I의 하나 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0253] "제약상 허용되는 담체"는 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위한 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 관련 기술분야의 숙련자의 권한 내에 있는 다수의 인자에 따라 제제화된다. 이들은 비제한적으로 제제화되는 활성제의 유형 및 특성; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 방식; 및 표적화되는 요법 지시를 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 추가로 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 여기서 이러한 추가 성분은 관련 기술분야의 숙련자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어, 활성제, 결합제의 안정화 등으로 인해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 관여되는 인자의 설명은, 예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)] 등과 같은 다양한 용이하게 입수가능한 자료에 나타나 있다.
- [0254] 화학식 I의 화합물은 치료되는 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요성 또는 전달되는 약물의 양에 따라 달라질 수 있다. 국소 투여는 일반적으로 피부-관련 질환에 바람직하고, 전신 치료는 암 또는 전암 상태에 바람직하지만, 다른 전달 방식도 고려된다. 예를 들어, 화합물은, 경구로, 예컨대 정제, 캡슐, 과립, 분말, 또는 시럽을 포함한 액체 제제 형태로; 국소로, 예컨대 용액, 현탁액, 겔 또는 연고 형태로; 설하로; 구강으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가능 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서); 비내로, 예컨대 흡입 분무에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고 형태로; 직장내로, 예컨대 좌제 형태로; 또는 리포솜으로 전달될 수 있다. 비-독성의 제약상 허용되는 비히클 또는 희석제를 함유하는 투여 단위 제제가 투여될 수 있다. 화합물은 즉시 방출 또는 연장 방출에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 즉시 방출 또는 연장 방출은 적합한 제약 조성물에 의해, 또는 특히 연장 방출의 경우에는 피하 이식물 또는 삼투 펌프 등의 장치에 의해 달성될 수 있다.
- [0255] 국소 투여용 조성물의 예는, 국소 담체, 예컨대 플라스틱베이스(PLASTIBASE)® (폴리에틸렌으로 겔화된 광유)를 포함한다.
- [0256] 경구 투여용 조성물의 예는, 예를 들어, 벌크 부어를 위한 미세결정 셀룰로스, 현탁화제로서의 알긴산 또는 알긴산나트륨, 점도 향상제로서의 메틸셀룰로스, 및 감미제 또는 향미제, 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것들을 함유할 수 있는 현탁액; 및 예를 들어, 미세결정 셀룰로스, 인산이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘 및/또는 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제 및 윤활제, 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것들을 함유할 수 있는 즉시 방출 정제를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들어, 성형된, 압축된, 또는 동결-건조된 정제에 의해, 설하 및/또는 구강 투여로 경구 전달될 수 있다. 조성물의 예는, 급속-용해 희석제, 예컨대 만니톨, 락토스, 수크로스, 및/또는 시클로덱스트린을 포함할 수 있다. 고분자량 부형제, 예컨대 셀룰로스 (아비셀(AVICEL)®) 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 점막 부착을 보조하는 부형제, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 (SCMC), 및/또는 말레인 무수물 공중합체 (예를 들어, 간트레즈(GANTREZ)®); 및 방출 조절제, 예컨대 폴리아크릴 공중합체 (예를 들어, 카르보폴(CARBOPOL) 934®) 또한 이러한 제제 중에 포함될 수 있다. 제작 및 사용 용이성을 위해 윤활제, 글리단트, 향미제, 착색제 및 안정화제가 첨가될 수도 있다.
- [0257] 비내 에어로졸 또는 흡입 투여용 조성물의 예는, 예를 들어, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 흡수 및/또는 생체이용률 향상을 위한 흡수 촉진제, 및/또는 다른 가용화제 또는 분산제, 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것

들을 함유할 수 있는 용액을 포함한다.

[0258] 비경구 투여용 조성물의 예는, 예를 들어, 적합한 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액, 염화나트륨 등장액, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제, 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세리드, 및 지방산, 예컨대 올레산을 함유할 수 있는 주사액 또는 현탁액을 포함한다.

[0259] 직장 투여용 조성물의 예는, 예를 들어, 상온에서 고체이지만 직장 강 내에서 액화되고/거나 용해되어 약물을 방출하는, 적합한 비-자극성 부형제, 예컨대 코코아 버터, 합성 글리세리드 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있는 좌제를 포함한다.

[0260] 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 관련 기술분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있고, 이는 포유동물에 대하여 1 일 당 체중 1 kg 당 약 0.05 내지 1000 mg/kg; 1 내지 1000 mg/kg; 1 내지 50 mg/kg; 5 내지 250 mg/kg; 250 내지 1000 mg/kg의 활성 화합물의 예시적 투여량 (이는 단일 용량으로 또는 개별 분할 용량 형태로, 예컨대 1일 당 1 내지 4회 투여될 수 있음)을 포함한다. 임의의 특정 대상체에 대한 특정 용량 수준 및 투여 빈도수는 달라질 수 있고, 이는 사용되는 특정 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 길이, 대상체의 종, 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별 및 식이, 투여 방식 및 시간, 배설률, 약물 조합, 및 특정 상태의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라짐을 이해할 것이다. 바람직한 치료 대상체는 동물, 가장 바람직하게는 포유동물 중, 예컨대 인간, 및 가축, 예컨대 개, 고양이, 말 등을 포함한다. 따라서, 본원에서 용어 "환자"가 사용되는 경우, 이 용어는 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α -매개된 기능의 조절에 의해 영향받는 모든 대상체, 가장 바람직하게는 포유동물 종을 포함하도록 의도된다.

[0261] **생물학적 검정법**

[0262] 프로브 변위 검정법

[0263] 프로브 변위 검정법은 하기와 같이 수행된다: 385 웰 플레이트 내에서, 시험 화합물을, 50 mM HEPES (pH 7.5, 100 μ g/mL의 소 혈청 알부민 및 5% DMSO 함유) 중에서, 2.5 nM의 인간 Tyk2의 아미노산 575 내지 869에 상응하는 재조합 발현 His-태그부착된 단백질 (서열은 하기에 나타냄), 40 nM ((R)-N-(1-(3-(8-메틸-5-(메틸아미노)-8H-이미다조[4,5-d]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)페닐)에틸)-2-([³H]메틸술포닐)벤즈아미드) (제조는 하기에 나타냄) 및 80 μ g/mL의 구리 His-태그 섬광 근접 검정법 비드 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 카탈로그 #RPNQ0095)와 함께 실온에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, Tyk2에 결합된 방사성 표지된 프로브 (제조는 하기에 나타냄)의 양을 섬광 계수에 의해 정량화하고, 억제제가 없는 (0% 억제) 또는 Tyk2가 없는 (100% 억제) 웰과의 비교에 의해 시험 화합물에 의한 억제를 계산하였다. IC₅₀ 값은 방사성 표지된 프로브 결합을 50% 억제하기 위해 필요한 시험 화합물의 농도로서 정의된다.

[0264] 재조합 Hig-태그부착된 Tyk2의 단백질 서열 (575-869):

MGSSHHHHHH SSGETVRFQG HMNLSQLSFH RVDQKEITQL SHLGQGTRTN
VYEGRLRVEG SGDPEEGKMDDDEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSHHHDA
LAFYETASLM SQVSHTHLAF VHGVCVRGPE NIMVTEYVEHGPLDVWLRR
RGHVPMWKM VVAQQLASAL SYLENKNLVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS
PFIKLSDPGVGLGALSREER VERIPWLAPE CLPGGANSLS TAMDKWGFGA
TLLEICFDGE APLQSRSPSE KEHfyQRQHRLPEPSCPQLA TLTSQCCLTYE
PTQRPSFRTI LRDLTRL.

[0265]

[0266] 방사성 표지된 프로브, (R)-N-(1-(3-(8-메틸-5-(메틸아미노)-8H-이미다조[4,5-d]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)페닐)에틸)-2-([³H]메틸술포닐)벤즈아미드의 제조는 하기에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0267] 2-([³H]메틸술포닐)벤조산: 2-메르캅토벤조산 (2.3 mg, 0.015 mmol) 및 탄산세슘 (2 mg, 0.006 mmol)을 5 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 플라스크를 포트식 유리 진공 라인에 부착하고, 무수 DMF (0.5 mL)를 자기 교반 하에 도입하였다. 삼중수소화된 메틸 아이오다이드 (200 mCi, 퍼킨-엘머 로트 3643419)의 앰플을 반응 플라스크에 첨가하고, 교반을 rt에서 3h 동안 유지시켰다. 방사능측정 검출 하에서의 공정중 HPLC 분석에서는, 진정 표준물과의 비교에 의해 목적 생성물로의 80% 전환이 나타났다. 정제 없이, 조 생성물을 교반 하에 실온에서 CH₂Cl₂ (1 mL) 중에 예비용해된 mCPBA (10 mg, 0.058 mmol)와 반응시켰다. 반응물을 7h 동안 교반하고,

추가로 mCPBA (10 mg, 0.058 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 대략 24h 동안 교반하였고, HPLC 분석에서는 목적 술포네이트 생성물로의 35 내지 40% 전환이 나타났다. 조 생성물을 반-제조용 HPLC (루나(Luna) 5 μ m C18 (10x250 cm); A: MeOH/H₂O=15/85 (0.1% TFA); B: MeOH; 270 nm; 0 내지 8 min 0% B 1 ml/min; 8 내지 10 min 0% B 1 내지 3 ml/min; 10 내지 55 min 0% B 3 ml/min; 55 내지 65 min 0 내지 10% B 3 ml/min; 65 내지 75 min 10 내지 50% B 3 ml/min; 75 내지 80 min 50 내지 100% B 3 ml/min)로 정제하여, 81 mCi (40% 방사화학 수율)의 2-([³H]메틸술포닐)벤조산 생성물을 수득하였다 (그의 진정 표준물과의 HPLC 공동-용리에 의해 확인됨). 방사화학 순도는 HPLC에 의해 99% (루나 5 μ C18 (4.6x150 cm); A: H₂O (0.1% TFA); B: MeOH; 1.2 ml/min; 270 nm; 0 내지 10 min 20% B; 10 내지 15 min 20 내지 100% B; 15 내지 25 min 100% B)로 측정되었다. 생성물을 무수 아세트니트릴 중에 용해시켜 5.8 mCi/mL의 최종 용액 활성을 얻었다.

[0268]

(R)-N-(1-(3-(8-메틸-5-(메틸아미노)-8H-이미다조[4,5-d]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)페닐)에틸)-2-([³H]메틸술포닐)벤즈아미드: 아세트니트릴 중의 2-([³H]메틸술포닐)벤조산 (23.2 mCi)의 용액을 5 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 이어서 이를 진공 라인에 부착시켜 주의깊게 건조물로 증발시켰다. 무수 DMF (1.5 mL) 중에 용해된 (R)-2-(3-(1-아미노에틸)페닐)-N,8-디메틸-8H-이미다조[4,5-d]티아졸로[5,4-b]피리딘-5-아민 (WO 2004/106293 및 문헌 [Dyckman et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 383-386 (2011)]에 기재된 바와 같이 제조됨) (1.1 mg, 0.0033 mmol) 및 PyBOP (2 mg, 0.0053 mmol)를 플라스크에 첨가한 후, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.010 mL)을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 실온에서 18h 동안 교반하였다. HPLC 분석 (루나 5 μ C18 (4.6x150 cm); A: H₂O (0.1% TFA); B: MeOH; 1.2 ml/min; 335 nm; 0 내지 20 min 50% B; 20 내지 25 min 50 내지 100% B; 25 내지 30 min 100% B)에서는, 비-방사성 표지된 (R)-N-(1-(3-(8-메틸-5-(메틸아미노)-8H-이미다조[4,5-d]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)페닐)에틸)-2-(메틸술포닐)벤즈아미드의 샘플과의 체류 시간 비교에 의해 목적 생성물로의 대략 20% 전환이 나타났다. 조 반응 혼합물을 반-제조용 HPLC (루나 5 μ C18 (10x250 cm); A: MeOH/H₂O=50/50 (0.1% TFA); B: MeOH; 335 nm; 0 내지 40 min 0% B 3 ml/min; 40 내지 45 min 0 내지 100% B 3 ml/min)로 정제하였다. 정제 절차를 2회 수행하여 총 1.7 mCi (7% 방사화학 수율)의 목적 생성물을 99.9% 방사화학 순도로 수득하였다. 삼중수소화된 생성물의 질량 스펙트럼 분석 (m/z M+H 527.33)을 이용하여 80.6 Ci/mmol의 특정 활성을 확립하였다.

프로브 변위 데이터

실시에 번호	프로브 변위 (EC ₅₀ , μ M)
2	0.0132
42	0.0082
43	0.0687
61	0.0164
62	0.0845
66	0.0148
73	0.0120
79	0.0055
80	0.0044
81	0.0227
87	0.0038
94	0.0095
104	0.0177
107	0.0324
125	0.4363
128	0.0213
134	0.0099

[0269]

실시예 번호	프로브 변위 (EC ₅₀ , μM)
144	0.0461
152	0.0406
165	0.7793
176	0.0188
188	0.5570
194	0.3490
203	0.0535
205	0.0251
211	0.2464
217	0.2913
224	0.5968
226	0.0201
228	0.0367
237	0.0291
238	0.0063
261	0.1552
266	0.0065
283	0.6334
286	0.1060
289	0.4951
298	0.0065
302	0.1820
315	0.0050
325	0.0764
327	0.0153
334	0.0140
345	0.0105
356	0.0026
358	0.0053

[0270]

실시예 번호	프로브 변위 (EC ₅₀ , μM)
363	0.0047
365	0.0048
382	0.0046
383	0.0061
387	0.0046
391	0.0060
393	0.0035
395	0.0031
396	0.0065
409	0.0063
420	0.0030
422	0.0057
426	0.0042
438	0.0115
448	0.0080
449	0.0011
450	0.0073

[0271]

[0272]

키트225 T 세포 검정법

[0273]

안정-통합된 STAT-의존성 루시페라제 리포터를 갖는 키트225 T 세포를, 10% 열-비활성화된 FBS (깁코(Gibco)) 및 100 U/mL 펜스트렙(PenStrep) (깁코)을 함유하는 RPMI (깁코)에서 플레이팅하였다. 이어서, 세포를 20 ng/mL 인간 재조합 IL-23 또는 200 U/mL 인간 재조합 IFN α (PBL 인터페론소스(InterferonSource))로 5 내지 6 시간 동안 자극시켰다. 제조업체의 지시에 따라 스테디-글로(STEADY-GLO)® 루시페라제 검정 시스템 (프로메가(Promega))을 이용하여 루시페라제 발현을 측정하였다. 0% 억제에 대한 억제제 비함유 대조군 웰 및 100% 억제에 대한 비-자극된 대조군 웰과의 비교에 의해 억제 데이터를 계산하였다. 용량 반응 곡선을 생성하여, 비-선형 회귀 분석에 의해 유도되는 바와 같은 50%의 세포 반응 억제를 위해 필요한 농도 (IC₅₀)를 구하였다.

Kit225 T 세포 억제 데이터

실시예 번호	IL23	IFN α
1	0.0985	0.07
2	0.0574	0.03
3	0.0614	0.07
4	0.036	0.03
5	0.0822	0.05
6	0.091	0.11
7	0.1536	0.1
8	0.1429	0.06
9	0.0978	0.04
10	0.2176	0.12
11	0.1612	0.06
12	0.1094	0.05
13	0.2574	0.12
14	0.1349	0.11
15	0.1076	0.08
16	0.1797	0.1
17	0.1043	0.1
18	1.122	0.4
19	0.7489	0.43
20	0.0507	0.04
21	0.0509	0.03
22	0.0649	0.05
23	0.115	0.09
24	0.0352	0.04
25	0.0877	0.11
26	1.057	0.67
27	0.376	0.18
28	12.5	9.57
29	7.106	7.98

[0274]

실시예 번호	IL23	IFN α
30	0.7528	0.58
31	1.861	1.23
32	2.201	1.08
33	0.6116	0.66
34	0.1142	0.16
35	4.434	
36	1.31	0.7
37	0.69	1.15
38	0.55	0.37
39	1.48	1.54
40	0.13	0.13
41	6.12	1.91
42	0.26	0.14
43	0.173	0.87
44	1.245	1.46
45	4.256	1.25
46	2.98	1.39
47	2.41	1.68
48	1.61	0.96
49	0.41	0.54
50	1.54	2
51	0.27	0.2
52	0.2	0.09
53	0.09	0.08
54	0.19	0.16
55	0.13	0.17
56	0.12	0.05
57	0.16	0.19
58	0.22	0.14
59	0.37	0.12

[0275]

실시예 번호	IL23	IFN α
60	0.06	0.04
61	3.53	1.03
62	0.8983	1.29
63	0.7743	0.41
64	5.947	9.03
65	0.4806	0.37
66	1.772	3.17
67	0.2631	0.14
68	0.5018	0.24
69	1.471	1.31
70	0.8198	0.73
71	0.5743	0.76
72	0.5778	0.38
73	0.5061	0.29
74	0.2358	0.26
75	2.027	1.73
76	0.8536	0.74
77	0.538	0.35
78	0.3879	0.12
79	4.104	1.85
80	0.3202	0.46
81	5.583	4.49
82	1.23	0.78
83	5.723	6.94
84	0.3694	0.35
85	1.038	0.63
86	1.822	0.43
87	0.2571	0.16
88	2.863	0.89
89	0.3426	0.37

[0276]

실시예 번호	IL23	IFN α
90	7.205	8.26
91	0.567	0.42
92	3.933	1.54
93	0.4665	12.5
94	3.56	3.43
95	0.9598	0.68
96	0.2567	0.21
97	3.91	3.25
98	0.4804	0.28
99	0.4787	0.31
100	0.1582	0.12
101	0.1998	0.08
102	0.3685	0.15
103	0.3982	0.33
104	0.2463	0.05
105	0.3861	0.19
106	0.4388	0.18
107	0.1889	0.12
108	0.3686	0.23
109	0.9479	0.21
110	0.9977	0.42
111	1.302	0.99
112	0.7167	0.4
113	0.8756	0.2
114	4.552	1.54
115	0.6321	0.44
116	2.188	0.75
117	1.984	0.48
118	1.164	0.57
119	2.198	0.86

[0277]

실시예 번호	IL23	IFN α
120	4.512	1.88
121	0.2436	0.15
122	0.5346	0.25
123	8.793	11.06
124	0.462	0.64
125	9.677	9.97
126	0.8296	0.7
127	0.8525	0.47
128	0.3346	0.14
129	0.0866	0.08
130	0.119	0.05
131	0.1832	0.06
132	0.1871	0.12
133	0.1793	0.07
134	0.314	0.13
135	3.419	1.53
136	0.747	0.39
137	0.1883	0.21
138	0.3541	0.22
139	0.3672	0.18
140	0.2814	0.12
141	0.4007	0.35
142	0.7424	0.41
143	0.7829	0.56
144	0.5169	0.23
145	0.7944	0.42
146	2.16	1.45
147	1.061	0.52
148	0.7509	0.3
149	1.189	0.33

[0278]

실시예 번호	IL23	IFN α
150	2.701	1.52
151	1.138	0.24
152	0.499	0.37
153	1.334	0.97
154	0.7838	0.56
155	0.2748	0.19
156	1.654	0.72
157	5.201	9.86
158	4.44	2.1
159	1.146	1.4
160	1.238	1.07
161	0.7602	0.61
162	0.2154	0.46
163	0.3062	0.23
164	4.412	2.99
165	10.71	6.65
166	0.1572	0.09
167	0.51	0.31
168	1.415	1.22
169	0.3522	0.44
170	1.623	1.72
171	0.1748	0.09
172	0.0892	0.05
173	0.0819	0.05
174	1.035	0.56
175	0.4337	0.5
176	1.045	1.02
177	0.3876	
178	1.63	1.88
179	2.73	3.25

[0279]

실시예 번호	IL23	IFN α
180	5.09	2.58
181	6.17	12.5
182	8.85	12.5
183	9.72	5.97
184	7.984	4.11
185	2.576	2.9
186	7.807	7.85
187	2.818	2.58
188	4.304	6.47
189	12.5	9.37
190	0.367	0.51
191	3.069	3.58
192	0.5651	0.54
193	3.673	3.2
194	3.219	8.66
195	3.128	3.52
196	4.379	6.97
197	11.86	5.83
198	4.534	5.3
199	0.8974	0.66
200	0.9041	1.3
201	2.671	6.97
202	12.5	6.56
203	1.46	1.17
204	9.32	8.13
205	0.3722	0.18
206	6.433	5.85
207	3.303	2.04
208	1.846	2.41
209	1.579	1.31

[0280]

실시예 번호	IL23	IFN α
210	1.685	0.86
211	4.274	3.15
212	4.173	2.03
213	1.868	1.31
214	2.934	2.01
215	4.929	4.33
216	0.1518	0.12
217	3.31	1.48
218	0.8017	0.26
219	5.093	2.81
220	0.4924	0.21
221	0.4556	0.15
222	8.039	8.39
223	0.3863	0.19
224	5.612	4.6
225	0.1571	0.09
226	0.1514	0.14
227	4.599	3.24
228	0.1438	0.14
229	0.3099	0.26
230	0.2238	0.16
231	9.176	3.12
232	3.04	2.09
233	1.367	0.87
234	2.796	1.87
235	1.423	0.7
236	2.178	1.11
237	0.4699	0.46
238	4.25	2.36
239	0.2927	0.23

[0281]

실시예 번호	IL23	IFN α
240	0.6247	0.41
241	0.9018	0.5
242	1.735	2.71
243	4.608	2.11
244	1.159	1.26
245	3.257	3.66
246	2.382	1.65
247	0.4092	0.26
248	0.5037	0.25
249	10.48	6.41
250	0.4716	0.3
251	1.082	0.67
252	1.291	0.43
253		0.44
254	0.488	0.31
255	1.555	0.71
256	0.5678	0.7
257	0.5771	0.6
258	0.6465	0.31
259	0.4328	0.2
260	2.4	1.76
261	2.18	1.37
262	0.7272	0.41
263	5.061	3.6
264	0.5421	0.35
265	0.3188	0.21
266	0.3116	0.16
267	2.635	1.83
268	0.7851	0.74
269	1.085	0.9

[0282]

실시예 번호	IL23	IFN α
270	0.2211	0.17
271	1.185	0.82
272	1.056	0.6
273	0.2234	0.16
274	0.3359	0.19
275	1.04	0.68
276	1.344	1.17
277	0.2698	0.24
278	0.3739	0.96
279	0.4755	0.14
280	5.046	5.99
281	0.14	0.14
282	0.511	
283	8.9	12.5
284	3	3.63
285		9.29
286	4.22	1.98
287	7.94	10.18
288	3.15	1.31
289	12.5	7.3
290	11.36	6.59
291	3.73	3.57
292	4.72	5.6
293	4.78	11.42
294	6.35	4.9
295	7.3	3.29
296	7.16	2.72
297	0.25	0.6
298	0.11	0.06
299	0.27	0.09

[0283]

실시예 번호	IL23	IFN α
300	0.28	0.13
301	3.16	1.46
302	4.06	2.09
303	2.34	2.65
304	1.24	0.57
305	2.65	3.11
306	2.53	0.56
307	3.74	1.54
308	1.86	1.16
309	1.92	0.63
310	1.08	0.59
311	0.19	0.16
312	0.59	1.02
313	1.33	0.50
314	0.19	0.08
315	0.09	0.08
316	0.07	0.10
317	0.21	0.11
318	0.13	0.13
319	0.09	0.01
320	0.05	0.03
321	0.15	0.14
322	0.07	0.03
323	0.07	0.03
324	0.22	0.07
325	0.46	0.21
326	0.06	0.04
327	0.10	0.01
328	0.60	0.12
329	0.09	0.16

[0284]

실시예 번호	IL23	IFN α
330	0.31	0.09
331	0.06	0.04
332	0.38	0.13
333	0.12	0.09
334	0.31	0.23
335	0.28	0.19
336	0.40	0.44
337	0.11	0.08
338	0.40	0.11
339	0.05	0.03
340	0.22	0.12
341	0.44	0.22
342	0.15	0.13
343	0.16	0.14
344	0.13	0.03
345	0.03	0.03
346	0.04	0.02
347	0.19	0.07
348	0.43	0.18
349	0.06	0.06
350	0.08	0.08
351	0.06	0.02
352	0.02	0.02
353	0.25	0.16
354	0.15	0.13
355	0.03	0.03
356	0.12	0.08
357	0.12	0.03
358	9.98E-03	0.01
359	0.02	0.01

[0285]

실시예 번호	IL23	IFN α
360	0.03	7.74E-03
361	0.06	0.02
362	0.02	0.01
363	0.07	0.04
364	0.01	0.01
365	0.01	0.01
366	0.02	9.22E-03
367	0.02	0.03
368	9.45E-03	0.01
369	0.03	0.01
370	0.03	0.03
371	4.89E-03	3.99E-03
372	0.01	0.01
373	6.22E-03	8.34E-03
374	8.36E-03	6.98E-03
375	0.02	9.47E-03
376	9.35E-03	3.47E-03
377	0.02	0.02
378	0.05	0.01
379	0.08	0.03
380	0.04	0.03
381	0.05	0.02
382	0.01	5.07E-03
383	0.10	0.02
384	0.12	0.17
385	0.07	0.02
386	0.02	0.01
387	0.28	0.12
388	0.05	0.02
389	0.26	0.23

[0286]

실시예 번호	IL23	IFN α
390	1.03	0.33
391	9.66E-03	0.01
392	0.17	0.07
393	5.83E-03	2.86E-03
394	0.08	0.03
395	0.03	0.02
396	0.11	0.06
397	0.06	8.77E-03
398	0.02	0.02
399	0.05	0.05
400	0.30	0.07
401	0.48	0.44
402	0.25	0.33
403	0.24	0.29
404	4.40E-03	8.63E-03
405	0.02	0.01
406	0.25	0.10
407	0.09	0.09
408	0.68	0.43
409	0.04	0.02
410	0.02	8.61E-03
411	0.37	0.21
412	0.45	0.24
413	0.47	0.46
414	0.65	0.28
415	0.32	0.21
416	0.09	0.08
417	0.26	0.33
418	0.35	0.21
419	0.17	0.35

[0287]

실시예 번호	IL23	IFN α
420	0.08	0.12
421	0.46	0.48
422	0.31	0.18
423	0.38	0.37
424	0.49	0.46
425	0.67	0.38
426	0.01	0.01
427	0.14	0.15
428	0.09	0.11
429	0.25	0.15
430	0.16	0.05
431	0.04	0.08
432	0.03	0.02
433	0.29	0.22
434	0.10	0.05
435	0.03	0.05
436	0.24	0.12
437	0.36	0.19
438	0.15	0.08
439	0.21	0.11
440	0.25	0.26
441	0.46	0.24
442	0.45	0.13
443	0.05	0.02
444	0.25	0.18
445	0.53	0.32
446	0.15	0.18
447	0.20	0.16
448	0.011	0.017
449	0.02	0.01
450	0.02	0.01

[0288]

[0289]

제조 방법

[0290]

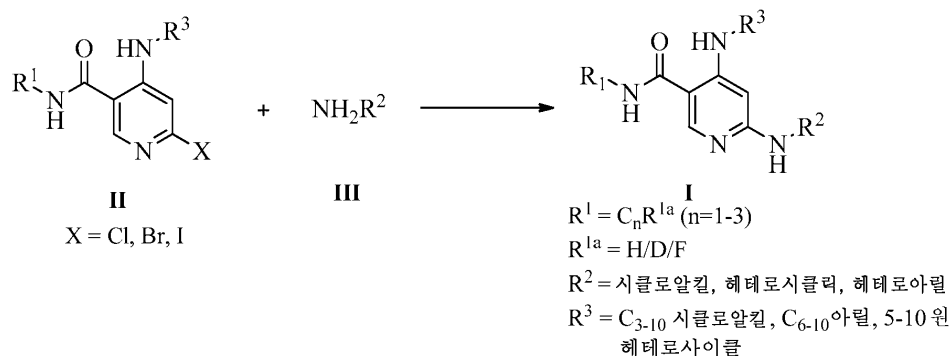
본 발명의 화합물은 유기 화학 분야의 숙련자에게 이용가능한 많은 방법에 의해 합성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 제조에 대한 일반적 합성 반응식이 하기에 기재된다. 이들 반응식은 예시적인 것이며, 관련 기술분야의 숙련자가 본원에 개시된 화합물의 제조를 위해 이용할 수 있는 가능한 기술을 제한하도록 의도되지는 않는다. 본 발명의 화합물의 제조를 위한 다양한 방법이 관련 기술분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 추가로, 목적 화합물(들)을 얻기 위해 대안적 순서로 다양한 합성 단계를 수행할 수 있다.

[0291]

일반적 반응식에 기재된 방법에 의해 제조된 본 발명의 화합물의 예를 하기에 기재되는 제조 및 실시예 부분에 나타내었다. 기재된 여러 화합물은 키랄 화합물이었고, 일부는 라세미 혼합물로서 제조되었으며, 다른 것들은 단일 거울상이성질체로서 제조되었다. 각 경우에, 호모키랄 실시예의 제조, 또는 반대 거울상이성질체의 제조는 관련 기술분야의 숙련자에게 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 호모키랄 화합물은 키랄 상 제조용 HPLC에 의해 라세미 생성물의 분리에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 실시예 화합물은 거울상이성질체 풍부 생성물을 제조하는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들은, 변형의 부분입체선택성을 조절하도록

작용하는 라세미 중간체로의 키랄 보조 관능기의 도입 (이는 키랄 보조기의 절단시 거울상이성질체-풍부 생성물을 제공함)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

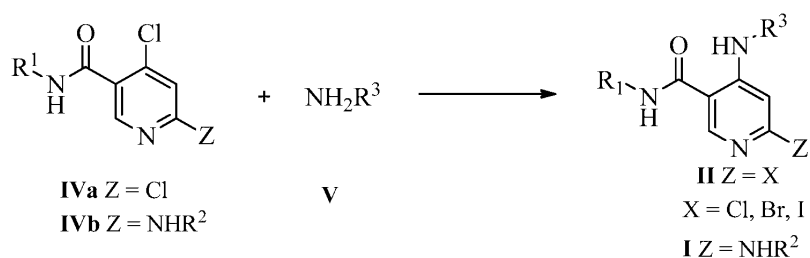
[0292] 반응식 1. 할로-피리딘 II와 아민 III의 커플링



[0293]

[0294] 반응식 1은 중간체 할로-피리딘 (II) 및 아민 (III)으로부터의 본 발명의 표제 화합물 (I)의 제조를 나타낸다. 이러한 커플링은 아민에 의한 2-할로-피리딘의 치환을 달성하기 위한 많은 공지된 방식에 의해 발생될 수 있다. 이는, 팔라듐 촉매화된 아민의 N-아릴화, 및 아민에 의한 할라이드의 친핵성 치환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 팔라듐(II) 염 (예를 들어 디아세트산팔라듐) 뿐만 아니라 중성 팔라듐 (예컨대 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐) 둘 다를 포함한 다양한 팔라듐 공급원을 사용하여 커플링을 수행할 수 있다. 비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (크산트포스(Xantphos)) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐 (브레트포스(BrettPhos)) 및 합성 화학에 정통한 숙련자에게 친숙한 많은 다른 것들을 포함한 다수의 촉매 리간드가 이러한 변형에 적합하다 (문헌 [Surry, D.S. et al., Chem. Sci., 2:27-50 (2011)] 참조). 다양한 염기 (예컨대 탄산칼륨, 나트륨 *tert*-부톡시드, 탄산세슘 등) 뿐만 아니라 다수의 용매 (예컨대 1,4-디옥산, 톨루엔 및 디메틸아세트아미드 등)가 사용될 수 있다. 친핵성 치환은 일반적으로 산 또는 염기 촉매의 존재 또는 부재 하에 승온 (전형적으로 >100°C)에서 가능하다. 가열은 마이크로웨이브 또는 통상적인 가열을 이용하여 달성될 수 있다. 이러한 치환에서 아민은 가장 전형적으로 (그러나 비제한적으로) 지방족이다.

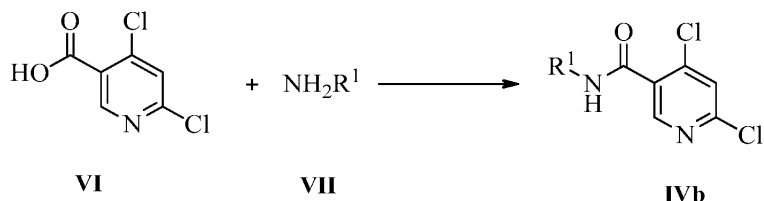
[0295] 반응식 2. 할로-피리딘 IV와 아민 V의 커플링



[0296]

[0297] 반응식 2는 II의 제조 뿐만 아니라 I에 접근하는 대안적 순서 둘 다를 나타낸다. 4-클로로 기의 선택적 치환은 디할라이드 (Z = Cl)의 경우 및 Z 기가 아민에 상응하는 경우 둘 다에 가능하다. 전자의 경우 치환으로부터 중간체 II가 얻어지고, 후자에서는 표제 화합물 I이 형성된다. 디할라이드의 치환은 가장 흔하게는 염기, 예컨대 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 N,N-디이소프로필에틸아민 또는 관련 물질의 존재 하에 달성되지만, 이는 상승된 열적 조건 하에 촉매의 부재 하에, 또는 산 촉매의 존재 하에 달성될 수 있다는 것 또한 고려된다. 모든 경우에, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드 및 N-메틸-2-피롤리돈을 포함한 다수의 용매가 적합하다. 4,6-디클로로니코틴아미드의 6-위치에 비해 4-위치의 증가된 반응성으로 인해, 화학 합성 분야의 숙련자에 의해 대안적 전략이 또한 고려될 수 있다는 것을 가정하는 것이 적절하다. IVb의 경우, 치환은 산성 조건 (양성자성 산, 예컨대 염산 사용), 염기성 조건 (N,N-디이소프로필에틸아민 또는 관련 물질 사용) 하에 또는 상기 언급된 팔라듐-촉매화된 아민의 N-아릴화를 이용하여 달성될 수 있다.

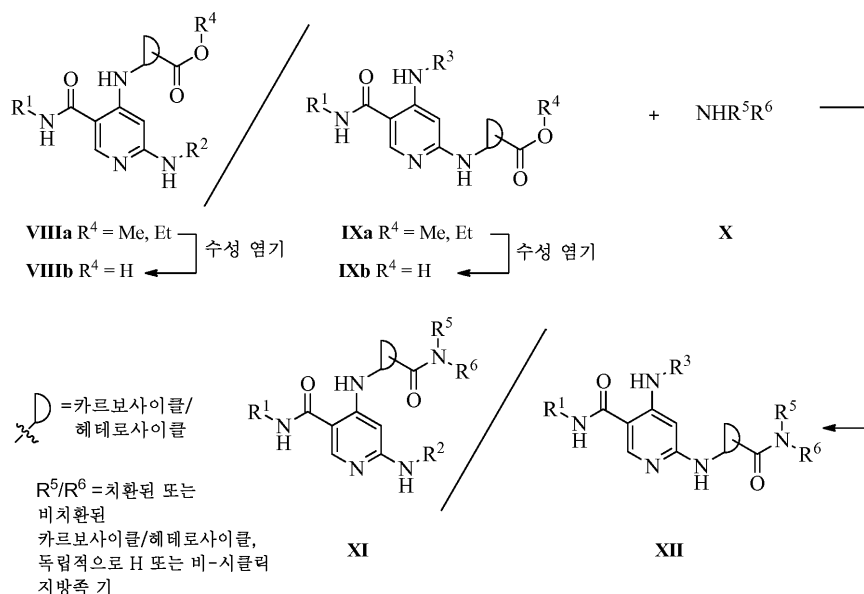
[0298] 반응식 3. 카르복실산 VI과 아민 VII의 커플링



[0299]

[0300] 반응식 3은 상업적으로 입수가능한 (또는 문헌 [Platts, M.Y. et al., Tetrahedron Lett., 52:512-514 (2011)]에 따라 디에틸 1,3-아세톤디카르복실레이트로부터 제조된) 카르복실산 VI으로부터의 중간체 IVb의 제조를 나타낸다. 아마이드 IVb는, 카르복실산 및 아민의 탈수 축합에 의한 카르복스아미드의 제조에 대해 공지된 무수히 많은 방식에 의해 VI으로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 아민 (NH_2R^1 , VII, 여기서 이들 목적상, R^1 은 치환된 단쇄 지방족으로 제한됨)에 의한 산 VI의 축합은, VI을, 적절한 극성 비-양성자성 용매 (N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 디클로로메탄 등) 중에서 염기 (바람직하게는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등)의 존재 하에 N-히드록시 트리아졸 (HOAt 또는 HOBt 등) 및 아민의 존재 하에 활성화 시약, 예컨대 수용성 카르보디이미드 (EDC)로 처리함으로써 수행될 수 있다. 대안적 조합 시약 (활성화 시약 및 히드록시 트리아졸, 예컨대 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 또는 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스폰늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP)를 조합한 시약)을 염기의 존재 하에 사용할 수 있다. 카르복실산 VI을 또한, 적절한 염소화제 (티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드 등)로의 처리에 의해 산 클로라이드로 전환시킬 수 있다. 유사하게, VI은 플루오린화제 (예컨대 시아누릭 플루오라이드)로의 노출시 아실 플루오라이드로 전환될 수 있다. 이어서, 아민 VII에 의한 아실 할라이드 (클로라이드 또는 플루오라이드)의 축합 (전형적으로 비-양성자성 용매 중에서 염기, 예컨대 피리딘 또는 트리에틸아민의 존재 하에 수행됨)은 아마이드 IVb를 제공할 수 있다.

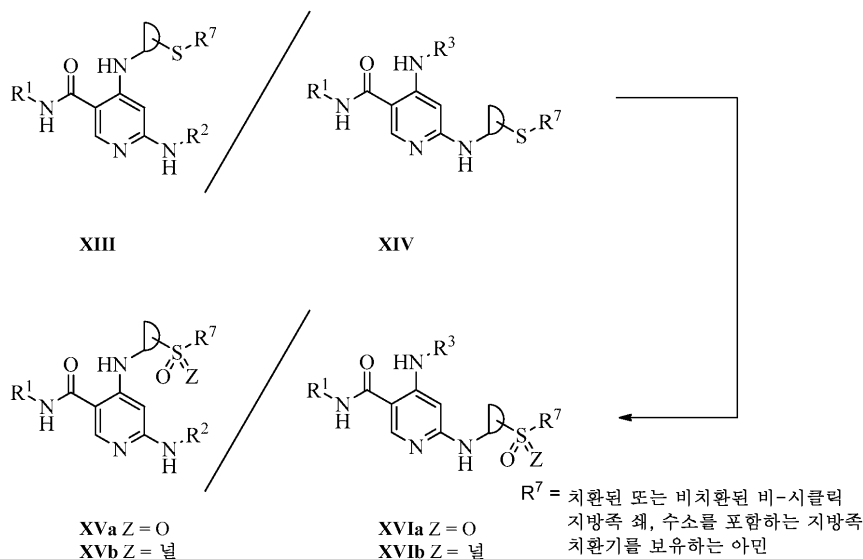
[0301] 반응식 4. 펜던트(pendant) 카르복실레이트 VIII/IX의 비누화 및 아민 X와의 커플링



[0302]

[0303] 반응식 4에 나타난 바와 같이, R^2 또는 R^3 이 산/에스테르를 갖는 경우, 표준 화학 기술을 이용하여 탈수 축합에 의해 펜던트 아마이드를 얻을 수 있다. 카르복실레이트가 단순 에스테르 (VIIIa/IXa에서와 같이)인 경우, 산 (VIIIb/IXb)으로의 비누화는, 유기 공용매, 예컨대 메탄올 및/또는 테트라히드로푸란에 의해 수성 조건 하에 수산화나트륨, 수산화리튬, 또는 수산화칼륨을 사용하여 달성될 수 있다. 카르복실산으로부터, 아민 X로의 커플링은, 상기 언급된 커플링 시약 (EDC/HOBt, HATU 등) 또는 산 클로라이드/플루오라이드로의 전환에 의한 합당한 산의 활성화를 이용하고, 이어서 산 할라이드를 염기, 예컨대 피리딘의 존재 하에 목적 아민과 조합함으로써 달성될 수 있다.

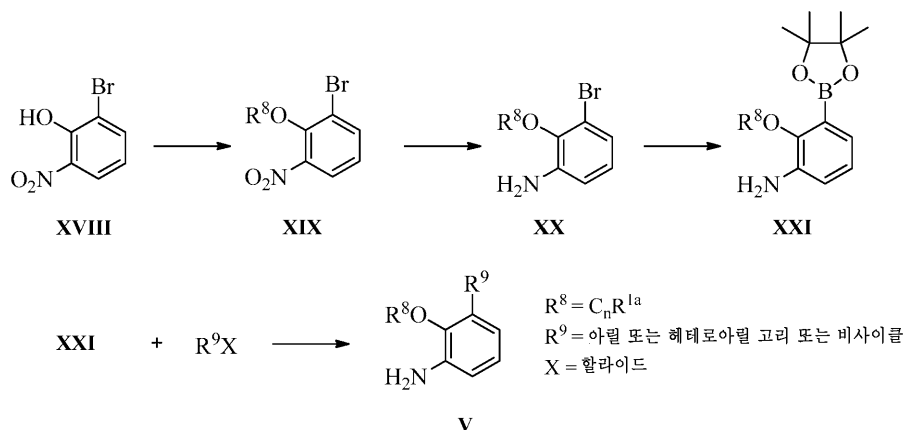
[0304] 반응식 5. 펜던트 술파이드 XIII 및 XIV의 산화



[0305]

[0306] 반응식 5는, 펜던트 술파이드가 어떻게 상응하는 술폰 또는 술폭시드로 산화될 수 있는지를 나타내고, 비록 나타내지는 않았지만, II에 대한 이들 산화를 수행하고 이어서 반응식 1에 나타난 바와 같이 C6 위치에서 관능화시킬 수도 있다. 술파이드 (XIII/XIV)를, 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 아세트산 중의 산화제, 예컨대 텅스텐산나트륨 또는 3-클로로로벤조산을 사용하여 술폰 (XVa/XVIa)으로 산화시킬 수 있다. 술폭시드 (XVb/XVib)로의 부분 산화는 일반적으로 보다 온화한 조건, 예컨대 아세트산 중의 과산화수소를 필요로 하지만; 적절한 시간에 반응물을 켜치시키면 술폰을 표적화할 때와 동일한 조건을 사용할 수 있다.

[0307] 반응식 6. 아닐린 V의 합성

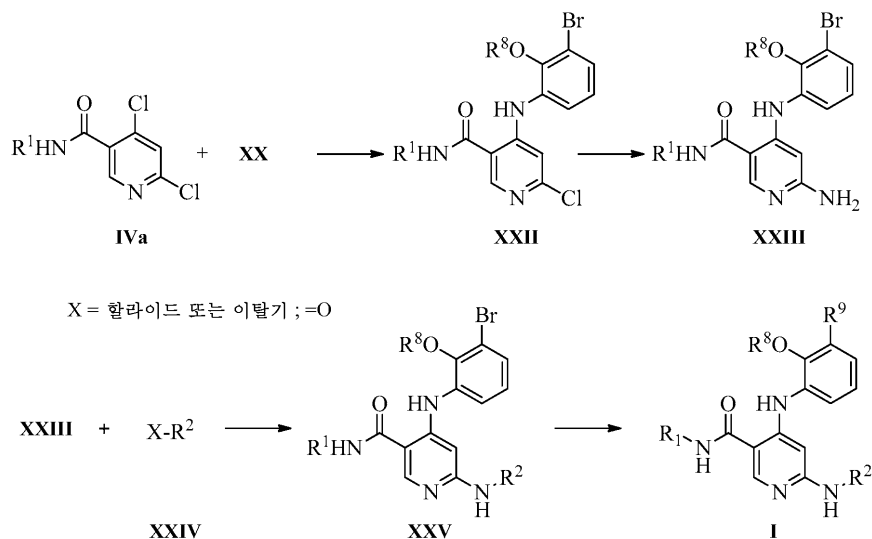


[0308]

[0309] 반응식 2에서 사용된 다수의 아닐린은 상업적으로 입수가 가능하였지만; 일부는 그렇지 않았다. 많은 상업적으로 입수가 가능하지 않은 유형의 아닐린의 합성 전략을 반응식 6에 나타내었다. 상업적으로 입수가 가능한 XVIII을 윌리엄슨(Williamson) 에테르 합성을 이용하여 에테르 XIX로 전환시킬 수 있다. 윌리엄슨 에테르 형성은 에테르 합성에 대한 통상의 프로토콜이며, 반응은 알콜 및 염기, 예컨대 탄산탈륨, 수소화나트륨, 트리에틸아민, 또는 임의의 수의 다른 것들의 조합, 그 후 이탈기의 특징을 갖는 상용성 친전자체, 예컨대 지방족, 벤질 또는 알릴 관능기 (가장 통상적으로는 할라이드이지만, 메실레이트/토실레이트 및 다른 기 또한 상용성임)의 첨가로 이루어진다. 반응은 전형적으로 극성 비-양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디메틸포름아미드 중에서 수행된다. 이어서, 불균질 촉매, 예컨대 팔라듐, 아연 또는 철 및 수소 공급원, 예컨대 수소 (기체), 염화암모늄 또는 염산을 사용함으로써 XIX의 니트로기를 아민 (XX)으로 환원시키고, 이러한 반응은 전형적으로 알콜성 용매 중에서 수행된다. 아릴 브로마이드의 보릴화는 팔라듐 촉매작용을 이용하여 달성할 수 있지만 (문헌 [Ishiyama, T. et al., J. Org. Chem., 60:7508 (1995)] 참조); 금속 할로젠 교환 후, 친전자성 보란과의 반응이 또 다른 통상적 접근이다. 보란산 에스테르 (XXI)는, 다수의 상이한 촉매, 리간드, 염기 및 용매를 사용하여 스즈키(Suzuki) 커플링에 의해 폭넓게 다양한 아릴 및 헤테로아릴 할라이드에 커플링될 수 있다. 하나의 통

상적 시약의 조합은, 용매로서의 디옥산 사용 하에, 촉매로서의 1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드, 및 염기로서의 삼염기성 인산칼륨 (물 중) (아릴 브로마이드와 반응함)이지만; 다수의 가능한 조합이 존재하며, 일부 설명은 문헌 [Barder, T.E. et al., J. Am. Chem. Soc., 127:4685-4696 (2005)]; 및 [Miyaura, N. et al., Chem. Rev., 95:2457-2483 (1995)]을 참조한다.

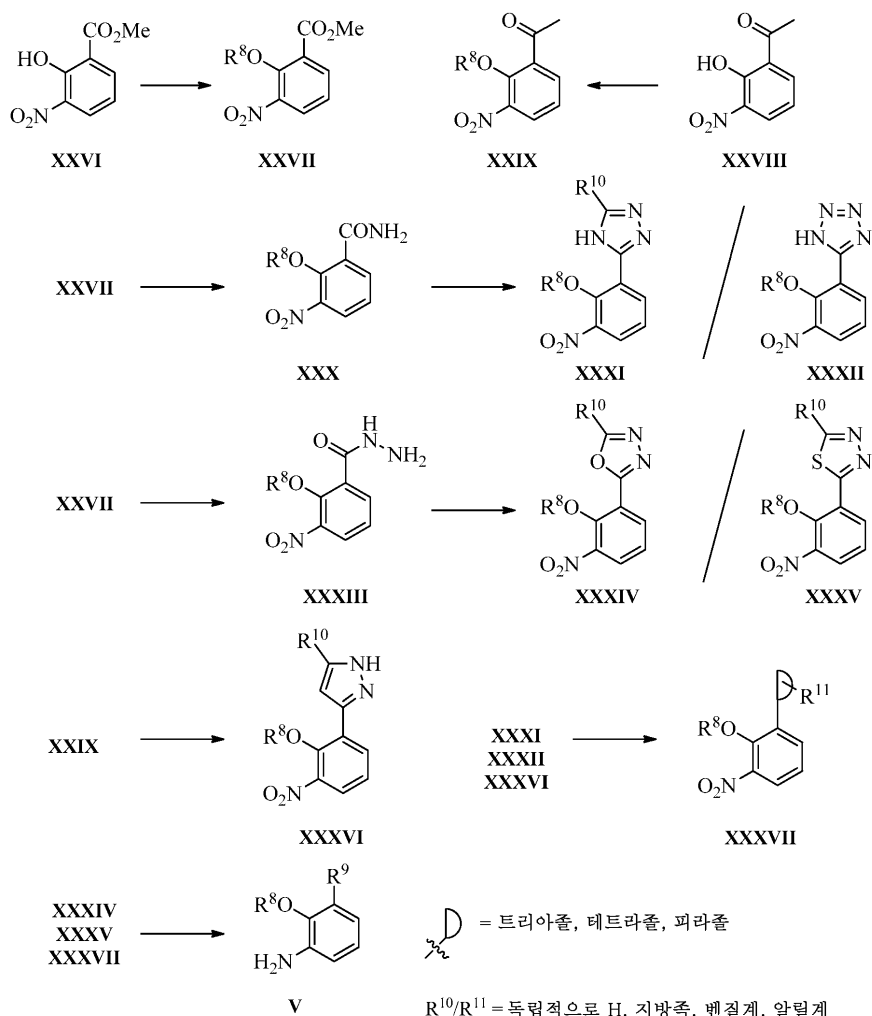
반응식 7. I의 대안적 제조



반응식 7은, 합성 순서의 마지막에 R⁹ (I)에서의 다양성을 도입할 수 있는 수단을 나타낸다. 이러한 전략에서는, IVa 및 XX를 반응식 2에 기재된 것과 동일한 절차에 따라 커플링할 수 있다. 중간체 XXII를 보호된 아민의 첨가를 통해 1급 아민으로 전환시킨 후 (열적, 또는 선택적 팔라듐 촉매화된 N-아릴화 조건에 의해), 탈보호시키고, 예를 들어 4-메톡시페닐)메탄아민을 엄격히 열적 조건 하에 도입한 후, 양성자성 산 (예컨대 트리플루오로아세트산)에 의해 탈보호시켜 XXIII를 제공할 수 있다. XXIII의 XXIV로의 첨가는, R²의 특성에 따라 다양한 방식으로 달성될 수 있다. R²가 지방족 (시클릭 또는 비-시클릭)인 경우, 아민 XXIII을, 통상적으로 1 당량의 비-친핵성 염기, 예컨대 수소화나트륨을 사용하여 수행되는 단순 S_N2 치환을 이용하여 첨가할 수 있다. 이러한 첨가는 아민의 과알킬화에 의해 복잡화될 수 있어, 이에 대해 표준 용액이 XXIV의 케톤 또는 알데히드 버전의 환원성 아미노화를 이용해야 한다. 환원성 아미노화는, 먼저 이민을 생성시키고 (반응을 유도하는 물의 제거 이용), 이어서 통상적인 환원제, 예컨대 수소화붕소나트륨을 사용함으로써 달성될 수 있거나, 또는 이는 단지 이민 중간체를 환원시키기 위해 충분히 반응성인 환원제, 예컨대 시안화수소화붕소나트륨을 사용하여 달성될 수 있으며, 자세한 논의는 문헌 [Baxter, E.W. et al., Organic Reactions, Vol. 59, p 1, John Wiley & Sons, Inc., New York (2002)]을 참조한다. 대안적으로, R³이 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, 전환은 반응식 1에 기재된 팔라듐-촉매화된 N-아릴화를 이용하여 달성될 수 있다. XXV의 I로의 전환은 반응식 6에 기재된 바와 같은 스즈키 커플링 반응, 뿐만 아니라 다른 교차-커플링 전략, 예컨대 스틸(Stille) 및 네기시(Negishi) 교차-커플링 (문헌 [Stanforth, S.P., Tetrahedron., 54:263-303 (1998)] 참조)을 이용하여 달성될 수 있다.

[0313]

반응식 8. 아닐린 V의 대안적 합성



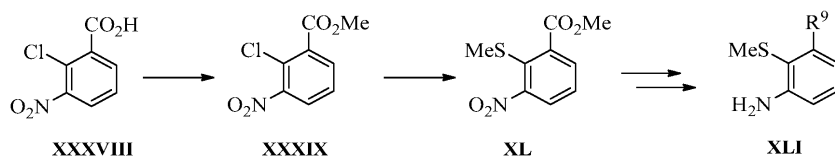
[0314]

[0315]

반응식 8은, 일부 헤테로사이클이 전이 금속 촉매화된 커플링 반응을 이용하지 않고 어떻게 카르보닐 관능기로부터 직접 형성되어 아닐린 V에 도달할 수 있는지를 나타낸다. 상업적으로 입수가능한 XXVI를 반응식 6에 기재된 기술에 의해 에테르 XXVII로 전환시키고, 유사하게 XXVIII를 XXIX로 전환시킬 수 있다. XXVII를 메탄올 중의 암모니아 및 수산화암모늄을 사용하여 직접, 또는 극성 유기 공용매, 예컨대 테트라히드로푸란 및 알콜 공용매, 예컨대 메탄올과 수성 염기를 사용하여 탈수되는 비누화, 및 아마이드 형성 (반응식 5에 기재됨)에 의해 아마이드 XXX로 전환시킬 수 있다. 아마이드 XXX를 N,N-디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈 또는 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 등의 시약을 사용한 아마이드 형성, 그 후 아세트산의 존재 하에 히드라진으로의 노출에 의해 트리아졸로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, XXX으로부터 트리아지도클로로실란 (테트라클로로실란 및 나트륨 아지드로부터 계내에서 생성됨, 문헌 [El-Ahl, A-A.S. et al., Tetrahedron Lett., 38:1257-1260 (1997)] 참조)과의 반응에 의해 테트라졸 XXXII를 제조할 수 있다. 히드라지드 XXXIII를, 열적 또는 산 촉매화된 조건 하에 오르토포르메이트 또는 오르토포아세테이트와의 축합 반응 (흔히 오르토포르메이트/오르토포아세테이트를 용매로서 사용함)에 의해 옥사디아졸로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 히드라지드 XXXIII의 아세트 변형물을 술폰화 시약, 예컨대 라웨슨(Lawesson) 시약으로의 노출, 또한 이어서 열적 조건 하에, 전형적으로 극성 비-양성자성 용매, 예컨대 디옥산 중에서의 축합에 의해 티아졸로 전환시킬 수 있다. 케톤 XXIX를, N,N-디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈 또는 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (또는 관련 물질)과의 축합, 그 후 아세트산의 존재 하에 히드라진과의 반응에 의해 피라졸 XXXVI로 전환시킬 수 있다. XXXI, XXXII, 및 XXXVI의 경우, 헤테로사이클을 추가로 친전자체, 예컨대 오르가노-할라이드, 에폭시드 또는 활성화된 카르보닐 종과 (무기 염기, 예컨대 탄산칼륨, 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민, 또는 강염기, 예컨대 수소화나트륨을 사용한 염기성 조건 하에) 또는 비닐 에테르, 예컨대 에톡시에텐과 (산성 조건 하에) 반응시킬 수 있다. 다른 친전자체, 예컨대 실릴 할라이드 또한, 선택적 팔라듐 촉매화된 N-아릴화에서 가능한 바와 같이 성공적일 것이다. 마지막으로, 니트로 화합물을, 반응식 6에 기재된 것들과 유사한 조건을 이용하여 환원에 의해 아닐린 V로 전환시킬 수 있다. 이러한

나열은, 카르보닐 모이어티 및 그의 유도체 (예컨대 시아니드)의 통상적인 관능기 조작으로부터 이용가능한 헤테로사이클의 제한적 모음은 결코 아니다 (문헌 [Caron, S., Practical Synthetic Organic Chemistry, 609-647 (2011)] 및 그의 참조문헌 참조).

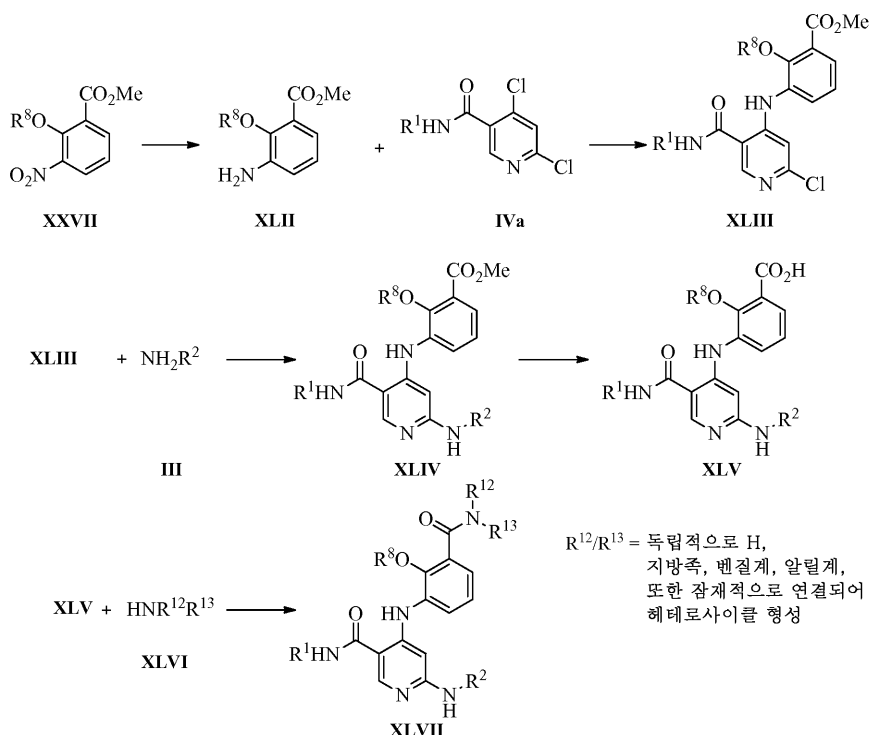
[0316] 반응식 9. 티오아닐린 XLI의 합성



[0317]

[0318] 반응식 9는 V의 티오-변형물의 합성을 나타낸다. 상업적으로 입수가 가능한 산 XXXVIII로부터 출발하여, 이는 양성자성 산의 존재 하에 메탄올과의 가열에 의해, 뿐만 아니라 산으로부터의 에스테르 합성에 대한 이용가능한 임의의 수의 기술, 예컨대 산 할라이드의 형성 (반응식 5에 기재됨) 후 메탄올과의 반응에 의해 에스테르로 전환될 수 있다. 클로라이드의 치환으로부터 XL을 얻는 것은, 나트륨 티오메톡시드를 사용한 친핵성 부가반응에 의해 달성될 수 있다. 관능화된 아닐린 XLI로의 전환은 반응식 8에서 예시되고 기재된 것과 동일한 기술에 따른다. 추가로 최종 술폰아이드 생성물을, 반응식 5에 기재된 산화 조건을 이용하여 술폰으로 산화시킬 수 있다.

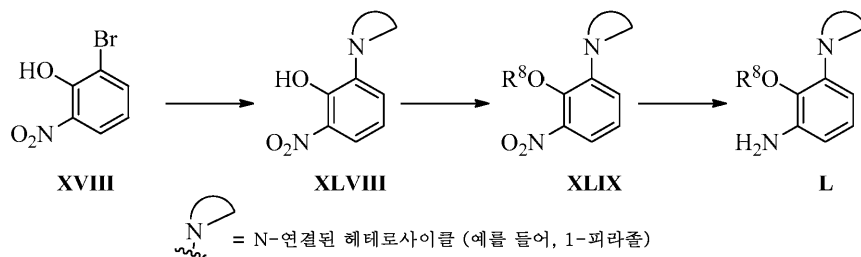
[0319] 반응식 10. 최종 화합물 XLVII의 합성



[0320]

[0321] 반응식 10은 최종 화합물 I의 또 다른 형태를 나타낸다. 이 전략에서는, 아닐린 XLII (반응식 6과 유사하게 니트로 화합물 XXVII의 환원에 의해 제조됨)을 반응식 2로부터의 기술을 이용하여 디클로라이드 IVa에 첨가한다. XLIV로의 전환은 반응식 1에 기재된 것과 동일한 기술을 이용하여 달성될 수 있다. 메틸 에스테르 (XLIV)의 비누화로부터 산 XLV를 얻는 것은 전형적으로, 테트라히드로푸란 및 알콜 공용매를 사용하여, 수용성 강염기, 예컨대 수산화칼륨, 수산화리튬, 또는 수산화나트륨을 사용하는 수성 조건 하에 달성된다. 산 XLV를, 반응식 8에 기재된 기술을 이용하여 다양한 헤테로사이클로 전환시킬 수 있거나, 또는 이를 반응식 3에 기재된 바와 같이 아민과 커플링하여 최종 생성물로서 아마이드 XLVII를 생성할 수 있다.

[0322] 반응식 11. 아닐린 L (V의 변형물)의 합성



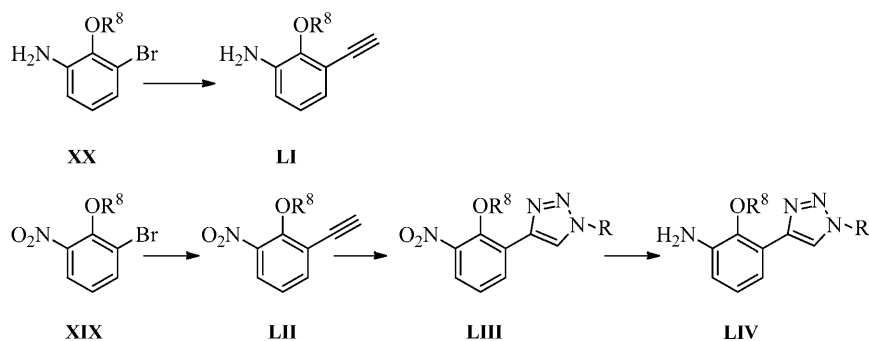
[0323]

[0324]

반응식 11은 V의 또 다른 변형물을 나타내며, 여기서 아닐린은 탄소-질소 결합을 통해 헤테로사이클로 치환된 것이다. 상업적으로 입수가 가능한 XVIII로부터 출발하여, 울만(Ullmann) 축합 (최근 개관에 대해서는 문헌 [Mannier, F. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 48:6954-6971 (2009)] 참조)을 이용할 수 있다. 이 반응은 전형적으로 구리 염 (예컨대 산화구리(I)), 무기 염기 (예컨대 탄산세슘) 및 혼히는 리간드 (그러나, 일부 용매, 예컨대 DMF가 리간드의 역할을 할 수 있기도 함)의 존재 하에 수행된다. 페놀 XLVIII를, 반응식 6에 기재된 바와 같은 윌리엄슨 에테르 조건을 이용하여 에테르 XLIX로 전환시킬 수 있다. 아닐린 (L)로의 전환은 반응식 6에 기재된 바와 같이 니트로 기의 환원에 의해 달성된다.

[0325]

반응식 12. 아닐린 LI 및 LIV (V의 변형물)의 합성

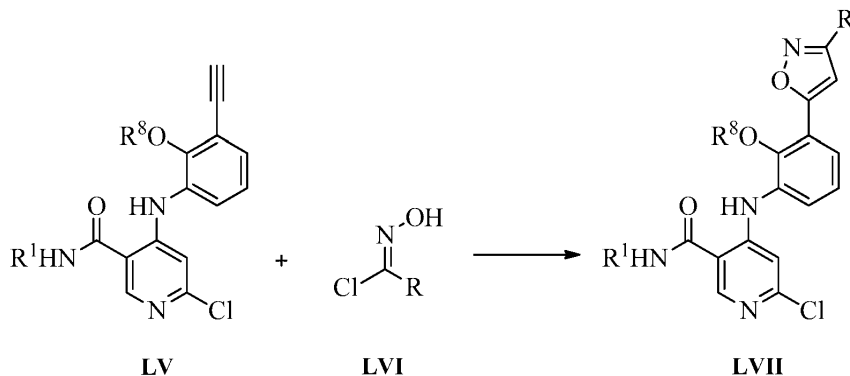


[0326]

[0327]

반응식 12는 아닐린 LI 및 LIV의 합성을 나타낸다. XX/XIX와 에틸트리메틸실란의 소노가시라(Sonogashira) 커플링 후 온화한 염기 (예컨대 양성자성 용매, 예컨대 메탄올 중의 탄산칼륨) 또는 플루오라이드 공급원 (예컨대 테트라부틸암모늄 플루오라이드 또는 플루오린화칼륨)을 사용한 실릴 기의 제거를 이용하여 말단 알킨 LI 및 LII를 얻을 수 있다. 소노가시라 커플링은 팔라듐 촉매 (예컨대 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐), 구리 촉매, 예컨대 아이오딘화구리(I), 및 염기 (전형적으로 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 디이소프로필아민)를 사용하여, 염기를 용매로서 사용하거나 극성 용매, 예컨대 디메틸포름아미드를 사용하여 수행되지만; 상이한 리간드 및 첨가제를 사용하여, 또한 심지어 촉매의 부재 하에 반응을 수행하는 많은 작업이 이루어졌다 (문헌 [Chinchilla, R. et al., Chem. Rev., 107:874-923 (2007)]; [Chinchilla, R. et al., Chem. Soc. Rev., 40:5084-5121 (2011)] 참조). 아닐린 LI를 반응식 2에 기재된 바와 같이 IVa에 커플링하고, 이어서 반응식 1에 기재된 바와 같이 표적 리간드 I로 전환시키거나, 또는 LIII에 대해 기재된 기술을 이용하여 추가로 정교화할 수 있다 (이어짐). LII를, 휘스겐(Huisgen) 고리화부가반응 (또는 "클릭 화학(Click chemistry)")를 이용하여 1,2,3-트리아졸로 전환시킬 수 있다. 이 반응은 구리 촉매 (통상적으로 황산구리(II)), 환원제 (예컨대 나트륨 아스코르베이트)를 사용하여 알킨과 아지드 사이에서 수행되며, 반응은 다수의 용매/공용매, 예컨대 물, tert-부틸 알콜, 테트라히드로푸란 및 톨루엔 중에서 수행될 수 있다. 이러한 고리화부가반응에 대한 다양성 및 다목적성을 기재하는 많은 작업이 이루어졌고, 개관에 대해서는 문헌 [Kolb, H.C. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 40:2004-2021 (2001)], 및 [Meldal, M. et al., Chem. Rev., 108:2952-3015 (2008)]을 참조한다. 휘스겐 고리화부가반응이 제거가능한 기, 예컨대 메틸 피탈레이트에 의해 수행되는 경우, 이는 반응식 8에 기재된 바와 같이 제거되어 트리아졸 알킬화될 수 있다. 다른 방식으로, 니트로 기를 반응식 6에 기재된 바와 같이 환원시킬 수 있고, LIV를 반응식 2에 기재된 바와 같이 IVa와 반응하도록 진행시킬 수 있다.

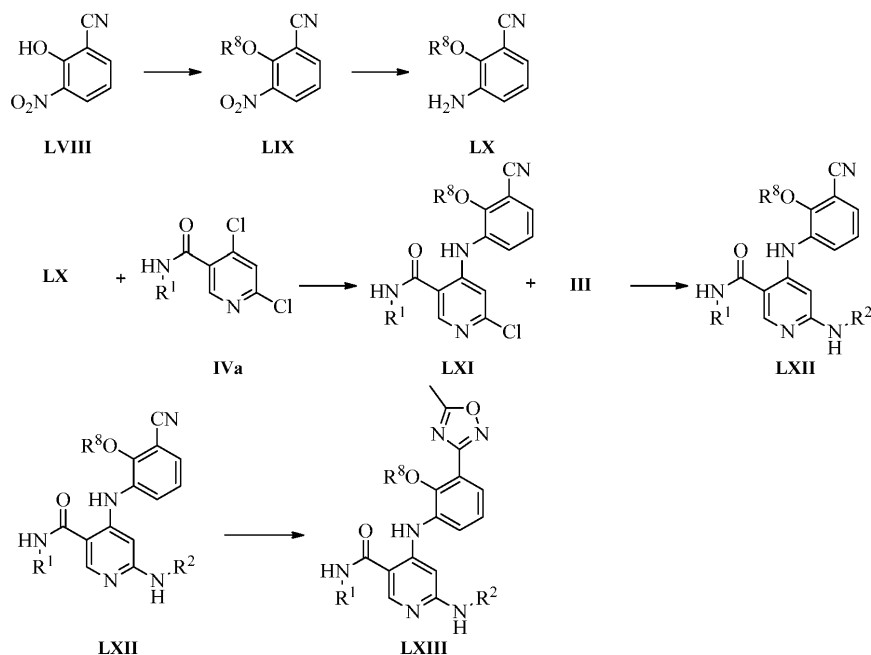
[0328] 반응식 13. LVII의 합성



[0329]

[0330] 반응식 13은 끝에서 두번째의 화합물 LVII (반응식 1에 기재된 커플링 절차를 이용하여 표적 리간드로 전환됨)의 합성을 나타낸다. 중간체 LV (반응식 12 및 반응식 2에 기재된 기술을 이용하여 제조됨)를, 니트릴 옥시드 (N-히드록시이미도일 클로라이드 및 온화한 비-친핵성 염기로부터 계내에서 형성됨)와의 [3+2] 고리화부가반응을 이용하여 이속사졸 LVII로 전환시킬 수 있다. 반응은 비-양성자성 용매 (예컨대 디클로로에탄) 중에서 열적으로 수행될 수 있으나, 최근의 작업에서는 반응에서의 촉매의 유용성이 기재되었다 (문헌 [Grecian, S. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 47:8285-8287 (2008)] 참조).

[0331] 반응식 14. LXIII의 합성



[0332]

[0333] 반응식 14는 표적 화합물 LXII 및 LXIII의 합성을 나타낸다. 상업적으로 입수가능한 LVIII를 반응식 6에 요약된 전략에 따라 아닐린 LX으로 전환시킬 수 있다. LX의 IVa로의 부가반응은 반응식 2에 기재된 기술에 따르며, 이는 LXI를 제공하고, 이를 반응식 1에 기재된 전략에 따라 III과 커플링할 수 있다. 시아노-함유 LXII의 옥사디아졸 LXIII로의 전환은, 시아나이드에 대한 히드록실아민의 친핵성 부가반응 (전형적으로 극성 양성자성 용매, 예컨대 물 또는 알콜 중에서 염기성 조건 하에 수행됨), 그 후 아세트산 무수물에 의한 아실화 및 축합 (극성 비-양성자성 용매 중에서 아세트산 무수물과의 중간체의 가열에 의해 수행됨)에 의해 달성될 수 있다.

[0334] 실시예

[0335] 화학식 I의 화합물의 제조, 및 화학식 I의 화합물의 제조에 사용되는 중간체를 하기 실시예에 나타난 절차 및 관련 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 이들 실시예에서 이용된 방법 및 조건, 및 이들 실시예에서 제조된 실제 화합물은 제한적인 것으로 의도되지 않으며, 화학식 I의 화합물이 어떻게 제조될 수 있는지를 나타내도록 의도된다. 이들 실시예에서 사용된 출발 물질 및 시약은, 본원에 기재된 절차에 의해 제조되지 않은 경우, 일반

적으로 상업적으로 입수가능하거나, 화학 문헌에 보고되어 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 절차를 이용하여 제조될 수 있다.

[0336] 주어진 실시예에서, 어구 "건조 및 농축"은 일반적으로 황산나트륨 또는 황산마그네슘 상에서의 유기 용매 중의 용액의 건조 후 여과 및 여액으로부터의 용매 제거 (일반적으로 감압 하에, 또한 제조되는 물질의 안정성에 적합한 온도에서)를 지칭한다. 컬럼 크로마토그래피는, 지시된 용매 또는 용매 혼합물로 용리하며, 이스코(Isco) 중간압 크로마토그래피 장치 (텔레다인 코포레이션(Teledyne Corporation))를 사용하여 예비충전된 실리카 겔 카트리지로 수행하였다. 제조용 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는, 컬럼 크기 및 달성되는 분리에 적합한 용리 속도로, 일반적으로, 또한 0.05% 또는 0.1% 트리플루오로아세트산 또는 10 mM 아세트산암모늄을 함유하는 물 중 메탄올 또는 아세토니트릴의 농도가 증가되는 구배 용리 하에, 분리되는 물질의 양에 적절한 크기의 역상 컬럼 (워터스(Waters) 선파이어(SunFire) C₁₈, 워터스 엑스가교(XBridge) C₁₈, 페노메넥스(PHENOMENEX)® 악시아 (Axia) C₁₈, YMC S5 ODS 등)를 사용하여 수행하였다. 화학 명칭은 캠티오 울트라(ChemDraw Ultra), 버전 9.0.5 (캠브릿지소프트(CambridgeSoft))를 사용하여 결정하였다. 하기 약어가 사용된다:

[0337] NaHCO₃ (aq) = 포화 수성 중탄산나트륨

[0338] 염수 = 포화 수성 염화나트륨

[0339] DCM = 디클로로메탄

[0340] DIEA = N,N-디이소프로필에틸아민

[0341] DMAP = 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘

[0342] DMF = N,N-디메틸포름아미드

[0343] DMSO = 디메틸 술폭시드

[0344] EDC = N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

[0345] EtOAc = 에틸 아세테이트

[0346] HOAT = 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸

[0347] HOBT = 1-히드록시벤조트리아졸 수화물

[0348] rt = 주변 실온 (일반적으로 약 20 내지 25℃)

[0349] TEA = 트리에틸아민

[0350] TFA = 트리플루오로아세트산

[0351] THF = 테트라히드로푸란

[0352] 실시예의 특성화에 이용된 분석용 HPLC 방법

[0353] 분석용 HPLC는 하기 방법을 이용하여 시마즈(Shimadzu) LC10AS 액체 크로마토그래프 상에서 수행하였다:

[0354] 방법 A (달리 지시되지 않는 한, 모든 경우에 사용됨):

[0355] 4분 ("min")에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 선형 구배와, 100% B에서 1분 ("min") 유지

[0356] 220 나노미터 ("nm")에서의 자외선 ("UV") 가시화

[0357] 컬럼: YMC S5 ODS 발리스틱(Ballistic) 4.6 x 50 mm

[0358] 유량: 4 밀리리터 ("mL")/min

[0359] 용매 A: 0.2% 인산, 90% 물, 10% 메탄올

[0360] 용매 B: 0.2% 인산, 90% 메탄올, 10% 물

[0361] 방법 B:

[0362] 컬럼: 페노메넥스® 루나 C18(2), 4.6 x 50 mm x 5 μm

- [0363] 이동 상: (A) 10:90 메탄올:물; (B) 90:10 메탄올:물
- [0364] 완충제: 0.1% TFA
- [0365] 구배 범위: 0 내지 100% B
- [0366] 구배 시간: 4 min
- [0367] 유량: 4 mL/min
- [0368] 분석 시간: 5 min
- [0369] 검출:
- [0370] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0371] 검출기 2: MS(ESI^+)
- [0372] 검출기 3: ELSD
- [0373] 방법 C:
- [0374] 컬럼: 워터스 선파이어 C18, 4.6 x 50 mm x 5 μm
- [0375] 이동 상: (A) 10:90 메탄올:물; (B) 90:10 메탄올:물
- [0376] 완충제: 0.1% TFA
- [0377] 구배 범위: 0 내지 100% B
- [0378] 구배 시간: 4 min
- [0379] 유량: 4 mL/min
- [0380] 분석 시간: 5 min
- [0381] 검출:
- [0382] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0383] 검출기 2: MS(ESI^+)
- [0384] 검출기 3: ELSD
- [0385] 방법 D:
- [0386] 컬럼: 페노메넥스® 루나 C18(2), 4.6 x 50 mm x 5 μm
- [0387] 이동 상: (A) 10:90 메탄올:물; (B) 90:10 메탄올:물
- [0388] 완충제: 0.1% TFA
- [0389] 구배 범위: 0 내지 100% B
- [0390] 구배 시간: 4 min
- [0391] 유량: 4 mL/min
- [0392] 분석 시간: 5 min
- [0393] 검출:
- [0394] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0395] 검출기 2: MS(ESI^+)
- [0396] 검출기 3: ELSD
- [0397] 방법 E:

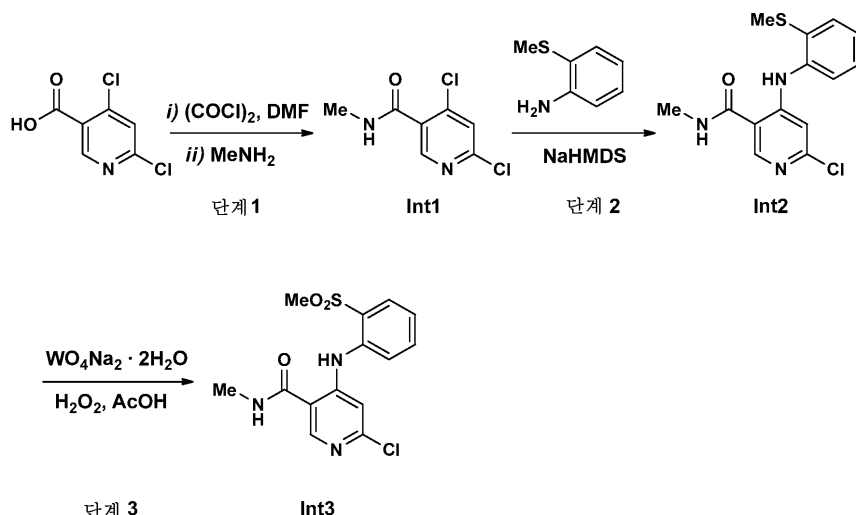
- [0398] 컬럼: 워터스 액퀴티(Acquity) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자
- [0399] 이동 상: (A) 5:95 아세토니트릴:물; (B) 95:5 아세토니트릴:물
- [0400] 완충제: 10 mM 아세트산암모늄
- [0401] 구매 범위: 0 내지 100% B
- [0402] 구매 시간: 3 min
- [0403] 유량: 1.11 mL/min
- [0404] 분석 시간: 4 min
- [0405] 검출:
- [0406] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0407] 검출기 2: MS(ESI⁺)
- [0408] 검출기 3: ELSD
- [0409] 방법 F:
- [0410] 컬럼: 워터스 선파이어 C18 (4.6 x 150 mm), 3.5 μ m
- [0411] 이동 상: (A) 5:95 아세토니트릴:물; (B) 95:5 아세토니트릴:물
- [0412] 완충제: 0.1% TFA
- [0413] 구매 범위: 0 내지 100% B
- [0414] 구매 시간: 12 min
- [0415] 유량: 4 mL/min
- [0416] 분석 시간: 15 min
- [0417] 검출:
- [0418] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0419] 검출기 2: 254 nm에서의 UV
- [0420] 방법 G:
- [0421] 컬럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자
- [0422] 이동 상: (A) 5:95 아세토니트릴:물; (B) 95:5 아세토니트릴:물
- [0423] 완충제: 0.05% TFA
- [0424] 구매 범위: 0 내지 100% B
- [0425] 구매 시간: 3 min
- [0426] 유량: 1.11 mL/min
- [0427] 분석 시간: 4 min
- [0428] 검출:
- [0429] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0430] 검출기 2: MS(ESI⁺)
- [0431] 검출기 3: ELSD
- [0432] 방법 H:

- [0433] 컬럼: (LCMS) 아센티스 익스프레스(Ascentis Express) C18, 4.6 x 50 mm, 2.7 μ m 입자
- [0434] 이동 상: (A) 5:95 아세토니트릴:물; (B) 95:5 아세토니트릴:물
- [0435] 완충제: 10 mM 아세트산암모늄
- [0436] 구배 범위: 0 내지 100% B
- [0437] 구배 시간: 4 min
- [0438] 유량: 4 mL/min
- [0439] 분석 시간: 5 min
- [0440] 검출:
- [0441] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0442] 검출기 2: MS(ESI⁺)
- [0443] 방법 I:
- [0444] 컬럼: 워터스 엑스가코 C18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m 입자
- [0445] 이동 상: (A) 5:95 아세토니트릴:물; (B) 95:5 아세토니트릴:물
- [0446] 완충제: 0.05% TFA
- [0447] 구배 범위: 0 내지 100% B
- [0448] 구배 시간: 4 min
- [0449] 유량: 4 mL/min
- [0450] 분석 시간: 5 min
- [0451] 검출:
- [0452] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0453] 검출기 2: MS(ESI⁺)
- [0454] 방법 J:
- [0455] 컬럼: (LCMS) BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자
- [0456] 이동 상: (A) 물; (B) 아세토니트릴
- [0457] 완충제: 0.05% TFA
- [0458] 구배 범위: 2% 내지 98% B (0 내지 1 min) 98% B (1.5 min까지) 98% 내지 2% B (1.6 min까지)
- [0459] 구배 시간: 1.6 min
- [0460] 유량: 0.8 mL/min
- [0461] 분석 시간: 2.2 min
- [0462] 검출:
- [0463] 검출기 1: 254 nm에서의 UV
- [0464] 검출기 2: MS(ESI⁺)
- [0465] 방법 K:
- [0466] 컬럼: (LCMS) BEH C18, 3.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자
- [0467] 이동 상: (A) 5:95 아세토니트릴:물; (B) 95:5 아세토니트릴:물

- [0468] 완충제: 10 mM 아세트산암모늄
- [0469] 구배 범위: 0 내지 100% B
- [0470] 구배 시간: 1.8 min
- [0471] 유량: 1.2 mL/min
- [0472] 분석 시간: 4 min
- [0473] 검출:
- [0474] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0475] 검출기 2: MS(ESI^+)
- [0476] 방법 L:
- [0477] 컬럼: (LCMS) 선파이어 C18 2.1 x 30 mm, 2.5 μm 입자
- [0478] 이동 상: (A) 10:90 메탄올:물; (B) 90:10 메탄올:물
- [0479] 완충제: 0.1% TFA
- [0480] 구배 범위: 0 내지 100% B
- [0481] 구배 시간: 2 min
- [0482] 유량: 1 mL/min
- [0483] 분석 시간: 3 min
- [0484] 검출:
- [0485] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0486] 검출기 2: MS(ESI^+)
- [0487] 방법 M:
- [0488] 컬럼: (LCMS) 선파이어 C18 2.1 x 30 mm, 3.5 μm 입자
- [0489] 이동 상: (A) 10:90 메탄올:물; (B) 90:10 메탄올:물
- [0490] 완충제: 0.1% TFA
- [0491] 구배 범위: 0 내지 100% B
- [0492] 구배 시간: 4 min
- [0493] 유량: 1 mL/min
- [0494] 분석 시간: 5 min
- [0495] 검출:
- [0496] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0497] 검출기 2: MS(ESI^+)
- [0498] 방법 N:
- [0499] 컬럼: 워터스 선파이어 C18 (3 x 150 mm), 3.5 μm
- [0500] 이동 상: (A) 5:95 아세토니트릴:물; (B) 95:5 아세토니트릴:물
- [0501] 완충제: 0.05% TFA
- [0502] 구배 범위: 0 내지 100% B

- [0503] 구매 시간: 12 min
- [0504] 유량: 0.5 mL/min
- [0505] 분석 시간: 15 min
- [0506] 검출:
- [0507] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0508] 검출기 2: 254 nm에서의 UV
- [0509] 방법 O:
- [0510] 컬럼: 워터스 선파이어 C18 (4.6 x 150 mm), 3.5 μ m
- [0511] 이동 상:(A) 5:95 아세토니트릴:물; (B) 95:5 아세토니트릴:물
- [0512] 완충제: 0.05% TFA
- [0513] 구매 범위: 0 내지 50% B (0 내지 15 min) 50 내지 100% B (15 내지 18 min)
- [0514] 구매 시간: 18 min
- [0515] 유량: 1 mL/min
- [0516] 분석 시간: 23 min
- [0517] 검출:
- [0518] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0519] 검출기 2: 254 nm에서의 UV
- [0520] 방법 P:
- [0521] 컬럼: 워터스 엑스가교 페닐, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m 입자
- [0522] 이동 상:(A) 5:95 아세토니트릴:물; (B) 95:5 아세토니트릴:물
- [0523] 완충제: 0.05% TFA
- [0524] 구매 범위: 0 내지 100% B
- [0525] 구매 시간: 12 min
- [0526] 유량: 1 mL/min
- [0527] 분석 시간: 15 min
- [0528] 검출:
- [0529] 검출기 1: 220 nm에서의 UV
- [0530] 검출기 2: 254 nm에서의 UV

[0531] 제조 1



[0532]

[0533] 단계 1

[0534] 4,6-디클로로니코틴산 (60 g, 313 mmol)을 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 클로로포름 (500 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 1 방울을 첨가하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 이어서 옥살릴 클로라이드 (82 mL, 938 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 유지시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 반응 용기를 클로로포름으로 재충전시키고, 재농축시키고, 이를 1회 추가로 반복하여, 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 클로로포름 (500 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 냉각된 반응 용기에 메틸아민 (THF 중 2 M, 390 mL, 780 mmol)을 점진적으로 첨가하였다. 교반을 0℃에서 1시간 동안 유지시키고, 이어서 물을 첨가하여 반응물을 켄칭시켰다. 생성물을 클로로포름으로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 물 및 염수 (포화 수성 염화나트륨 용액)로 세척하고, 이어서 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. 조 생성물 (52 g)을 조 물질 (27 g)의 또 다른 배치와 합치고, 이어서 석유 에테르 중 40 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리하며 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제하여, 73 g의 생성물 중간체 1을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ

8.60 (bm, 1H), δ 8.47 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 2.78 (d, J=4.6 Hz, 3H). LC 체류 시간

1.25 min [A]. 질량 분광측정법 ("MS") (E⁺) m/z: 205 (MH⁺).

[0535]

[0536] 단계 2

[0537] 테트라히드로푸란 (THF, 68 mL) 중의 중간체 1 (1.8 g, 8.78 mmol)의 용액에 2-(메틸티오)아닐린 (1.83 g, 13.2 mmol), 그 후 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 용액 (NaHMDS, THF 중 1 M, 61 mL, 61 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 물로 켄칭시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 자동화된 크로마토그래피 (0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 중간체 2 (2.16 g, 80% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s,

1H), 8.77 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.44 - 7.22 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 2.80 (d, J=4.6

Hz, 3H), 2.43 (s, 3H). LC 체류 시간 0.86 min [J]. MS(E⁺) m/z: 308 (MH⁺).

[0538]

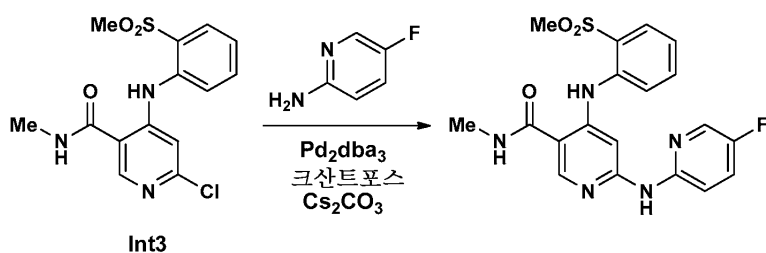
[0539] 단계 3

[0540] 중간체 2 (900 mg, 2.92 mmol)를 아세트산 (AcOH, 9.7 mL) 중에 현탁시키고, 이어서 과산화수소 (30% 수용액, 6.0 mL, 58.5 mmol) 및 텅스텐산나트륨 이수화물 (964 mg, 2.92 mmol)을 첨가하였다. 반응은 30분 후에 완료되었고, 이어서 물 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 포화 수성 중아황산나트륨으로 1회 및 물로 1회 세척하였다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 자동화된 실리카 겔 크로마토그래피 (0

내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 술폰 생성물 중간체 3을 수득하였다.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.79 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.46 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (d, $J=4.4$ Hz, 3H). LC 체류 시간 0.72 min [J]. MS(E^+) m/z : 339 (MH^+).

실시예 1

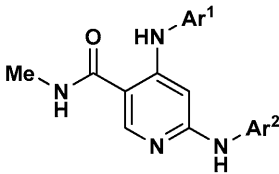


5-플루오로피리딘-2-아민 (40 mg, 0.35 mmol)을 중간체 3 (80 mg, 0.24 mmol)과 합쳤다. 용기에 디메틸아세트아미드 (DMA, 1 mL), 그 후 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (Pd_2dba_3 , 22 mg, 0.024 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (크산트포스, 27 mg, 0.047 mmol) 및 탄산세슘 (153 mg, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 2시간 동안 145 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 조 생성물 DMF로 희석하고 여과한 후, 제조용 HPLC를 이용하여 정제하여 50 mg (51% 수율)의 1을 수득하였다.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 2H), 8.09 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (d, $J=4.5$ Hz, 3H). LC 체류 시간 1.23 min [E]. MS(E^+) m/z : 416 (MH^+).

실시예 2 내지 61

[0547] 실시예 1의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
2			1.56 [E]	448
3			1.23 [E]	398
4			1.31 [E]	412
5			1.33 [E]	423
6			1.26 [E]	446
7			1.14 [E]	513
8			1.18 [E]	428
9			1.20 [E]	483
10			1.22 [E]	416
11			1.46 [E]	450

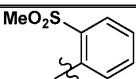
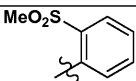
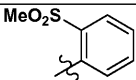
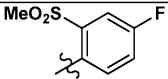
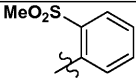
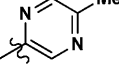
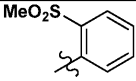
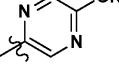
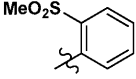
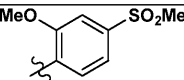
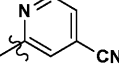
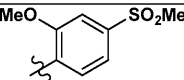
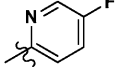
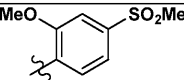
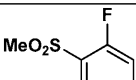
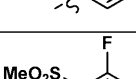
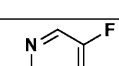
[0548]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
12			1.27 [E]	432
13			1.29 [E]	434
14			0.94 [E]	466
15			1.03 [G]	428
16			1.38 [G]	466
17			1.06 [G]	432
18			1.32 [G]	454
19			1.05 [G]	505
20			1.04 [G]	416
21			1.05 [G]	412
22			1.05 [G]	412
23			1.35 [G]	416

[0549]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
24			1.42 [G]	428
25			1.21 [G]	448
26			1.02 [G]	440
27			1.03 [G]	423
28			1.53 [E]	470
29			1.46 [E]	452
30			1.01 [G]	423
31			1.24 [E]	412
32			1.30 [E]	430
33			1.28 [E]	437
34			1.44 [E]	441
35			1.39 [E]	441

[0550]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
36			1.04 [E]	399
37			0.92 [E]	399
38			1.07 [E]	399
39			1.15 [E]	417
40			1.15 [E]	413
41			1.20 [E]	424
42			1.16 [E]	413
43			1.35 [E]	453
44			1.22 [E]	446
45			1.17 [E]	428
46			1.20 [E]	416
47			1.30 [E]	434

[0551]

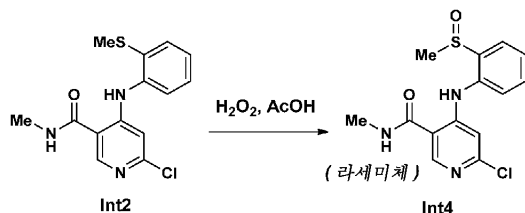
실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
48			1.28 [E]	441
49			1.30 [E]	430
50			1.32 [E]	434
51			1.30 [E]	434
52			1.42 [E]	430
53			1.36 [E]	416
54			1.46 [E]	434
55			1.32 [E]	434
56			1.32 [E]	430
57			1.32 [E]	434
58			1.31 [E]	441
59			1.62 [E]	466

[0552]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
60			1.44 [E]	430
61			1.10 [E]	476

[0553]

[0554] 제조 2



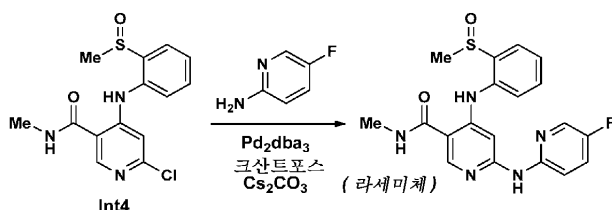
[0555]

[0556] 아세트산 (0.9 mL) 중의 중간체 2 (50 mg, 0.16 mmol)의 용액에 과산화수소 (33% 수용액, 18 μl , 0.20 mmol)를 첨가하고, 반응을 4시간 동안 진행시켰다. 포화 수성 중아황산나트륨 1 방울을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 중화시키고, 이어서 DCM (3x)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜, 중간체 4를 무색 분말로서 수득하였다 (55 mg, 100%)이었다.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.81 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.48 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.80 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.70 (s, 3H). LC

[0557] 체류 시간 1.68 [A]. MS(E^+) m/z : 324 (MH^+).

[0558] 실시예 62



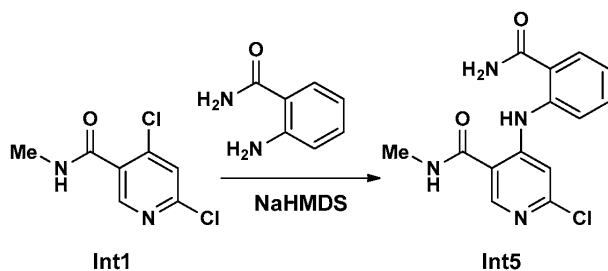
[0559]

[0560] 5-플루오로피리딘-2-아민 (13.8 mg, 0.124 mmol)을 중간체 3 (20 mg, 0.062 mmol)과 합쳤다. 용기에 디메틸아세트아미드 (DMA, 0.6 mL)를 첨가한 후, Pd_2dba_3 (5.7 mg, 0.0062 mmol), 크산트포스 (27 mg, 0.047 mmol) 및 탄산세슘 (80 mg, 0.247 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 2시간 동안 145 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 조 생성물을 DMF로 희석하고, 여과한 후, 제조용 HPLC를 이용하여 정제하여 5.2 mg (21% 수율)의 62를 수득하였다.

^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.37 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (s, 3H). LC 체류 시간 1.13 [E]. MS(E^+) m/z : 400 (MH^+).

[0561]

[0562] 제조 3



[0563]

[0564] 0 $^\circ\text{C}$ 에서 중간체 1 (800 mg, 3.90 mmol)의 교반 용액에 2-아미노벤즈아미드 (1.59 g, 11.7 mmol), 그 후 NaHMDS (THF 중 1 M, 23.4 mL, 23.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하고, 이 때 메탄올을 첨가하여 반응물을 켄칭시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (5 내지 10% MeOH/클로로포름)를 이용하여 정제하여 중간체 5 (950 mg, 80% 수율)를 수득하였다.

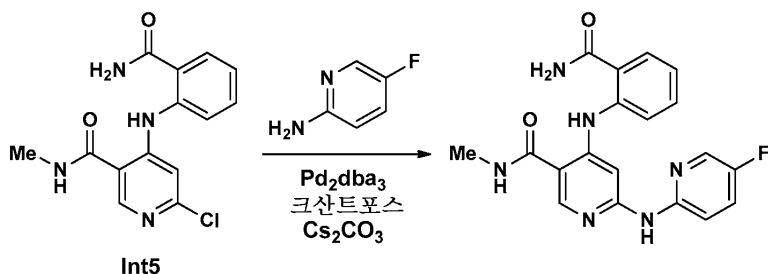
¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.62 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 3H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.78 (d, *J*=4.4 Hz, 3H). LC 체류 시간 0.64 min [J]. MS(E⁺) *m/z*: 305 (MH⁺).

[0565]

[0566]

실시예 63



[0567]

[0568]

5-플루오로피리딘-2-아민 (74 mg, 0.66 mmol)을 중간체 5 (100 mg, 0.328 mmol)와 합쳤다. 용기에 디메틸아세트아미드 (3 mL), 그 후 Pd₂dba₃ (30 mg, 0.033 mmol), 크산트포스 (38 mg, 0.066 mmol) 및 탄산세슘 (214 mg, 0.656 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 45분 동안 145℃로 가열하였다. 조 생성물을 DMF로 희석하고, 여과한 후, 제조용 HPLC를 이용하여 정제하여 16.4 mg (12.5% 수율)의 63을 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.37

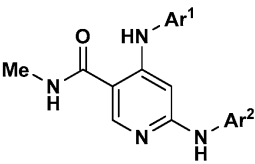
(s, 1H), 8.33 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.57 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.75 (d, *J*=4.5 Hz, 3H). LC 체류 시간 1.24 min [E]. MS(E⁺) *m/z*: 381 (MH⁺).

[0569]

[0570]

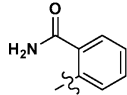
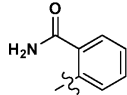
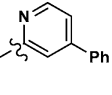
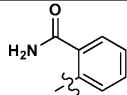
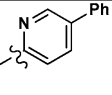
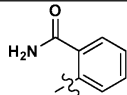
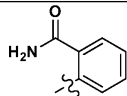
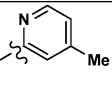
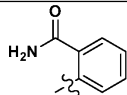
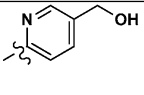
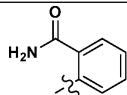
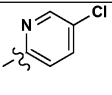
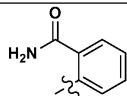
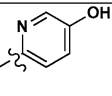
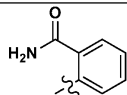
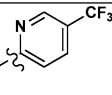
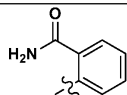
실시예 64 내지 183

[0571] 실시예 63의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
64			1.78 [E]	374
65			1.72 [E]	384
66			1.36 [E]	382
67			1.17 [E]	377
68			1.02 [E]	363
69			1.10 [E]	381
70			1.05 [E]	393
71			0.85 [G]	381
72			0.91 [G]	377
73			0.92 [G]	393

[0572]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
74			0.85 [G]	381
75			1.50 [E]	439
76			1.53 [E]	439
77			1.52 [E]	439
78			0.91 [G]	377
79			0.73 [G]	393
80			0.97 [G]	397
81			0.77 [G]	379
82			1.08 [G]	431
83			1.08 [G]	377

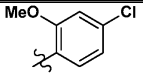
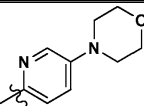
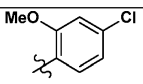
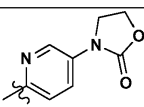
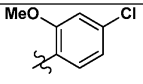
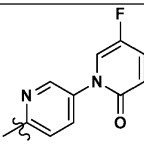
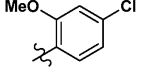
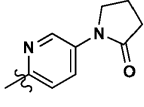
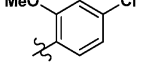
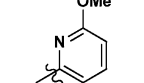
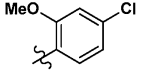
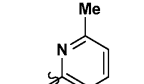
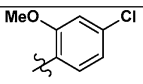
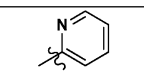
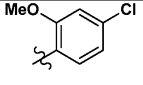
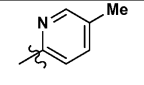
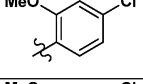
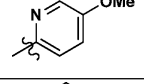
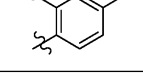
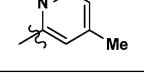
[0573]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
84			1.12 [G]	388
85			0.90 [G]	447
86			1.18 [G]	402
87			1.37 [E]	413
88			1.12 [G]	470
89			1.31 [G]	413
90			0.91 [G]	397
91			1.43 [E]	431
92			1.10 [G]	388
93			0.67 [G]	406

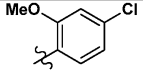
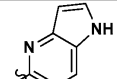
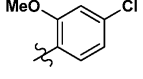
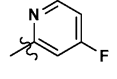
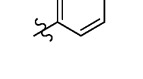
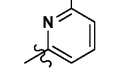
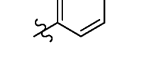
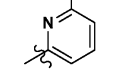
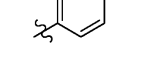
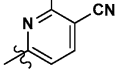
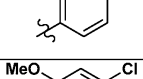
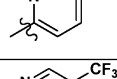
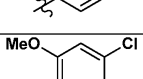
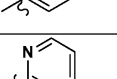
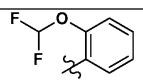
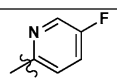
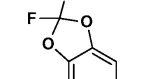
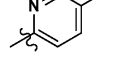
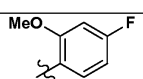
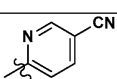
[0574]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
94			0.74 [G]	393
95			1.31 [G]	431
96			1.78 [E]	404
97			1.38 [E]	427
98			1.51 [E]	477
99			1.83 [E]	402
100			1.76 [E]	400
101			1.59 [E]	471
102			1.51 [E]	497
103			1.58 [E]	481

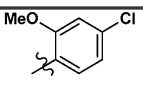
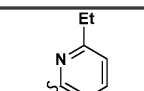
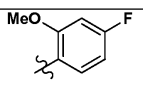
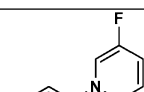
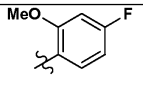
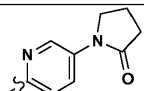
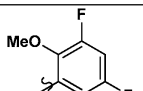
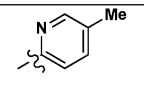
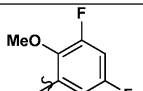
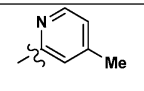
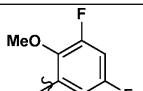
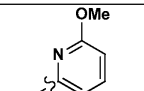
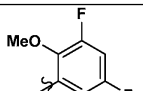
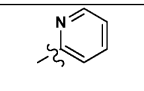
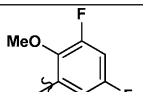
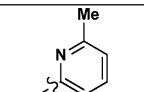
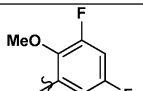
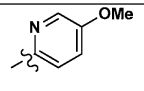
[0575]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
104			1.63 [E]	469
105			1.52 [E]	469
106			1.58 [E]	495
107			1.59 [E]	467
108			1.42 [G]	414
109			1.42 [G]	398
110			1.33 [G]	383
111			1.42 [G]	398
112			1.40 [G]	414
113			1.82 [G]	398

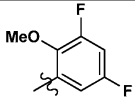
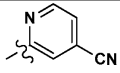
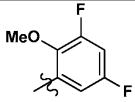
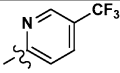
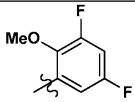
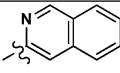
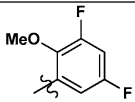
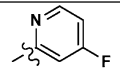
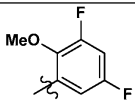
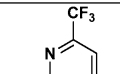
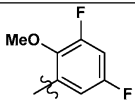
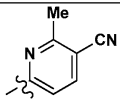
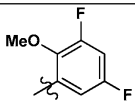
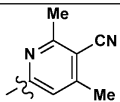
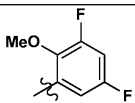
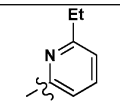
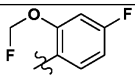
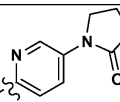
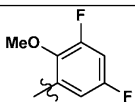
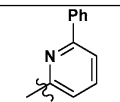
[0576]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
114			1.33 [G]	423
115			1.84 [G]	402
116			2.15 [G]	460
117			2.02 [G]	452
118			1.42 [G]	423
119			1.41 [G]	386
120			2.07 [G]	452
121			1.34 [G]	409
122			1.70 [E]	404
123			1.88 [E]	418
124			1.12 [G]	393

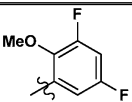
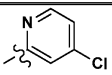
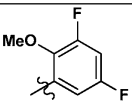
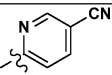
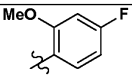
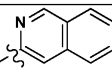
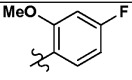
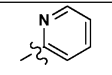
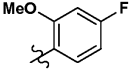
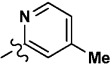
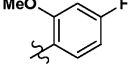
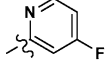
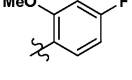
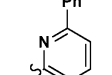
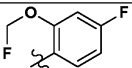
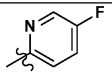
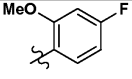
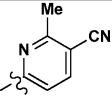
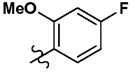
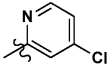
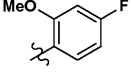
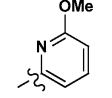
[0577]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
125			1.88 [G]	412
126			1.26 [E]	479
127			1.40 [E]	451
128			1.85 [E]	400
129			1.82 [E]	400
130			1.83 [E]	416
131			1.73 [E]	386
132			1.88 [E]	400
133			1.33 [G]	416

[0578]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
134			1.81 [E]	411
135			2.09 [E]	454
136			1.97 [E]	436
137			1.84 [E]	404
138			1.95 [E]	454
139			1.84 [E]	425
140			1.93 [E]	438
141				414
142			1.41 [E]	469
143			1.62 [G]	462

[0579]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
144			2.00 [E]	420
145			1.74 [E]	411
146			1.45 [G]	418
147			1.21 [G]	368
148			1.30 [G]	382
149			1.23 [G]	386
150			1.61 [G]	444
151			1.66 [E]	404
152			1.44 [G]	407
153			1.21 [G]	402
154			1.19 [G]	398

[0580]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
155			1.14 [G]	393
156			1.28 [G]	436
157			1.26 [G]	436
158			1.33 [G]	402
159			1.40 [G]	382
160			1.21 [G]	407
161			1.28 [G]	398
162			1.58 [E]	411
163			1.22 [G]	421
164			1.46 [E]	478

[0581]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
165			1.35 [E]	461
166			1.43 [E]	411
167			1.34 [E]	479
168			1.24 [E]	461
169			1.52 [E]	416
170			1.34 [E]	398
171			1.70 [E]	386
172			1.59 [E]	368
173			1.68 [E]	393
174			1.24 [E]	395

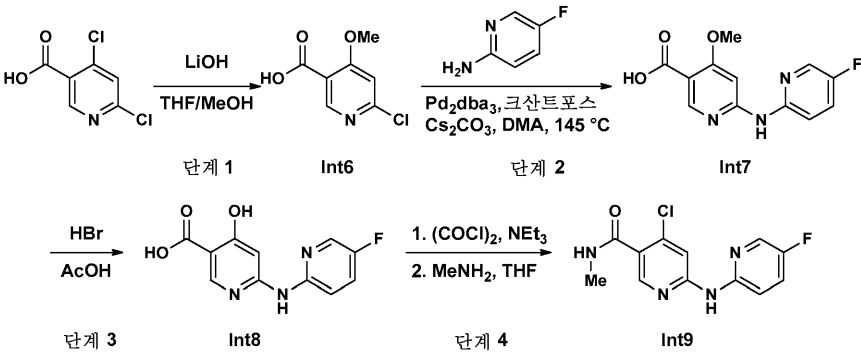
[0582]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
175			1.23 [E]	399
176			1.22 [E]	406
177			1.23 [E]	402
178				364
179			1.20 [E]	376
180			1.63 [E]	428
181			1.50 [E]	446
182			1.06 [E]	379
183			1.30 [E]	378

[0583]

[0584]

제조 4



[0585]

[0586]

단계 1

[0587]

메탄올 (8 mL) 및 테트라히드로푸란 (16 mL) 중의 4,6-디클로로니코틴산 (4 g, 20.8 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (2.62 g, 62.5 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 물 12 mL를 첨가하고, 용액을 0℃로 냉각시키고, 용액을 교반하며 1 N 염산 (수성)을 첨가하여 침전물을 얻었다. 측정된 pH (리트머스지)가 ~4가 될 때까지 산의 점진적 첨가를 계속하였다. 이어서, 현탁액을 여과하고, 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 1시간 동안 연화시켰다. 고체를 여과하고, 건조시키고, 수집하여 중간체 6 (2.84 g, 73%)을 수득하였다.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.23

(br. s., 1H), 8.54 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.94 (s, 3H). LC 체류 시간 0.55 min [J].

MS(E^+) m/z : 188 (MH^+).

[0588]

[0589]

단계 2

[0590]

5-플루오로피리딘-2-아민 (1.195 g, 10.66 mmol)을 중간체 6 (1.00 g, 5.33 mmol)과 합쳤다. 용기에 DMA (20 mL), 그 후 Pd_2dba_3 (488 mg, 0.533 mmol), 크산트포스 (617 mg, 1.07 mmol) 및 탄산세슘 (3.47 g, 107 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 30분 동안 145°C 로 가열하였다. 조 반응물을 메탄올로 희석하고, 여과하고, 메탄올로 행구었다. 여액을 오일 펌프에 연결된 회전 증발기를 사용하여 최소 부피로 농축시켰다. 점성 오일에 1 N HCl (수성)을 pH ~2까지 첨가하여 침전물을 얻었고, 이어서 이를 음파처리하고 여과하고, 냉수로 행구었다. 고체를 수집하고, 건조시키고, 디에틸 에테르 중에 현탁시켰다. 슬러리를 음파처리하고, 이어서 여과하고, 디에틸 에테르로 행구었다. 고체를 다시 한번 수집하고, 이번에는 1:1 디클로로메탄:에테르 중에 현탁시키고, 다시 음파처리하였다. 여과 후, 1:1 디클로로메탄:에테르로 행구고 헥산으로 행구어 중간체 7 (1.31 g, 94%)을 수득하였다.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J=8.6$, 2.8

Hz, 1H), 7.57 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.96 (s, 3H). LC 체류 시간 0.50 min

[J]. MS(E^+) m/z : 264 (MH^+).

[0591]

[0592]

단계 3

[0593]

빙상 아세트산 (50 mL) 중의 중간체 7 (1.53 g, 5.81 mmol)의 현탁액에 브로민화수소산 (AcOH 중 48%, 9.86 mL, 87 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 4시간 동안 110°C 로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 톨루엔과 동시-증발시키고, 이어서 디에틸 에테르 중에 현탁시키고, 여과하고, 에테르로 행구었다. 생성된 적색 분말 (1.8 g, 100%)을 추가의 정제 없이 진행시켰다.

LC 체류 시간 0.55 min [J]. MS(E^+) m/z : 250 (MH^+).

[0594]

[0595]

단계 4

[0596]

중간체 8 (1.1 g, 4.41 mmol)을 옥시염화인 (POCl_3 , 25 mL, 265 mmol) 중에 용해시키고, 여기에 트리에틸아민 (0.61 mL, 4.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밀봉하고, 2시간 동안 110°C 로 가열하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 테트라히드로푸란 (20 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 0°C 로 냉각시키고, 메틸아민 (THF 중 2 M, 4.42 mL, 8.84 mmol)을 점진적으로 첨가하였다. 반응물을 0°C 에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 이어서 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 중간체 9 (500 mg, 40% 수율)를 수득하였다.

^1H NMR (300MHz,

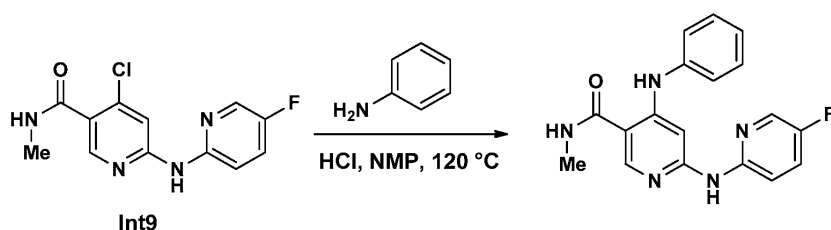
DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 2.76

(d, $J=4.5$ Hz, 3H). LC 체류 시간 0.57 min [J]. MS(E^+) m/z : 281 (MH^+).

[0597]

[0598]

실시예 184



[0599]

[0600]

중간체 9 (20 mg, 0.071 mmol)를 NMP (1 mL) 중의 아닐린 (13 mg, 0.4 mmol)과 합치고, 여기에 염산 (디옥산

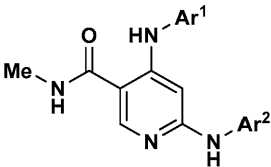
중 4 M, 14 μ l, 0.057 mmol)을 첨가하고, 용기를 밀봉하고, 밤새 120℃로 가열하였다. 조 반응물을 여과하고, 제조용 HPLC를 이용하여 정제하여 8.7 mg (36% 수율)의 184를 수득하였다.

¹H NMR

(500MHz, 메탄올 -d₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 2.93 (s, 3H). LC 체류 시간 1.62 min [E]. MS(E⁺) *m/z*: 338 (MH⁺).

실시예 185 내지 232

실시예 184의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



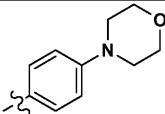
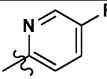
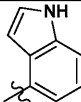
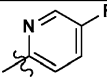
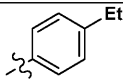
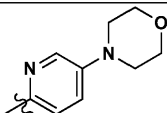
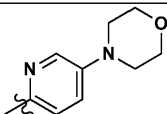
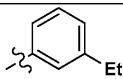
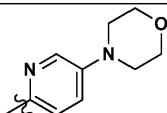
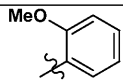
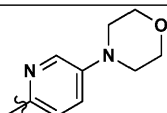
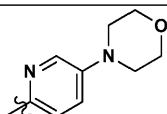
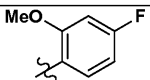
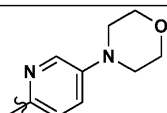
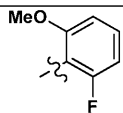
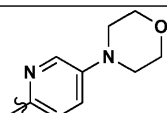
실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	<i>m/z</i> [M+H] ⁺
185			1.87 [E]	378
186			1.24 [E]	405

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
187			1.46 [E]	453
188			1.88 [E]	388
189			1.74 [E]	370
190			6.25 [F]	368
191			1.00 [G]	382
192			1.23 [G]	398
193			1.30 [G]	352
194			1.60 [G]	414
195			1.18 [G]	368
196			1.18 [G]	356
197			1.30 [G]	352
198			1.46 [G]	378

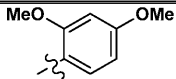
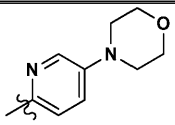
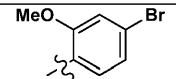
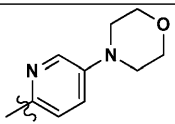
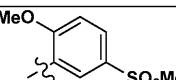
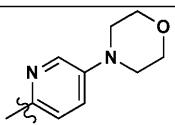
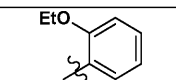
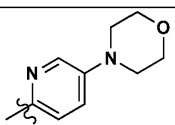
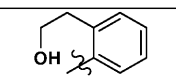
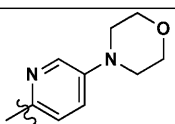
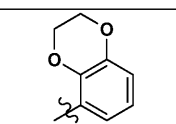
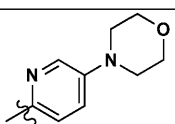
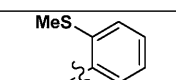
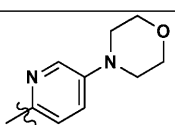
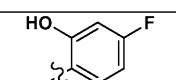
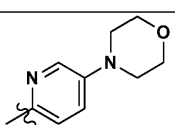
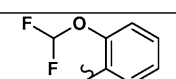
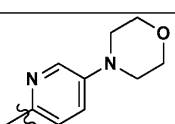
[0605]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
199			1.24 [G]	386
200			1.10 [G]	435
201			0.94 [G]	416
202			1.22 [G]	368
203			1.34 [G]	402
204			1.21 [G]	374
205			1.28 [G]	404
206			1.42 [G]	436
207			1.74 [E]	402
208			7.46 [F]	354
209			2.55 [H]	422
210			2.64 [H]	438

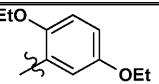
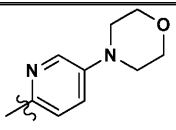
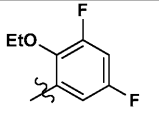
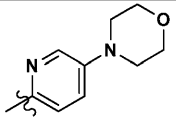
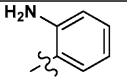
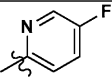
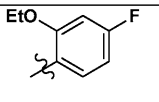
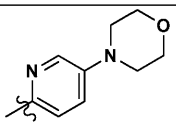
[0606]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
211			2.09 [H]	423
212			6.22 [F]	377
213			1.28 [G]	433
214			1.12 [G]	423
215			1.25 [G]	433
216			1.41 [G]	435
217			1.50 [G]	419
218			1.28 [G]	453
219			1.26 [G]	453

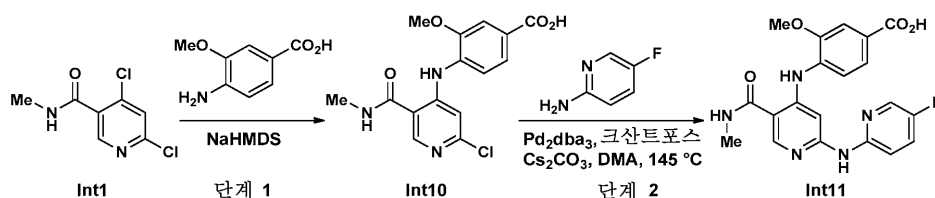
[0607]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
220			1.16 [G]	465
221			1.25 [G]	514
222			1.04 [G]	513
223			1.20 [G]	449
224			1.19 [G]	449
225			1.23 [G]	463
226			1.30 [G]	451
227			1.14 [E]	439
228			1.31 [E]	171

[0608]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
229			1.43 [E]	493
230			1.52 [E]	485
231			10.2 [F]	352
232			1.36 [E]	467

제조 5



단계 1

DMA (30 mL) 중의 중간체 1 (1.00 g, 4.88 mmol)의 교반 용액에 4-아미노-3-메톡시벤조산 (1.22 g, 7.32 mmol), 그 후 NaHMDS (THF 중 1 M, 36.6 mL, 36.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 이 때 THF를 진공에서 제거하고, HCl (1 M 수용)을 첨가하여 pH를 ~5로 조정하고, 생성된 불균질 슬러리를 여과하여 중간체 10을 수득하였다. 여액을 DCM으로 추출하고, 물 (3x)로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 자동화된 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 100% MeOH/DCM)로 정제하여 추가의 물질을 수득하였다. 총 수율 = 0.87 g, 53%.

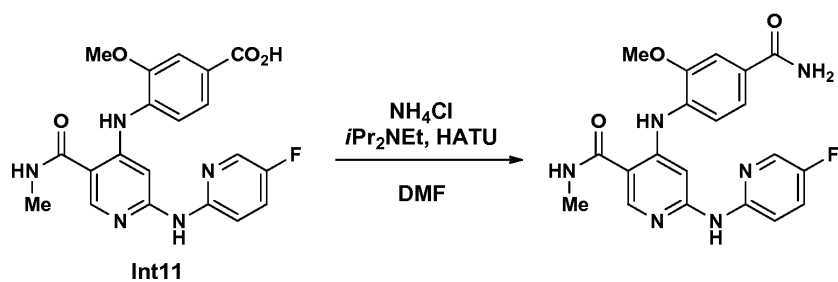
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 10.64 (s, 1H), 8.81 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.4 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: 336 (MH⁺).

단계 2

5-플루오로피리딘-2-아민 (217 mg, 1.94 mmol)을 중간체 10 (500 mg, 1.49 mmol)과 합쳤다. 용기에 디메틸아세트아미드 (10 mL), 그 후 Pd₂dba₃ (136 mg, 0.15 mmol), 크산트포스 (172 mg, 0.30 mmol) 및 탄산세슘 (0.970 g, 2.98 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 2시간 동안 145°C로 가열하였다. 조 생성물을 여과하고, 이어서 오일 펌프 진공에 연결된 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 조 오일을 실리카 겔 상에 흡수시키고, 건조시키고, 이어서 자동화된 크로마토그래피 (0 내지 100% MeOH/DCM)를 이용하여 정제하여 300 mg (49% 수율)의 중간체 11을 수득하였다.

LC-MS (ESI) m/z: 412 (MH⁺).

[0618] 실시예 233



[0619]

[0620] 중간체 11 (30 mg, 0.073 mmol), 염화암모늄 (7.8 mg, 0.15 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (51 μ l, 0.29 mmol)을 함유하는 DMF (1 mL) 용액에 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 36 mg, 0.095 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, pHPLC로 정제하여 233 (12 mg, 40% 수율)을 수득하였다.

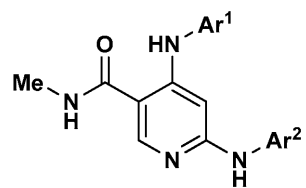
¹H

NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.56 - 8.44 (m, 2H), 8.20 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.31 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 2.77 (d, J =4.5 Hz, 3H). LC 체류 시간 1.09 [E]. MS(E⁺) m/z : 411 (MH⁺).

[0621]

[0622] 실시예 234 내지 253

[0623] 실시예 233의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
234			1.11 [E]	395
235			1.62 [E]	463
236			1.29 [E]	465
237			1.20 [E]	425
238			1.08 [E]	455
239			1.57 [E]	479
240			1.53 [E]	467

[0624]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
241			1.25 [E]	481
242			1.03 [E]	381
243			1.13 [E]	395
244			1.54 [E]	449
245			1.22 [E]	451
246			1.49 [E]	437
247			1.49 [E]	501
248			1.40 [E]	465
249			1.11 [E]	505

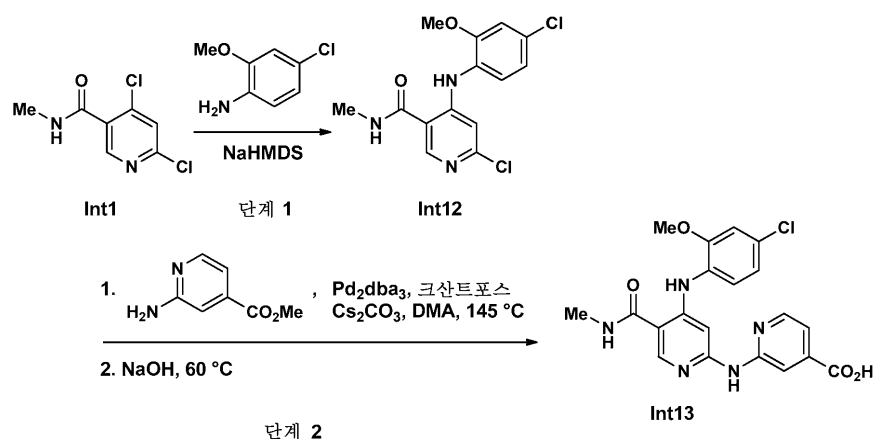
[0625]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
250			1.16 [E]	411
251			1.34 [E]	409
252			1.52 [E]	465
253			1.42 [E]	430

[0626]

[0627]

제조 6



[0628]

[0629]

단계 1

[0630]

DMA (3 mL) 중의 중간체 1 (0.25 g, 1.22 mmol)의 교반 용액에 4-클로로-2-메톡시아닐린 (0.25 g, 1.58 mmol), 그 후 NaHMDS (THF 중 1 M, 3.66 mL, 3.66 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하고, 이어서 물을 점진적으로 첨가하여, 생성물을 침전물로서 분리하여 얻었다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 추가의 물로 세척하고, 이어서 진공 하에 건조시켜 중간체 12 (361 mg, 91% 수율)를 수득하였다. LC 체류 시간 3.44 min [A].

[0631]

단계 2

[0632]

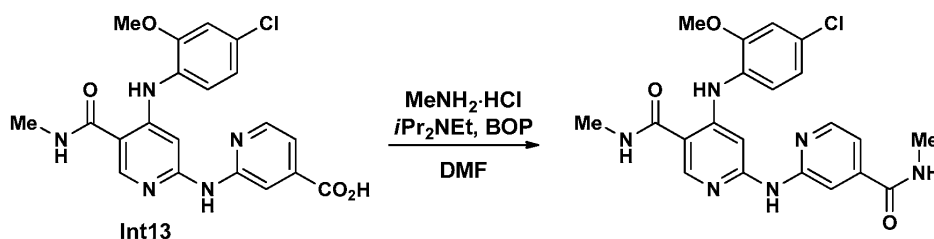
메틸 2-아미노이소니코티네이트 (70 mg, 0.46 mmol)를 중간체 12 (100 mg, 0.31 mmol)와 합쳤다. 용기에 디메틸아세트아미드 (0.6 mL), 그 후 Pd₂dba₃ (28 mg, 0.031 mmol), 크산트포스 (35 mg, 0.061 mmol) 및 탄산세슘 (0.25 g, 0.77 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 1시간 동안 145°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 수산화나트륨 (물 중 1 M, 0.1 mmol) 0.1 mL를 첨가하고, 반응물을 60°C로 재가열하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 MeOH (~5 mL)로 희석하고, 생성된 고체를 여과하고, MeOH로 행구고, 중간체 13 (63 mg, 48% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.51 - 8.38 (m, 2H), 8.04 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (d, $J=4.4$ Hz, 3H). LC 체류 시간 2.83 min [A].

[0633]

[0634]

실시예 254



[0635]

[0636]

중간체 13 (20 mg, 0.047 mmol)을 DMF (0.2 mL) 및 메틸아민 히드로클로라이드 (9.5 mg, 0.14 mmol) 중에 용해시키고, 또한 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (24 μl , 0.14 mmol)을 반응 용기에 첨가하였다. 이 용기에 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP, 31 mg, 0.070 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 DMF로 추가로 희석하고, 여과하고, pHPLC로 정제하여 254 (1.5 mg, 7.3% 수율)를 수득하였다.

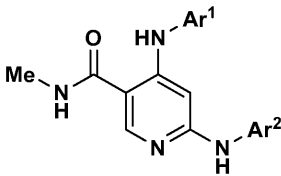
^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (s, 3H). LC 체류 시간 1.46 [E].
MS(E^+) m/z : 441 (MH^+).

[0637]

[0638]

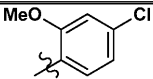
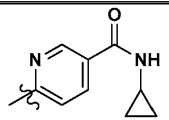
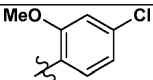
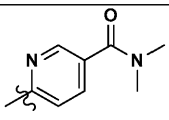
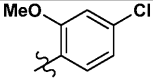
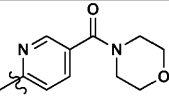
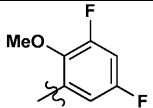
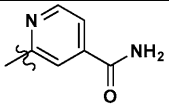
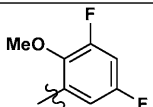
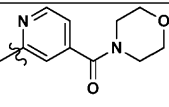
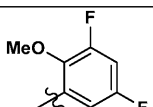
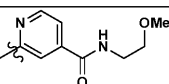
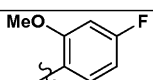
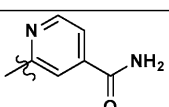
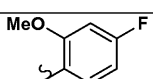
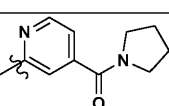
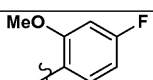
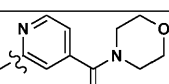
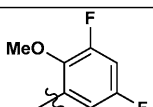
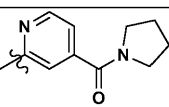
실시예 255 내지 278

[0639] 실시예 254의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
255			1.40 [E]	427
256			1.34 [E]	429
257			1.42 [E]	443
258			1.48 [E]	457
259			1.59 [E]	467
260			1.52 [E]	441

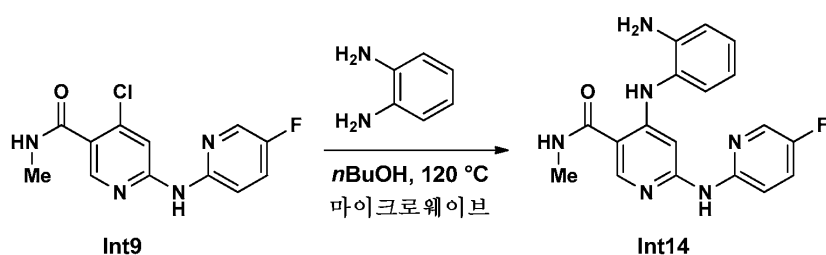
[0640]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
261			1.65 [E]	467
262			1.30 [E]	455
263			1.27 [E]	497
264			1.26 [E]	429
265			1.35 [E]	499
266			1.35 [E]	487
267			1.15 [E]	411
268			1.24 [E]	465
269			1.24 [E]	481
270			1.47 [E]	483

[0641]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
271			1.24 [E]	469
272			1.24 [E]	439
273			1.30 [E]	443
274			1.36 [E]	457
275			1.49 [I]	425
276			1.20 [E]	411
277			1.30 [E]	439
278			1.29 [E]	450

제조 7



중간체 9 (50 mg, 0.18 mmol)에 n-부탄올 (2 mL) 중의 벤젠-1,2-디아민 (19 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 3시간 동안 120℃로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 이어서 pHPLC를 이용하여 정제하여 중간체 14 (30 mg, 48% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ

11.10 (bs, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 2.82 (d, J=4.5 Hz, 3H). LC 체류 시간 1.84 min [K]. MS(E⁺) m/z: 352 (MH⁺).

[0647] 실시예 279



[0648]

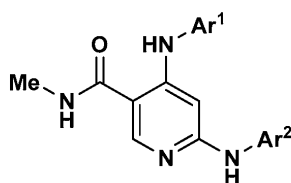
[0649] 중간체 14 (40 mg, 0.11 mmol)를 DCM (1.5 mL) 중에 용해시키고, 여기에 트리에틸아민 (47 μ L, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 용기를 0°C로 냉각시키고, 반응물에 메탄술포닐 클로라이드 (13 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 30분 동안 교반하고, 이어서 pHPLC를 이용하여 정제하여 279 (5.2 mg, 10% 수율)를 수득하였다.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (bs, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.82(d, $J=4.4$ Hz, 3H). LC 체류 시간 10.27 min [F]. MS(E^+) m/z : 431 (MH^+).

[0650]

[0651] 실시예 280 및 281

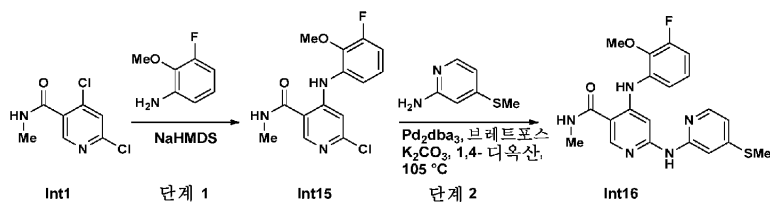
[0652] 실시예 279의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
280			7.28 [F]	395
281			5.50 [F]	438

[0653]

[0654] 제조 8



[0655]

[0656] 단계 1

[0657] DMA (3 mL) 중의 중간체 1 (0.33 g, 1.61 mmol)의 교반 용액에 3-플루오로-2-메톡시아닐린 (0.27 g, 1.9 mmol), 그 후 NaHMDS (THF 중 1 M, 4.83 mL, 4.83 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 이어서

물 (~30 mL)을 점진적으로 첨가하여 생성물을 침전물로서 분리하여 얻었다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 추가의 물로 세척하고, 이어서 진공 하에 건조시켜 중간체 15 (476 mg, 95% 수율)를 수득하였다.

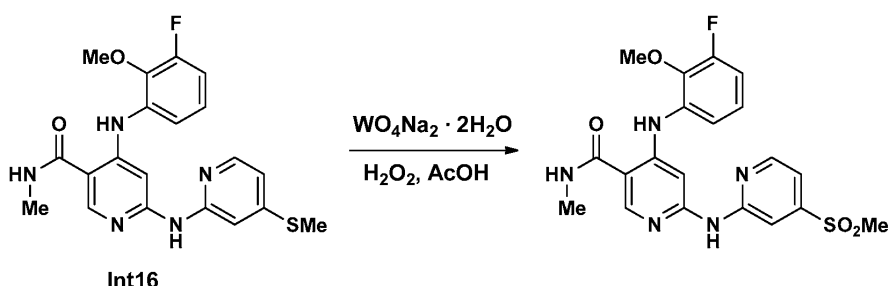
LC체류 시간 3.22 min [A]. MS(E⁺) *m/z*: 310 (MH⁺).

단계 2

중간체 15 (30 mg, 0.097 mmol)를 4-(메틸티오)피리딘-2-아민 (20.4 mg, 0.145 mmol), 뿐만 아니라 디아세트산 팔라듐 (4.4 mg, 0.019 mmol), 2-(디시클로헥실포스포노)-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐 (브레트포스, 10.4 mg, 0.019 mmol), 및 탄산칼륨 (20 mg, 0.14 mmol)과 합치고, 바이알을 수분 동안 N₂로 플러싱하였다. 이어서, 1,4-디옥산 (0.3 mL)을 첨가하고, 불균질 혼합물을 N₂로 스파징하고, 밀봉하고, 이어서 1시간 동안 105°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 침전물을 형성시켰다. 슬러리를 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 필터 상에서 밤새 건조시켜 중간체 16을 황색 분말 (40 mg, 100% 수율)로서 수득하였다.

LC 체류 시간 2.89 min [A]. MS(E⁺) *m/z*: 414 (MH⁺).

실시예 282

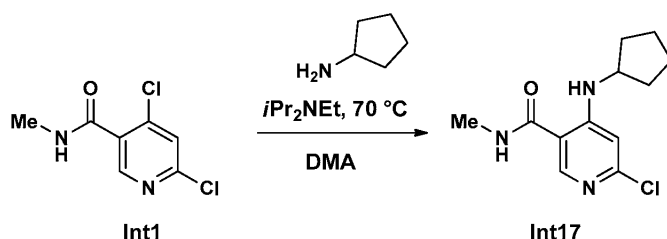


중간체 16 (40 mg, 0.097 mmol)에 텅스텐산나트륨 이수화물 (32 mg, 0.097 mmol) 및 빙상 아세트산 (0.3 mL)을 첨가하였다. 여기에 과산화수소 (33% 수성, 59 μ l, 0.63 mmol)를 첨가하고, 산화를 30에 걸쳐 일으켰다. 반응물을 0°C로 냉각시키고 25% 수성 나트륨 티오솔페이트 (~1 mL)를 첨가하여 반응물을 퀀칭시켰다. 이 슬러리를 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하고, 이 때 고체를 여과하고, 통풍 건조시켰다. 생성된 분말을 DMF 중에 재용해시키고, pHPLC로 여과하여 282 (21 mg, 49% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (td, *J*=8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.79 (d, *J*=4.5 Hz, 3H). LC체류 시간 1.54 min [E].

MS(E⁺) *m/z*: 446 (MH⁺).

제조 9

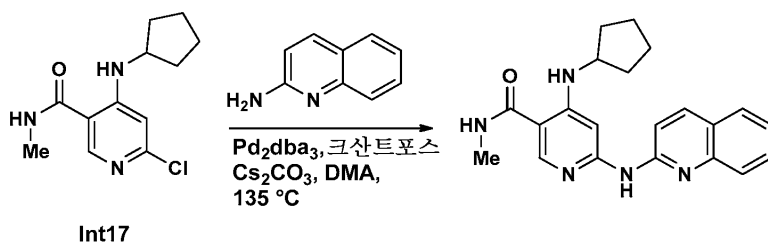


DMA (0.2 mL) 중의 중간체 1 (200 mg, 0.98 mmol)의 용액에 시클로펜탄아민 (125 mg, 1.46 mmol) 및 *i*Pr₂NEt (138 mg, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 2시간 동안 70°C로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물에 부어 침전물을 형성시켰다. 슬러리를 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 물로 행구었다. 고

체를 수집하고, 건조시키고, 추가의 정제는 수행하지 않았다.

[0669]

실시예 283



[0670]

[0671]

중간체 17 (25 mg, 0.099 mmol)을 반응 용기 내에서 퀴놀린-2-아민 (28 mg, 0.20 mmol)과 합쳤다. 용기에 DMA (0.5 mL), 그 후 Pd₂dba₃ (9.0 mg, 0.0098 mmol), 크산트포스 (11.4 mg, 0.020 mmol) 및 탄산세슘 (64 mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 2시간 동안 135℃로 가열하였다. 이어서, 조 생성물을 DMF로 희석하고, 여과한 후, 제조용 HPLC를 이용하여 정제하여 283 (25.6 mg, 71% 수율)을 수득하였다.

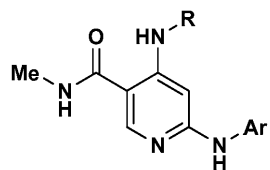
¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.65 (td, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.20 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.01 (quin, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 1.92 - 1.62 (m, 6H). LC체류 시간 1.89 min [E]. MS(E⁺) *m/z*: 362 (MH⁺).

[0672]

[0673]

실시예 284 내지 293

[0674] 실시예 283의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



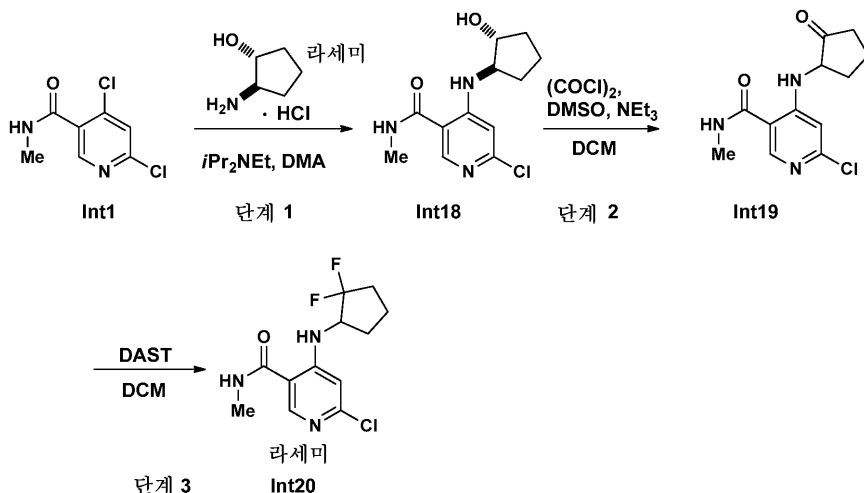
실시예 번호	R	Ar	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
284			1.86 [E]	394
285			2.05 [E]	378
286			1.42 [E]	419
287			1.78 [E]	394
288			1.33 [E]	405
289			1.27 [E]	405

[0675]

실시예 번호	R	Ar	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
290			1.32 [E]	437
291			1.42 [E]	423
292			1.76 [E]	412
293			1.34 [E]	428

[0676]

[0677] 제조 10



[0678]

[0679] 단계 1

[0680] DMA (0.5 mL) 중의 중간체 1 (150 mg, 0.73 mmol)의 용액에 (±)-트랜스-2-아미노시클로펜탄올 히드로클로라이드 (111 mg, 0.80 mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.286 mL, 1.61 mmol)를 첨가하고, 반응 용기를 밀봉하고, 밤새 80°C로 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켜 중간체 18을 조 생성물로서 수득하였다 (수율 측정 안됨). LC 체류 시간 1.28 min [L]. $\text{MS}(\text{E}^+) m/z$: 270 (MH^+).

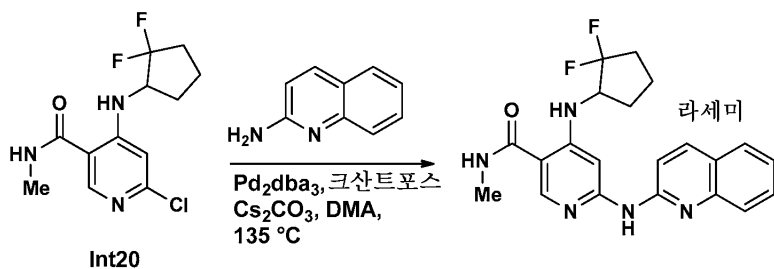
[0681] 단계 2

[0682] -78°C에서 DCM (5 mL) 중의 옥살릴 클로라이드 (0.097 mL, 1.12 mmol)의 용액에 DMSO (0.158 mL, 2.22 mmol) 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 10분 동안 교반하고, 이어서 DCM (1 mL) 중의 중간체 18 (100 mg, 0.37 mmol)을 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 트리에틸아민 (0.31 mL, 2.22 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 실온으로 가온시켰다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 생성물을 DCM으로 추출하고, 합쳐진 유기물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 추가의 정제 없이 진행시켰다 (100 mg, ~50% pdt/sm). 중간체 19 LC 체류 시간 0.63 min [J]. $\text{MS}(\text{E}^+) m/z$: 268 (MH^+).

[0683] 단계 3

[0684] DCM (5 mL) 중의 단계 1의 조 생성물 (중간체 19)의 용액에 DAST (0.10 mL, 0.78 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 첨가에 의해 반응물을 켄칭시키고, 생성물을 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시키고, 이어서 자동화된 크로마토그래피 (20 내지 60% EtOAc/헥산)를 이용하여 정제하여 중간체 20 (35 mg, 32% 수율, 2 단계에 걸쳐)을 수득하였다. LC 체류 시간 2.34 min [M]. $\text{MS}(\text{E}^+) m/z$: 290 (MH^+).

[0685] 실시예 294



[0686]

[0687] 중간체 20 (10 mg, 0.035 mmol)을 반응 용기 내에서 퀴놀린-2-아민 (10 mg, 0.069 mmol)과 합쳤다. 용기에 DMA (0.5 mL), 그 후 Pd_2dba_3 (3.2 mg, 0.0034 mmol), 크산트포스 (3.6 mg, 0.0069 mmol) 및 탄산세슘 (34 mg,

0.10 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 3시간 동안 130℃로 가열하였다. 이어서, 조 생성물을 DMF로 희석하고, 여과한 후, 제조용 HPLC를 이용하여 정제하여 294 (8.2 mg, 58% 수율)를 수득하였다.

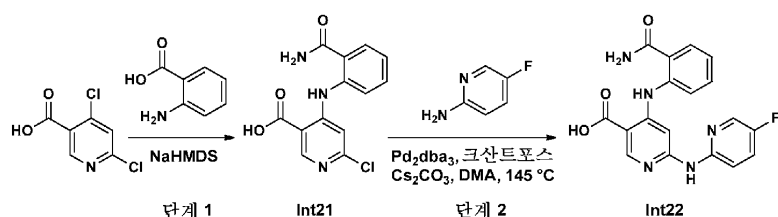
^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.27 (s, 1H), 8.17

(br. s., 1H), 8.06 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 3H), 2.55 (dtd, $J=12.3, 7.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.41 - 2.17 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 1H) LC 체류 시간 1.76 min [E]. MS(E^+) m/z : 398 (MH^+).

[0688]

[0689]

제조 11



[0690]

[0691]

단계 1

[0692]

테트라히드로푸란 중의 4,6-디클로로니코틴산의 용액 (THF, 0.1 내지 0.8 M)에 상응하는 아닐린 (1.5 몰당량), 그 후 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 용액 (THF 중 1 M, 8 몰당량)을 첨가하였다. 분취량의 반응 혼합물의 LCMS 및/또는 HPLC 분석에서 출발 물질의 완전한 소비가 나타날 때까지 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응물을 물 중 1 M 염산 (HCl)으로 켄칭시키고, 조 반응물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에 흡수시키고, 자동화된 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 30% MeOH/DCM)를 이용하여 정제하여 중간체 21 (400 mg, 33% 수율)을 수득하였다. LC 체류 시간 0.83 min [J]. MS(E^+) m/z : 292 (MH^+).

[0693]

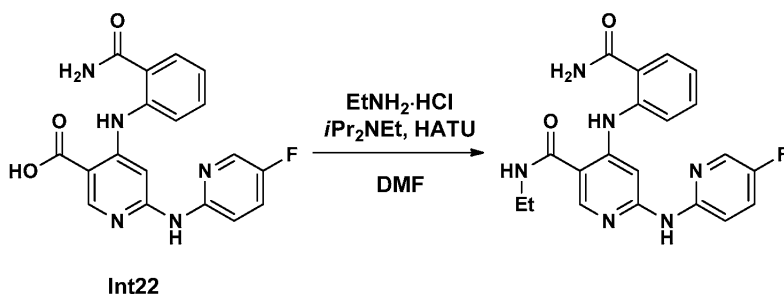
단계 2

[0694]

중간체 21 (380 mg, 1.30 mmol)을 반응 용기 내에서 5-플루오로피리딘-2-아민 (219 mg, 1.95 mmol)과 합쳤다. 용기에 DMA (15 mL), 그 후 Pd_2dba_3 (119 mg, 0.13 mmol), 크산트포스 (151 mg, 0.26 mmol) 및 탄산세슘 (849 mg, 2.61 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 35분 동안 145℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 실리카 겔 상에 흡수시키고, 이어서 자동화된 크로마토그래피 (0 내지 100% MeOH/DCM)를 이용하여 정제하여 중간체 22 (350 mg, 73% 수율)를 수득하였다. LC 체류 시간 0.59 min [J]. MS(E^+) m/z : 368 (MH^+).

[0695]

실시예 295



[0696]

[0697]

중간체 22 (20 mg, 0.054 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, 에틸아민 히드로클로라이드 (6.7 mg, 0.082 mmol) 뿐만 아니라 N,N-디이소프로필에틸아민 (38 μL , 0.22 mmol)와 합쳤다. 여기에 HATU (27 mg, 0.071 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 조 반응물을 여과하고, pHPLC를 이용하여 정제하여 295 (6.9 mg, 32% 수율)를 수득하였다.

^1H NMR (500MHz,

메탄올- d_4) δ 8.26 (s, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.73 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 3.42 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 3H). LC
체류 시간 1.24 min [E]. MS(E^+) m/z : 395 (MH^+).

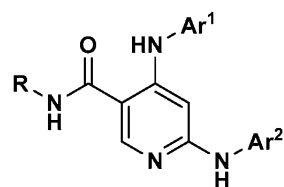
[0698]

[0699]

실시예 296

[0700]

실시예 295의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.

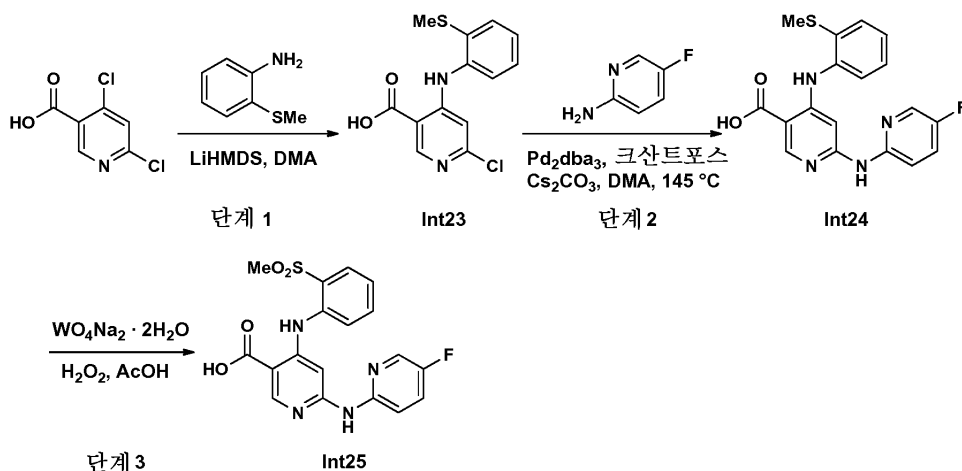


실시예 번호	R	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
296	Et			1.72 [E]	382

[0701]

[0702]

제조 12



[0703]

[0704]

단계 1

[0705]

DMA (30 mL) 중의 4,6-디클로로니코틴산 (2 g, 10.42 mmol) 및 2-(메틸티오아닐린) (1.74 g, 12.5 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (LiHMDS, THF 중 1 M, 25 mL, 25 mmol)을 첨가하여 온화한 발열이 나타났다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하고, 잔류 오일에 물을 첨가하고 (총 부피 ~80 mL), pH ~1 내지 2가 될 때까지 6 M HCl을 첨가하여, 생성물을 분리하여 얻었다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 밤새 건조시켜 중간체 23을 회백색 고체 (3.17 g, ~100%)로서 수득하였다. LC 체류 시간 3.20 min [A]. MS(E^+) m/z : 295 (MH^+).

[0706]

단계 2

[0707]

5-플루오로피리딘-2-아민 (57 mg, 0.51 mmol)을 중간체 23 (100 mg, 0.34 mmol)과 합쳤다. 용기에 디메틸아세트아미드 (1 mL), 그 후 Pd₂dba₃ (31 mg, 0.034 mmol), 크산트포스 (39 mg, 0.068 mmol) 및 탄산세슘 (0.33 g, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 1시간 동안 145°C로

가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 물 (~3 mL) 및 3 N NaOH (1 mL)로 세척하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 수용 플라스크에 클로로포름을 첨가하고, 플라스크를 선회시키고, 클로로포름을 피펫으로 디캔팅하였다. 클로로포름을 첨가하고, 2회 더 디캔팅하고, 이 때 수성 층을 6 N HCl (수성)로 산성화시켜 황갈색 침전물을 얻었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 중간체 24 (70 mg, 56% 수율)를 수득하였다.

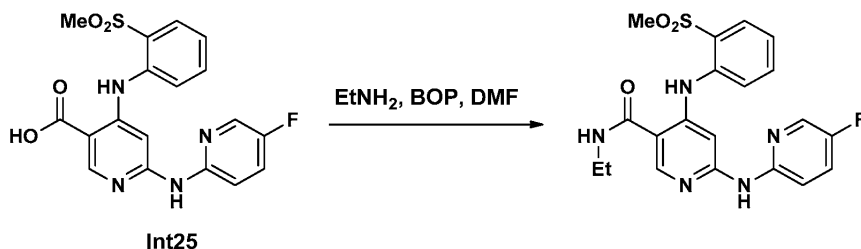
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). LC 체류 시간 2.80 [A]. MS(E^+) m/z : 371 (MH^+).

단계 3

아세트산 (4 mL) 중의 중간체 24 (85 mg, 0.23 mmol) 및 텅스텐산나트륨 이수화물 (76 mg, 0.23 mmol)의 슬러리에 과산화수소 (30% 수용액, 0.70 mL, 6.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 빙조에서 냉각시키고, 나트륨 티오술파이트 (25% 수용액) 1 mL를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 이어서 물로 ~10 mL의 총 부피로 희석하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 이어서 필터 상에서 밤새 통풍 건조시켜 89 mg (96% 수율)의 중간체 25를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 8.00 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 2H), 3.16 (s, 3H). LC 체류 시간 2.12 [A]. MS(E^+) m/z : 403 (MH^+).

실시예 297

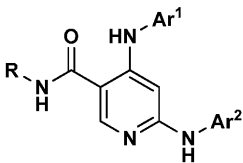


중간체 25 (30 mg, 0.075 mmol)를 DMF (0.3 mL) 중에 용해시켰다. 이 용기에 약간 과량의 에틸아민 (70% 수용액, 수 방울 ~0.02, ~0.2 mmol)을 BOP (50 mg, 0.11 mmol)와 함께 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 DMSO로 희석하고, 여과하고, pHPLC로 정제하여 297 (9.2 mg, 29% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 3.44 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC 체류 시간 1.48 [E]. MS(E^+) m/z : 430 (MH^+).

실시예 298 내지 301

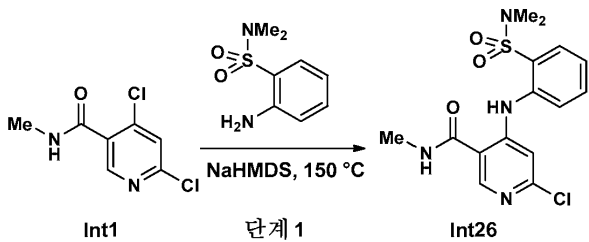
[0717] 실시예 297의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



실시예 번호	R	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
298	CD ₃			1.38 [E]	419
299	CD ₃			1.30 [E]	419
300	CD ₃			1.16 [E]	430
301	CD ₃			1.22 [E]	512

[0718]

[0719] 제조 13



[0720]

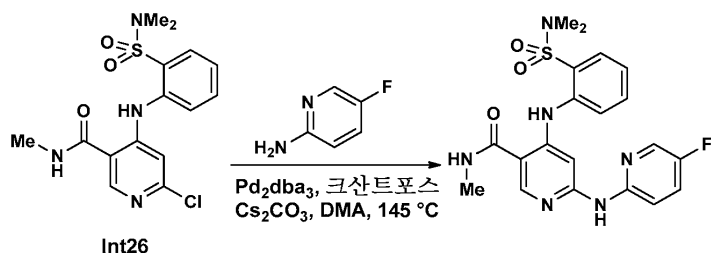
[0721] 단계 1

[0722] 교반 막대가 장착된 마이크로웨이브 용기에 중간체 1 (50 mg, 0.24 mmol) 및 2-아미노-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (68 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 고체를 디옥산 (0.7 mL) 중에 용해시키고, 용기를 밀봉하고, 질소로 퍼징하고, 이어서 NaHMDS (THF 중 1 M, 0.24 mL, 0.24 mmol)를 시린지로 첨가하였다. 이어서, 용기를 마이크로웨이브에서 1시간 동안 150℃로 가열하고, 이어서 농축시키고, 자동화된 크로마토그래피로 정제하여 중간체 26 (3.4 mg, 3.4% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (dd, J=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.22 (br. s., 1H), 3.04 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.76 (s, 6H). LC 체류 시간 1.37 [A]. MS(E⁺) m/z: 369 (MH⁺).

[0723]

[0724] 실시예 302

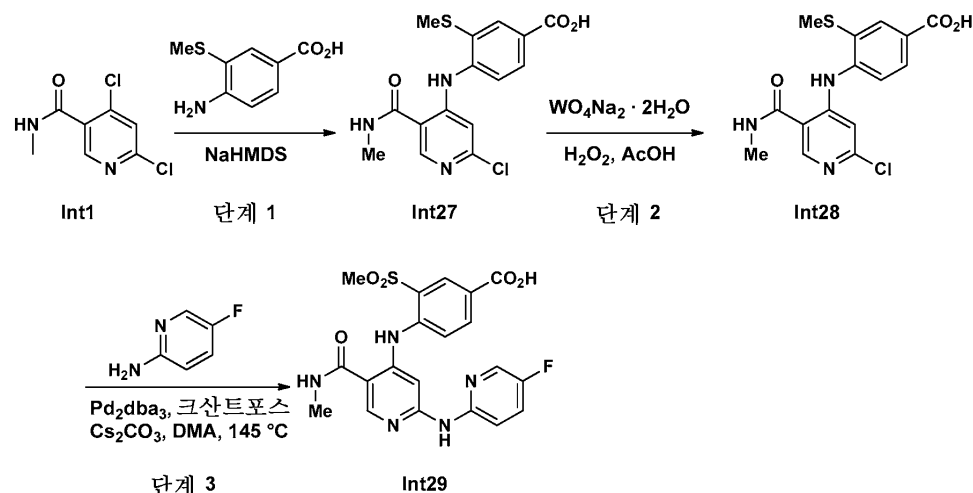


[0725]

[0726] 중간체 26 (10 mg, 0.027 mmol)을 반응 용기 내에서 5-플루오로피리딘-2-아민 (6.1 mg, 0.054 mmol)과 합쳤다. 용기에 DMA (0.4 mL), 그 후 Pd₂dba₃ (2.4 mg, 0.0027 mmol), 크산트포스 (3.1 mg, 0.0054 mmol) 및 탄산세슘 (22 mg, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 1.5시간 동안 145℃로 가열하였다. 이어서, 조 생성물을 DMF로 희석하고, 여과한 후, 제조용 HPLC를 이용하여 정제하여 302 (1 mg, 8% 수율)를 수득하였다.

[0727]

[0728] 제조 14



[0729]

[0730] 단계 1

[0731] DMA (70 mL) 중의 중간체 1 (2.00 g, 9.75 mmol)의 교반 용액에 4-아미노-3-(메틸티오)벤조산 (2.68 g, 14.6 mmol), 그 후 NaHMDS (THF 중 1 M, 68 mL, 68 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 이 때 HCl (1M 수성)을 첨가하여 pH를 ~5로 조정하고, 생성된 용액을 농축시키고, 실리카 상에 흡수시키고, 자동화된 크로마토그래피 (0 내지 100% MeOH/DCM)를 이용하여 정제하여 중간체 27 (900 mg, 26%)을 수득하였다. LC 체류 시간 0.76 [J]. MS(E⁺) m/z: 352 (MH⁺).

[0732] 단계 2

[0733] 아세트산 (5 mL) 중의 중간체 27 (850 mg, 2.42 mmol) 및 텅스텐산나트륨 이수화물 (797 mg, 2.42 mmol)의 슬러리에 과산화수소 (30% 수용액, 7.4 mL, 72 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (x3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 중간체 28 (700 mg, 75% 수율)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 진행

시켰다. LC 체류 시간 0.65 [J]. MS(E⁺) *m/z*: 384 (MH⁺).

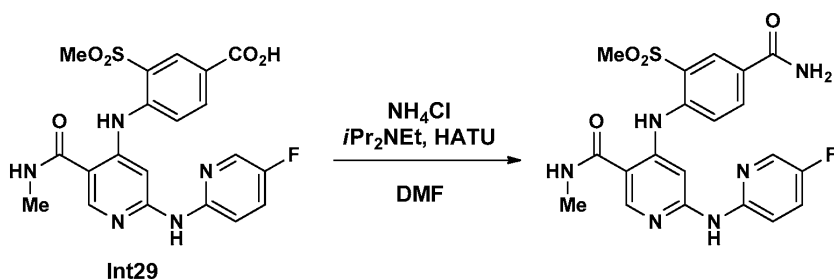
단계 3

5-플루오로피리딘-2-아민 (169 mg, 1.51 mmol)을 중간체 28 (290 mg, 0.76 mmol)과 합쳤다. 용기에 디메틸아세트아미드 (1 mL), 그 후 Pd₂dba₃ (69 mg, 0.076 mmol), 크산트포스 (87 mg, 0.15 mmol) 및 탄산세슘 (0.49 g, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 이어서 4시간 동안 145℃로 가열하였다. 조 생성물을 여과하고, 이어서 오일 펌프 진공에 연결된 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 조 오일을 실리카 겔 상에 흡수시키고, 건조시키고, 이어서 자동화된 크로마토그래피 (0 내지 100% MeOH/DCM)를 이용하여 정제하여 236 mg (68% 수율)의 중간체 29를 수득하였다. 이 물질의 일부를 제조용 HPLC에 의해 추가로 정제하였다.

¹H NMR

(500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.75 (br. s., 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LC 체류 시간 0.88 [E]. MS(E⁺) *m/z*: 460 (MH⁺).

실시예 303



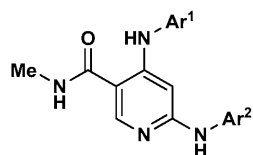
중간체 29 (20 mg, 0.044 mmol), 염화암모늄 (3.5 mg, 0.065 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (30 μl, 0.17 mmol)을 함유하는 DMF (1 mL) 용액에 HATU (19.9 mg, 0.052 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, pHPLC로 정제하여 303 (5 mg, 24% 수율)을 수득하였다.

¹H

NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 3H), 7.84 (dd, *J*=8.7, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.81 - 2.75 (m, 3H). LC 체류 시간 1.05 [E]. MS(E⁺) *m/z*: 459 (MH⁺).

실시예 304 내지 309

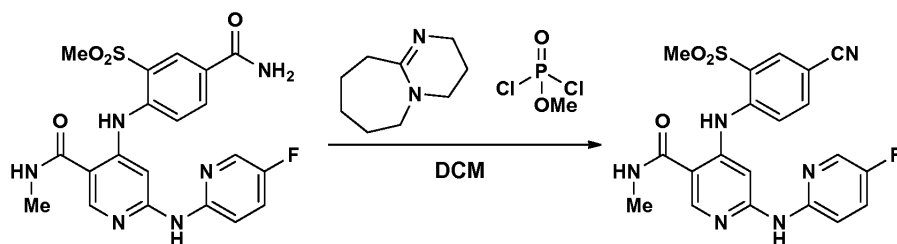
[0742] 실시예 303의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



실시예 번호	Ar1	Ar2	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
304			1.13 [E]	473
305			1.18 [E]	529
306			1.19 [E]	487
307			1.22 [E]	517
308			1.36 [E]	535
309			1.01 [E]	499

[0743]

[0744] 실시예 310



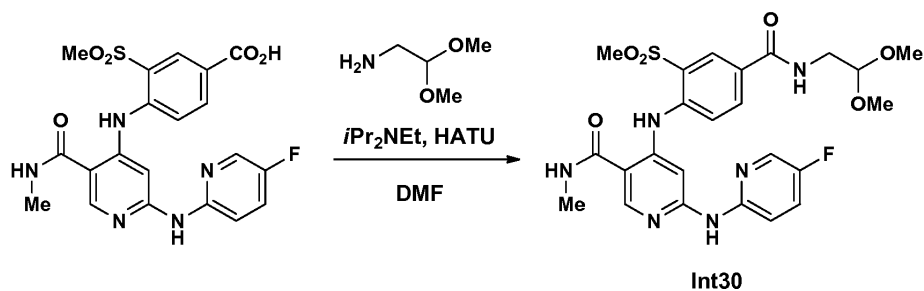
[0745]

[0746] 화합물 303 (30 mg, 0.065 mmol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU, 59 μ l, 0.39 mmol) 및 메틸 포스포로디클로리데이트 (39 mg, 0.26 mmol)를 DCM (1 mL) 중에서 합치고, 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 조 물질을 DMF로 희석하고, 여과하고, 제조용 HPLC를 이용하여 정제하여 310 (1.6 mg, 5% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 3H), 7.93 (dd, *J*=8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (td, *J*=8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.93 (s, 3H). LC 체류 시간 1.38 [E]. MS(E⁺) *m/z*: 441 (MH⁺).

[0747]

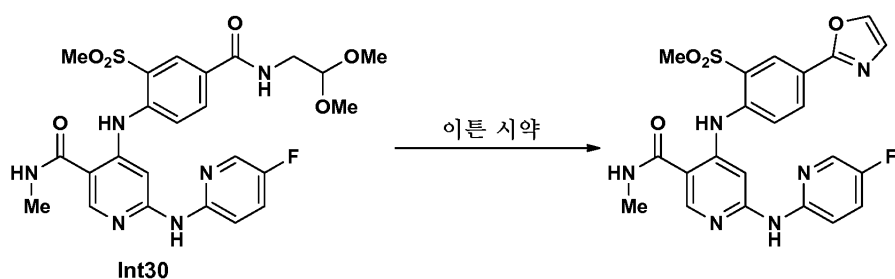
[0748] 제조 15



[0749]

[0750] 중간체 29 (54 mg, 0.118 mmol), 2,2-디메톡시에탄아민 (24.7 mg, 0.235 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (82 μ l, 0.47 mmol)을 함유하는 DMF (1 mL) 용액에 HATU (53.6 mg, 0.141 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 자동화된 크로마토그래피 (0 내지 25% MeOH/DCM)로 정제하여 중간체 30 (40 mg, 62% 수율)을 수득하였다. LC 체류 시간 0.65 [J]. MS(E⁺) m/z: 547 (MH⁺).

[0751] 실시예 311



[0752]

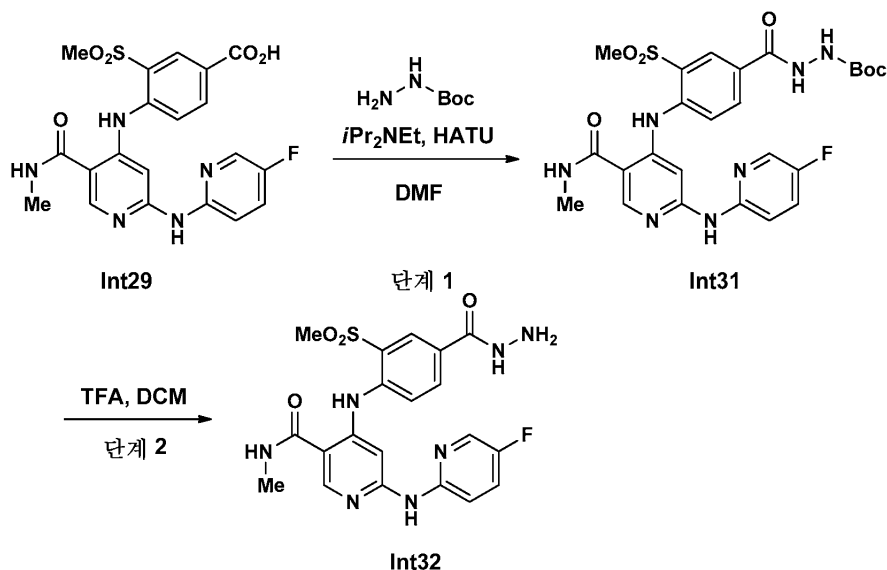
[0753] 중간체 30 (60 mg, 0.11 mmol)을 이튼 시약 (오산화인, 메탄술폰산 중 7.7 wt.%, 0.7 mL, 4.4 mmol)에 첨가하고, 반응물을 3.5시간 동안 135℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 N NaOH로 중화시켰다. 조 생성물을 DCM으로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 311 (9.4 mg, 17% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

11.10 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 2H), 8.19 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.45 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.5 Hz, 3H). LC 체류 시간 1.42 [E]. MS(E⁺) m/z: 483 (MH⁺).

[0754]

[0755] 제조 16



[0756]

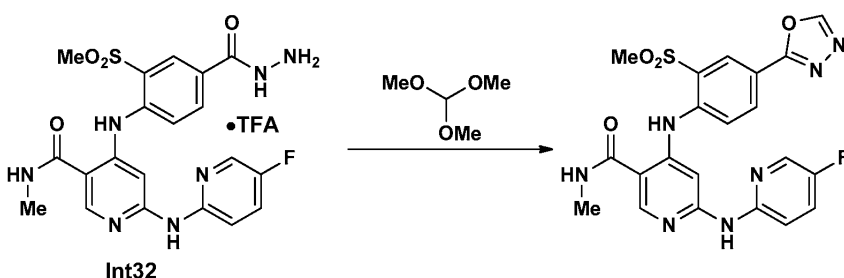
[0757] 단계 1

[0758] 중간체 29 (60 mg, 0.131 mmol), tert-부틸 히드라진카르복실레이트 (34.5 mg, 0.26 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (91 μl , 0.52 mmol)을 함유하는 DMF (1 mL) 용액에 HATU (60 mg, 0.157 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 자동화된 크로마토그래피 (0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 중간체 31 (45 mg, 60% 수율)을 수득하였다. LC 체류 시간 0.71 [J]. MS(E^+) m/z : 574 (MH^+).

[0759] 단계 2

[0760] DCM (0.5 mL) 중의 중간체 31 (45 mg, 0.078 mmol)의 용액에 TFA (0.30 mL, 3.92 mmol)를 첨가하고, 반응을 5분 동안 진행시키고, 이 때 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 DCM 중에 재용해시키고, 재농축시켰다 (2회). 디에틸 에테르를 첨가하고, 용기를 음파처리하여 불균질 슬러리를 얻고, 침전물을 여과하고, 디에틸 에테르로 행구고, 수집하여 중간체 32 (40 mg, 87% 수율)를 아마도 TFA 염으로서 수득하였다. LC 체류 시간 0.55 [J]. MS(E^+) m/z : 474 (MH^+).

[0761] 실시예 312



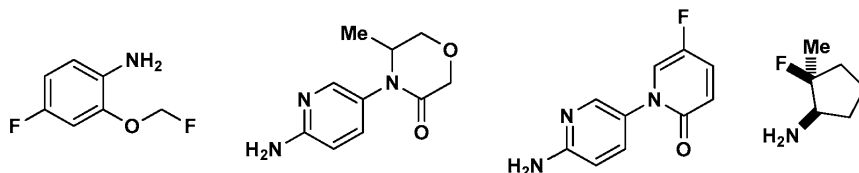
[0762]

[0763] 중간체 염 중간체 32 (43 mg, 0.084 mmol)를 밀봉 용기 중에서 트리메톡시메탄 (179 mg, 1.69 mmol)과 합쳤다. 용기를 45분 동안 105°C로 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 용액을 농축시키고, 이어서 DMF 중에 재용해시키고, 제조용 HPLC를 이용하여 정제하여 312 (12.3 mg, 30% 수율)를 수득하였다.

^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.95 (s, 1H), 8.67 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (dd, $J=8.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.34 (dd, $J=8.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.94 (s, 3H). LC 체류 시간 1.22 [E]. MS(E^+) m/z : 484 (MH^+).

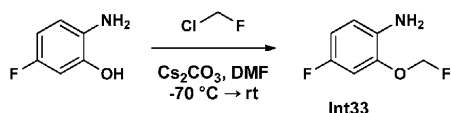
[0764]

[0765] 하기 시약은 상업적으로 입수가가능하지 않았고, 이들의 제조를 하기에 나타내었다.



[0766]

[0767] 중간체 33

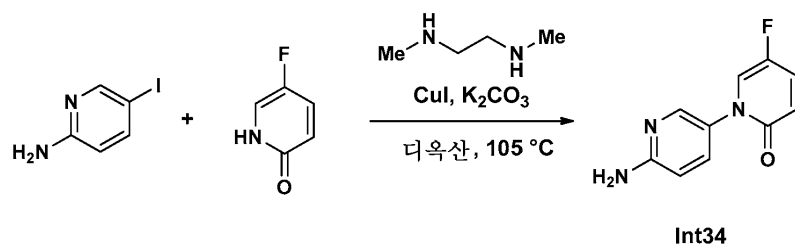


[0768]

[0769] 참조 문헌: Xu, R. et al., J. Med. Chem., 53:7035-7047 (2010).

[0770] 2-아미노-5-플루오로페놀 (300 mg, 2.36 mmol), 탄산세슘 (1.54 g, 4.72 mmol) 및 DMF (10 mL)를 함유하는 냉각된 (-70℃) 30 mL 압력 튜브에 클로로플루오로메탄 기체를 버블링 (14분의 버블링 시간, ~0.6 g 기체 중량, ~9 mmol)하였다. 튜브를 밀봉하고, 점진적으로 실온으로 가온시키고, 이어서 5일 동안 교반하였다. 용액을 통해 질소 기체를 버블링하여 과량의 클로로플루오로메탄 기체를 제거하고, 반응물을 EtOAc (250 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 1회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물 (2x), 10% aq. LiCl, 물, 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 중간체 33을 갈색 고체 (298 mg, 79%)로서 수집하였다. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 2H), 5.83 - 5.62 (m, 2H).

[0771] 중간체 34

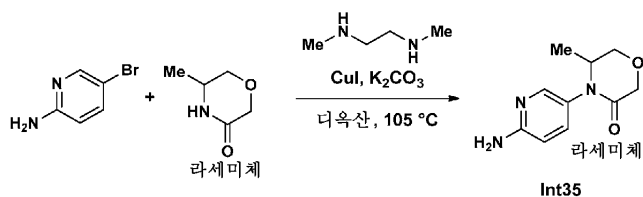


[0772]

[0773] 바이알에 5-아이오도피리딘-2-아민 (817 mg, 3.71 mmol), 5-플루오로피리딘-2(1H)-온 (350 mg, 3.09 mmol), 아이오딘화구리(I) (118 mg, 0.619 mmol), 탄산칼륨 (855 mg, 6.19 mmol), N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민 (0.13 mL, 1.2 mmol) 및 디옥산 (6.2 mL)을 로딩하고, 질소로 플라싱하고, 이어서 밤새 105℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올 (20 mL)로 희석하고, 여과하고, 가온 에탄올로 행구었다. 여액을 농축시키고, 자동화된 크로마토그래피 (0% 내지 12% MeOH/EtOAc)를 이용하여 정제하여 중간체 34를 갈색 고체 (212 mg, 33% 수율)로서 수득하였다.

[0774]

[0775] 중간체 35



[0776]

¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.96 (br. s., 1H),

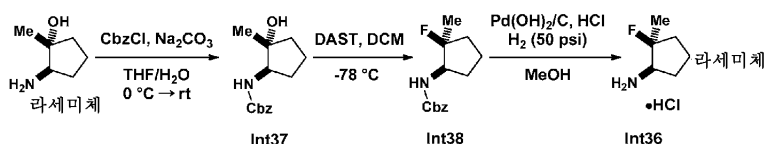
7.70 (ddd, *J*=4.1, 3.4, 0.7 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J*=10.1, 7.0, 3.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=8.8,

2.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.61 (ddd, *J*=10.1, 5.3, 0.7 Hz, 1H).

[0777] 바이알에 5-브로모피리딘-2-아민 (400 mg, 2.3 mmol), 5-메틸모르폴린-3-온 (532 mg, 4.62 mmol), 아이오딘화 구리(I) (88 mg, 0.46 mmol), 탄산칼륨 (1.28 g, 9.25 mmol), N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민 (0.10 mL, 0.92 mmol) 및 디옥산 (5 mL)을 로딩하고, 질소로 플러싱하고, 이어서 밤새 105℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 10% MeOH/DCM에 붓고, 셀라이트(CELITE)® 패드로 여과하였다. 여액을 농축시키고, 이어서 자동화된 크로마토그래피 (0-20% MeOH/EtOAc)를 이용하여 정제하여 중간체 35를 황갈색 오일 (265 mg, 55% 수율)로서 수득하였다.

[0778] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.82 (br. s., 1H), 7.35 (dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.36 - 4.15 (m, 2H), 4.07 (dd, $J=11.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.88 (dt, $J=6.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J=11.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).
LC 체류 시간 0.2 min [A]. MS(E^+) m/z : 208 (MH^+).

[0779] 중간체 36



[0780]

[0781] 내부 온도를 빙조에 의해 5 내지 10℃에서 유지시키면서 적하 깔때기를 사용하여 물:THF (1:1, 총 600 mL) 중의 2-아미노-1-메틸시클로펜탄올 (27.85 g, 242 mmol)의 급속 교반 현탁액에 카르보벤족시 클로라이드 (38 mL, 266 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 5시간 동안 교반하고, 이 때 EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 자동화된 크로마토그래피 (0 내지 60% EtOAc/헥산)로 정제하여 중간체 37을 백색 고체 (23.53 g, 39%)로서 수득하였다.

[0782] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 7.29 - 7.40 (5 H, m), 5.11 (2 H, s), 4.80 (1 H, br. s.), 3.86 (1 H, ddd, $J=9.68, 8.25, 6.05$ Hz), 3.73 (1 H, s), 2.06 - 2.19 (1 H, m, $J=12.41, 8.32, 8.32, 3.74$ Hz), 1.82 - 1.94 (1 H, m), 1.69 - 1.82 (2 H, m), 1.55 - 1.69 (1 H, m), 1.27 - 1.39 (1 H, m), 1.16 (3 H, s).

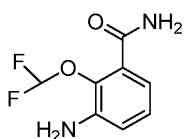
[0783] -78℃에서 DCM (340 mL) 중의 중간체 37 (8.48 g, 34 mmol)의 현탁액에 DAST (9.0 mL, 68 mmol)를 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 이소프로판올 (40 mL)로 켄칭시켰다. 조 물질을 농축시키고, 병렬로 진행되는 추가의 2개의 배치와 합쳤다 (중간체 37의 총 질량 = 23.48 g, 94 mmol). 합쳐진 물질을 자동화된 크로마토그래피 (0 내지 30% EtOAc/헥산)를 이용하여 정제하여 중간체 38을 백색 고체 (17.26 g, 73% 수율)로서 수득하였다.

[0784] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 7.29 - 7.40 (5 H, m), 5.12 (2 H, d, $J=0.88$ Hz), 4.97 (1 H, d, $J=8.80$ Hz), 3.75 - 3.91 (1 H, m), 1.94 - 2.16 (2 H, m), 1.72 - 1.88 (2 H, m), 1.56 - 1.67 (2 H, m), 1.40 (3 H, d, $J=21.80$ Hz).

[0785] MeOH (85 mL) 중의 중간체 38 (6.38 g, 25.4 mmol), 탄소 상 수산화팔라듐 (20 중량%, 3.6 g, 5.13 mmol), 및 HCl (2 M aq., 15.2 mL, 30.5 mmol)의 용액을 실온에서 50 psi의 수소 하에 밤새 교반하였다. 반응물을 감압시키고, 추가의 수산화팔라듐을 첨가하고 (0.5 g, 0.71 mmol), 수소화 (50 psi, H_2)를 추가의 4시간 동안 계속하였다. 고체를 여과하고, 여액을 농축시켜 중간체 36 (3.79 g, 97% 수율)을 수득하였다.

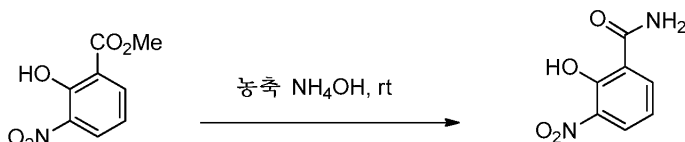
[0786] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 3.49 - 3.37 (m, 1H), 2.30 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.67 (m, 4H), 1.59 - 1.49 (m, 3H).

[0787] 제조 17



[0788]

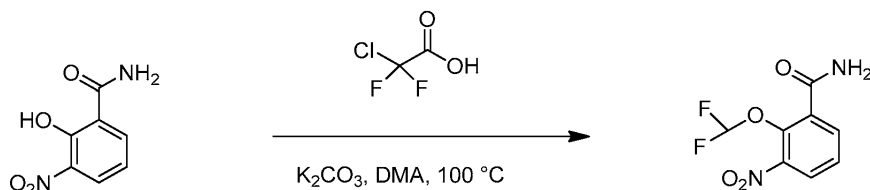
[0789] 단계 1



[0790]

[0791] 농축 (30 내지 35%) 수성 수산화암모늄 (100 mL)을 메틸 2-히드록시-3-니트로벤조에이트 (12 g, 60.9 mmol)에 첨가하고, 생성된 오렌지색 부분 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시킴으로써 후 처리하여 적색-오렌지색 반-고체를 수득하였고, 여기에 물 (~200 mL) 및 아세트산 (~15 mL)을 첨가하고, 슬러리를 1 내지 2시간 동안 교반하고, 여과하여 고체를 수집하고, 이를 물로 행구고, 건조시켜 9.42 g (85%)의 황색 고체를 순수 생성물로서 수득하였다.

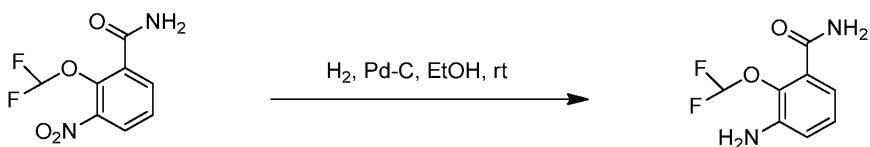
[0792] 단계 2



[0793]

[0794] DMF (10 mL) 중의 2-히드록시-3-니트로벤즈아미드 (1 g, 5.49 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (2.276 g, 16.47 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하여 오렌지색 슬러리를 수득하였다. 이어서, 2-클로로-2,2-디플루오로아세트산 (0.603 mL, 7.14 mmol)을 서서히 첨가하여 일부 비등을 일으켰다. 실온에서 추가의 5분 동안 교반하고, 이어서 c. 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (~25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 조 생성물을 갈색 액체로서 수득하였다. 조 생성물을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 자동화된 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 0.58 g (46%)의 황색 고체를 수득하였다.

[0795] 단계 3

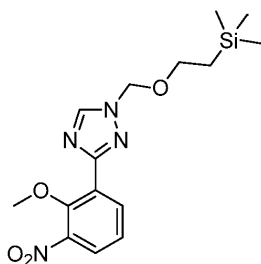


[0796]

[0797] 에탄올 (20 mL) 중의 2-(디플루오로메톡시)-3-니트로벤즈아미드 (0.58 g, 2.498 mmol)의 용액을 수분 동안 질소로 스팅킹하고, 이 때 탄소 상 팔라듐 (10 중량%, 0.266 g, 0.125 mmol), 이어서 플라스크를 벌룬을 사용하여 수소 기체로 퍼징하고, 혼합물을 실온에서 수소 하에 ~2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 질소로 스팅킹하여 수소를 제거하고, 혼합물을 셀라이트®로 여과하고, 생성된 투명한 거의 무색의 여액을 진공 하에 밤새 농축시켰다. 503 mg의 밝은 회색 고체를 생성물로서 수득하였다.

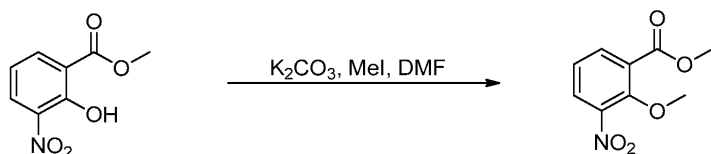
[0798] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.13 - 7.02 (m, 1H), 6.94 (dd, $J=8.0$, 1.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H)

[0799] 제조 18



[0800]

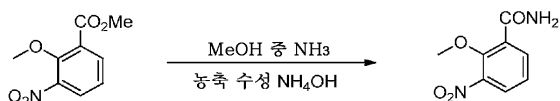
[0801] 단계 1



[0802]

[0803] 실온에서 디메틸포름아미드 (100 mL) 중의 메틸 2-히드록시-3-니트로벤조에이트 (10 g, 50.7 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (14.02 g, 101 mmol)을 첨가한 후 메틸 아이오다이드 (6.34 mL, 101 mmol)를 첨가하고, 생성된 오렌지색 혼합물을 1 h 동안 60℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 분쇄 아이스 (~100 mL)에 첨가하고, 이어서 물로 ~400 mL의 총 부피로 추가로 희석하여 황색 고체를 결정화시켰다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 생성된 초기의 황색 고체를, 모든 황색이 여액으로 행구어져 깔때기 내에 거의 백색 고체가 형성될 때까지 추가의 물 (~100 mL)로 행구었다. 이어서, 깔때기 내의 부분 통풍 건조된 고체를 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 진공 하에 밤새 추가로 건조시켜 10.5 g (98%)의 황색 고체를 목적 생성물로서 수득하였다. LCMS MH+ 212.

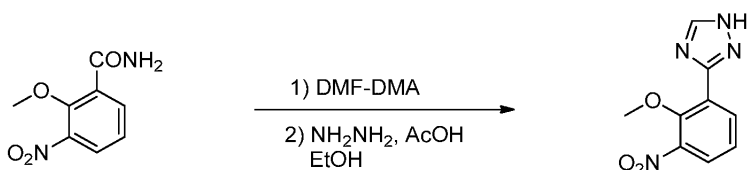
[0804] 단계 2



[0805]

[0806] 메틸 2-메톡시-3-니트로벤조에이트 (11 g, 52.1 mmol)를 메탄올 중의 암모니아의 저온 용액 (7 N, 250 mL) 중에 용해시키고, 농축 수성 수산화암모늄 (100 mL)을 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 온화하게 교반하였다. 반응 혼합물을 회전증발기(rotovap) 상에서 농축시켜 생성물의 수성 슬러리를 수득하였다. 이 슬러리를 추가의 물 (~300 mL)로 희석하고, 잠시 음파처리하고, 이어서 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 생성된 황색 고체를 추가의 물 (~100 mL)로 행구었다. 고체를 수시간 동안 깔때기 내에서, 이어서 진공 하에 통풍 건조시켜 7.12 g의 황색 고체를 순수 생성물 2-메톡시-3-니트로벤즈아미드로서 수득하였다. 여액을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출한 후 추출물을 염수로 세척하여 생성물의 제2 수확물을 얻고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 디캔팅하고, 진공 하에 농축시켜 1.67 g의 추가의 생성물을 황색 고체 (86% 전체 합계 수율)를 수득하였다. LCMS 관찰된 MH+ 197.

[0807] 단계 3



[0808]

[0809] 2-메톡시-3-니트로벤즈아미드 (7.1 g, 36.2 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (DMF-DMA, 48.5 mL, 362 mmol) 중에서 슬러리화하고, 혼합물을 95℃로 가열하여 투명한 담황색 용액을 수득하였다. 이 온도에서

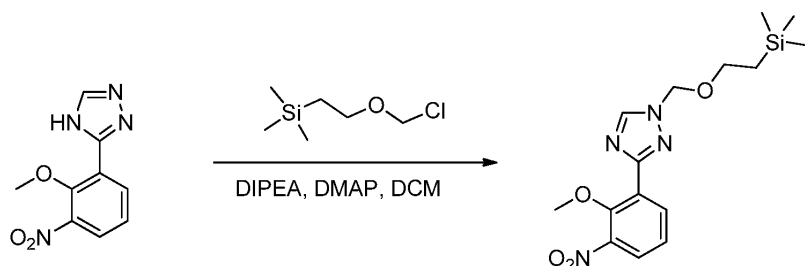
~30분 동안 가열한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 생성된 황색 오일을 1,2-디클로로에탄 (40 mL 부분)으로 2회 공비증류시켜 임의의 잔류 DMF-DMA의 완전한 제거를 보장하였다. 이렇게 얻어진 조 오일을 즉시 에탄올 35 mL 중에 용해시키고, 이를 하기 단계에서 사용하였다.

[0810]

별도의 플라스크 내에서 에탄올 (150 mL)과 아세트산 (35 mL)의 혼합물을 제조하고, 생성된 용액을 빙조에서 냉각시켰다. 냉각되면, 히드라진 수화물 (17.59 mL, 362 mmol)을 적가하였다. 이 때, 상기에서 제조된 기재의 조 DMF-DMA 부가생성물을 함유하는 용액을, 이전에 제조된 히드라진을 함유하는 잘 교반된 빙냉 혼합물에 캐놀라를 통해 ~15분에 걸쳐 적가하여 옮겼다. 첨가 동안, 용액 내에서 담황색 고체가 형성되었다. 첨가가 완료된 후, 생성된 흐린 황색 혼합물을 실온으로 가온시키고, ~4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 에탄올의 일부를 제거하고, 추가의 물로 희석하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 추가 부분의 물로 세척하고, 깔때기 내에서, 이어서 진공 하에 통풍 건조시켜 5.5 g (69%)의 담황색 고체를 목적 생성물로서 수득하였다. LC 체류 시간 0.62 [J]. MS(E⁺) *m/z*: 221 (MH⁺).

[0811]

단계 4



[0812]

[0813]

실온에서 디클로로메탄 (25 mL) 중의 3-(2-메톡시-3-니트로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸 (1.76 g, 7.99 mmol), 디이소프로필에틸아민 (1.954 mL, 11.19 mmol) 및 N,N'-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 0.098 g, 0.799 mmol)의 용액에 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (1.701 mL, 9.59 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하고, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 4)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 황갈색 반-고체를 조 생성물로서 수득하였다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (hex/에틸 아세테이트; 40 g 컬럼)로 정제하여 주 생성물을 함유하는 분획을 수득하였다. 이들 분획을 농축시켜 위치이성 질체의 명백한 2:3 혼합물로서 1.26 g (45%)의 투명한 오일을 목적 생성물 (제조 18) (1.26 g, 3.60 mmol, 45% 수율)로서 수득하였다. HPLC RT = 3.44 및 3.53 분. LCMS (m+1) = 351. 주 이성질체:

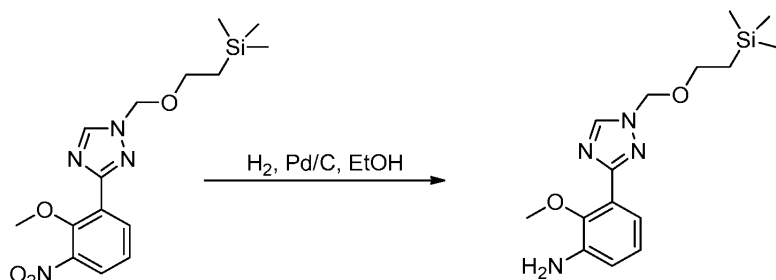
¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.34

(s, 2H), 8.25 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J*=8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 3.96 (s, 7H), 3.76 - 3.71 (m, 5H), 1.02 - 0.92 (m, 4H), 0.01 (s, 9H).

[0814]

[0815]

단계 5



[0816]

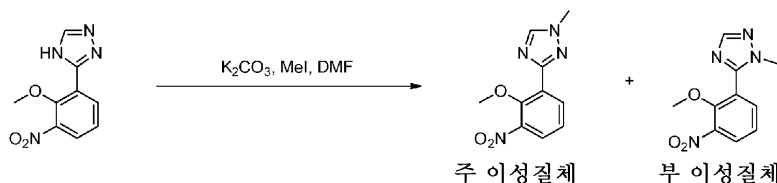
[0817]

에탄올 (50 mL) 중의 3-(2-메톡시-3-니트로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸 (1.26 g, 3.60 mmol)의 슬러리에 탄소 상 팔라듐 (탄소 상 10%) (0.115 g, 0.108 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 4h 동안 벌룬으로부터 수소 기체를 공급하였다. 이 때, 벌룬을 제거하고, 반응물을 질소로 플러싱

하고, 이어서 셀라이트® 패드로 여과하여 촉매를 제거하고, 생성된 투명한 무색 여액을 농축시켜 1.12 g (97%)의 생성물 제제 18을 투명한 오일로서 수득하였고, 이를 그대로 고체화시켰다. HPLC 및 LCMS 분석에서는 위치이성질체의 ~2:3 혼합물인 것으로 나타났다. HPLC 피크 RT = 2.70 분 (주 이성질체) 및 3.01 분 (부 이성질체). 이성질체 둘 다에 대해 LCMS (m+1) = 321.

[0818] 제조 19

[0819] 단계 1



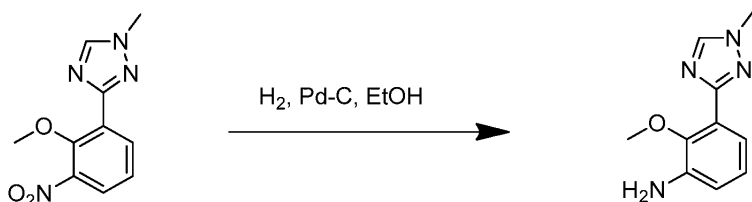
[0820]

[0821] 제조 18의 단계 3으로부터의 3-(2-메톡시-3-니트로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸 (2.23 g, 10.13 mmol)의 용액을 DMF (20 mL) 중에서 제조하고, 탄산칼륨 (4.20 g, 30.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 빙조에서 냉각시킨 후, DMF (5 mL) 중의 아이오도메탄 (0.855 mL, 13.67 mmol)을 시린지를 통해 2분에 걸쳐 서서히 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 실온에서 ~4시간 동안 교반한 후, 반응물을 빙조에서 냉각시키고, 물 (~50 mL)로 희석하고, 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 10% aq. LiCl (2 x 20 mL), 물 (20 mL), 이어서 염수로 세척한 후, 농축시켜 2.17 g (91%)의 황색 오일을 조 생성물로서 수득하였고, 이를 그대로 고체화시켜 황색 고체를 얻었다. 이 조 물질을 이전의 유사한 반응으로부터의 추가의 조 생성물의 또 다른 배치와 합치고 (~0.45 g), 물질을 SFC 크로마토그래피로 정제하여 이성질체를 분해하여 (조건: 컬럼 = 키랄 IC 3x25 cm, 5 μ m; 컬럼 온도 = 35°C; 유량 = 200 mL/분; 이동 상 = CO₂/메탄올 = 80/20; 주입 프로그램 = 스테핑된 (2.3분/사이클), 주입 당 2.5 mL; 샘플러 conc. (mg/mL): 60 mg/mL; 검출기 파장 = 220 nm) 1.87 g (65%)의 주 이성질체를 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.11 (dd, J =7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J =8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J =8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). LC 체류 시간 0.74 [J]. MS(E⁺) m/z : 235 (MH⁺).

[0822]

[0823] 단계 2



[0824]

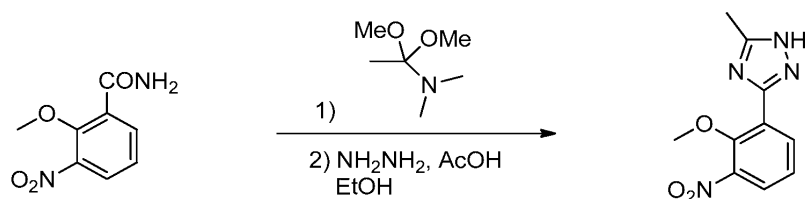
[0825] 에탄올 (50 mL) 중의 3-(2-메톡시-3-니트로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (1.87 g, 7.98 mmol)의 용액을 수분 동안 질소로 스파징한 후, 5% Pd-C (0.850 g, 0.399 mmol)를 첨가하고, 그 후 수분 동안 별론으로부터의 수소로 스파징하고, 이어서 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 수소 별론 하에 교반하였다. 이어서, 혼합물을 질소로 스파징하여 촉매를 불활성화시키고, 혼합물을 셀라이트® 패드로 여과 (추가량의 에탄올로 세척)하고, 생성된 생성물을 함유하는 투명한 무색 여액을 진공 하에 농축시켜 무색 오일을 수득하였다. 이 물질을 2 부분의 무수 톨루엔 (각각 ~25 mL)으로 공비증류시켜 회백색 고체를 수득하였고, 이를 진공 하에 추가로 건조시켜 1.5 g (92%)의 자유 유동 백색 고체를 순수 생성물로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (s, 1H), 7.35 (dd, J =7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J =7.8, 1.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (br. s., 2H), 3.78 (s, 3H). LC 체류 시간 0.44 [J]. MS(E⁺) m/z : 205 (MH⁺).

[0826]

[0827] 제조 20

[0828] 단계 1



[0829]

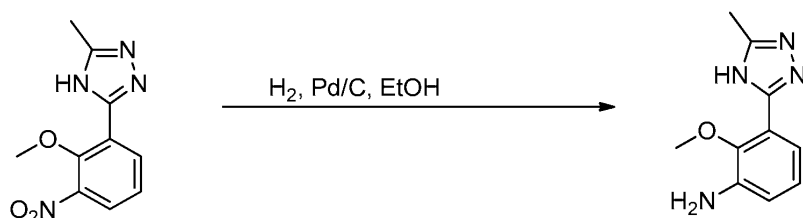
[0830] 이전에 실시예 314의 제조에 대한 단계 3에 기재된 절차를 이용하고, N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈을 1,1-디메톡시-N,N-디메틸에탄아민으로 대체하여 제조하여 1.32 g (74%)의 생성물, 3-(2-메톡시-3-니트로페닐)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸을 와인색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

(400MHz, 클로로포름 -d) δ 8.45 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). LC/MS 시간 1.58 [A]. MS(E⁺) *m/z*: 235 (MH⁺).

[0831]

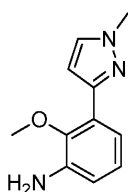
[0832] 단계 2



[0833]

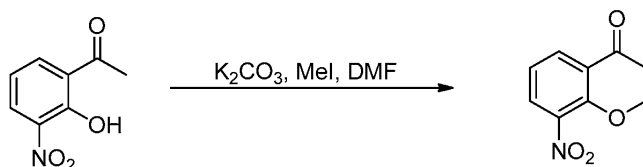
[0834] 이전에 실시예 314의 제조에 대한 단계 5에 기재된 절차를 이용하여 제조하여, 0.97 g (86%)의 생성물을 투명한 오일로서 수득하였고, 이를 그대로 고체화시켰다. HPLC RT = 0.44 분. LCMS (*m*+1) = 205.

[0835] 제조 21



[0836]

[0837] 단계 1

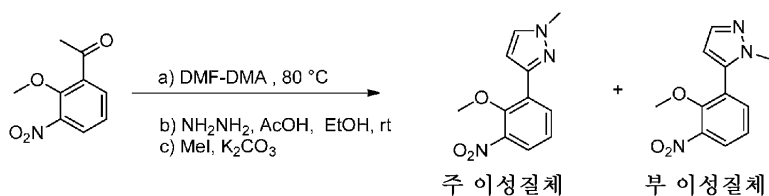


[0838]

[0839] DMF (20 mL) 중의 1-(2-히드록시-3-니트로페닐)에탄온 (1.00 g, 5.52 mmol) 및 탄산칼륨 (3.05 g, 22.08 mmol)의 슬러리를 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 아이오도메탄 (1.338 mL, 16.56 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS에서는, 일부 미반응된 출발 물질이 남아있는 것으로 나타났고, 따라서 추가의 아이오도메탄 (1.338 mL, 16.56 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2일에 걸쳐 50°C로 가열하였다. 물을 첨가하여 반응물을 침전시켜 용액을 얻은 후, 1 N HCl로 pH를 ~7로 조정하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (80 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜, 생성물, 1-(2-메톡시-3-니트로페닐)에탄온 (1.05 g, 5.38 mmol, 97% 수율)을 황갈색 오일로서 수

특하였다. HPLC (방법 N) RT = 1.86 분.

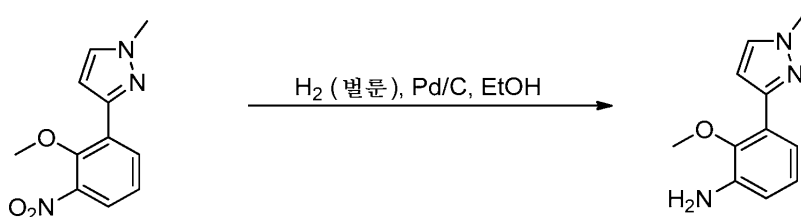
단계 2



N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (DMF-DMA, 8.148 g, 68.4 mmol) 중의 1-(2-메톡시-3-니트로페닐)에탄온 (450 mg, 2.306 mmol)의 슬러리를 80℃로 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 이 온도에서 ~30분 동안 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 100 mL로 희석하고, 물 (3x), 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 황갈색 오일을 조 중간체 (432 mg)로서 수득하였다. 이 물질에 에탄올 (4.0 mL)을 첨가하여 균질한 황갈색 용액을 형성한 후, 빙조에서 냉각시켰다. 이 때, 히드라진 수화물 (0.217 mL, 6.92 mmol)을 잘 교반하면서 시린지를 통해 서서히 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 이어서 1h 동안 80℃로 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켜 에탄올을 제거하고, 에틸 아세테이트 100 mL로 희석하고, 물로 3회, 이어서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 황갈색 반-고체를 조 피라졸 중간체로서 수득하였다. 이 중간체에 아세톤 4 mL 및 탄산칼륨 (956 mg, 6.92 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (0.577 mL, 9.22 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기물 부분을 물 (3x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황갈색 오일을 조 생성물로서 수득하였다. 이 물질을 용리액으로서 헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주 성분을 함유하는 분획을 합치고, 진공 하에 농축시켜 155 mg (29% 전체 수율)의 황갈색 오일을 수득하였고, 이는 위치이성질체의 혼합물 (~4 내지 5:1)로서의 목적 생성물인 것으로 추정되었다. HPLC (방법 N) RT = 2.50 분 (비분할된 위치이성질체). LCMS (m+1) = 235.

¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.07 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

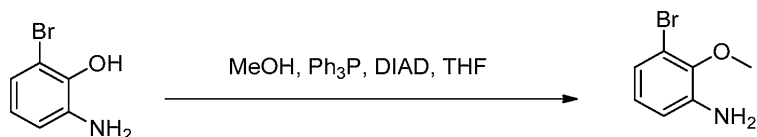
단계 3



에탄올 (10 mL) 중의 단계 2로부터의 생성물 (0.15 g, 0.643 mmol)의 투명한 용액에 Pd/C (탄소 상 10%) (0.021 g, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 3h 동안 벌룬으로부터 수소 기체를 공급하였다. 수소 벌룬을 제거하고, 반응물을 질소로 플라싱하고, 에탄올 50 mL를 첨가하고, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 ~20%의 부 위치이성질체를 함유하는 2-메톡시-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)아닐린 (120 mg, 0.590 mmol, 92% 수율)을 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 0.96 분. (주 이성질체) 및 1.12 분 (부 이성질체). LCMS (m+1) = 204.

제조 22

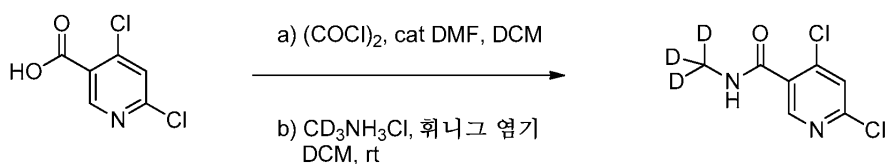
[0848] 단계 1



[0849]

[0850] 실온에서 메탄올 (2.152 mL, 53.2 mmol) 및 THF (10 mL) 중의 2-아미노-6-브로모페놀 (4.00 g, 21.27 mmol)의 슬러리에 트리페닐포스핀 (11.16 g, 42.5 mmol)을 첨가하였다. 수분 동안 교반한 후, 이어서 디이소프로필 아조디카복실레이트 (DIAD, 12.41 mL, 63.8 mmol)를 시린지를 통해 ~5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 실온에서 ~1 h 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 생성된 잔류물을 용리액으로서 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 주 UV-활성 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 진공 하에 농축시켜 2.35 g (55%)의 암갈색 오일을 목적 생성물로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 1.33 분. LCMS MH⁺ 202/204 (관찰된 브로마이드 동위원소 패턴).

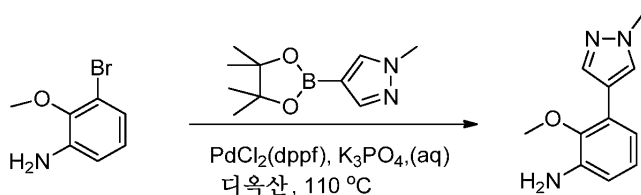
[0851] 제조 23



[0852]

[0853] 실온에서 디클로로메탄 (90 mL) 중의 4,6-디클로로니코틴산 (3 g, 15.63 mmol)의 슬러리에 옥살릴 클로라이드 (1.778 mL, 20.31 mmol), 그 후 DMF 3 방울을 첨가하여 일부 비등을 일으켰다. 혼합물을 실온에서 ~1.5 h 동안 교반하고, 이 때 혼합물은 거의 투명한 용액이 되었다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (~20 mL) 중에 용해시키고, 재농축시키고, 과정을 반복하여 과량의 옥살릴 클로라이드의 완전한 제거를 보장하였다. 생성된 조 산 클로라이드를 디클로로메탄 (~100 mL) 중에 용해시키고, 메틸-d3-암모늄 클로라이드 (1.433 g, 20.31 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 여기에 디이소프로필에틸아민 (휘니그 염기, 8.19 mL, 46.9 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 빙조를 제거하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (~100 mL)으로 희석하고, 1 N aq. HCl (3 x 100 mL), 이어서 염수로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 디캔팅하고, 진공 하에 농축시켰다. 이로부터 2.7 g의 회백색 고체를 수득하였고, 이를 용리액으로서 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 제조용 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 주 UV-활성 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 진공 하에 농축시켜 2.42 g (74%)의 백색 고체를 순수 생성물로서 수득하였다. LCMS MH⁺ 209.2.

[0854] 단계 2

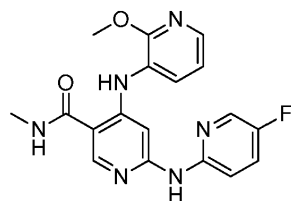


[0855]

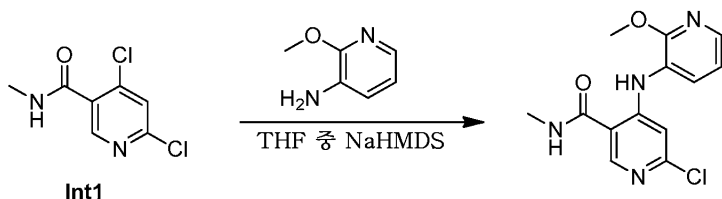
[0856] 디옥산 (6 mL) 중의 3-브로모-2-메톡시아닐린 (1.12 g, 5.54 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.499 g, 7.21 mmol)로 충전된 반응 바이알에 수성 인산칼륨 (2.0 M) (5.54 mL, 11.09 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을, 혼합물을 통해 ~5분 동안 아르곤을 버블링함으로써 탈산소화시켰다. 이어서, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 0.122 g, 0.166 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 황갈색 오일을 조 생성물 혼합물로서 수득하였다. 이 물질을 용리액으로서 헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 합치고, 진공 하에 농축시켜 0.87 g (77%)의 목적 생성물을 오일로서 수득하였고, 이를 그대로 고체화시켰다. HPLC (방법 N) = 0.89 분. LCMS MH⁺

204.1.

실시예 313

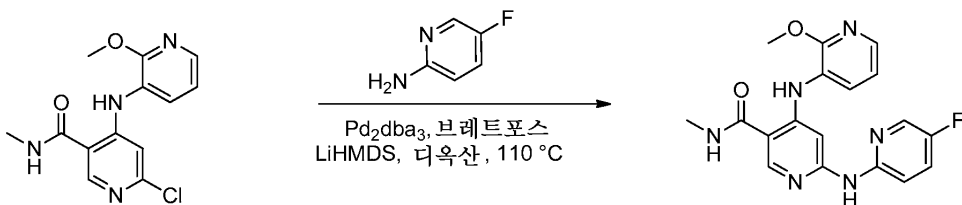


단계 1



실시예 1의 단계 2에 기재된 것과 유사한 조건을 이용하여, Int1 및 상업적으로 입수가능한 3-아미노-2-메톡시피리딘을 사용하여 단계 1을 수행하였다. 이로부터 70% 수율의 목적 생성물, 6-클로로-4-((2-메톡시피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드를 황갈색 고체로서 수득하였다. HPLC RT (방법 A) = 2.60 분. LCMS MH⁺ 293/295 (~3:1 클로라이드 동위원소 패턴).

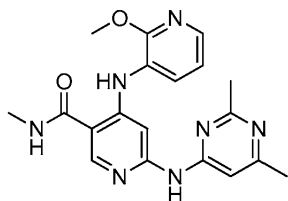
단계 2



반응 바이알을 6-클로로-4-((2-메톡시피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (15 mg, 0.051 mmol), 5-플루오로피리딘-2-아민 (8.04 mg, 0.072 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 (브레트포스, 4.13 mg, 7.69 μ mol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (Pd₂dba₃, 4.69 mg, 5.12 μ mol)으로 충전시켰다. 내용물을 질소로 플러싱한 후, 디옥산 (0.3 mL)을 첨가하고, 그 후 LiHMDS (THF 중 1 M) (0.113 mL, 0.113 mmol)를 첨가하여 어두운 호박색 용액을 수득하였다. 이 용액을 예열된 가열 블록에서 110°C에서 1.5 h 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 메탄올 0.1 mL로 켄칭시키고, 농축시켜 잔류 용매를 제거하고, DMF로 희석하고, 밀리포어(Millipore) 필터로 여과하고, 조 물질을 제조용 LC/MS로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켜 18.9 mg (97%)의 실시예 313을 수득하였다

LCMS (방법 E) RT = 1.39 분; LCMS (방법 G) R = 0.97 분. LCMS 관찰된 MH⁺ = 369.1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.57 (m, 3H), 7.09 (dd, J=7.3, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.3 Hz, 3H).

[0866] 실시예 314



[0867]

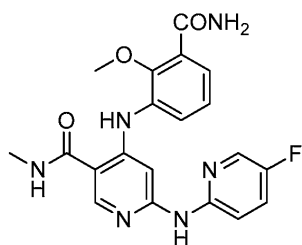
[0868] 실시예 313의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 조건을 이용하여 실시예 314를 제조하였다. 이들 조건으로부터 20.4 mg (93%)의 실시예 314를 수득하였다.

LCMS (방법 E) RT = 1.16 분 ; LCMS (방법 G) R = 0.75 분. LCMS

관찰된 MH⁺ = 380.1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.55 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.14 - 6.97 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

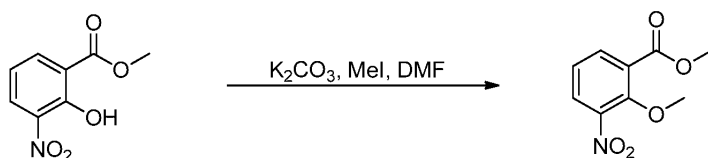
[0869]

[0870] 실시예 315



[0871]

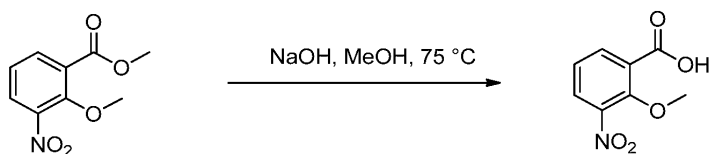
[0872] 단계 1



[0873]

[0874] 실온에서 DMF (100 mL) 중의 메틸 2-히드록시-3-니트로벤조에이트 (10 g, 50.7 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (14.02 g, 101 mmol)을 첨가한 후, 메틸 아이오다이드 (6.34 mL, 101 mmol)를 첨가하고, 생성된 오렌지색 혼합물을 1시간 동안 60°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 분쇄 아이스 (~100 mL)에 첨가한 후, 물로 ~400 mL의 총 부피로 희석하여 용액으로부터 황색 고체를 결정화시켰다. 슬러리를 수분 동안 교반하고, 이어서 진공 여과에 의해 고체를 수집하고, 생성된 초기의 황색 고체를, 모든 황색이 여액으로 행구어져 깔때기 내에 거의 백색 고체가 형성될 때까지 추가의 물 (~100 mL)로 행구었다. 이어서, 깔때기 내의 부분 통풍 건조된 고체를 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 진공 하에 밤새 추가로 건조시켜 10.5 g (98%)의 황색 고체를 메틸 2-히드록시-3-니트로벤조에이트로서 수득하였다. LCMS MH⁺ 212.

[0875] 단계 2

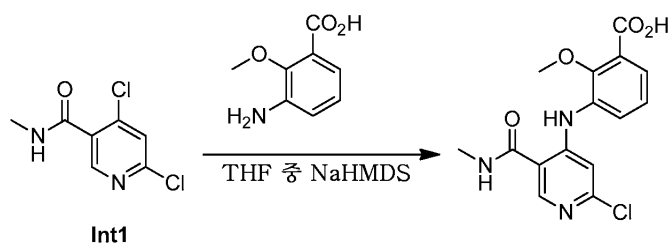


[0876]

[0877] 75°C에서 메틸 2-히드록시-3-니트로벤조에이트 (2.85 g, 13.50 mmol)를 고온 메탄올 (10 mL) 중에 용해시켜 투명한 용액을 형성하고, 1 N aq. 수산화나트륨 (28.3 mL, 28.3 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 환류 하에 15분 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 메탄올을 제거하고, 이어서 빙조에서 냉각시켰다. 용액

을 pH가 ~1이 될 때까지 1 M (aq.) HCl을 적가하여 산성화시켜 용액으로부터 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 행구고, 필터 상에서 건조시켜 생성물 2-메톡시-3-니트로벤조산 (2.48 g, 12.58 mmol, 93% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 1.57 분.

[0878] 단계 3



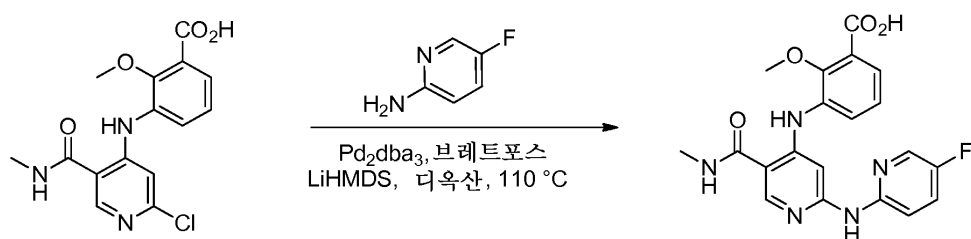
[0879]

[0880]

실시에 1의 단계 2에 기재된 것과 유사한 조건을 이용하여, 단계 2로부터의 Int1 및 2-메톡시-3-니트로벤조산을 사용하여 단계 3을 수행하여, 64% 수율의 목적 생성물, 3-((2-클로로-5-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-2-메톡시벤조산을 황갈색 고체로서 수득하였다. HPLC RT (방법 N) = 2.57 분. LCMS MH⁺ 336.1.

[0881]

단계 4



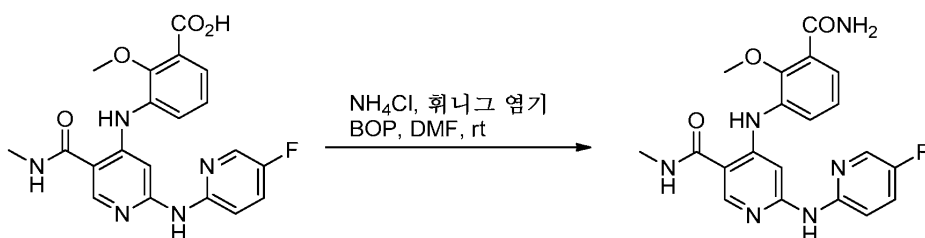
[0882]

[0883]

반응 바이알을 3-((2-클로로-5-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-2-메톡시벤조산 (600 mg, 1.787 mmol), 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민 (316 mg, 2.502 mmol), BrettPhos (38.4 mg, 0.071 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (32.7 mg, 0.036 mmol)으로 충전시키고, 내용물을 질소로 플라싱한 후, 디옥산 (2 mL) 및 DMA (1 mL)를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 ~1분 동안 추가의 질소로 스파징하고, 이어서 LiHMDS (THF 중 1 M) (3.93 mL, 3.93 mmol)를 첨가하고, 생성된 어두운 호박색 용액을 예열된 가열 블록에서 110°C에서 2h 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물 (80 mL)에 첨가하고, aq. 1 N HCl로 pH를 ~3으로 조정하여 용액으로부터 고체를 침전시켰다. 슬러리를 실온에서 ~4 h 동안 교반한 후, 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 행구고, 필터 상에서 건조시켜 3-((2-((5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)아미노)-5-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-2-메톡시벤조산 (736 mg, 1.730 mmol, 97% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.45 분. LCMS (m+1) = 426.

[0884]

단계 5



[0885]

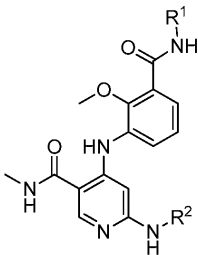
[0886]

3-((2-((5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)아미노)-5-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-2-메톡시벤조아마이드 (15 mg, 0.036 mmol), Hunig's 염기 (0.019 mL, 0.109 mmol) 및 염화암모늄 (3.90 mg, 0.073 mmol)을 DMF 중에서 실온에서 수분 동안 교반하고, 이어서 생성된 슬러리에 BOP (20.96 mg, 0.047 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 메탄올 0.1 mL로 켄칭시키고, DMF로 희석하고, 밀리포어 필터로 여과하고, 역상 제조용 LCMS (하기 조건 이용: 컬럼: 워터스 엑스가코 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동 상 A: 5:95 아세트니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 이동 상 B: 95:5 아세트니트릴:10-mM 아세트산

암모늄을 함유하는 물; 구배: 20분에 걸쳐 5 내지 100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 25 mL/분)로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켜 7.6 mg (47%)의 목적 생성물 (실시예 315)을 수득하였다.

HPLC (방법 E) RT = 1.23분. HPLC (방법 G) RT = 0.96 분. LCMS 관찰된 MH+ = 411.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.63 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 4H), 7.56 (br. s., 1H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.3 Hz, 3H).

실시예 315와 유사한 방식으로 상업적으로 입수가 가능한 시약을 사용하여 하기 실시예를 제조하였다.



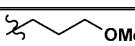
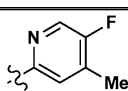
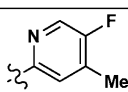
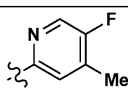
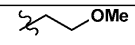
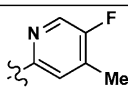
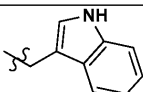
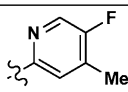
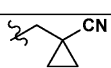
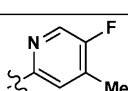
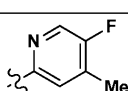
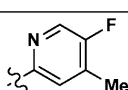
실시예 번호	R ¹	R ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
316			1.17 [E]	425
317			1.31 [E]	451
318			1.42 [E]	465
319			1.20[E]	425
320			1.29 [E]	439
321			0.69 [J]	453
322			1.32 [E]	538
323			1.53 [E]	467
324			1.57 [E]	479

실시예 번호	R ¹	R ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
325			1.93 [E]	521
326			1.68 [E]	481
327			1.44 [E]	516
328			1.80 [E]	501
329			1.31 [E]	511
330			1.81 [E]	495
331			1.52 [E]	545
332			1.72 [E]	493
333			1.36 [E]	511
334			1.91 [E]	509
335			1.24 [E]	483
336			1.18 [E]	469

[0890]

실시예 번호	R ¹	R ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
337			1.78 [E]	529
338			1.78 [E]	495
339			1.53 [E]	467
340			1.78 [E]	495
341			1.65 [E]	598
342			1.41 [E]	509
343			1.38 [E]	509
344			1.46 [E]	509
345			1.44 [E]	522
346			1.63 [E]	507
347			1.32 [E]	497
348			1.19 [E]	483

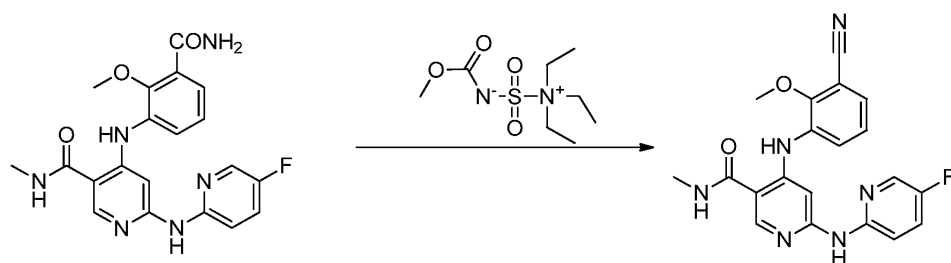
[0891]

실시예 번호	R ¹	R ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
349			1.39 [E]	497
350			1.66 [E]	481
351			1.72 [E]	515
352			1.38 [E]	483
353			1.48 [G]	554
354			NA	NA
355			1.56 [E]	453
356			1.55 [E]	471

[0892]

[0893]

실시예 357



[0894]

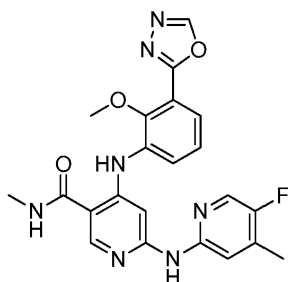
[0895]

디클로로메탄 (0.2 mL) 및 THF (0.2 mL) 중의 4-((3-카르바모일-2-메톡시페닐)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (실시예 315, 21 mg, 0.051 mmol)의 현탁액에 부르게스(Burgess) 시약 (24.39 mg, 0.102 mmol)을 질소 하에 한꺼번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC 및 LCMS에서는 출발 물질이 단지 ~15% 전환되어 목적 생성물이 수득된 것으로 나타났다 (관찰된 MH⁺ 393). 따라서, 반응물을 농축시켜 THF 및 디클로로메탄을 제거하고, 아세토니트릴 (0.3 mL)을 첨가한 후, 추가의 부르게스 시약 (24.39 mg, 0.102 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4h 후, 반응 혼합물은 투명한 용액이 되었고, HPLC에서는 출발 물질이 목적 생성물로 완전히 전환된 것으로 나타났다. 반응물을 농축시키고, DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 제조용 LCMS (하기 조건 이용: 컬럼: 워터스 엑스가코 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동 상 A: 5:95 아세토니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 이동 상 B: 95:5 아세토니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 구배: 20분에 걸쳐 15 내지 100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 25 mL/분)로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.2 mg (35%)이었다.

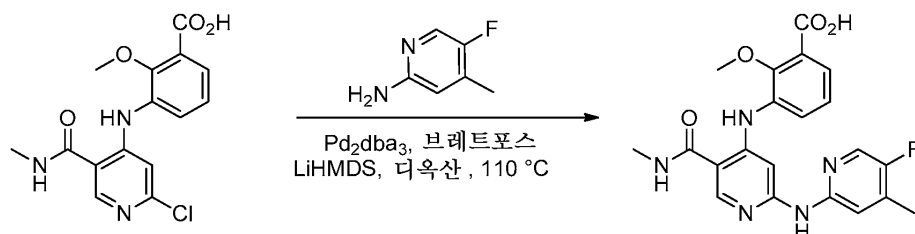
HPLC

방법 E) RT = 1.53 분; HPLC (방법 G) RT = 1.08 분. LCMS 관찰된 MH⁺ = 393.1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.87 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.9 Hz, 3H).

실시예 358

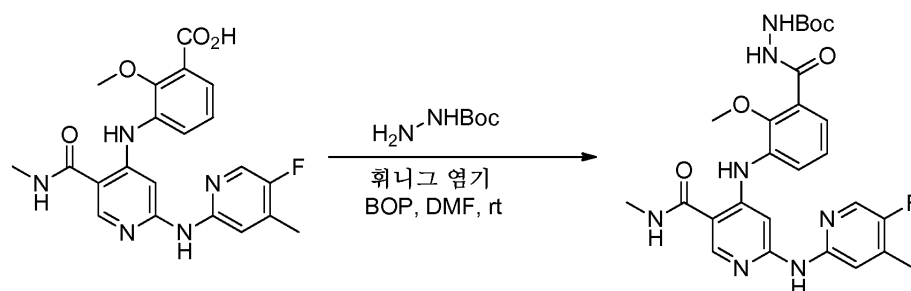


단계 1



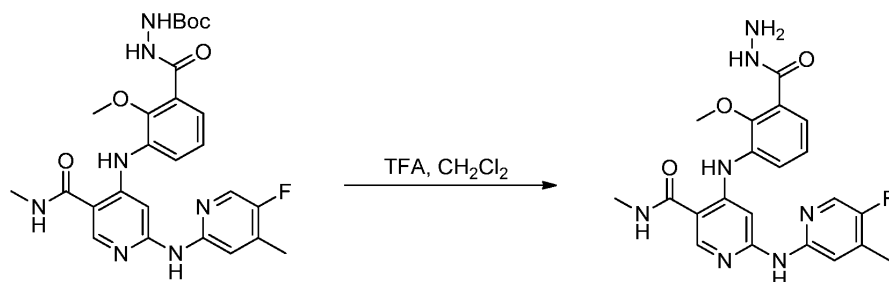
실시예 315의 단계 4와 유사한 방식으로 단계 1을 수행하여 97% 수율의 목적 생성물을 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.45 분. LCMS (m+1) = 426.

단계 2



이전 단계 1로부터의 생성물 (60 mg, 0.141 mmol), 휘니그 염기 (0.074 mL, 0.423 mmol) 및 tert-부틸 히드라진카르복실레이트 (22.37 mg, 0.169 mmol)를 실온에서 수분 동안 DMF (0.6 mL) 중에서 교반하고, 이어서 생성된 슬러리에 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP, 81 mg, 0.183 mmol)를 첨가하였다. 슬러리를 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 서서히 물 (~3 mL)로 희석하고, 생성된 현탁액을 잠시 음파처리하고, 이어서 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 깔때기 상에서 통풍 건조시켜 밝은 황갈색 고체를 생성물 tert-부틸 2-(3-((2-((5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)아미노)-5-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-2-메톡시벤조일)히드라진카르복실레이트 (64 mg, 0.119 mmol, 84% 수율)로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.74 분. LCMS (m+1) = 540.

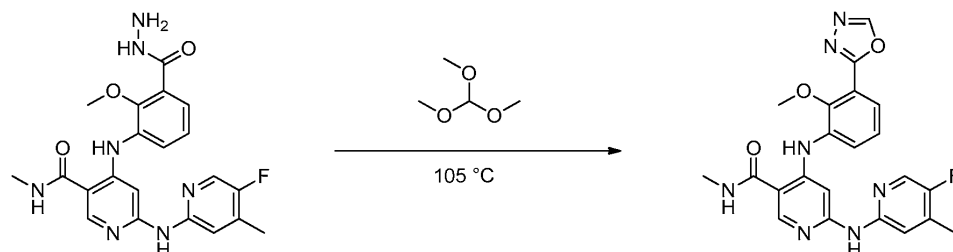
[0905] 단계 3



[0906]

[0907] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중의 이전 단계 2로부터의 생성물 (64 mg, 0.119 mmol)의 슬러리에 트리플루오로아세트산 (TFA, 0.183 mL, 2.372 mmol)을 첨가하여 투명한 용액을 형성하고, 이 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 디클로로메탄 (10 mL)으로부터 2회 재농축시켰다. 생성된 물질을 에테르 (5 mL x 2)로 연화시켜 오일을 수득하였고, 이를 고 진공 하에 발포 및 고체화시켜 생성물 6-((5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)아미노)-4-((3-((히드라진카르보닐)-2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드를 그의 TFA 염 (55 mg, 0.099 mmol, 84% 수율)으로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.02 분. LCMS (m+1) = 440.1.

[0908] 단계 4



[0909]

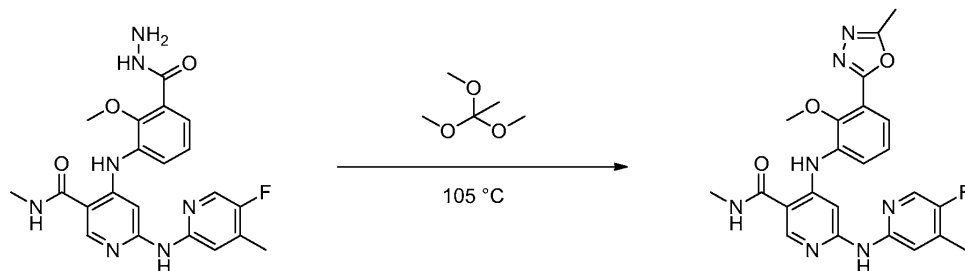
[0910] 트리메톡시메탄 (144 mg, 1.355 mmol) 중의 이전 단계 3으로부터의 생성물 (15 mg, 0.027 mmol)을 가열 블록에서 105°C에서 가열하였다. 2h 후, HPLC 및 LCMS에서는 목적 생성물과 일치되는 주 생성물로 완전히 전환된 것으로 나타났다 (관찰된 MH+ 450). 반응 혼합물을 농축시켜 과량의 트리메톡시메탄을 제거하고, DMF로 희석하고, 밀리포어 필터로 여과하고, 제조용 역상 LCMS (하기 조건 이용: 컬럼: 워터스 엑스가코 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동 상 A: 5:95 아세트니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 이동 상 B: 95:5 아세트니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 구배: 20분에 걸쳐 15 내지 100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 25 mL/분)로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켰다.

[0911] 생성물 (실시예 358)의 수율은 7.2 mg (59%)이었다.

HPLC (방법 E) RT = 1.40 분; HPLC (방법 G) RT = 1.06분. LCMS MH+ = 450.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.75 (br. s., 1H), 9.41 (s, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).

[0912]

[0913] 실시예 359



[0914]

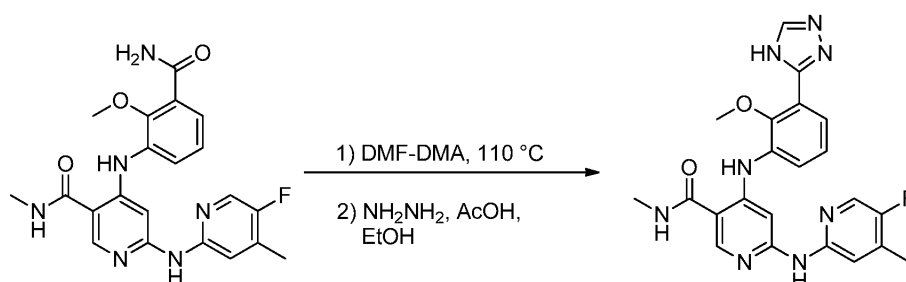
[0915] 실시예 358의 단계 4에 기재된 조건을 이용하고, 트리메톡시 오르토포르메이트를 트리메톡시 오르토포아세테이트로 대체하여 실시예 358에서의 단계 3의 생성물로부터 실시예 359를 제조하여 60% 수율의 실시예 359를 수득하였다.

HPLC (방법 E) RT = 1.46 분; HPLC (방법 G) RT = 1.11 분.

LCMS (m+1) = 464.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.79 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).

[0916]

[0917] 실시예 360



[0918]

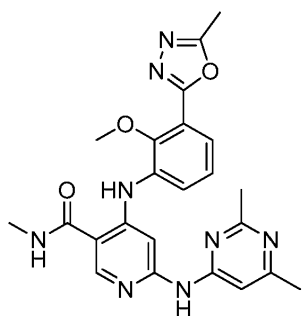
[0919] DMF-DMA (1.5 mL, 11.20 mmol) 중의 실시예 319 (25 mg, 0.059 mmol)의 슬러리를 110°C로 가열하여 초기에 투명한 용액을 얻었고, 이어서 이는 결국 불균질 슬러리가 되었다. 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 이어서 약간 냉각시키고 농축시켜 DMF-DMA를 제거하여 고 진공 하에 추가로 농축시킨 후 고체를 수득하였다. 이 잔류물에 아세트산 (0.12 mL) 및 에탄올 (0.6 mL)을 첨가하여 투명한 용액을 형성한 후, 즉시 생성된 슬러리를 염수/빙조 내에서 10°C로 냉각시키고, 60 μl (~10 equiv)의 히드라진 수화물을 잘 교반하면서 시린지를 통해 적가하여 밝은 핑크색 슬러리를 수득하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 60°C로 서서히 가열하고, 2시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO ~2 mL로 희석하고, 역상 제조용 LCMS 정제 (하기 조건 이용: 컬럼: 워터스 엑스가코 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 구배: 25분에 걸쳐 10 내지 100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 25 mL/분)에 적용하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.6 mg (33%)이었다.

HPLC

(방법 E) RT = 1.25 분; HPLC (방법 G) RT = 0.99 분. LCMS (m+1) = 448.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.72 (br. s., 1H), 8.58 - 8.40 (m, 2H), 8.06 (d, J=19.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.22 (m, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 3H), 2.79 (br. s., 3H), 2.24 (s, 3H).

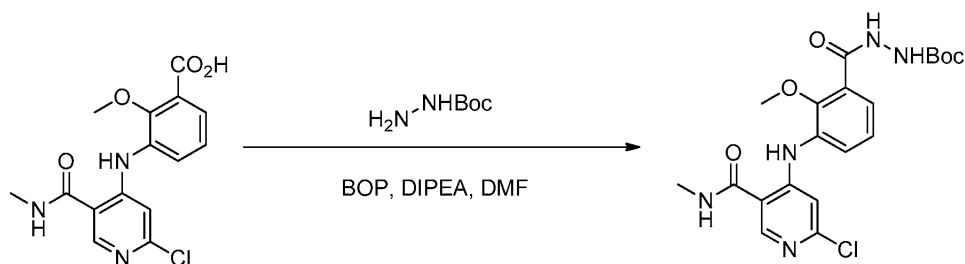
[0920]

[0921] 실시예 361



[0922]

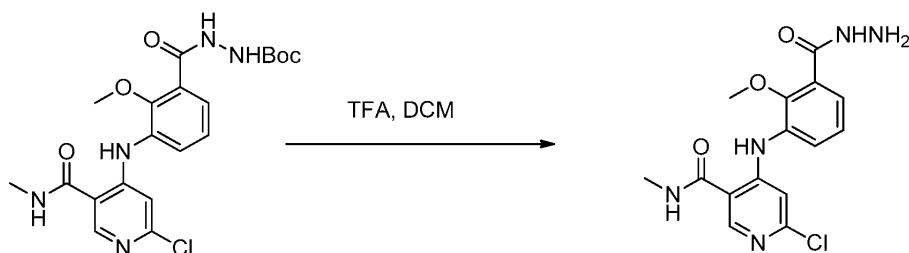
[0923] 단계 1



[0924]

[0925] 실시예 315의 단계 3으로부터의 생성물 (300 mg, 0.894 mmol), tert-부틸 히드라진카르복실레이트 (142 mg, 1.072 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (DIPEA, 0.187 mL, 1.072 mmol)을 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 수분 동안 교반한 후, BOP 시약 (435 mg, 0.983 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 ~30분 동안 교반한 후, 냉수를 첨가하여 고체를 침전시켰다. 슬러리를 잠시 음파처리하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 필터 상에서 건조시켜 생성물, tert-부틸 2-(3-((2-클로로-5-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-2-메톡시벤조일)히드라진카르복실레이트 (356 mg, 0.791 mmol, 89% 수율)를 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.81 분. LCMS (m+1) = 450/452.

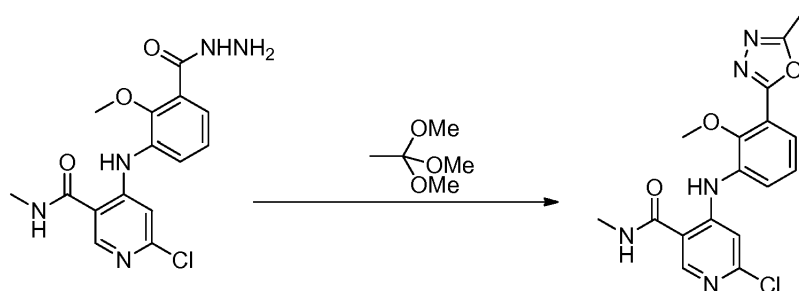
[0926] 단계 2



[0927]

[0928] 디클로로메탄 (2 mL) 중의 이전 단계로부터의 생성물 (356 mg, 0.791 mmol)의 슬러리에 TFA (0.610 mL, 7.91 mmol)를 첨가하여 투명한 용액을 형성한 후, 실온에서 1h 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄 및 TFA를 제거하고, 디클로로메탄 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 다시 건조물로 농축시킨 후, 이 과정을 1회 더 반복하였다. 얻어진 생성된 담황색 오일을 에테르 (30 mL x2)로 연화시켜 거의 백색 고체를 최종 생성물, 6-클로로-4-((3-(히드라진카르보닐)-2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드의 추정되는 TFA 염 (356 mg, 0.768 mmol, 97% 수율)으로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 1.81 분. LCMS (m+1) = 350.

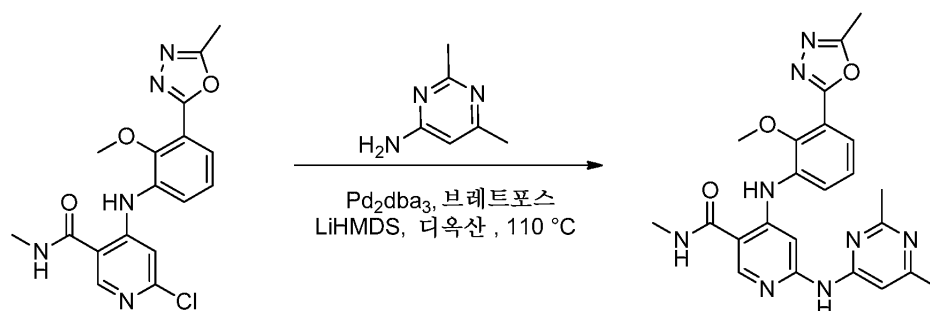
[0929] 단계 3



[0930]

[0931] 1,1,1-트리메톡시에탄 (1844 mg, 15.35 mmol) 중의 이전 단계로부터의 생성물 (356 mg, 0.768 mmol)을 90℃에서 4h 동안 가열하고, 이어서 냉각시키고, 농축시켜 과량의 1,1,1-트리메톡시에탄을 제거하였다. 빙조 내의 잔류물의 냉각 후, aq. sat. 중탄산나트륨 (4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 음파처리하여 슬러리를 얻고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 행구고, 필터 상에서 건조시켜 생성물을 황갈색 고체 (186 mg, 0.498 mmol, 64.8% 수율)로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.81 분. LCMS (m+1) = 375.

[0932] 단계 4



[0933]

[0934] 실시예 315의 단계 4와 유사한 방식으로 단계 4를 수행하여 60% 수율의 실시예 361을 수득하였다.

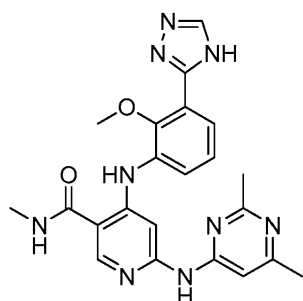
HPLC (방법 E) RT = 1.17 분; HPLC (방법 G) RT

= 0.81 분. LCMS (m+1) = 461. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.86 (s, 1H),

8.67 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[0935]

[0936] 실시예 362



[0937]

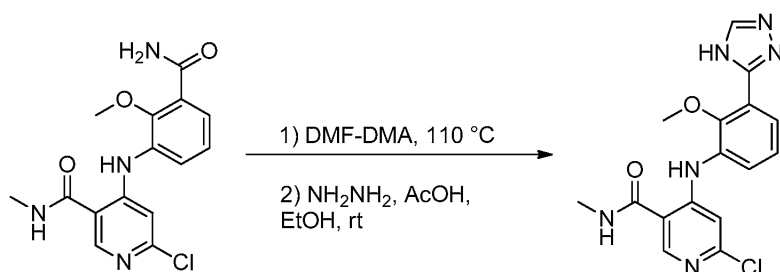
[0938] 단계 1



[0939]

[0940] 실시예 315의 단계 3으로부터의 생성물 (1.09 g, 3.25 mmol), 휘니그 염기 (1.701 mL, 9.74 mmol) 및 염화암모늄 (0.347 g, 6.49 mmol)을 DMF (4 mL) 중에서 실온에서 수분 동안 혼합하고, 이어서 생성된 슬러리에 BOP (1.867 g, 4.22 mmol)를 첨가하였다. 슬러리를 실온에서 1 h 동안 교반하고, 이어서 분쇄 아이스를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 현탁액을 잠시 음파처리하고, 이어서 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 깔때기 내에서 통풍 건조시켜 생성물, 4-((3-카르바모일-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-메틸니코틴아미드 (1.07 g, 3.20 mmol, 98% 수율)를 밝은 황갈색 고체로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.24 분. LCMS (m+1) = 335.

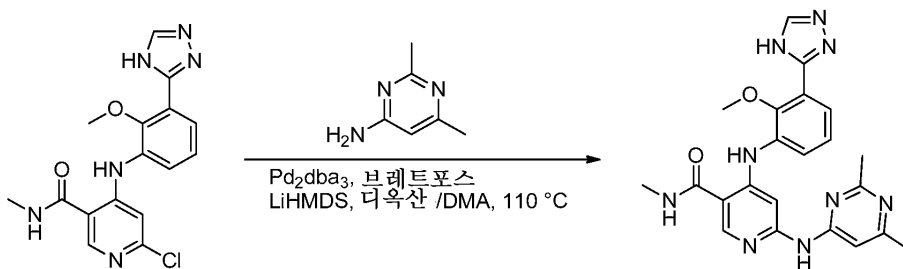
[0941] 단계 2



[0942]

[0943] 실시예 360의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 단계 2를 수행하여 87% 수율의 목적 생성물을 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.51 분. LCMS (m+1) = 359/361.

[0944] 단계 3



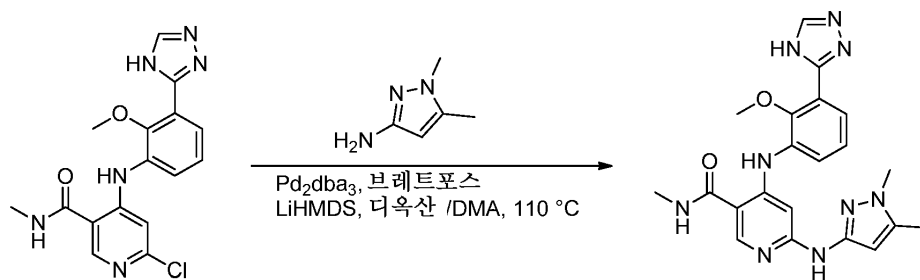
[0945]

[0946] 반응 바이알에 이전 단계 2로부터의 생성물 (20 mg, 0.056 mmol), 2,6-디메틸피리미딘-4-아민 (10.30 mg, 0.084 mmol) 및 BrettPhos 리간드 (3.59 mg, 6.69 μmol)를 첨가하고, 내용물을 질소로 퍼징한 후, DMA (0.100 mL) 및 디옥산 (0.20 mL)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 추가 1분 동안 질소로 스파징하고, 이어서 Pd₂(dba)₃ (5.10 mg, 5.57 μmol), 그 후 LiHMDS (THF 중 1 M) (0.139 mL, 0.139 mmol)를 첨가하고, 반응 바이알을 질소 하에 캡핑하고, 예열된 110°C 가열 블록에 넣고, 혼합물을 그 온도에서 1.5h 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 농축시켜 THF를 제거하고, 메탄올로 희석하고, 잔류물을 역상 제조용 HPLC로 정제하여 9.8 mg (38%)의 실시예 362를 황갈색 고체로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 1.84 분. LCMS (m+1) = 446.3.

[0947]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.86 (s, 1H), 8.67 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[0948] 실시예 363



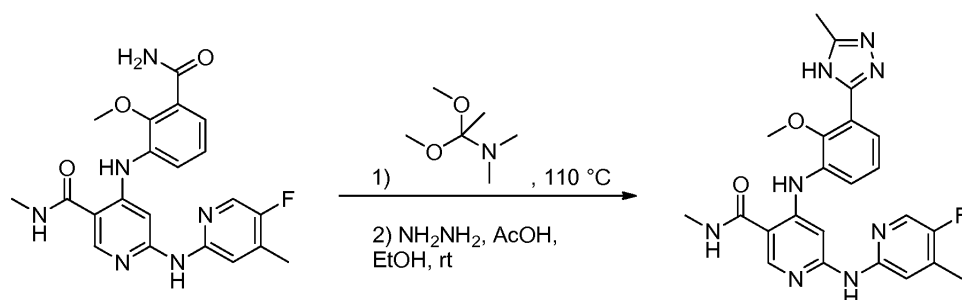
[0949]

[0950] 실시예 362의 단계 3에 기재된 것과 유사한 조건을 이용하여 실시예 362의 단계 2의 생성물로부터 실시예 363을 제조하여 25% 수율의 실시예 363을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.26 분. LCMS (m+1) = 434.2.

^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.73 (br. s., 1H), 8.37 (s, 1H), 8.37 - 8.36 (m, 1H), 7.96 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.44 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.79 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.08 - 2.92 (m, 3H), 2.32 (s, 3H).

[0951]

[0952] 실시예 364



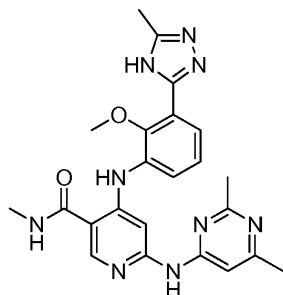
[0953]

[0954] 1,1-디메톡시-N,N-디메틸에탄아민 (94 mg, 0.707 mmol) 중의 실시예 319 (30 mg, 0.071 mmol)의 슬러리를 110 °C로 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 반응물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 반-고체를 수득하였다. 이 잔류물에 에탄올 (0.1 mL) 및 아세트산 (0.500 mL)을 첨가하여 투명한 용액을 형성하였고, 이를 즉시 0°C로 냉각시키고; 여기에, 히드라진 수화물 (0.022 mL, 0.707 mmol)을 잘 교반하면서 시린지를 통해 서서히 적가하여 밝은 황갈색 슬러리를 수득하였고, 이를 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 이 때, 혼합물을 농축시켜 에탄올 및 아세트산을 제거하고, 메탄올로 희석하고, 역상 제조용 HPLC (하기 조건 이용: 컬럼: C18 페노메넥스®루나 약시아, 21 x 250 mm, 이동 상 A: 5:95 아세토니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 이동 상 B: 95:5 아세토니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 구배: 15분에 걸쳐 20 내지 100% B; 유량: 20 mL/분)로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켰다. 이로부터 생성물, 6-((5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (12.3 mg, 0.024 mmol, 34.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.48 분. LCMS (m+1) = 463.

^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.43 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.64 (br. s., 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

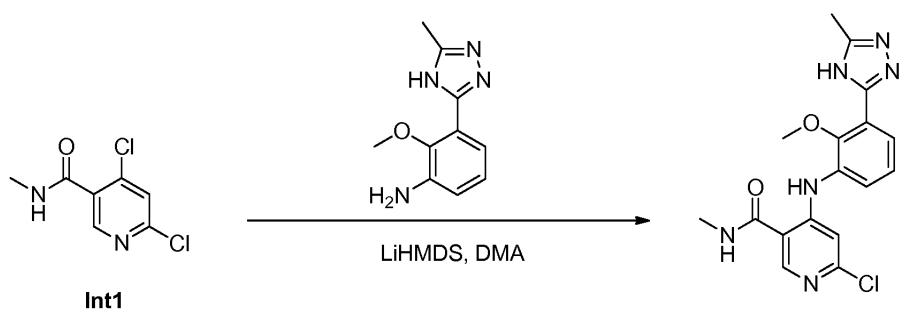
[0955]

[0956] 실시예 365



[0957]

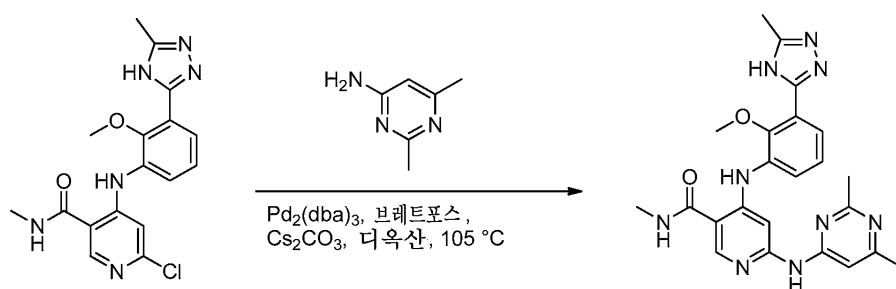
[0958] 단계 1



[0959]

[0960] Int1 (200 mg, 0.975 mmol) 및 2-메톡시-3-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐린 (제조 20, 219 mg, 1.073 mmol)을 N,N-디메틸아세트아미드 (DMA, 2 mL) 중에 용해시키고, 여기에 LiHMDS (THF 중 1 M) (2.439 mL, 2.439 mmol)를 실온에서 ~5분에 걸쳐 시린지를 통해 적가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 추가의 LiHMDS (THF 중 1 M) (1 mL, 1.0 mmol)를 첨가하여 일부 고체를 침전시켰다. HPLC에서는 출발 물질이 완전히 전환된 것으로 나타났다. 반응물을 빙조에서 냉각시키고, 물을 첨가하여 투명한 용액을 형성하고, 포화 aq. 염화암모늄 용액을 첨가하여 고체를 침전시켰다. 추가의 물 (40 mL)로 희석한 후, 생성된 슬러리를 1h 동안 교반하고, 이어서 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 행구고, 건조시켜 287 mg (79%)의 목적 생성물을 황갈색 고체로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.42 분. LCMS (m+1) = 373.

[0961] 단계 2



[0962]

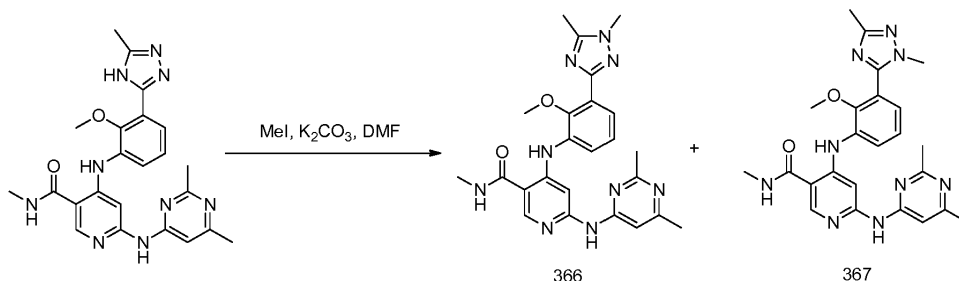
[0963] 디옥산 (0.5 mL) 중의 단계 1로부터의 생성물 (30 mg, 0.080 mmol), 2,6-디메틸피리미딘-4-아민 (14.87 mg, 0.121 mmol), 탄산세슘 (52.4 mg, 0.161 mmol) 및 브레트포스 (6.48 mg, 0.012 mmol)의 슬러리를 5분 동안 질소로 스팅킹하고, 이어서 Pd₂(dba)₃ (11.05 mg, 0.012 mmol)을 첨가하고, 반응물을 1 h 동안 예열된 105 °C 가열 블록에 넣었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, DMSO로 희석하고, 밀리포어 필터로 여과하고, 역상 제조용 LCMS로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켰다. 생성물 실시예 365의 수율은 11.2 mg (30%)이었다. HPLC (방법 E) RT = 1.07 분; HPLC (방법 G) RT = 0.67 분. LCMS MH⁺ = 460.2. HPLC (E) RT = 1.07 분. LCMS (m+1) = 460.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (br. s., 1H), 10.11 (br. s., 1H), 8.67 - 8.47 (m, 2H), 8.11 (br. s., 1H), 7.78 - 7.52 (m, 2H), 7.26 (br. s., 1H), 7.10 (br. s., 1H), 3.71 (br. s., 3H), 2.80 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 2.48 - 2.31 (m, 6H), 2.28 (s, 3H).

[0964]

[0965]

실시예 366 및 실시예 367



[0966]

[0967]

실온에서 DMF (0.5 mL) 중의 실시예 365 (40 mg, 0.061 mmol) 및 탄산칼륨 (25.3 mg, 0.183 mmol)의 슬러리에 DMF 0.3 mL 중의 아이오도메탄 (4.57 μl , 0.073 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 3 h 동안 교반한 후, 반응물을 MeOH로 킨칭시키고, DMSO로 희석하고, 밀리포어 (0.45 μ)로 여과하고, 역상 제조용 LCMS (하기 조건 이용: 컬럼: 워터스 엑스가코 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동 상 A: 5:95 아세토니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 이동 상 B: 95:5 아세토니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 구배: 25분에 걸쳐 5 내지 45% B, 이어서 45% B에서 10-분 유지; 유량: 20 mL/분)로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켰다.

[0968]

생성물 실시예 366의 수율은 4.2 mg (14%)이었다. HPLC (방법 E) RT = 1.15 분; HPLC (방법 G) RT = 0.77 분. LCMS MH⁺ = 474.2.

^1H

NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 10.09 (br. s., 1H), 8.59 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (br. s., 1H), 7.78 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.79 (d, $J=3.7$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (d, $J=3.1$ Hz, 6H).

[0969]

[0970]

이성질체 생성물 실시예 55의 수율은 5.4 mg (15%)이었다. HPLC (방법 E) RT = 1.11 분; HPLC (방법 G) RT = 0.77 분.

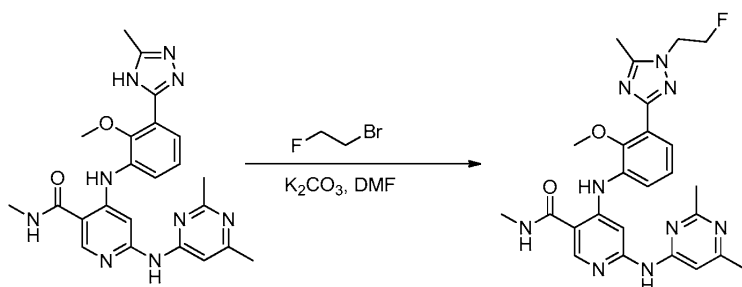
^1H NMR

(500MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (br. s., 1H), 10.77 (br. s., 1H), 8.75 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=19.8, 7.6$ Hz, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.82 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 6H).

[0971]

[0972]

실시예 368



[0973]

[0974]

실시예 366 및 실시예 367의 제조에 대해 기재된 방법과 유사하게, 또한 알킬화제로서 아이오도메탄을 2-플루오

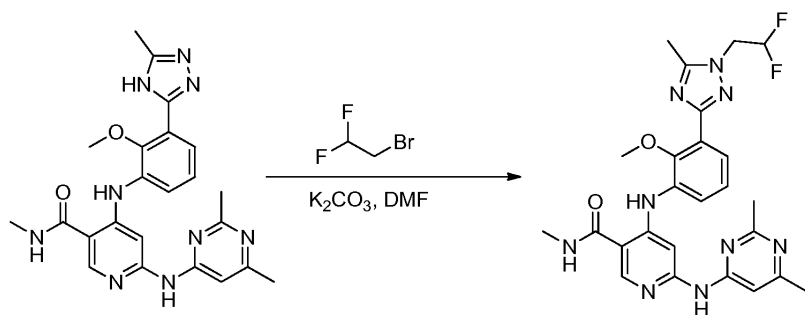
로메틸브로마이드로 대체하여 실시예 365로부터 실시예 368을 제조하였다. 이로부터 실시예 368을 주 생성물로서 위치이성질체 생성물과 함께 각각 분리불가능한 5:2 혼합물로서 40% 전체 수율로 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.21 분; HPLC (방법 G) RT = 0.85 분. LCMS MH⁺ 506.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 - 10.68 (m, 1H),
8.70 - 8.39 (m, 2H), 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.70 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 1H), 7.19 -
7.01 (m, 1H), 4.92 - 4.70 (m, 2H), 4.59 - 4.43 (m, 1H), 3.97 - 3.66 (m, 1H), 2.79 (d, J=4.0
Hz, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 3H).

[0975]

[0976]

실시예 369



[0977]

[0978]

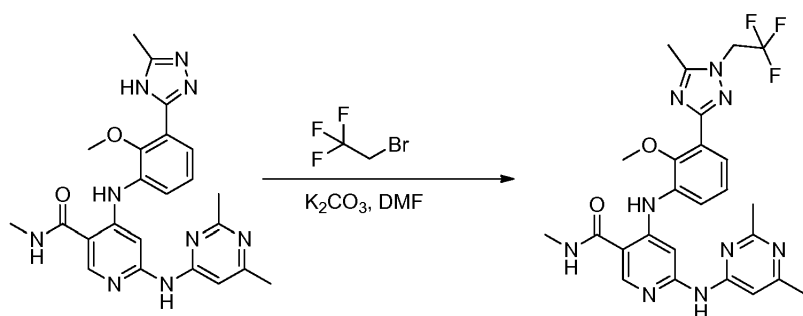
실시예 366 및 실시예 367의 제조에 대해 기재된 방법과 유사하게, 또한 알킬화제로서 아이오도메탄을 2,2-디플루오로메틸브로마이드로 대체하여 실시예 365로부터 실시예 369를 제조하였다. 이로부터 실시예 369를 각각 분리불가능한 5:2 혼합물로서 40% 전체 수율로 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.28 분; HPLC (방법 G) RT = 0.92 분.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 -
10.72 (m, 1H), 10.14 - 9.97 (m, 1H), 8.65 - 8.47 (m, 2H), 8.24 - 8.09 (m, 1H), 7.95 (s,
1H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.23 (m, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 4.74 (td, J=15.3, 3.1 Hz,
2H), 3.73 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 3H).

[0979]

[0980]

실시예 370



[0981]

[0982]

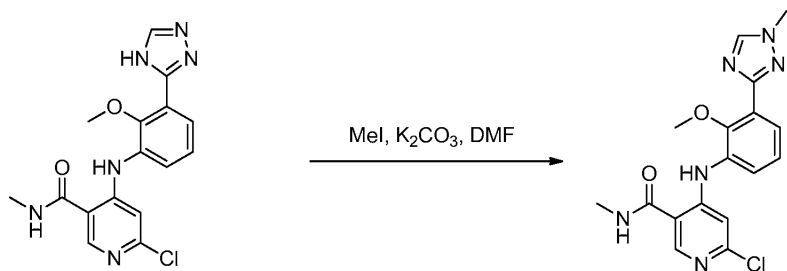
실시예 366 및 실시예 367의 제조에 대해 기재된 방법과 유사하게, 또한 알킬화제로서 아이오도메탄을 2,2,2-트리플루오로메틸브로마이드로 대체하여 실시예 365로부터 실시예 370을 제조하였다. 이로부터 실시예 370을 주 생성물로서 25% 단리 수율로 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.41 분; HPLC (방법 G) RT = 0.99 분.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 - 10.71 (m, 1H),
10.16 - 9.94 (m, 1H), 8.68 - 8.37 (m, 2H), 8.25 - 8.08 (m, 1H), 7.67 (d, J=7.4 Hz, 1H),
7.56 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 5.30 (q, J=9.0 Hz, 2H),
2.79 (d, J=4.0 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 3H).

[0983]

[0984] 실시예 371

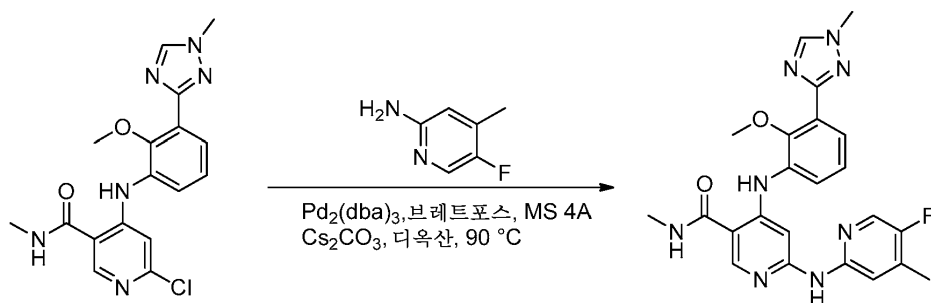
[0985] 단계 1



[0986]

[0987] 실온에서 DMF (0.5 mL) 중의 실시예 362의 단계 2로부터의 생성물 (80 mg, 0.223 mmol) 및 탄산칼륨 (61.6 mg, 0.446 mmol)의 슬러리에 아이오도메탄 (아세트니트릴 2 mL 중 240 mg) 0.3 mL 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 냉수로 퀀칭시켰다. 생성된 슬러리를 잠시 음파처리하고, 진공 여과하여 고체를 얻었고, 이를 물로 행구고, 건조시켜 39 mg (47%)의 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 2.61 분. LCMS (m+1) = 373.

[0988] 단계 2



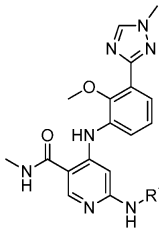
[0989]

[0990] 디옥산 (0.5 mL) 중의 단계 1로부터의 생성물 (35 mg, 0.094 mmol), 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민 (17.76 mg, 0.141 mmol), BrettPhos (7.56 mg, 0.014 mmol), 4 Å 분말화된 분자 체 (20 mg) 및 탄산세슘 (61.2 mg, 0.188 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 스파징하고, 이어서 Pd₂(dba)₃ (17.19 mg, 0.019 mmol)을 첨가하고, 반응물을 예열된 90°C 가열 블록에 넣었다. 이 온도에서 4 h 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 용액으로부터 침전된 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 행구고, 건조시켜 황갈색 고체를 조 생성물 혼합물로서 수득하였다. 분자 체를 제거하기 위해, 이 물질을 DMSO 0.5 mL 및 MeOH 5 mL 중에서 슬러리화하고, 셀라이트®로 여과하고, 생성된 여액을 농축시키고, 역상 제조용 LCMS로 정제하였다. 생성물의 수율은 6.9 mg (35%)이었다. HPLC (방법 E) RT = 1.32 분; HPLC (방법 G) RT = 1.07 분.

¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.75 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 6.92 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.03 - 2.97 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0991]

[0992] 상업적으로 입수가 가능한 시약을 사용하고, 실시예 362의 단계 3에 기재된 것과 유사한 조건을 이용하여 실시예 362의 단계 2의 생성물로부터 하기 실시예를 제조하였다.

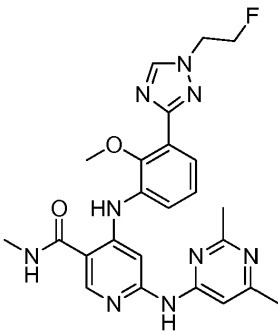


실시예 번호	R ¹	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
372		1.95 [N]	460
373		2.37 [N]	449
374		2.35 [N]	431
375		2.65 [N]	499
376		2.27 [N]	456

[0993]

[0994]

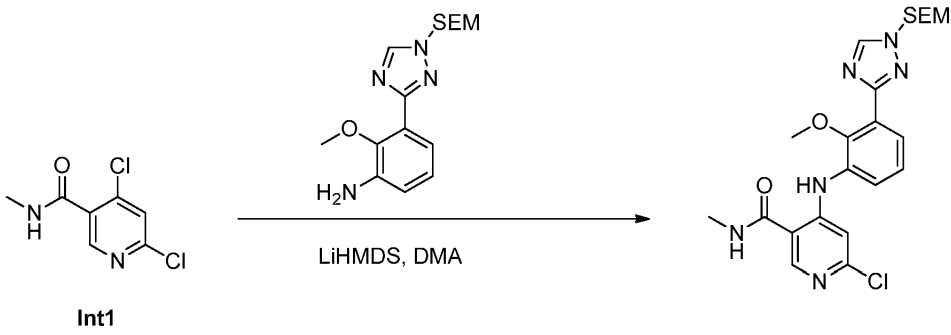
실시예 377



[0995]

[0996]

단계 1

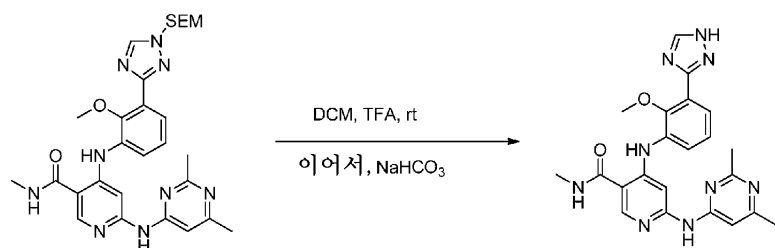


[0997]

[0998]

이전에 실시예 365의 단계 1에 기재된 것과 유사하게 실시예 377의 단계 1을 수행하여 목적 생성물 (98% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 3.67 분. LCMS MH⁺ 489.

[0999] 단계 2



[1000]

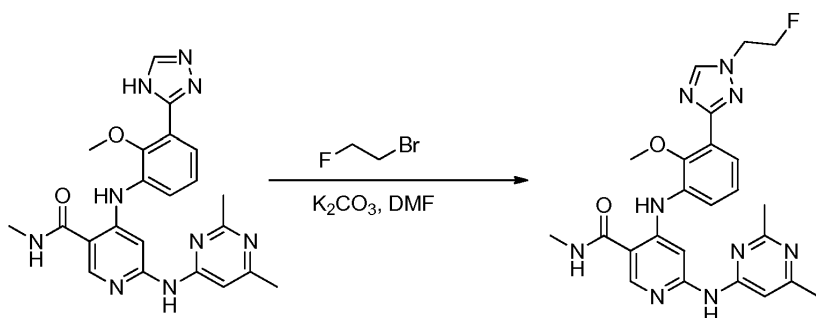
[1001] 실온에서 디클로로메탄 (3 mL) 중의 단계 1로부터의 생성물 (495 mg, 0.859 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (TFA, 1.324 mL, 17.18 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 추가의 디클로로메탄 (15 mL)과 2회 동시-증발시켜 황갈색 오일을 수득하였다. 에테르 (30 mL)로 연화시켜 고체를 수득하였고, 투명한 에테르 층을 디캔팅하고, 추가의 에테르로 연화를 2회 반복하였다. 이어서, 잔류 고체를 수성 sat. NaHCO₃ 10 mL 중에서 슬러리화하고, 잠시 음파처리한 후, 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 물로 행구고, 필터 상에서 건조시켜 생성물 (실시예 362, 320 mg, 0.718 mmol, 84% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. HPLC (방법 N) RT = 1.86 분. LCMS MH⁺ 446.

¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.26

(br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.41 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[1002]

[1003] 단계 3



[1004]

[1005] 실시예 366 및 실시예 367의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 이용하고, 알킬화제로서 아이오도메탄을 2-플루오로에틸브로마이드로 대체하여 실시예 362 (단계 2로부터 제조)로부터 실시예 377을 제조하였다. 이로부터 실시예 377을 분리불가능한 위치이성질체 혼합물 (3:1)로서 44% 단리 수율로 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.18 분; HPLC (방법 G) RT = 0.82 분. LCMS MH⁺ 492.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 - 10.67 (m, 1H), 10.12 - 9.88 (m, 1H),

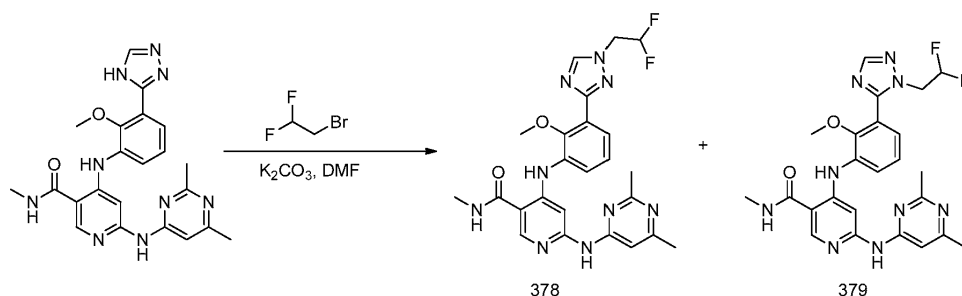
8.69 - 8.37 (m, 3H), 8.15 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.22 (m, 1H), 7.19

- 6.95 (m, 1H), 4.99 - 4.73 (m, 2H), 4.71 - 4.45 (m, 2H), 4.43 - 4.25 (m, 1H), 2.79 (d,

J=4.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 3H).

[1006]

[1007] 실시예 378 및 실시예 379



[1008]

[1009] 실시예 366 및 실시예 367의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 이용하고, 알킬화제로서 아이오도메탄을 2,2-디플루오로에틸브로마이드로 대체하여 실시예 362 (실시예 377의 단계 2로부터 제조)로부터 실시예 378 및 실시예 379를 제조하였다. 이로부터 실시예 378을 주 생성물로서 35% 수율로, 또한 실시예 379를 부 생성물로서 10% 수율로 수득하였다.

[1010] 실시예 378 (주 생성물): HPLC (방법 E) RT = 1.24 분; HPLC (방법 G) RT = 0.88 분. LCMS MH⁺ 510.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.74 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.64 - 6.29 (m, 1H), 4.82 (td, J=15.3, 3.4 Hz, 3H), 2.79 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 4H).

[1011]

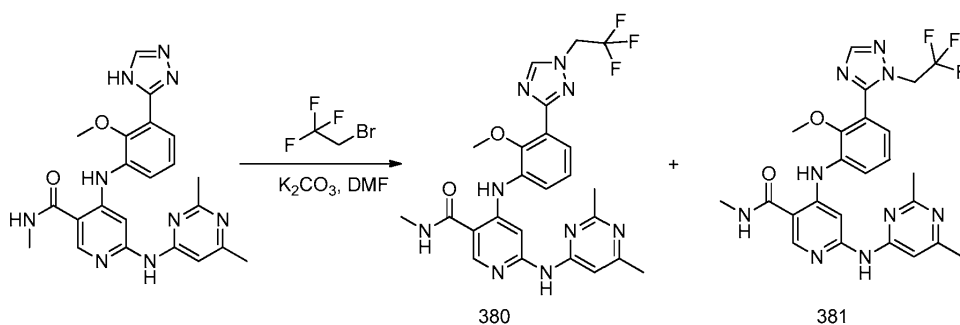
[1012] 실시예 379 (부 생성물): HPLC (방법 E) RT = 1.25 분; HPLC (방법 G) RT = 0.89 분. LCMS MH⁺ 510.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.79 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.60 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (d, J=17.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.55 - 6.17 (m, 1H), 4.64 - 4.46 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.0 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

[1013]

[1014] 실시예 380 및 실시예 381



[1015]

[1016] 실시예 366 및 실시예 367의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 이용하고, 알킬화제로서 아이오도메탄을 2,2,2-트리플루오로에틸브로마이드로 대체하여 실시예 362 (실시예 377의 단계 2로부터 제조)로부터 실시예 380 및 실시예 381을 제조하였다. 이로부터 실시예 380을 주 생성물로서 31% 수율로, 또한 실시예 381을 부 생성물로서 8% 수율로 수득하였다.

[1017] 실시예 380 (주 생성물): HPLC (방법 E) RT = 1.37 분; HPLC (방법 G) RT = 1.00 분. LCMS MH+ 528.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.78 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 2H), 8.15 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 1H), 7.30 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.38 (q, J=9.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

[1018]

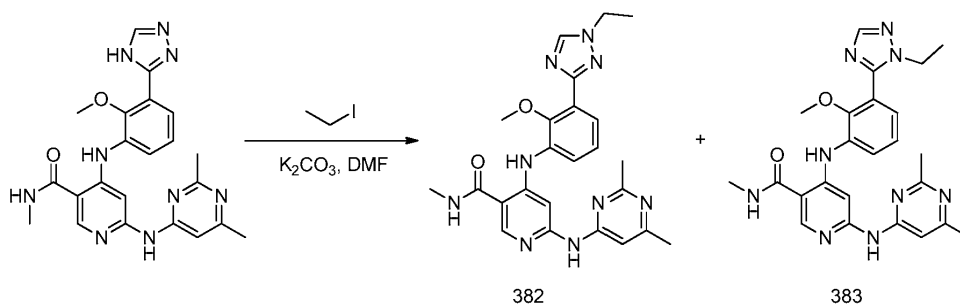
[1019] 실시예 381 (부 생성물): HPLC (방법 E) RT = 1.38 분; HPLC (방법 G) RT = 1.01 분. LCMS MH+ 528.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.81 (s, 1H), 10.17 - 9.98 (m, 1H), 8.60 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.09 (br. s., 1H), 5.10 (q, J=9.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

[1020]

[1021] 실시예 382 및 실시예 383



[1022]

[1023] 실시예 366 및 실시예 367의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 이용하고, 알킬화제로서 아이오도메탄을 아이오도에탄으로 대체하여 실시예 362 (실시예 377의 단계 2로부터 제조)로부터 실시예 382 및 실시예 383을 제조하였다. 이로부터 실시예 382를 주 생성물로서 18% 수율로, 또한 실시예 383을 부 생성물로서 9% 수율로 수득하였다.

[1024] 실시예 382 (주 생성물): HPLC (방법 E) RT = 1.23 분; HPLC (방법 G) RT = 0.97 분. LCMS MH+ 474.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.67 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 4.25 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.78 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[1025]

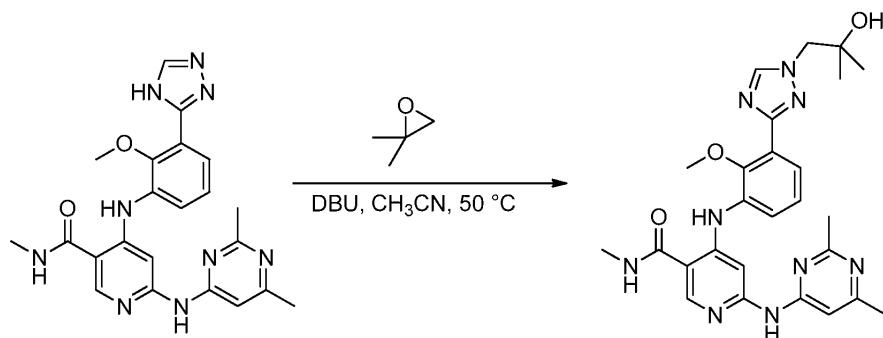
[1026] 실시예 383 (부 생성물): HPLC (방법 E) RT = 1.24 분; HPLC (방법 G) RT = 0.98 분. LCMS MH+ 474.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.72 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.98 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[1027]

[1028] 실시예 384

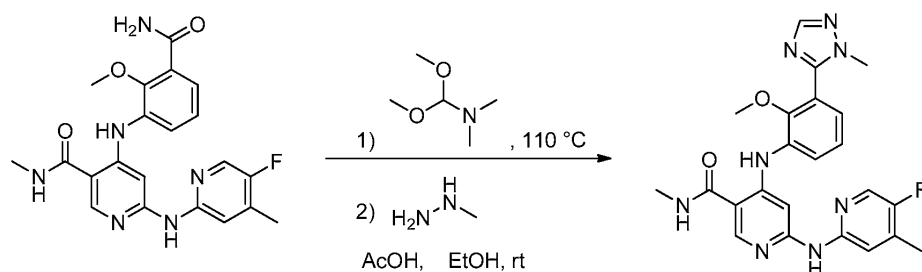


[1029]

[1030] 아세트니트릴 (0.2 mL) 중의 실시예 362 (15 mg, 0.034 mmol), 2,2-디메틸옥시란 (12.14 mg, 0.168 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU, 0.015 mL, 0.101 mmol)의 슬러리를 50℃에서 밤새 (~16 h) 가열하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DMSO로 희석하고, 역상 제조용 LCMS (10-mM 아세트산암모늄; 이동 상 B: 95:5 아세트니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 구배: 20분에 걸쳐 0 내지 100% B, 이어서 100% B에서 0-분 유지; 유량: 20 mL/분)로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켰다. 생성물, 실시예 384의 수율은 1.5 mg (8%)이었다. HPLC (방법 E) RT = 1.13 분; HPLC (방법 G) RT = 0.81 분. LCMS MH⁺ 518.2.

[1031]

[1032] 실시예 385



[1033]

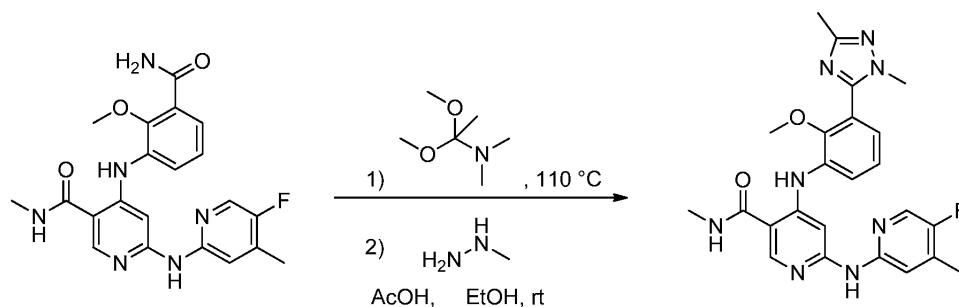
[1034] 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (84 mg, 0.707 mmol) 중의 실시예 319 (30 mg, 0.071 mmol)의 슬러리를 110℃로 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 이 온도에서 1h 동안 교반하고, 이어서 생성된 용액을 농축시켜 DMF-DMA를 제거하고, 생성된 반-고체 잔류물을 에탄올 (1.0 mL) 및 아세트산 (5.00 mL) 중에 용해시켜 투명한 용액을 형성한 후, 생성된 혼합물을 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이 때, 메틸히드라진 (16.28 mg, 0.353 mmol)을 잘 교반하면서 시린지를 통해 서서히 적가하여 밝은 핑크색 슬러리를 수득하였고, 이를 실온으로 가온시키고, 밤새 (~16 h) 교반하였다. 생성된 슬러리의 HPLC 및 LCMS 분석에서는 2.46분 근처에 명백한 트리아졸 생성물로 완전히 전환된 것으로 나타났다 (예상된 MH⁺ 463). 이를 농축시켜 에탄올 및 아세트산을 제거하고, MeOH로 희석하고, 혼합물을 역상 제조용 HPLC [조건 = 컬럼: C18 페노메넥스® 루나 약시아, 21 x 250 mm, 이동 상 A: 5:95 아세트니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 이동 상 B: 95:5 아세트니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 구배: 15분에 걸쳐 20 내지 100% B; 유량: 20 mL/분.]로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켜 실시예 385 (15 mg, 0.030 mmol, 42.2% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. HPLC RT (방법 N) = 2.48 분. LCMS (m+1) = 463.2.

^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.43 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[1035]

[1036]

실시예 386



[1037]

[1038]

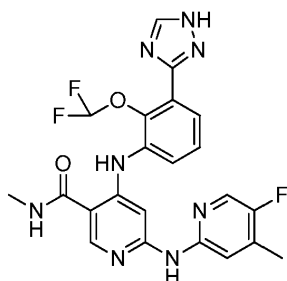
실시예 385의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하고, 시약으로서 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민을 1,1-디메톡시-N,N-디메틸에탄아민으로 대체하여 실시예 319로부터 실시예 386을 제조하였다. 이로부터 실시예 386을 10% 수율로 회백색 고체로서 수득하였다. HPLC RT (방법 N) = 2.52 분. LCMS ($m+1$) = 477.4.

^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

[1039]

[1040]

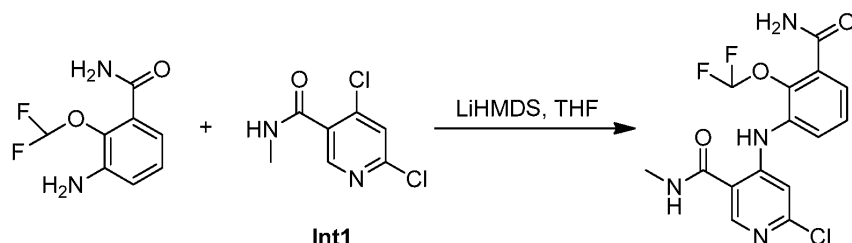
실시예 387



[1041]

[1042]

단계 1



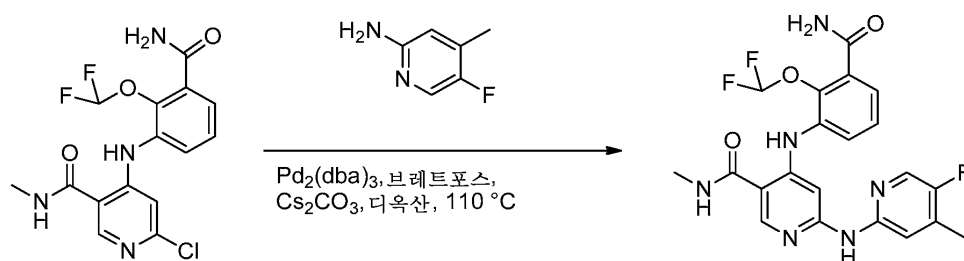
[1043]

[1044]

3-아미노-2-(디플루오로메톡시)벤즈아미드 (제조 17, 155 mg, 0.768 mmol) 및 4,6-디클로로-N-메틸니코틴아미드 (Int1, 150 mg, 0.732 mmol)를 실온에서 테트라히드로푸란 (THF, 3 mL) 중에 용해시키고, 호박색 용액을 빙조에서 냉각시키고, 여기에 LiHMDS (THF 중 1 M) (1.829 mL, 1.829 mmol)를 시린지를 통해 ~1분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 빙조를 제거하고, 반응물을 실온에서 ~15분 동안 교반하였다. 플라스크의 측면에 부착된 암갈색 반-고체 잔류물을 함유하는 반응 혼합물의 LCMS 분석에서는, 단지 ~60%만이 목적 커플링 생성물로 전

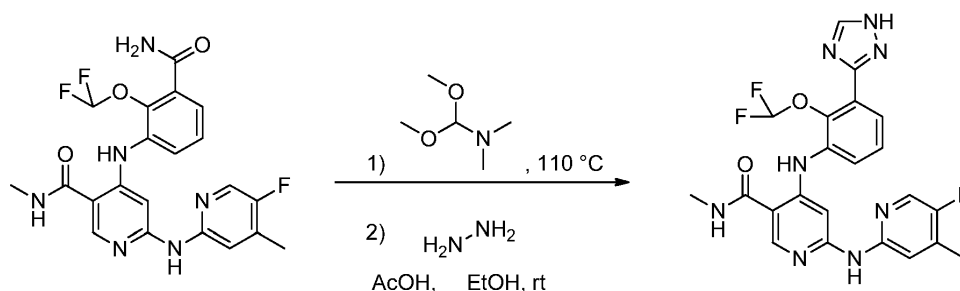
환된 것으로 나타났다. 따라서, 이 때, 추가량의 LiHMDS (THF 중 1 M) (1.829 mL, 1.829 mmol)를 실온에서 교반하며 적가하였다. 이는 용액으로부터 추가의 고체를 침전시켰다. 혼합물을 음과처리하여 분산된 불균질 슬러리를 수득하였고, 이를 실온에서 추가의 15분 동안 교반하였다. 반응물을 빙조에서 냉각시키고, 1 N HCl을 적가한 후, 회전증발기 상에서 THF를 제거하여 농후 오일의 불균질 슬러리를 얻었고, 용액이 산성이 될 때까지 추가의 1 M aq. HCl을 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 315 mg의 황갈색 고체를 조 생성물로서 수득하였다. 이 물질을 디클로로메탄 ~10 mL 중에서 슬러리화하고, 셀라이트®를 첨가한 후, 농축시키고, 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 용리액으로서 사용하여 12 g 실리카 겔 카트리지 상에 건조 로딩하였다. 주 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 농축시켜 155 mg (75%)의 목적 생성물을 수득하였다. LCMS MH+ 371.3.

단계 2



디옥산 (3 mL) 중의 단계 1로부터의 4-((3-카르바모일-2-(디플루오로메톡시)페닐)아미노)-6-클로로-N-메틸니코틴아미드 (155 mg, 0.418 mmol), 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민 (79 mg, 0.627 mmol), BrettPhos (33.7 mg, 0.063 mmol) 및 탄산세슘 (272 mg, 0.836 mmol)의 혼합물을 수분 동안 질소로 스파징한 후, Pd₂(dba)₃ (57.4 mg, 0.063 mmol)을 첨가하고, 예열된 115°C 오일조 내에서 환류 하에 가열하였다. 1.5 h 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 생성된 고체를 물 (~10 mL) 중에서 슬러리화하고, pH가 ~3이 될 때까지 1 N aq. HCl을 서서히 첨가하였다. 생성된 녹갈색 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 통풍 건조시키고, 이어서 디클로로메탄 중에서 슬러리화하고, 셀라이트®를 첨가하고, 농축시켰다. 이 물질을 4 g 실리카 겔 컬럼 상에 건조 로딩하고, 디클로로메탄 혼합물 중의 디클로로메탄/메탄올로 용리하였다. 주 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 135 mg (70%)을 수득하였다. LCMS MH+ 461.2.

단계 3



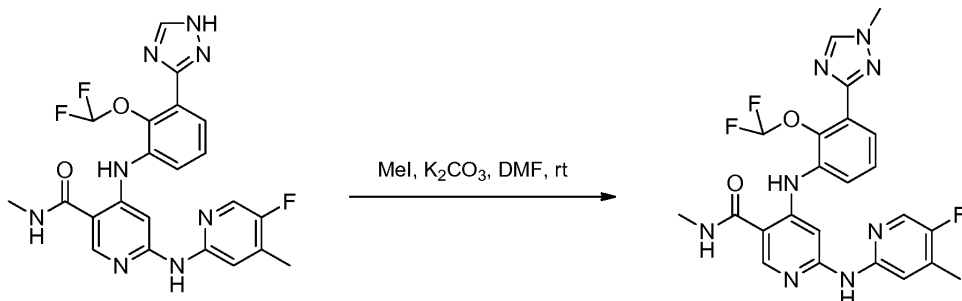
단계 2로부터의 생성물 (135 mg, 0.293 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세트알 (2 mL, 14.94 mmol)을 110°C에서 ~1시간 동안 환류시키고, 이어서 생성된 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 갈색 반-고체를 수득하였고, 여기에 에탄올 (1.5 mL) 및 아세트산 (0.3 mL)을 첨가한 후, 히드라진 (일수화물) (0.091 mL, 2.93 mmol)을 서서히 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 ~2시간 동안 교반하여 암갈색 혼합물을 얻었다. 반응물을 실온에서 냉각시키고, 이어서 물 (~6 mL)을 적가하였다. ~5분 동안 교반한 후, 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 깔때기 내에서 통풍 건조시켜 146 mg의 갈색 고체를 조 생성물로서 수득하였다. 대략 40 mg의 이 물질을 DMSO 중에 용해시키고, 역상 제조용 LCMS로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켰다. 생성물 실시예 387의 수율은 2.4 mg이었다. LCMS (m+1) = 484.2. HPLC (방법 E) RT = 1.34 분; HPLC (방법 G) RT = 1.11 분.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (br. s., 1H), 8.61 - 8.36 (m, 2H), 7.84 - 7.35 (m, 5H), 7.19 - 6.81 (m, 1H), 2.78 (d, *J*=4.4 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H).

[1051]

[1052]

실시예 388 및 실시예 389



[1053]

[1054]

이전에 실시예 366 및 실시예 367의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 실시예 387로부터 실시예 388 및 실시예 389를 제조하였다. 이로부터 실시예 388을 주 생성물로서 16% 수율로, 또한 실시예 389를 부 생성물로서 5% 수율로 수득하였다. 실시예 388 (주 이성질체): HPLC (방법 E) RT = 1.48 분; HPLC (방법 G) RT = 1.22 분. LCMS MH⁺ 498.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 - 8.41 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.28 - 6.81 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.78 (d, *J*=4.3 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H).

[1055]

[1056]

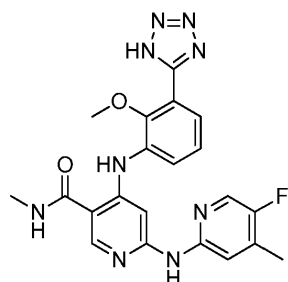
실시예 389 (부 이성질체): HPLC (방법 E) RT = 1.46 분; HPLC (방법 G) RT = 1.18 분. LCMS MH⁺ 498.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.06 (d, *J*=4.3 Hz, 2H), 7.83 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.62 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.77 (d, *J*=4.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).

[1057]

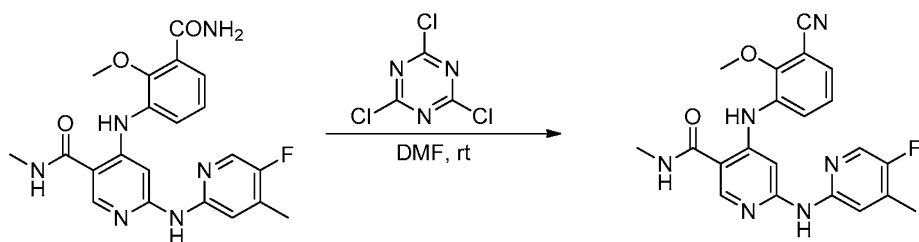
[1058]

실시예 390



[1059]

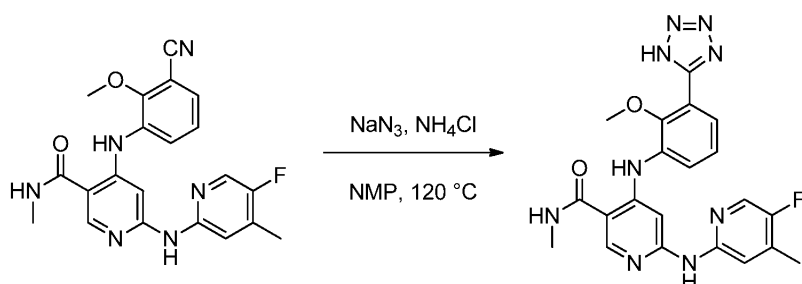
[1060] 단계 1



[1061]

[1062] DMF 중의 실시예 319 (75 mg, 0.177 mmol)의 용액에 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진 (98 mg, 0.530 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, 고체를 침전시켰다. 슬러리를 실온에서 수 시간 동안 교반하고, 이어서 고체를 수집하고, 물로 행구고, 필터 상에서 건조시켜 목적 생성물을 밝은 황색 고체 (60 mg, 0.148 mmol, 84% 수율)로서 수득하였다. HPLC RT (방법 N) = 2.56 분. LCMS (m+1) = 407.

[1063] 단계 2



[1064]

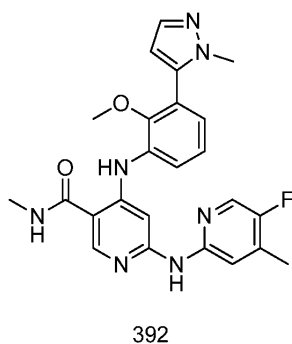
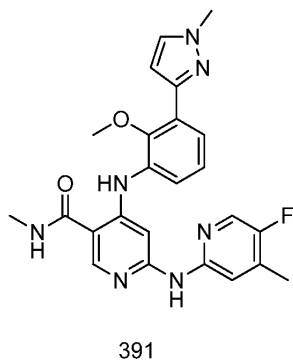
[1065] NMP 중의 단계 1로부터의 생성물 (20 mg, 0.049 mmol), 염화암모늄 (13.16 mg, 0.246 mmol) 및 나트륨 아지드 (16.00 mg, 0.246 mmol)의 슬러리를 120°C에서 16 h 동안, 이어서 150°C에서 3일 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시키고, DMSO ~2 mL로 희석하고, 생성된 용액을 역상 LCMS 정제에 적용하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켰다. 생성물, 실시예 390의 수율은 2.0 mg (7%)이었다. HPLC (방법 E) RT = 1.68 분; HPLC (방법 G) RT = 1.17 분. LCMS MH+ 450.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ

10.59 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.59 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.9 Hz, 2H), 4.49 (s, 3H), 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H).

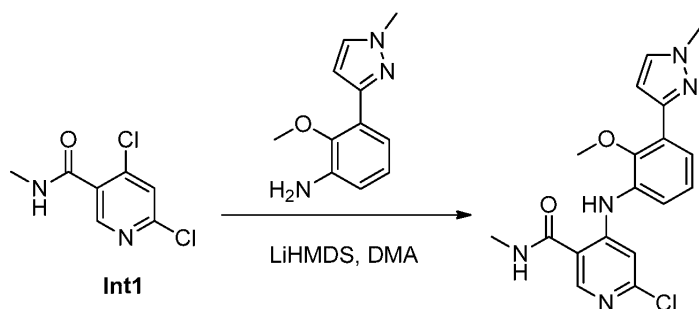
[1066]

[1067] 실시예 391 및 실시예 392



[1068]

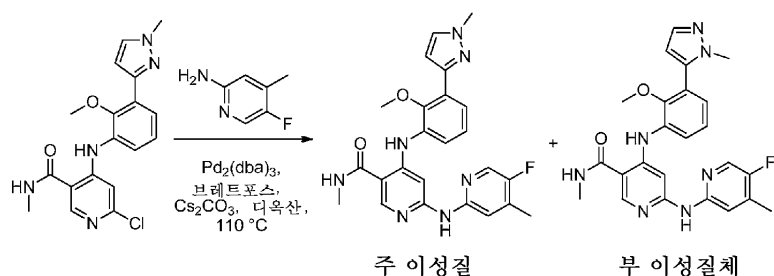
[1069] 단계 1



[1070]

[1071] DMA (1 mL) 중의 4,6-디클로로-N-메틸니코틴아미드 (Int1, 110 mg, 0.536 mmol) 및 2-메톡시-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)아닐린 (제조 21, 120 mg, 0.590 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 M) (1.341 mL, 1.341 mmol)를 실온에서 ~5분에 걸쳐 시린지를 통해 적가하였다. 실온에서 30분 후, 추가의 LiHMDS (THF 중 1 M) (0.6 mL, 0.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가의 30분 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 농축시켜 대부분의 휘발성 물질을 제거하였다. 1 N aq. HCl을 교반하며 서서히 적가함으로써 생성된 수용액을 pH ~4로 산성화시켜 용액으로부터 고체를 침전시켰다. 생성된 슬러리를 실온에서 ~1 h 동안 교반하고, 이어서 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 행구고, 건조시켜, ~20%의 부 위치이성질체를 함유하는 황갈색 고체의 목적 생성물 (155 mg, 0.417 mmol, 78% 수율)을 수득하였다. HPLC RT (방법 N) = 3.04 (주 이성질체) 및 3.12 분 (부 이성질체). 위치이성질체 둘 다에 대해 LCMS (m+1) = 372.2.

[1072] 단계 2



[1073]

[1074] 디우산 (0.5 mL) 중의 단계 1로부터의 생성물 (25 mg, 0.067 mmol), 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민 (12.72 mg, 0.101 mmol), 탄산세슘 (43.8 mg, 0.134 mmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 (브레트포스, 5.41 mg, 10.09 μmol)의 혼합물을 5분 동안 질소로 스팅킹하고, 이어서 Pd₂(dba)₃ (9.24 mg, 10.09 μmol)을 첨가하고, 반응물을 예열된 110°C 가열 블록에 1 h 동안 넣었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, DMSO로 희석하고, 밀리포어 (0.45 μ)로 여과하고, 역상 제조용 LCMS로 정제하였다. 주 생성물, 실시예 391의 수율은 13.2 mg (40%)이었고, 부 생성물, 실시예 392의 수율은 3.0 mg (9%)이었다.

[1075] 실시예 391 (주 생성물): HPLC (방법 E) RT = 1.66 분; HPLC (방법 G) RT = 1.35 분. LCMS MH⁺ 462.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.79 - 10.59 (m, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 - 3.58 (m, 3H), 2.79 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).

[1076]

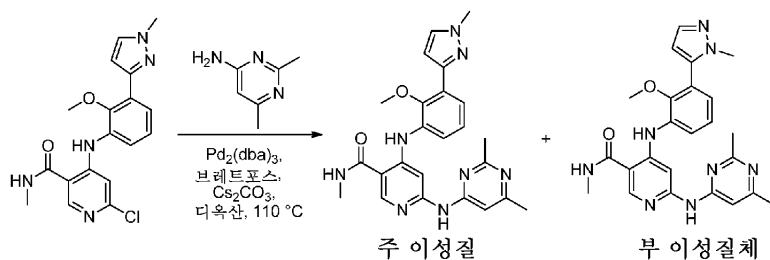
[1077] 실시예 392 (부 생성물): HPLC (방법 E) RT = 1.65 분; HPLC (방법 G) RT = 1.26 분. LCMS MH⁺ 462.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.76 (s, 1H), 9.85 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (br. s., 3H), 2.78 (d, J=3.7 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H).

[1078]

[1079] 실시예 393 및 실시예 394



[1080]

[1081] 실시예 391의 제조에 대해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 실시예 391 및 실시예 392에서의 단계 1의 생성물로부터 실시예 393 및 실시예 394를 제조하였다. 이로부터 실시예 393을 주 생성물로서 31% 수율로, 또한 실시예 394를 부 생성물로서 12% 수율로 수득하였다.

[1082] 실시예 393 (주 생성물): HPLC (방법 E) RT = 1.30 분; HPLC (방법 G) RT = 0.92 분. LCMS MH⁺ 459.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.75 (s, 1H), 10.07 (br. s., 1H), 8.57 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.77 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

[1083]

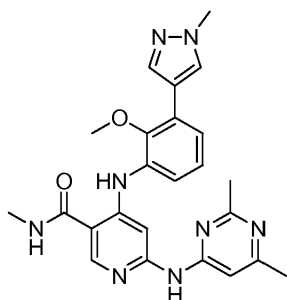
[1084] 실시예 394 (부 생성물): HPLC (방법 E) RT = 1.36 분; HPLC (방법 G) RT = 0.94 분. LCMS MH⁺ 459.2.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.82 (s, 1H), 10.16 (br. s., 1H), 8.59 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.38 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.30 (s, 3H, 물 피크와 중첩), 2.79 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

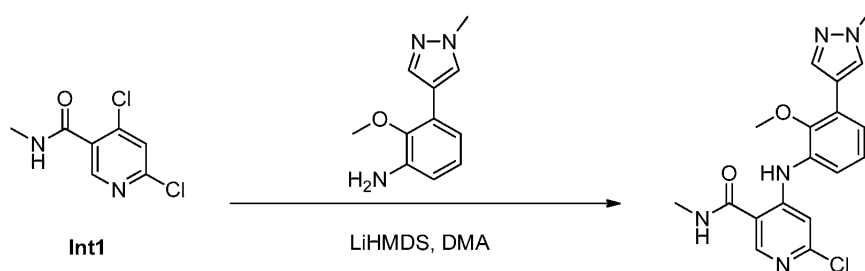
[1085]

[1086] 실시예 395



[1087]

[1088] 단계 1

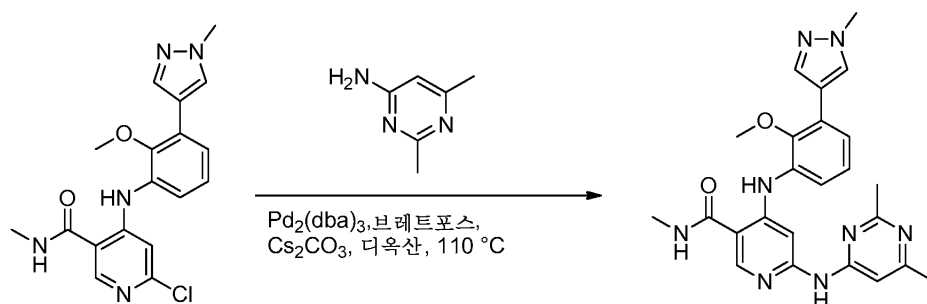


[1089]

[1090]

DMA (1 mL) 중의 4,6-디클로로-N-메틸니코틴아미드 (Int1, 75 mg, 0.366 mmol) 및 2-메톡시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아닐린 (제조 22, (82 mg, 0.402 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 M) (1.280 mL, 1.280 mmol)를 실온에서 ~5분에 걸쳐 시린지를 통해 적가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 물을 첨가하여 투명한 용액을 형성하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 1 N aq. HCl을 첨가하여 수성 부분의 pH를 ~3으로 조정하여 용액으로부터 고체를 침전시켰다. 혼합물을 물로 ~40 mL의 총 부피로 희석하고, 현탁액을 실온에서 ~1 h 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 행구고, 건조시켜 황갈색 고체를 목적 생성물 (112 mg, 0.301 mmol, 82% 수율)로서 수득하였다. HPLC RT (방법 N) = 3.04 분. LCMS (m+1) = 372.

[1091] 단계 2



[1092]

[1093]

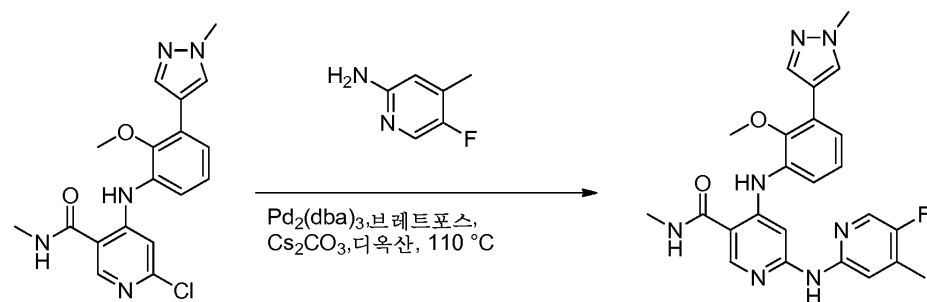
실시예 391 및 실시예 392의 제조에 대해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 실시예 395를 제조하여 실시예 395를 65% 수율로 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.31 분; HPLC (방법 G) RT = 0.94 분. LCMS MH+ 459.2.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.56 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.80 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

[1094]

[1095]

실시예 396



[1096]

[1097]

실시예 391 및 실시예 392의 제조에 대해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 실시예 396을 제조하여 실시예 396을 62% 수율로 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.63 분; HPLC (방법 G) RT = 1.31 분. LCMS MH+

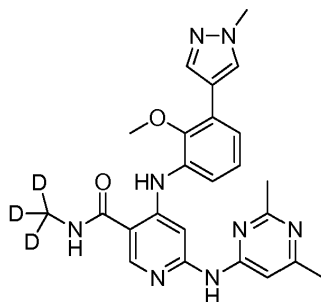
461.2.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H).

[1098]

[1099]

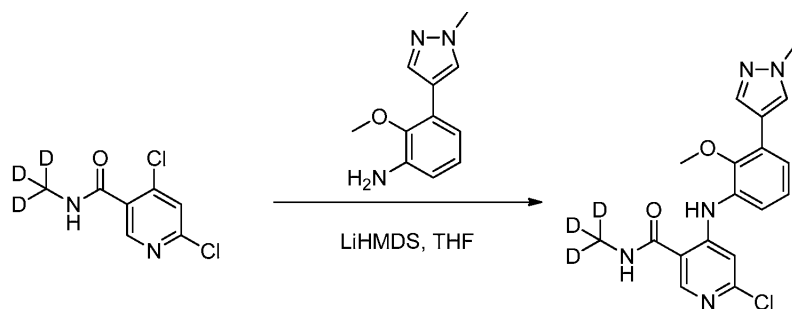
실시예 397



[1100]

[1101]

단계 1



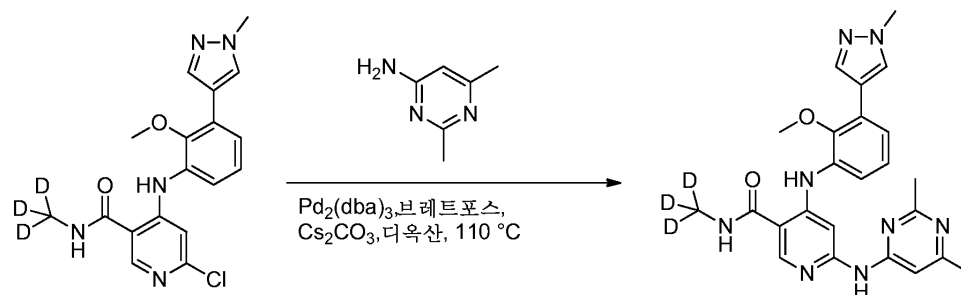
[1102]

[1103]

실온에서 THF (3 mL) 중의 4,6-디클로로-N-트리듀테로-메틸피리다진-3-카르복스아미드 (제조 22, 250 mg, 1.230 mmol) 및 2-메톡시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아닐린 (제조 23, 244 mg, 1.171 mmol)의 용액에 대하여 생성된 용액을 빙조에서 냉각시키고, 여기에 LiHMDS (THF 중 1 M) (2.93 mL, 2.93 mmol)를 ~1분에 걸쳐 시린지를 통해 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 빙조를 제거하고, 반응물을 실온에서 ~15분 동안 교반하였다. 반응물을 수 방울의 메탄올로 켄칭시키고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 생성된 고체를 최소량의 디클로로메탄 (~5 mL) 중에 용해시키고, 자동화된 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 진공에서 건조시켜 356 mg (81%)의 담황색 고체를 목적 생성물로서 수득하였다. LCMS MH⁺ 375.

[1104]

단계 2



[1105]

[1106]

실시예 391 및 실시예 392의 제조에 대해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 이전 단계 1의 생성물로부터 실시예 397을 제조하여 실시예 397을 65% 수율로 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.32 분; HPLC (방

법 G) RT = 0.92 분. LCMS MH⁺ 462.3.

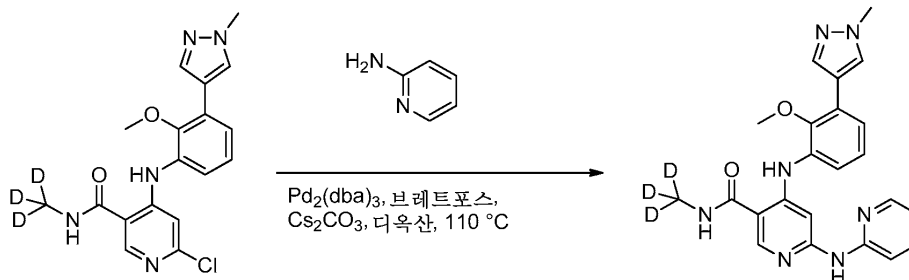
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.73 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.60 - 8.45 (m, 2H), 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 2H), 7.18 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.05 (br. s., 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

[1107]

[1108]

실시예 398



[1109]

[1110]

실시예 391 및 실시예 392의 제조에 대해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 실시예 397에서의 단계 1의 생성물로부터 실시예 398을 제조하여 실시예 398을 69% 수율로 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.41 분; HPLC (방법 G) RT = 1.23 분. LCMS MH⁺ 433.4.

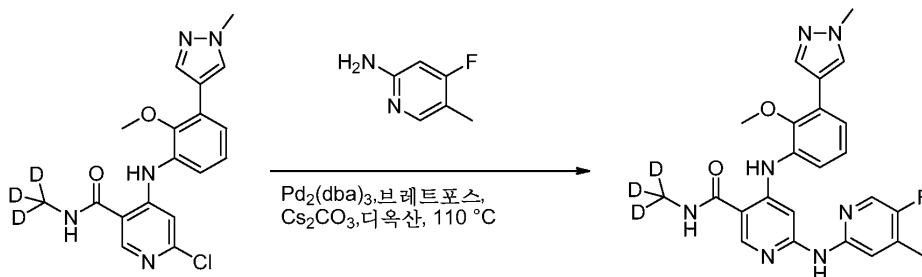
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.65 (s, 1H), 9.66 (br. s., 1H), 8.47 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.92 (d, *J*=16.5 Hz, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 6.85 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

[1111]

[1112]

실시예 399



[1113]

[1114]

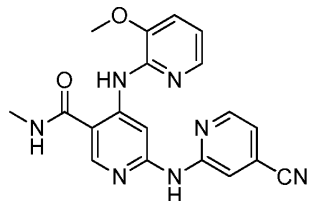
실시예 391 및 실시예 392의 제조에 대해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 실시예 397에서의 단계 1의 생성물로부터 실시예 399를 제조하여 실시예 399를 58% 수율로 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.63 분; HPLC (방법 G) RT = 1.32 분. LCMS MH⁺ 465.3.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

10.65 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=3.1 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

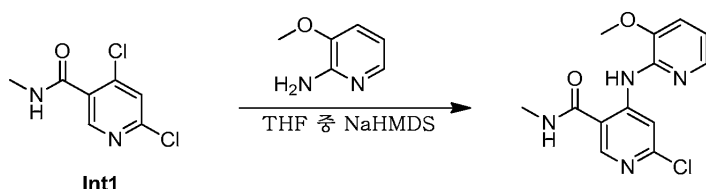
[1115]

[1116] 실시예 400



[1117]

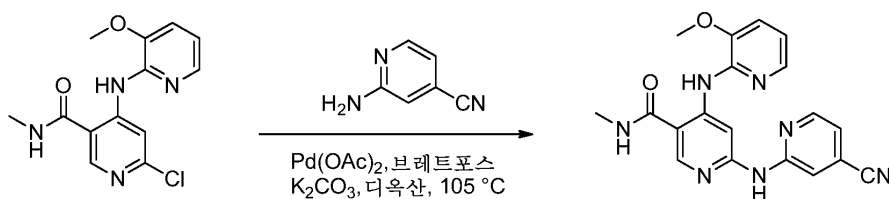
[1118] 단계 1



[1119]

[1120] DMA (1.5 mL) 중의 4,6-디클로로-N-메틸니코틴아미드 (Int1, 100 mg, 0.488 mmol) 및 3-메톡시피리딘-2-아민 (72.7 mg, 0.585 mmol)의 용액에 NaHMDS (THF 중 1.0 M) (1.463 mL, 1.463 mmol)를 실온에서 ~5분에 걸쳐 시린지를 통해 적가하였다. 반응을 4.5시간 동안 진행시키고, 이어서 물 ~20 mL로 서서히 희석하여 생성물을 침전시켰다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 추가의 물로 행구었다. 건조시켜 회백색 고체를 최종 생성물 (35 mg, 0.120 mmol, 24% 수율)로서 수득하였다. HPLC RT (방법 N) = 3.14 분. LCMS (m+1) = 293/295 (3:1).

[1121] 단계 2

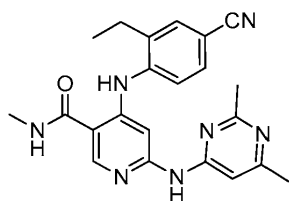


[1122]

[1123] 실시예 391 및 실시예 392의 제조에 대해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 또한 염기로서 탄산세슘을 탄산칼륨으로 대체하여 단계 1의 생성물로부터 실시예 400을 제조하여 실시예 400을 23% 수율로 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.20 분; HPLC (방법 G) RT = 0.94 분. LCMS MH+ 406.1.

[1124]

[1125] 실시예 401



[1126]

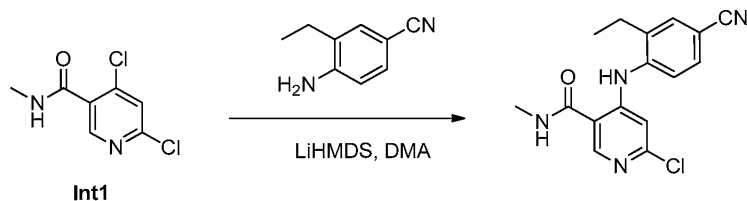
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H),

10.29 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.64 - 8.50 (m, 2H), 8.48 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91

(dd, $J=5.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=5.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.96

(dd, $J=7.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (d, $J=4.5$ Hz, 3H).

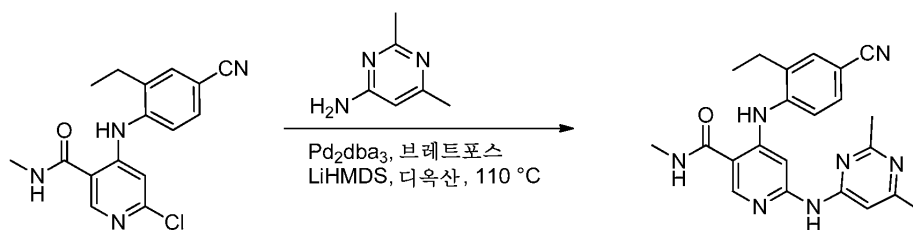
[1127] 단계 1



[1128]

[1129] 이전에 기재된 실시예 391 및 실시예 392의 단계 1에서의 절차와 유사하게 Int1 및 4-아미노-3-에틸벤조니트릴의 커플링을 수행하였다. 이로부터 목적 생성물을 67% 수율로 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS MH⁺ 436/438 (3:1).

[1130] 단계 2



[1131]

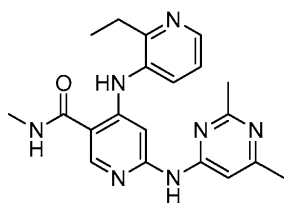
[1132] 이전에 기재된 실시예 315의 단계 4에서의 절차와 유사하게 단계 2를 수행하여 53% 수율로 실시예 401을 수득하였다. HPLC (방법 E) RT = 1.47 분; HPLC (방법 G) RT = 1.05 분. LCMS (m+1) = 401.2.

¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (br. s., 1H), 8.80 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.66 (d, J=7.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (br. s., 3H), 1.19 (t, J=7.4 Hz, 3H).

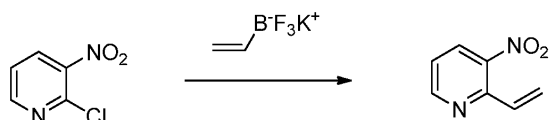
[1133]

[1134] 실시예 402



[1135]

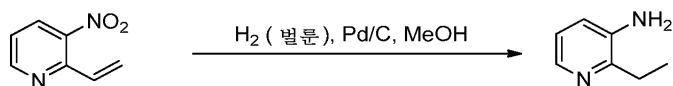
[1136] 단계 1



[1137]

[1138] 트리에틸아민 (0.211 mL, 1.514 mmol) 및 이소프로판올 (4 mL) 중에 용해된 2-클로로-3-니트로피리딘 (0.20 g, 1.261 mmol), 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트 (0.203 g, 1.514 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (0.018 g, 0.025 mmol)의 용액을 수분 동안 질소 스트림으로 온화하게 퍼징하고, 이어서 100℃에서 4h 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 셀라이트®로 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 자동화된 플래쉬 크로마토그래피 (40 그램 실리카 겔, hex/에틸 아세테이트)로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 합치고, 진공에서 증발시켜 황갈색 오일을 최종 생성물, 3-니트로-2-비닐피리딘 (100 mg, 0.666 mmol, 52.8% 수율)으로서 수득하였다. HPLC RT (방법 N) = 1.75 분.

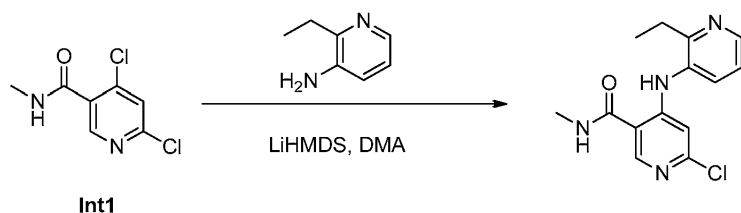
[1139] 단계 2



[1140]

[1141] 메탄올 (5 mL) 중의 단계 1로부터의 3-니트로-2-비닐피리딘 (100 mg, 0.666 mmol)에 목탄 상 10% 팔라듐 30 mg 을 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 혼합물을 교반하면서 벌룬으로부터 수소 기체를 공급하였다. 실온에서 4 h 후, 수소 벌룬을 제거하고, 반응물을 질소로 플러싱하여 촉매를 불활성화시키고, 이어서 혼합물을 셀라이트®로 여과하고, 농축시켜 용매를 제거하여 목적 생성물 (46 mg, 0.377 mmol, 56.5% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

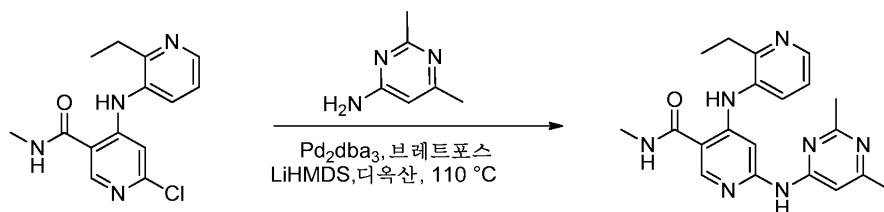
[1142] 단계 3



[1143]

[1144] DMA (1 mL) 중의 4,6-디클로로-N-메틸니코틴아미드 (Int1, 70 mg, 0.341 mmol) 및 단계 2로부터의 2-에틸피리딘-3-아민 (45.9 mg, 0.376 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 M) (0.853 mL, 0.853 mmol)를 실온에서 ~5분에 걸쳐 시린지를 통해 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 분쇄 아이스를 첨가하고, 슬러리를 30분 동안 교반하고, 이어서 수성 1 N HCl로 pH를 ~1로 조정하였다. 생성된 용액을 농축시켜 THF를 제거하고, 이어서 0°C에서 2시간 동안 교반하여 베이지색 고체의 침전을 형성하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 행구고, 필터 상에서 건조시켜 황갈색 고체를 목적 생성물 (75 mg, 0.258 mmol, 76% 수율)로서 수득하였다. HPLC RT (방법 N) = 1.38 분. LCMS (m+1) = 291.1.

[1145] 단계 4



[1146]

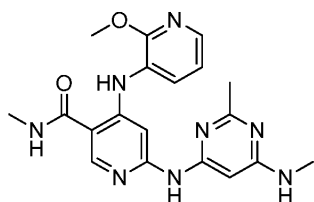
[1147] 반응 바이알을 단계 3으로부터의 생성물 (15 mg, 0.052 mmol), 2,6-디메틸피리미딘-4-아민 (8.90 mg, 0.072 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 (브레트포스, 4.15 mg, 7.74 μmol) 및 Pd₂(dba)₃ (4.72 mg, 5.16 μmol)으로 충전시키고, 내용물을 질소로 플러싱한 후, 디옥산 (0.3 mL)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 추가의 질소로 ~1분 동안 스파징하고, 이어서 LiHMDS (THF 중 1 M) (0.114 mL, 0.114 mmol)를 첨가하고, 생성된 어두운 호박색 용액을 예열된 가열 블록에서 110°C에서 1 h 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 MeOH 0.1 mL로 킨칭시키고, 농축시켜 THF를 제거하고, DMF로 희석하고, 밀리포어 필터로 여과하고, 역상 제조용 LCMS로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 중반에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.9 mg (88%)이었다. HPLC (방법 E) RT = 1.20 분; HPLC (방법 G) RT = 0.64 분. LCMS (m+1) = 378.2.

¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.99 (br. s., 1H), 8.65 - 8.50 (m, 2H), 8.37 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.33 (dd, J=8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 2.82 - 2.70 (m, 5H), 2.26 (s, 6H), 1.20 (t, J=7.6 Hz, 3H).

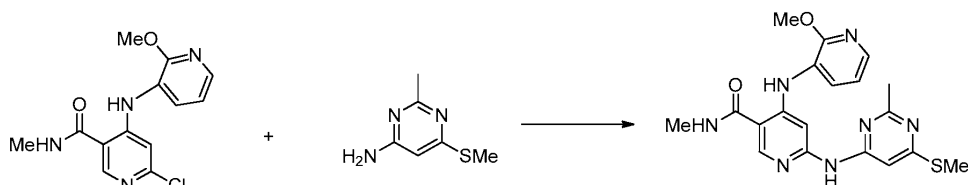
[1148]

[1149] 실시예 403



[1150]

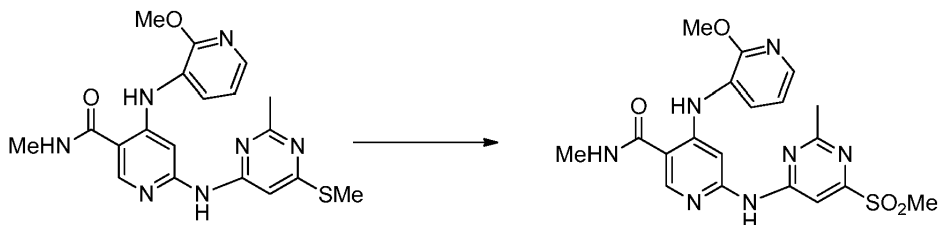
[1151] 단계 1



[1152]

[1153] 100 mL 반응 튜브에 실시예 313의 단계 1로부터의 6-클로로-4-((2-메톡시피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (260 mg, 0.888 mmol), 2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (207 mg, 1.332 mmol), 그 후 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (81 mg, 0.089 mmol) 및 2-(디시클로헥실포스포노)3,6-디메톡시-2',4',6'-트리소프로필-1,1'-비페닐 (브레트포스, 95 mg, 0.178 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 디옥산 (10 mL) 중에 용해시키고, ~10분 동안 질소로 플러싱하였다. 반응 혼합물에 LiHMDS (446 mg, 2.66 mmol)를 첨가하고, 반응물을 5시간 동안 110°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 조 반응물 혼합물을 셀라이트® 상에 코팅하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 함유하는 분획 (210 mg, 0.510 mmol, 57.5% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS MH+ 412.0.

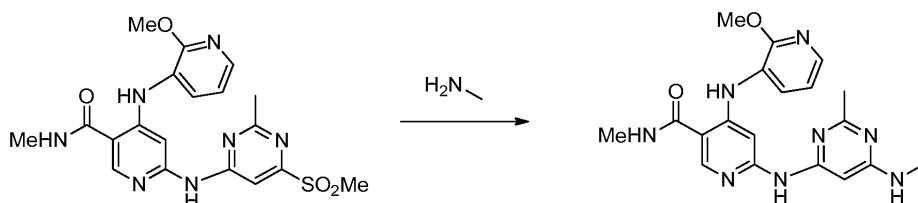
[1154] 단계 2



[1155]

[1156] 실온에서 아세트산 (5 mL)중의 단계 1로부터의 생성물의 용액 (210 mg, 0.510 mmol)에 텅스텐산나트륨 이수화물 (168 mg, 0.510 mmol), 그 후 과산화수소 용액 (0.313 mL, 10.21 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 반응물을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 목적 생성물 (200 mg, 0.451 mmol, 88% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS MH+ 444.2.

[1157] 단계 3



[1158]

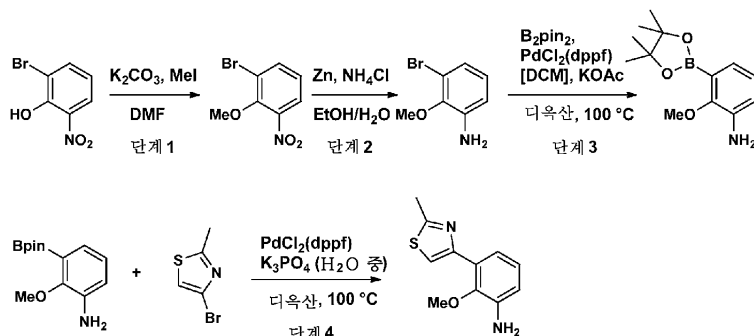
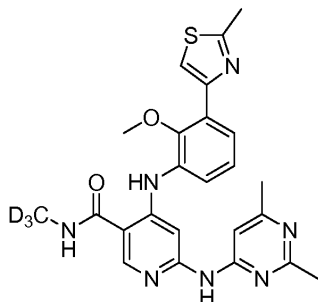
[1159] 밀봉된 튜브 내에서, THF (2 mL) 중의 단계 2로부터의 생성물 (50 mg, 0.113 mmol) 및 메틸아민 (10.50 mg, 0.338 mmol)의 용액을 24시간 동안 100°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 생성물을 물과 클로로포름 사이에 분배하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이어서 역상 제조용 HPLC로 정제하여 생성물, 실시예 403 (3.5 mg, 8.87 μmol , 7.87% 수율)을 수득하였

다. LC 체류 시간 8.98 [O]. MS(E⁺) *m/z*: 395 (MH⁺).

¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.50 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (br. s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.03 (dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 6.36 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 2.78 (d, *J*=4.4 Hz, 3H), 2.72 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H).

실시예 404



단계 1

2-브로모-6-니트로페놀 (5.0 g, 22.9 mmol)을 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (4.75 g, 34.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 이어서 아이오도메탄 (2.15 mL, 34.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 조 반응물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수 (2회) 및 물 (2회)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 1-브로모-2-메톡시-3-니트로벤젠 (5.12 g, 96%)을 수득하였다. LC 체류 시간 0.92 [J].

단계 2

1-브로모-2-메톡시-3-니트로벤젠 (5.12 g, 22.1 mmol)을 에틸 알콜 (150 mL) 및 물 (50 mL) 중에 용해시켰다. 여기에 아연 (5.77 g, 88 mmol) 및 염화아연 (2.36 g, 44.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 이어서 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 3회 세척하고, 이어서 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 수집하였다 (4.3 g, 96%). LC 체류 시간 0.75 [J]. *m/z*: 201.8 (MH⁺).

단계 3

3-브로모-2-메톡시아닐린 (2.0 g, 9.9 mmol)을 디옥산 (40 mL) 중에 용해시키고, 용기를 5분 동안 질소로 퍼징하였다. 이어서, 비스(피나콜레이트)디보론 (3.77 g, 14.85 mmol), 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (404 mg, 0.49 mmol) 및 아세트산칼륨 (2.91 g, 29.7 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 재충전시키고, 이어서 15시간 동안 100°C로 가열하였다. 물을 첨가하여 반응물을 킨칭시키고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고 (x3), 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 자동화된 크로마토그래피 (~40% 에틸 아세테이트로 용리)를 이용하여 정제하여 2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (2.0 g, 81%)을

수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

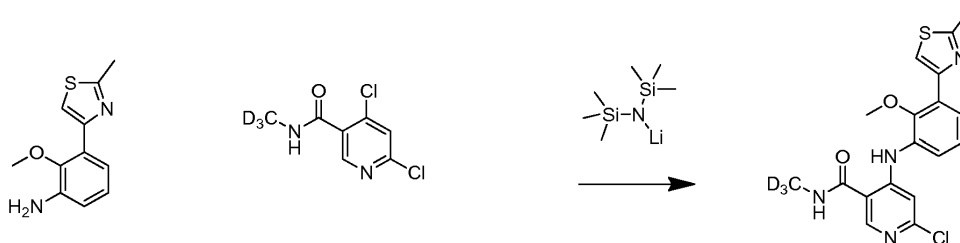
클로로포름-d) δ 7.12 (dd, *J*=7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H),

3.82 (s, 3H), 1.37 (s, 12H). LC 체류 시간 0.65 [J]. *m/z*: 250 (MH⁺).

단계 4

디옥산 (4 mL) 중의 4-브로모-2-메틸티아졸 (128 mg, 0.719 mmol), 2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (197 mg, 0.791 mmol) 및 1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드 (14.06 mg, 0.022 mmol)의 교반 혼합물을, 혼합물을 통해 5분 동안 질소를 버블링함으로써 탈기시켰다. 여기에 수성 인산칼륨 (K₃PO₄, 2 M, 1.078 mL, 2.157 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (75 mL)로 추출하였다. 이어서, 이 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 헥산 중 0 내지 100% EtOAc로 용리하며 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 2-메톡시-3-(2-메틸티아졸-4-일)아닐린 (122 mg, 0.543 mmol, 75% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC 체류 시간 0.60 [J]. *m/z*: 221 (MH⁺).

단계 5



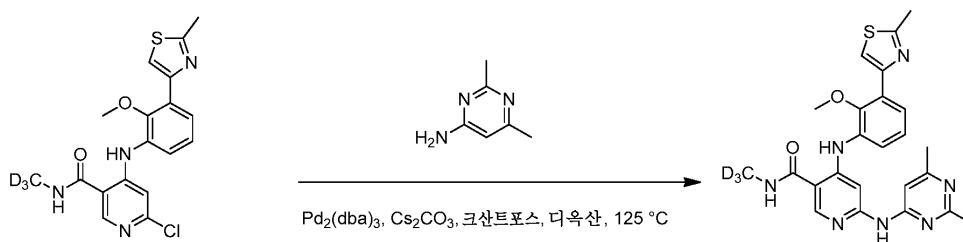
테트라히드로푸란 (3 mL) 중의 4,6-디클로로-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복사미드 (80 mg, 0.385 mmol) 및 2-메톡시-3-(2-메틸티아졸-4-일)아닐린 (89 mg, 0.404 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M, 0.961 mL, 0.961 mmol)를 니들 및 시린지를 사용하여 적가하고 (<2 min), 10분 동안 반응시키고, 이어서 HCl (1M 수성) (0.577 mL, 0.577 mmol)을 첨가하여 잔류 염기를 켄칭시켰다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 물 층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하고, 이어서 합쳐진 유기 층을 포화된 염화암모늄 및 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 조 생성물을 황갈색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 자동화된 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 6-클로로-4-((2-메톡시-3-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸니코틴아미드 (119 mg, 0.298 mmol, 77% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.24 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95

(dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.03 (s,

1H), 6.30 (br. s., 1H), 3.69 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

단계 6



디옥산 (1 mL) 중의 6-클로로-4-((2-메톡시-3-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸니코틴아미드 (16 mg, 0.041 mmol), 크산트포스 (4.72 mg, 8.17 μmol), 및 2,6-디메틸피리미딘-4-아민 (10.06 mg, 0.082

mmol)의 용액을, 용액을 통해 5분 동안 질소를 버블링함으로써 탈기시켰다. 이어서, 탄산세슘 (53.2 mg, 0.163 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.74 mg, 4.08 μmol)을 첨가하고, 용기를 밀봉하고, 반응물을 125°C에서 75분 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 농축시켰다. 이어서, 물질을 DMF 중에 재용해시키고, 제조용 LC/MS로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심분리 증발에 의해 건조시켜 6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸니코틴아미드 (6.1 mg, 0.013 mmol, 30.9% 수율)를 수득하였다.

^1H NMR (500MHz,

DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.99

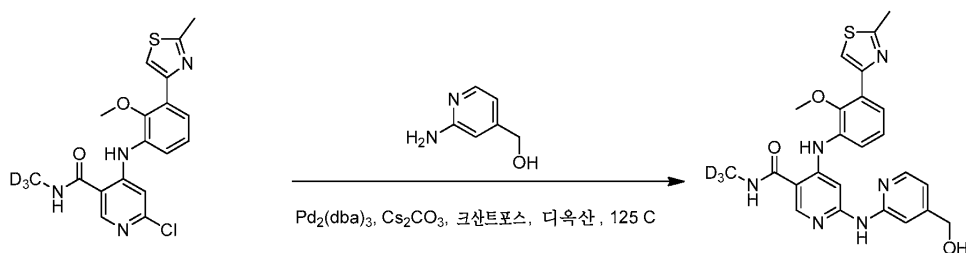
(s, 1H), 7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.08 (br.

s., 1H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). LC 체류 시간 1.50 [E].

MS(E^+) m/z : 479 (MH^+).

[1180]

[1181] 실시예 405



[1182]

[1183] 2,6-디메틸피리미딘-4-아민을 (2-아미노피리딘-4-일)메탄올로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 404와 동일한 방식으로 6-((4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(티아졸-4-일)페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸니코틴아미드 (2.6 mg)를 제조하고 정제하였다.

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.17

(d, $J=13.5$ Hz, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.91 (br. s., 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, $J=5.4$ Hz, 1H),

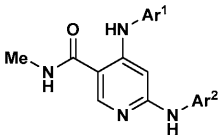
8.00 (s, 2H), 7.49 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.10 (d, $J=16.8$ Hz, 2H), 6.77

(br. s., 1H), 4.58 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.45 (br. s., 1H), 2.74 (s, 3H). LC 체류 시간

1.47 [E]. MS(E^+) m/z : 480 (MH^+).

[1184]

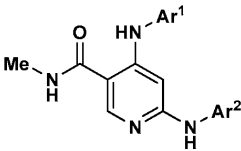
[1185] 실시예 63의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
406			1.65 [E]	471
407			1.53 [E]	389
408			1.77 [E]	417
409			1.51 [E]	415
410			1.39 [E]	397

[1186]

[1187] 실시예 303의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.

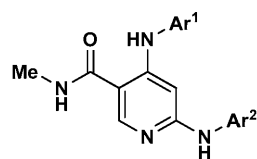


[1188]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
411			1.34 [E]	527
412			1.26 [E]	501
413			1.45 [E]	549

[1189]

[1190] 실시예 1의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



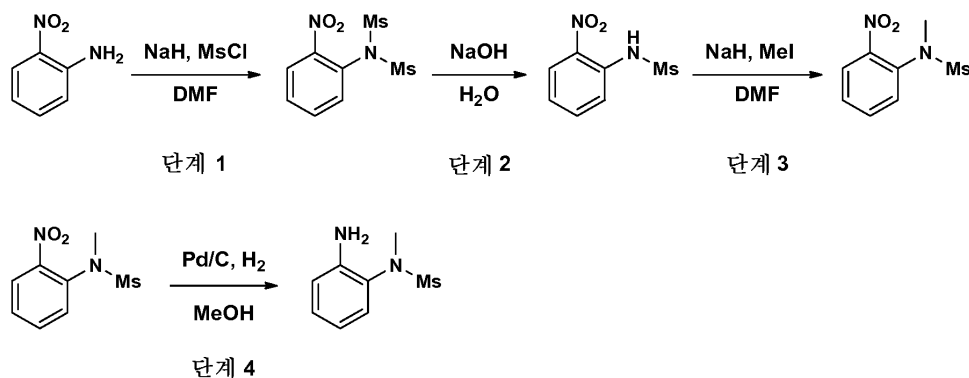
실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
414			1.08 [E]	413
415			1.15 [E]	427
416			1.30 [E]	427
417			1.20 [E]	449

[1191]

실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
418			1.12 [E]	457
419			1.17 [E]	429
420			1.15 [E]	427
421			1.49 [E]	455
422			1.53 [E]	457
423			0.96 [E]	541
424			1.42 [E]	504
425			1.67 [E]	518

[1192]

[1193] 중간체 39



[1194]

[1195] 단계 1

[1196] 디메틸포름아미드 (DMF, 10 mL) 중의 2-니트로아닐린 (1 g, 7.25 mmol)의 냉각 (0℃) 용액에 수소화나트륨 (608 mg, 25 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완료된 후 메탄술포닐 클로라이드 (1.69 mL, 21.8 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 크로마토그래피로 정제하여 N-(메틸술포닐)-N-(2-니트로페닐)메탄술폰아미드 (1.5 g, 70% 수율)를 수득하였다.

[1197] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 3.58 (s, 6H).

[1198] 단계 2

[1199] N-(메틸술포닐)-N-(2-니트로페닐)메탄술폰아미드 (1.5 g, 5.1 mmol)를 3 N 수성 수산화나트륨 용액 (10 mL) 중 에 용해시키고, 90℃에서 밤새 교반하였다. 수성 염산 용액을 사용하여 조 반응물을 pH ~2로 산성화시켜 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진해시켰다.

[1200] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 3.15 (s, 3H).

[1201] 단계 3

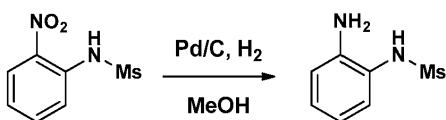
[1202] DMF (2 mL) 중의 N-(2-니트로페닐)메탄술폰아미드 (50 mg, 0.231 mmol)의 냉각 (0℃) 용액에 수소화나트륨 (11 mg, 0.46 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온시키고, 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0℃로 재냉각시키고, 아이오도메탄 (0.029 mL 0.46 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 조 반응물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-메틸-N-(2-니트로페닐)메탄술폰아미드 (20 mg, 38% 수율)를 수득하였다.

[1203] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.91(m, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

[1204] 단계 4

[1205] 메탄올 (5 mL) 중의 N-메틸-N-(2-니트로페닐)메탄술폰아미드 (900 mg, 3.91 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 (10 중량%, 416 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 용액을 수소로 퍼징하고, 이어서 1 atm의 수소 하에 4시간 동안 교반하였다. 조 반응물을 여과하고, 농축시키고, 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-아미노페닐)-N-메틸메탄술폰아미드 (540 mg, 60% 수율)를 수득하였다. 생성물을 특성화하지 않았다.

[1206] 중간체 40



[1207]

[1208] 메탄올 (20 mL) 중의 N-(2-니트로페닐)메탄술폰아미드 (800 mg, 3.70 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 (10 중량

%, 394 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 용기를 수소로 퍼징하고, 이어서 1 atm의 수소 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 농축시키고, 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-아미노페닐)메탄술폰아미드 (600 mg, 87% 수율)를 수득하였다.

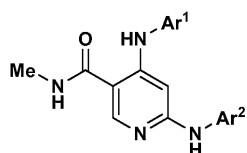
¹H NMR

(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (bs, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.73 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.11 (bs, 2H), 2.90 (s, 3H).

[1209]

[1210]

중간체 39 및 40을 사용하여 실시예 184의 생성물에 대한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.

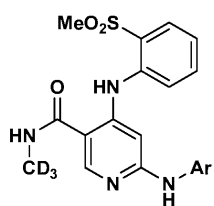


실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	<i>m/z</i> [M+H] ⁺
426			5.28 [F]	445
427			5.66 [P]	431
428			5.61 [P]	413
429			4.83 [F]	417
430			5.37 [P]	399
431			6.28 [P]	431

[1211]

[1212]

Int1 대신에 4,6-디클로로-N-트리듀테로-메틸피리다진-3-카르복스아미드 (제조 22)를 사용하여 실시예 1의 생성물과 유사한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.

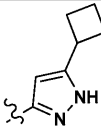
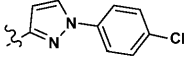
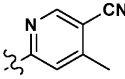


실시예 번호	Ar	Rt (min) [방법]	<i>m/z</i> [M+H] ⁺
432		1.44 [E]	433
433		1.28 [E]	432

[1213]

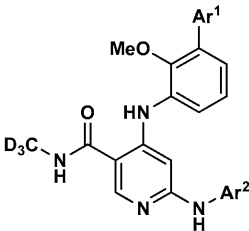
실시예 번호	Ar	Rt (min) [방법]	<i>m/z</i> [M+H] ⁺
434		1.08 [G]	431
435		1.61 [E]	484
436		1.18 [E]	514
437		1.12 [E]	404
438		1.46 [E]	454
439		1.17 [E]	418
440		1.39 [E]	440
441		1.20 [E]	484
442		1.32 [E]	432
443		1.45 [E]	429
444		1.29 [E]	446

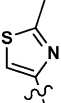
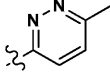
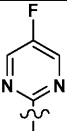
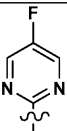
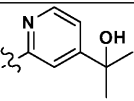
[1214]

실시예 번호	Ar	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
445		1.33 [E]	444
446		1.67 [E]	500
447		1.31 [E]	440

[1215]

[1216] 실시예 404의 생성물에 대한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.



실시예 번호	Ar ¹	Ar ²	Rt (min) [방법]	m/z [M+H] ⁺
448			1.40 [E]	465
449			0.69 [J]	449
450			0.69 [J]	507

[1217]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
2	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.75 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (ddd, J=8.3, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.5 Hz, 3H)
3	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.77 (br. s., 1H), 8.53 (s, 2H), 8.10 (br. s., 1H), 7.94 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=3.5 Hz, 2H), 7.65 (br. s., 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.38 (br. s., 1H), 6.86 (br. s., 1H), 3.17 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H)
4	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.67 (br. s., 1H), 8.57 - 8.47 (m, 2H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.84 - 7.71 (m, 3H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 6.70 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)
5	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.25 (dd, J=5.0, 1.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H)
6	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 7.97 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.32 (dd, J=9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
7	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (q, J=4.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.69 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 4H), 2.76 (d, J=5.0 Hz, 3H)
8	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.87 (br. s., 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.82 (d, J=5.0 Hz, 3H)

[1218]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
9	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 3H), 7.60 (br. s., 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 4H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
10	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 7.92 - 7.69 (m, 4H), 7.25 - 7.06 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
11	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.80 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 2H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.35 (br. s., 1H), 7.01 - 6.85 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
12	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.88 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
13	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 2H), 8.12 (t, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
14	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (q, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (ddd, <i>J</i> =7.9, 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
15	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 9.56 (br. s., 1H), 8.53 - 8.39 (m, 2H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
16	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.95 (s, 3H)

[1219]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
17	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.40 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
18	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (ddd, J=8.1, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.4, 1.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H)
19	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 2H), 8.38 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=11.3, 8.8, 1.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.61 (s, 6H)
20	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.94 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H)
21	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.72 (br. s., 1H), 8.59 - 8.48 (m, 2H), 8.06 (br. s., 1H), 7.95 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H)
22	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (ddd, J=8.1, 4.8, 3.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H)
23	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.56 - 8.46 (m, 2H), 8.09 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.5 Hz, 3H)

[1220]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
24	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.49 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
25	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.77 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (q, J=4.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (dd, J=14.9, 7.9 Hz, 2H), 7.83 - 7.71 (m, 3H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.5 Hz, 3H)
26	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.39 (br. s., 1H), 3.20 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H)
27	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 10.48 (br. s., 1H), 8.67 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.5 Hz, 3H)
28	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 9.89 (br. s., 1H), 8.65 - 8.43 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.56 (m, 3H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J=4.5 Hz, 3H)
29	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 9.82 (br. s., 1H), 8.55 (s, 2H), 8.13 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.54 (br. s., 1H), 7.45 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.88 (br. s., 1H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H)
30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 10.57 (br. s., 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.61 - 8.54 (m, 2H), 8.08 (dd, J=8.9, 2.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.5 Hz, 3H)

[1221]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
31	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.73 (br. s., 1H), 8.55 - 8.44 (m, 2H), 8.07 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 3H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 3.23 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.77 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.05 (t, J=7.4 Hz, 3H)
32	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 3.25 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.4 Hz, 3H)
33	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.45 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 8.00 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.06 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 3.25 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.4 Hz, 3H)
34	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76 (d, J=3.5 Hz, 1H), 10.15 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.66 - 8.50 (m, 2H), 8.36 (t, J=4.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.40 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 3.21 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.78 (t, J=4.2 Hz, 3H)
35	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79 (br. s., 1H), 10.22 (s, 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.58 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.39 (dd, J=4.5, 3.0 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.60 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.27 (d, J=1.5 Hz, 1H), 2.80 (d, J=2.5 Hz, 3H)
36	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.73 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 2H), 7.95 (dd, J=13.6, 8.7 Hz, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (dd, J=8.9, 4.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.78 (d, J=4.0 Hz, 3H)
37	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.65 - 8.54 (m, 3H), 8.41 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H)

[1222]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
38	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 2H), 8.12 (dd, <i>J</i> =2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (ddd, <i>J</i> =8.2, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
39	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.44 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
40	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 4H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H)
41	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 - 10.79 (m, 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.75 - 8.57 (m, 3H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 3H), 2.79 (t, <i>J</i> =3.5 Hz, 3H)
42	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 10.08 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 3H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.22 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 3H)
43	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 2H), 7.29 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.24 (s, 6H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 6H)
44	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)

[1223]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
45	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.45 (s, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> =5.4, 1.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.01 (br. s., 1H), 4.07 (s, 4H), 3.18 (s, 4H), 2.98 (s, 4H)
46	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.54 - 8.42 (m, 2H), 8.11 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (td, <i>J</i> =8.3, 6.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, <i>J</i> =6.9, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
47	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> =10.9, 8.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
48	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.50 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77 (td, <i>J</i> =8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 6.95 (br. s., 1H), 3.37 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 3H), 2.97 (s, 3H)
49	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)
50	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 6.96 (ddd, <i>J</i> =10.5, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)
51	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> =7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =8.9, 4.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 6.55 (br. s., 1H), 3.23 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)

[1224]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
52	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.9, 4.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (ddd, J=8.9, 7.4, 3.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.75 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)
53	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
54	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.43 (br. s., 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.70 (q, J=8.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 1H), 6.46 (dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
55	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.41 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (dd, J=10.9, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=8.9, 7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
56	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.41 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (dd, J=10.9, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.77 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
57	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.41 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (dd, J=10.9, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (td, J=8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
58	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (dd, J=10.9, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J=9.2, 7.4, 2.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (s, 3H)
59	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (s, 3H)
60	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

[1225]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
61	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 10.52 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.60 - 8.49 (m, 2H), 8.11 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
64	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (ddd, <i>J</i> =10.2, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> =8.9, 7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 2.93 (s, 3H)
65	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 3H), 2.43 (s, 3H)
66	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 7.35 - 7.19 (m, 4H), 3.85 - 3.68 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.92 - 2.86 (m, 4H)
67	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.20 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
68	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> =6.9, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.94 (s, 3H)
69	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 2H), 8.05 - 7.84 (m, 3H), 7.67 - 7.54 (m, 3H), 7.48 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.09 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, <i>J</i> =7.9, 4.5, 3.5 Hz, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 3H)
70	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.50 (td, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)

[1226]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
71	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 8.08 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 3H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 7.09 (t, J=7.9 Hz, 1H), 2.75 (d, J=4.5 Hz, 3H)
72	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 2H)
73	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 7.77 (dd, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 6.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)
74	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.02 (dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=7.9, 2.5 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H)
75	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 4H), 7.39 (br. s., 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H)
76	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.18 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.65 - 7.47 (m, 5H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 2H), 2.80 (d, J=4.5 Hz, 3H)
77	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.57 (dd, J=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.30 (t, J=8.2 Hz, 3H), 7.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.96 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H)
78	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50 (td, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (td, J=7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

[1227]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
79	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (td, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 (td, J=7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.94 (s, 3H)
80	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.58 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 2.93 (s, 3H)
81	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.24 (s, 1H), 7.78 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 2.93 (s, 3H)
82	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.44 - 8.36 (m, 3H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 2.76 (d, J=4.5 Hz, 3H)
83	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.87 (dd, J=7.4, 5.0 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)
84	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H)
85	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.84 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.51 (td, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 4H), 3.15 - 3.09 (m, 4H), 2.93 (s, 3H)
86	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 2.76 (d, J=5.0 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H)

[1228]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
87	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 2.99 (s, 3H)
88	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.45 - 8.35 (m, 3H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.13 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.75 (m, 3H), 2.60 (s, 6H)
89	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 2.79 - 2.75 (m, 3H)
90	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 4H), 7.51 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> =7.9, 5.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H)
91	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.54 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.71 (br. s., 1H), 2.97 (s, 3H)
92	N/A
93	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.17 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 2H), 8.41 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 4H), 7.33 - 7.14 (m, 2H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
94	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.93 (s, 3H)
95	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 2.94 (s, 3H)

[1229]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
96	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.27 (ddd, <i>J</i> =9.2, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 3H), 2.94 (s, 3H)
97	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 2H), 8.27 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
98	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 2H), 8.22 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 6.33 (td, <i>J</i> =6.8, 1.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
99	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.42 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)
100	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.28 (ddd, <i>J</i> =9.2, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
101	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.36 (dt, <i>J</i> =5.9, 3.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 3H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.17 - 3.10 (m, 4H), 2.93 (s, 3H)
102	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.13 (dd, <i>J</i> =12.1, 3.2 Hz, 1H), 3.97 (td, <i>J</i> =6.6, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.5 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)

[1230]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
103	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.56 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 4H)
104	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.27 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 7H), 3.16 - 3.11 (m, 4H), 2.93 (s, 3H)
105	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.33 - 8.26 (m, 2H), 7.97 (dd, <i>J</i> =9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
106	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.56 - 8.44 (m, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> =10.4, 5.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
107	N/A
108	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.28 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)
109	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
110	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (ddd, <i>J</i> =8.5, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
111	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.16 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

[1231]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
112	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)
113	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
114	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)
115	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)
116	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.68 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 4H), 7.00 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)
117	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.41 (s, 1H), 7.96 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)
118	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
119	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (br. s., 1H), 8.79 (br. s., 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1H), 6.92 (td, <i>J</i> =8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)

[1232]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
120	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (br. s., 1H), 3.93 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)
121	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 3.92 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)
122	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.88 - 6.52 (m, 1H), 2.93 (s, 3H)
123	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.32 (dd, J=9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.4 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H)
124	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.60 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (dd, J=8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=10.9, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (td, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.5 Hz, 3H)
125	N/A
126	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 2H), 8.20 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.73 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 3H), 7.45 (dd, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=10.9, 3.0 Hz, 1H), 6.88 (td, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=10.2, 5.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.5 Hz, 3H)
127	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 2H), 8.37 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=10.7, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (td, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.76 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.46 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.07 (quin, J=7.6 Hz, 2H)

[1233]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
128	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (dd, <i>J</i> =11.1, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, <i>J</i> =11.3, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H)
129	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 6.97 (ddd, <i>J</i> =11.5, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H)
130	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
131	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.87 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
132	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.78 - 8.44 (m, 2H), 7.62 (br. s., 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 7.24 - 6.96 (m, 2H), 6.83 (br. s., 1H), 3.84 (s, 4H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 4H), 1.91 (s, 1H)
133	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.72 (br. s., 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =10.9, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (ddd, <i>J</i> =11.3, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
134	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.33 (br. s., 1H), 8.70 - 8.54 (m, 2H), 8.41 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.08 - 6.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
135	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.34 (dd, <i>J</i> =10.7, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, <i>J</i> =11.3, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)

[1234]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
136	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 - 8.53 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, <i>J</i> =11.3, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
137	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.97 (br. s., 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.77 (br. s., 2H), 7.68 (td, <i>J</i> =8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =10.9, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
138	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 - 7.81 (m, 4H), 7.34 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> =10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (ddd, <i>J</i> =11.4, 8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
139	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H)
140	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)
141	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.00 (ddd, <i>J</i> =11.4, 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.61 (q, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 1.10 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 3H)
142	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.74 - 8.35 (m, 3H), 8.00 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 1H), 6.02 - 5.82 (m, 2H), 3.82 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.08 (quin, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H)

[1235]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
143	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (br. s., 1H), 8.76 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 7.97 - 7.77 (m, 3H), 7.55 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> =14.4, 6.9 Hz, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1H), 7.15 - 6.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
144	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.76 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
145	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 2H), 8.09 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 1H), 7.02 (ddd, <i>J</i> =11.3, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
146	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.19 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.50 (s, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 2H), 6.86 (td, <i>J</i> =8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
147	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.65 (br. s., 1H), 8.49 - 8.38 (m, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
148	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> =10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (td, <i>J</i> =8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)
149	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.49 - 8.37 (m, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =10.9, 3.0 Hz, 1H), 6.88 (td, <i>J</i> =8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
150	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30 (br. s., 1H), 8.49 (s, 2H), 7.89 - 7.64 (m, 4H), 7.48 - 7.23 (m, 6H), 7.05 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 6.42 (br. s., 1H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)

[1236]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
151	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.54 - 8.41 (m, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.53 (dd, <i>J</i> =8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> =10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (td, <i>J</i> =8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
152	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.56 - 8.43 (m, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> =10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H)
153	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> =5.4, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> =10.4, 3.0 Hz, 1H), 6.72 (td, <i>J</i> =8.3, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
154	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.27 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> =10.4, 3.0 Hz, 1H), 6.68 (td, <i>J</i> =8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)
155	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> =10.4, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (td, <i>J</i> =8.3, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
156	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 - 10.35 (m, 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (br. s., 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> =10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (td, <i>J</i> =8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
157	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.9, 6.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, <i>J</i> =10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)

[1237]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
158	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 7.89 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.06 (m, 2H), 6.92 (td, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.5 Hz, 3H)
159	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.47 - 8.35 (m, 2H), 7.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 3H), 7.05 (dd, J=10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (td, J=8.7, 3.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H)
160	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.10 - 7.91 (m, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 6.93 (td, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 3.85 (s, 6H), 2.81 (d, J=4.0 Hz, 5H)
161	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.85 (br. s., 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.54 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.92 (td, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.5 Hz, 3H)
162	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.44 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.06 (dd, J=9.4, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (td, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.86 - 5.72 (m, 2H), 2.94 (s, 3H)
163	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (dd, J=10.9, 3.0 Hz, 1H), 6.84 (td, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)
164	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.78 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=9.2, 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=13.1, 7.7 Hz, 2H), 7.00 (dt, J=9.8, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.48 (ddd, J=10.9, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.22 (td, J=6.8, 1.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.94 (s, 3H)

[1238]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
165	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 2H), 7.79 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 3H), 7.27 (dd, J=8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.44 (td, J=8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.18 (td, J=6.8, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.76 (d, J=4.5 Hz, 3H)
166	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 2H), 8.37 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (dd, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (td, J=8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.04 - 5.82 (m, 2H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H)
167	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (dd, J=6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J=9.2, 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.92 (m, 2H), 6.52 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.38 (td, J=6.7, 1.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H)
168	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.48 - 8.41 (m, 2H), 8.27 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J=6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=9.0, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, J=8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=10.9, 3.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (td, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.36 (td, J=6.7, 1.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (d, J=4.5 Hz, 3H)
169	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.34 (dd, J=10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J=11.5, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=5.9, 2.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H)
170	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 2H), 7.96 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 7.04 (dd, J=10.7, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (td, J=8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=5.9, 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.76 (d, J=4.5 Hz, 3H)

[1239]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
171	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.19 (td, <i>J</i> =8.2, 5.9 Hz, 1H), 6.98 (ddd, <i>J</i> =10.9, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
172	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.17 (td, <i>J</i> =8.3, 6.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
173	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.73 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (td, <i>J</i> =8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.00 (ddd, <i>J</i> =10.9, 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
174	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (t, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)
175	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.48 - 8.36 (m, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> =19.3 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 2.75 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
176	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
177	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.62 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.52 - 8.36 (m, 3H), 8.05 - 7.87 (m, 2H), 7.64 (br. s., 2H), 7.46 - 7.27 (m, 4H), 7.16 (br. s., 1H), 2.79 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H)

[1240]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
178	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.14 (br. s., 1H), 8.64 (br. s., 2H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =12.9 Hz, 2H), 8.01 (br. s., 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 3H), 7.26 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
179	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 2H), 8.27 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.95 (s, 3H)
180	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.33 (br. s., 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 7.54 (br. s., 1H), 7.42 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.64 (s, 6H)
181	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.62 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 2.97 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)
182	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.67 (dd, <i>J</i> =4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (td, <i>J</i> =7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)
183	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.34 (dd, <i>J</i> =5.4, 1.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> =6.9, 5.4 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)
185	¹ H NMR (500 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (td, <i>J</i> =7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.96 (tt, <i>J</i> =8.5, 5.4 Hz, 1H), 1.06 - 0.94 (m, 2H), 0.72 - 0.60 (m, 2H)
186	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 2.96 (s, 3H)

[1241]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
187	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 4H), 2.93 (s, 3H)
188	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 3H), 7.66 - 7.53 (m, 4H), 6.90 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.03 (s, 3H)
189	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (ddd, <i>J</i> =15.9, 8.7, 4.7 Hz, 2H), 7.05 (dd, <i>J</i> =9.4, 3.0 Hz, 1H), 6.98 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)
190	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.07 (m, 1 H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H)
191	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (ddd, <i>J</i> =8.9, 7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 3.81 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.87 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H)
192	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =8.9, 4.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 2.93 (s, 3H)
193	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.27 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.21 (s, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)
194	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 5H), 7.46 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H)
195	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)

[1242]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
196	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 2.93 (s, 3H)
197	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)
198	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.27 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.73 - 0.66 (m, 2H)
199	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8.9, 5.0 Hz, 1H), 6.76 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
200	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 3.65 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 2H)
201	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.39 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
202	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.73 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)
203	N/A
204	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 2.92 (s, 3H)
205	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44 (td, <i>J</i> =8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.32 (dt, <i>J</i> =10.8, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 6.62 (ddd, <i>J</i> =11.0, 8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)

[1243]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
206	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.5 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (td, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.81 - 2.75 (m, 3H)
207	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.59 (td, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.08 (td, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 3H), 2.45 (s, 3H)
208	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (bs, 1H), 10.03 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (bs, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.36 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.22 - 6.92 (m, 3H), 2.82 (d, J=4.8 Hz, 3H)
209	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.15 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 4 H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 2.79 (d, J=4.4 Hz, 3H)
210	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.13 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 5 H), 7.24 (m, 1H), 2.80 (d, J=4.4 Hz, 3H)
211	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.12 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.77 (d, J=4.8 Hz, 3H)
212	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.42 (bs, 1H), 10.97 (bs, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 7.80 (m, 1 H), 7.42 (m, 2H), 7.22 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.36 (bs, 1H), 2.86 (d, J=4.4 Hz, 3H)
213	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 4H), 3.17 - 3.07 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.67 (q, J=7.8 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.7 Hz, 3H)
214	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.30 (s, 1H), 7.85 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 5H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.16 - 3.09 (m, 4H), 2.93 (s, 3H)

[1244]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
215	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.68 (q, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 3H)
216	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.07 - 3.01 (m, 4H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
217	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.49 - 8.35 (m, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 4H), 3.08 - 2.98 (m, 4H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)
218	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> =10.9, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (td, <i>J</i> =8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 - 3.69 (m, 4H), 3.08 - 3.00 (m, 4H), 2.75 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
219	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.91 - 6.78 (m, 2H), 6.48 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 7H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 2.94 (s, 3H)
220	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.40 - 8.29 (m, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.05 - 2.99 (m, 4H), 2.75 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
221	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.47 - 8.35 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 4H), 3.09 - 3.02 (m, 4H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)

[1245]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
222	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.53 - 8.42 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 3H), 7.61 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
223	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.30 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.04 (td, <i>J</i> =7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.15 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 4H), 3.22 - 3.13 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.44 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)
224	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.47 - 7.28 (m, 4H), 7.22 (s, 3H), 7.11 (s, 3H), 7.01 (s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 3.59 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 3.10 (br. s., 4H), 2.81 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.72 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H)
225	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.46 - 8.35 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 4H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 3.07 - 2.99 (m, 4H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
226	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.49 - 7.26 (m, 4H), 7.14 - 6.96 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 4H), 3.13 - 3.08 (m, 4H), 2.81 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H)
227	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.61 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.87 (br. s., 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> =9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> =8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 1H), 6.88 - 6.73 (m, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 4H), 2.81 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)

[1246]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
228	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =9.9, 3.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.08 - 2.97 (m, 4H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
229	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.54 (br. s., 1H), 8.50 - 8.31 (m, 2H), 7.93 (br. s., 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.07 - 3.00 (m, 4H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 1.33 (td, <i>J</i> =6.9, 4.0 Hz, 6H)
230	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =10.9 Hz, 1H), 6.95 (ddd, <i>J</i> =11.1, 8.7, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.11 - 3.00 (m, 4H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 1.36 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)
231	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.08 (bs, 1H), 11.08 (bs, 1H), 10.14 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.84 (m, 1 H), 7.12 (m, 3H), 6.87 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 2.83 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H)
232	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.15 (br. s., 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> =12.6, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 4H), 3.07 - 2.98 (m, 4H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 1.34 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)
234	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H)

[1247]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
235	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.33 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.54 (s, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 3.73 (br. s., 2H), 3.49 (br. s., 2H), 2.94 (s, 4H), 2.37 (s, 4H), 1.82 - 1.57 (m, 6H)
236	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.34 (s, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 3.89 - 3.56 (m, 8H), 2.94 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)
237	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
238	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.44 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H)
239	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.73 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 2H), 3.52 (br. s., 2H), 2.94 (s, 3H), 1.82 - 1.55 (m, 6H)
240	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.65 - 3.40 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> =12.9 Hz, 6H)
241	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> =4.0, 2.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 - 3.57 (m, 8H), 2.94 (s, 3H)
242	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.59 - 8.54 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)

[1248]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
243	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 3H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.30 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)
244	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 5H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.49 (br. s., 2H), 2.93 (s, 3H), 1.84 - 1.52 (m, 6H)
245	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.32 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 8H), 2.93 (s, 3H)
246	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.05 (dd, <i>J</i> =9.4, 3.5 Hz, 1H), 6.71 (br. s., 1H), 3.59 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.37 (br. s., 2H), 2.98 (s, 3H), 1.30 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.20 (br. s., 3H)
247	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.50 (q, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 - 3.62 (m, 2H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.46 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H)
248	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> =8.9, 7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.97 (q, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H)
249	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.56 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 4H)

[1249]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
250	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.07 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 5H)
251	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.56 (d, J=3.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.28 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.5 Hz, 3H)
252	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J=3.0 Hz, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 4H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 2.77 - 2.74 (m, 3H)
253	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 3H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 3H)
255	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.35 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.66 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.03 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
256	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 9.90 (br. s., 1H), 8.59 - 8.46 (m, 2H), 8.28 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.15 (m, 3H), 3.90 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H)
257	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.30 (ddd, J=9.2, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 1H), 4.00 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
258	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 2H), 8.24 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.84 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H)

[1250]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
259	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 0.90 - 0.81 (m, 2H), 0.72 - 0.64 (m, 2H)
260	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.35 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)
261	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.35 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.73 (tt, <i>J</i> =7.3, 3.8 Hz, 1H), 0.81 - 0.69 (m, 2H), 0.47 - 0.37 (m, 2H)
262	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)
263	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 2H), 3.49 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 2H), 3.38 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 2H), 3.22 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 2H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
264	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =10.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (ddd, <i>J</i> =11.3, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)

[1251]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
265	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 6.99 (ddd, <i>J</i> =11.3, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 4H), 3.56 (br. s., 2H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
266	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.70 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =10.9 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
267	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (td, <i>J</i> =8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H)
268	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> =10.7, 2.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (td, <i>J</i> =8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 1.93 - 1.75 (m, 5H)
269	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 2H), 8.21 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =10.9, 3.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 - 3.59 (m, 4H), 3.55 (br. s., 2H), 3.32 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
270	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.59 (q, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 3.37 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 1.94 - 1.75 (m, 4H)

[1252]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
271	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (td, <i>J</i> =8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
272	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 2H), 8.19 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =10.9, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
273	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.61 (t, <i>J</i> =4.7 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =10.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (ddd, <i>J</i> =11.3, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (dd, <i>J</i> =4.5, 3.0 Hz, 6H)
274	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.58 (q, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =10.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, <i>J</i> =11.5, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
275	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.58 (q, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.51 - 8.40 (m, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (td, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.77 (dd, <i>J</i> =4.5, 2.5 Hz, 6H)
276	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 9.94 (br. s., 1H), 8.59 - 8.46 (m, 2H), 8.27 (t, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 3H)

[1253]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
277	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.75 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 9.94 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 8.61 - 8.44 (m, 2H), 8.24 (t, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 6.84 (t, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 3H), 2.99 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H), 2.88 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> =4.2 Hz, 3H)
278	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 10.01 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 9.46 - 9.28 (m, 1H), 8.60 - 8.48 (m, 2H), 8.38 - 8.27 (m, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 7.05 - 6.91 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.85 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 3H)
280	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14 (bs, 1H), 9.74 (bs, 1H), 9.53 (bs, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.11 (bs, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.30 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H)
281	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.28 (bs, 1H), 8.51 (bs, 2H), 8.36 (dd, <i>J</i> =5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H) 3.00 (s, 3 H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H).
284	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> =7.7, 4.2 Hz, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 3H)
285	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 3.46 (q, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H)

[1254]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
286	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.23 (br. s., 1H), 2.91 (s, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 3H), 1.74 (ddd, <i>J</i> =13.3, 8.8, 3.7 Hz, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 1H)
287	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 2.91 (s, 3H), 2.22 - 2.03 (m, 4H), 1.95 - 1.73 (m, 4H)
288	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (q, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.36 (td, <i>J</i> =7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.15 (quin, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.71 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.17 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.74 - 1.57 (m, 1H)
289	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.29 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (q, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 1H)
290	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.59 - 8.46 (m, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.08 (m, 2H), 6.78 - 6.67 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 2.72 (t, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.56 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 3H), 1.55 - 1.25 (m, 4H)
291	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.99 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.69 - 8.49 (m, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.22 (t, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.5 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 6.78 (br. s., 1H), 3.98 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 3H), 1.95 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 1.88 - 1.67 (m, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H)

[1255]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
292	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.32 - 2.13 (m, 4H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H)
293	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.67 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.92 (br. s., 1H), 2.91 (s, 3H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 1.90 (m, 4H)
296	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H)
298	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (br. s., 1H), 9.83 (br. s., 1H), 8.56 - 8.43 (m, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> =7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.69 - 7.54 (m, 3H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 3H)
299	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.40 (s, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> =9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> =8.9, 7.4, 3.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.89 (td, <i>J</i> =6.2, 1.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H)
300	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.38 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 6H)
301	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 3.21 (s, 3H)
304	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.48 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 3.19 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)

[1256]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
305	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.43 (br. s., 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.34 (br. s., 1H), 4.39 (br. s., 2H), 3.76 (s, 4H), 3.60 (br. s., 2H), 3.19 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)
306	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 1H), 3.21 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 6H), 2.96 (s, 3H)
307	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 8.59 - 8.51 (m, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 3H), 4.89 - 4.68 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 1.28 - 1.07 (m, 2H)
308	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.5 Hz, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 3.23 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)
309	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 11.78 - 11.69 (m, 2H), 11.43 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.2 Hz, 1H), 11.37 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 11.30 - 11.24 (m, 1H), 11.22 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 10.79 - 10.69 (m, 1H), 10.62 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.5 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 2H), 6.49 (s, 3H), 6.25 (s, 3H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 2H)
316	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 4H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 3.16 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.78 (dd, <i>J</i> =8.2, 4.6 Hz, 6H)
317	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.25 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.2 Hz, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.85 (td, <i>J</i> =7.2, 4.0 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.58 - 0.52 (m, 2H)

[1257]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
318	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.70 (br. s., 1H), 8.55 - 8.43 (m, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 2.85 (td, <i>J</i> =7.3, 3.9 Hz, 1H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H)
319	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.66 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.63 (dd, <i>J</i> =7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H)
320	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 6H)
321	N/A
322	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.57 - 8.41 (m, 2H), 8.33 (br. s., 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (br. s., 3H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 2.42 (br. s., 3H), 2.24 (s, 3H)
323	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.72 (br. s., 1H), 8.59 - 8.41 (m, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.66 - 7.49 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.21 - 3.96 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H)
324	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.72 (br. s., 1H), 8.58 - 8.44 (m, 2H), 8.37 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> =7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.13 - 0.94 (m, 1H), 0.55 - 0.39 (m, 2H), 0.31 - 0.17 (m, 2H)

[1258]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
325	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.72 (br. s., 1H), 8.58 - 8.44 (m, 2H), 8.27 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.11 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.29 - 1.07 (m, 2H), 1.00 - 0.89 (m, 1H)
326	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.71 (br. s., 1H), 8.59 - 8.43 (m, 2H), 8.27 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.26 (q, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.51 (quin, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 1.36 (sxt, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 0.91 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H)
327	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.72 (br. s., 1H), 9.02 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 4.61 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H)
328	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.74 (br. s., 1H), 8.58 - 8.43 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 3H), 7.69 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H)
329	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.27 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.25 (q, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H)

[1259]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
330	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.57 - 8.43 (m, 2H), 8.27 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.25 (q, J=6.7 Hz, 1H), 2.78 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.53 (t, J=6.7 Hz, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.00 - 0.82 (m, 2H)
331	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.54 - 8.46 (m, 2H), 8.37 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.63 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 2.78 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)
332	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.78 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H)
333	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.55 - 8.41 (m, 2H), 8.35 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (dd, J=6.1, 3.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)
334	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.71 (br. s., 1H), 8.60 - 8.42 (m, 2H), 8.22 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, J=6.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.78 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 4H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 6H)

[1260]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
335	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.56 - 8.42 (m, 2H), 8.30 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 3.79 (dt, <i>J</i> =11.6, 5.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.10 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H)
336	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.71 (br. s., 1H), 8.60 - 8.43 (m, 2H), 8.28 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.22 (q, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.64 - 1.43 (m, 1H), 0.92 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H)
337	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.66 (s, 1H), 9.71 (br. s., 1H), 8.58 - 8.43 (m, 2H), 8.36 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.36 - 7.14 (m, 7H), 3.60 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)
338	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.66 (dt, <i>J</i> =13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.42 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 0.91 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H)
339	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.71 (br. s., 1H), 8.58 - 8.42 (m, 2H), 8.28 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.22 (q, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 0.92 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H)
340	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 2H), 8.23 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.11 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 0.93 (s, 3H)

[1261]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
341	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 2H), 8.39 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> =6.1, 3.7 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 2H)
342	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.57 - 8.42 (m, 2H), 8.26 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.10 - 1.86 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 1H)
343	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.62 - 8.40 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.29 (s, 1H)
344	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 3H), 8.34 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 3.98 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 3.79 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (q, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99 - 1.77 (m, 4H), 1.67 - 1.54 (m, 1H)
345	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.73 (s, 1H), 9.73 (br. s., 1H), 9.19 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.58 - 8.43 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.78 - 7.62 (m, 3H), 7.56 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)
346	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.73 (br. s., 1H), 8.93 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 8.57 - 8.43 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 7.55 (br. s., 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)

[1262]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
347	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.57 - 8.42 (m, 2H), 8.25 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.57 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.78 (d, J=4.0 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.15 (s, 6H)
348	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.56 - 8.42 (m, 2H), 8.32 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.25 (q, J=8.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.68 (quin, J=6.5 Hz, 2H)
349	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.57 - 8.42 (m, 2H), 8.32 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.07 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.0 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.82 - 1.66 (m, 2H)
350	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.56 - 8.40 (m, 2H), 8.30 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.09 (t, J=6.2 Hz, 1H), 2.78 (d, J=4.4 Hz, 2H), 1.84 (dt, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 6H)
351	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.83 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.57 - 8.40 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.17 (m, 3H), 4.48 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.0 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)
352	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.56 - 8.43 (m, 2H), 8.34 (t, J=5.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (dd, J=7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)
353	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (br. s., 1H), 10.65 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.61 - 8.52 (m, 1H), 8.50 - 8.38 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 4.62 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.76 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H)

[1263]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
354	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.87 - 10.75 (m, 1H), 8.89 - 8.66 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 3.79 (s, 3H), 2.82 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H)
355	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.71 (br. s., 1H), 8.56 - 8.41 (m, 2H), 8.29 (br. s., 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 - 7.43 (m, 3H), 7.37 - 7.08 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.13 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)
356	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.71 (br. s., 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =17.5 Hz, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (br. s., 1H), 7.39 - 7.13 (m, 2H), 4.70 - 4.39 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)
372	¹ H NMR (400MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)
373	¹ H NMR (400MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (ddd, <i>J</i> =9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> =9.0, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.00 (s, 3H)
374	¹ H NMR (400MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.95 (s, 4H)
375	¹ H NMR (400MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.34 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)
376	¹ H NMR (400MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.54 - 8.51 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 - 7.70 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)

[1264]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
406	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.28 (dt, <i>J</i> =10.7, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 6.55 (ddd, <i>J</i> =11.1, 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 2.90 (s, 3H)
407	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.64 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.44 (s, 1H), 7.76 - 7.51 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> =10.9 Hz, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
408	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.55 (br. s., 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.44 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 1H), 6.05 (br. s., 1H), 4.36 (dt, <i>J</i> =13.4, 6.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 6H)
409	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 7.07 - 6.94 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
410	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)
411	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 3H), 7.81 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 3.63 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.55 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 4H)
412	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.83 (br. s., 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 3.20 - 3.03 (m, 9H), 2.91 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)
413	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.40 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 4H), 7.13 (br. s., 1H), 3.16 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.46 - 2.19 (m, 4H)

[1265]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
414	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
415	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.39 (s, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
416	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)
417	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.99 - 8.82 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)
418	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.58 (br. s., 2H), 8.10 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (br. s., 2H), 7.51 - 7.34 (m, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 4.33 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (br. s., 3H), 2.29 (s, 3H).
419	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.64 - 8.54 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H)
420	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 2.62 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 1.20 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 3H).
421	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.64 - 8.54 (m, 3H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H).

[1266]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
422	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 6H)
423	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 6.97 (br. s., 1H), 6.33 (br. s., 1H), 3.16 (m, 5H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 2.58 - 2.38 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 0.95 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 6H).
424	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 3H), 7.47 (br. s., 1H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 7.23 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 4.46 (br. s., 2H), 3.16 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H).
425	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 2H), 8.83 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 6.74 (br. s., 1H), 6.27 (br. s., 1H), 4.84 (br. s., 2H), 3.20 (s, 3H), 3.10 (br. s., 3H), 2.81 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H).
426	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 4H), 7.54 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H)
427	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (bs, 1H), 9.81 (bs, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.16 (dd, <i>J</i> =9.4, 5.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> =12.6, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.90 (bm, 1H), 6.75 (m, 1H), 2.77 (bs, 6H)
428	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.68 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.12 (dd, <i>J</i> =4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.51 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H)

[1267]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
429	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.68 -7.37 (m, 5H), 7.27 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H)
430	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 2.77 (m, 3H)
431	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.68 -7.54 (m, 4H), 7.37 (bs, 2H), 7.24 (m, 1H), 2.76(s, 3H), 2.30 (s, 3H)
432	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.35 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 3H), 7.33 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 3.11 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
433	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)
434	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)
435	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.32 (s, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 4H), 1.71 (quin, <i>J</i> =5.7 Hz, 4H), 1.57 (q, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H)
436	N/A
437	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)

[1268]

화합물	¹ H NMR (달리 언급되지 않는 한 메탄올-d ₄ 는 CDCl ₃ :MeOD ~1:1와 동일시됨) 때때로 DMSO-d ₆ 스펙트럼에서 물 억제제가 이용됨
438	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.29 (br. s., 1H), 8.62 - 8.51 (m, 2H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.87 (br. s., 1H), 7.83 - 7.70 (m, 3H), 7.42 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)
439	N/A
440	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.65 - 8.51 (m, 2H), 7.99 - 7.89 (m, 4H), 7.83 - 7.68 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
445	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.30 (s, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.46 (quin, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.13 (td, <i>J</i> =9.0, 2.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H)
446	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 6.21 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H)
447	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)
448	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.09 - 7.88 (m, 2H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 3H), 2.73 (br. s., 3H), 2.56 (br. s., 3H)
449	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 2H), 8.49 (s, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 6.88 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H)
450	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 2H), 8.50 (s, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 3.70 (s, 3H), 1.40 (s, 6H)

[1269]