



등록특허 10-2698411



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월26일
(11) 등록번호 10-2698411
(24) 등록일자 2024년08월20일

(51) 국제특허분류 (Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7013073

(22) 출원일자(국제) 2016년10월06일
심사청구일자 2021년09월07일

(85) 번역문제출일자 2018년05월08일

(65) 공개번호 10-2018-0061363

(43) 공개일자 2018년06월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/055851

(87) 국제공개번호 WO 2017/062688
국제공개일자 2017년04월13일

(30) 우선권주장
201510645986.2 2015년10월08일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문현
US20140179696 A1

(73) 특허권자
수저우 운씨엔 이야오 커지 요씨엔 공시
중국 장쑤 215123 수저우 인더스트리얼 파크 바이
오베이 캠퍼스 218 쟁후 스트리트 빌딩 비1 유닛
708

(72) 발명자
장, 샤오후
중국, 장쑤성 215028, 수저우 공업원구, 1번지 남
시길, 이둔 가든, 빌딩 5-502

(74) 대리인
이쳐영, 장제환

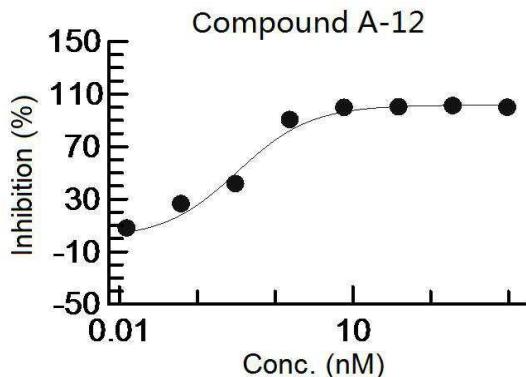
전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 WNT 신호 전달 경로 억제제 및 이의 치료적 적용

(57) 요약

화학식 I의 구조를 갖는 Wnt 신호 전달 경로의 억제제가 그들의 약제학적 염과 함께 개시된다. Wnt 신호 전달 경로를 억제 또는 조절하는 화학식 I의 화합물의 적용 또한 개시되어 있다. 화학식 I의 화합물은 Wnt 신호 전달 경로의 비정상적 활성화에 의해 유발된 질환을 치료할 수 있다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 31/4725 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)

(30) 우선권주장

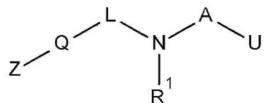
201610195733.4	2016년03월31일	중국(CN)
201610195731.5	2016년03월31일	중국(CN)
201610670828.7	2016년08월16일	중국(CN)
201610850360.X	2016년09월26일	중국(CN)
201610850358.2	2016년09월26일	중국(CN)
201610850357.8	2016년09월26일	중국(CN)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:

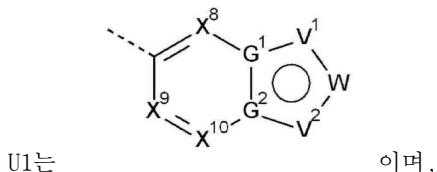
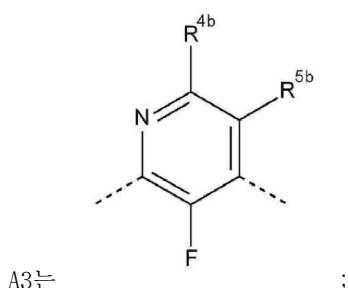
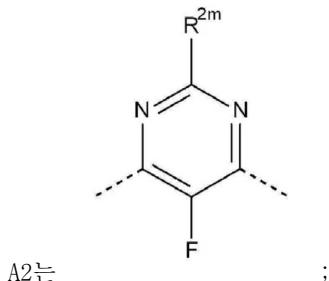


I

여기서, A는 A2 또는 A3;

U는 U1;

L는 L1, L2 또는 L3;



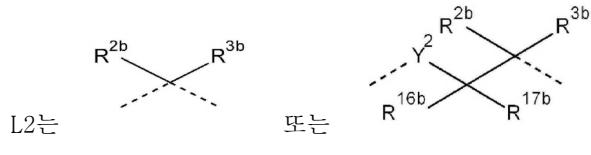
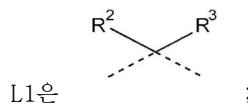
여기서 X^8 내지 X^{10} 는 독립적으로 N 및 $\text{C}-\text{R}^{14}$ 에서 선택되고;

G^1 및 G^2 는 독립적으로 N 및 C에서 선택되며;

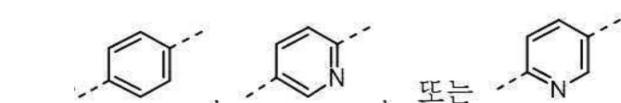
V^1 및 V^2 는 독립적으로 N, O, S 및 $\text{C}-\text{R}^{15}$ 에서 선택되고;

W 는 V^3 , $\text{V}^4 - \text{V}^5$ 또는 $\text{V}^4 = \text{V}^5$ 이며; 여기서, V^3 내지 V^5 는 독립적으로 N, O, S 및 $\text{C}-\text{R}^{16}$ 에서 선택되고; 여기서 V^4 는 V^1 와 연결되며;

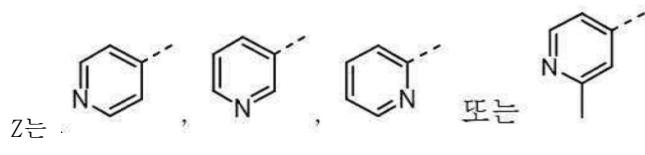
V^5 는 V^2 와 연결되고;



L3는 $-C(R^{2c})(R^{3c})-$ 또는 $-NHCH_2CH_2-$;



이고, 각각은 비치환 또는 1 내지 3개의 R^{4a} 기로 치환되며;



이고, 각각은 비치환 또는 1 내지 3개의 R^{5a} 기로 치환되며;

R^1 내지 R^3 는 H 및 C_1-C_6 알킬에서 독립적으로 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 비치환되거나 1 내지 3개의 할라이드, $-CN$, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시 작용기로 치환되고;

R^{14} 내지 R^{16} 는 H, 할라이드, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_6 알킬티오에서 독립적으로 선택되고, 여기서 아미노, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 비치환되거나 1 내지 3개의 할라이드, C_1-C_3 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬 작용기로 치환되며,

R^{4a} 및 R^{5a} 는 할라이드, $-CN$ 및 $-OH$ 에서 독립적으로 선택되거나, R^{4a} 및 R^{5a} 는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_1-C_8 알킬설포닐, C_1-C_8 아실, 아미노아실, C_1-C_8 아실아미노, C_1-C_8 알킬카르바모일아미노, C_1-C_8 알콕시카르바모일, C_1-C_8 알킬설포아미도, C_1-C_8 알킬아미노설포닐, C_2-C_8 알콕시아실, 및 3-8원환 헤테로사이클에서 독립적으로 선택되며, 이들 모두 비치환되거나 1-3개의 할라이드, $-OH$, $-CN$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 C_3-C_8 사이클로알킬 작용기로 치환되고, 여기서 3-8원환 헤�테로사이클은 N, O 또는 S에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 포함하며;

R^{2m} 는 H, 중수소, 삼중수소, 할라이드, $-OH$, $-CN$, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알콕시이고;

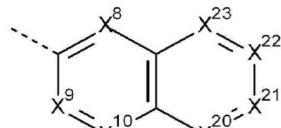
R^{2b} 및 R^{3b} 는 H, 비치환되거나 $-CN$, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 및 C_1-C_3 알콕시에서 선택되는 1-3개의 작용기로 치환된 H, C_1-C_6 알킬에서 독립적으로 선택되며;

R^{4b} 및 R^{5b} 는 H, 할라이드, $-CN$, 아미노, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_1-C_8 알콕시 및 C_1-C_3 알킬아미노에서 독립적으로 선택되고;

R^{16b} 내지 R^{19b} 는 H 및 비치환되거나 할라이드로 치환된 C₁-C₆ 알킬에서 독립적으로 선택되고;

R^{2c} 및 R^{3c} 는 H 및 비치환되거나 1-3개의 할라이드로 치환된 C₁-C₆ 알킬에서 독립적으로 선택됨.

청구항 2



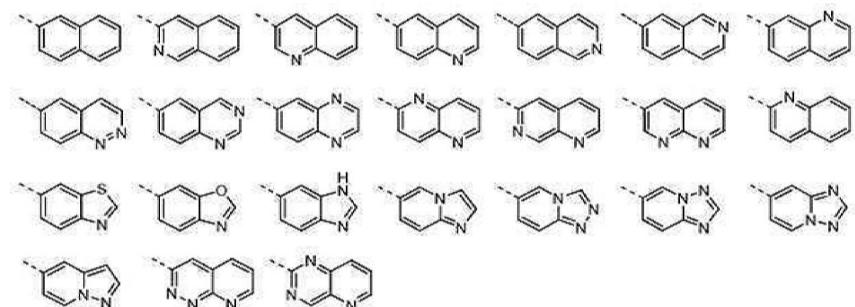
제1항에 있어서, 상기 U는

이고, 여기서 X^{20} 내지 X^{23} 는 독립적으로 N 또는 C-R¹⁵인

것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 U는 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{15} 작용기로 치환된,

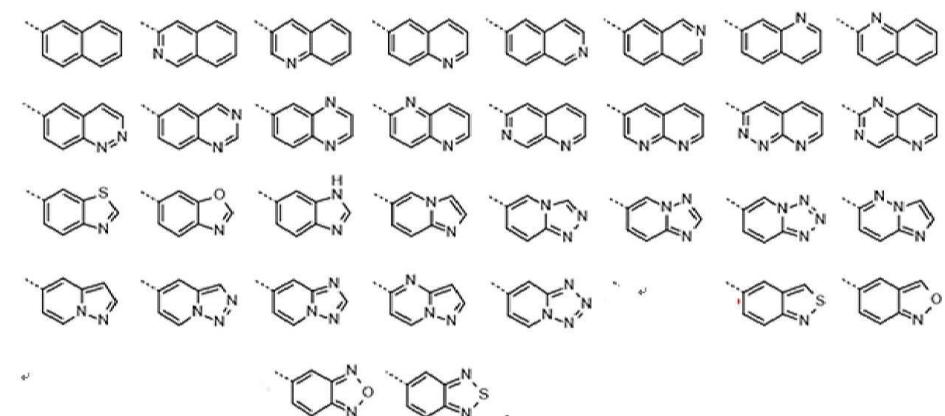


화합물.

에서 선택되는 것을 특징으로 하는

청구항 4

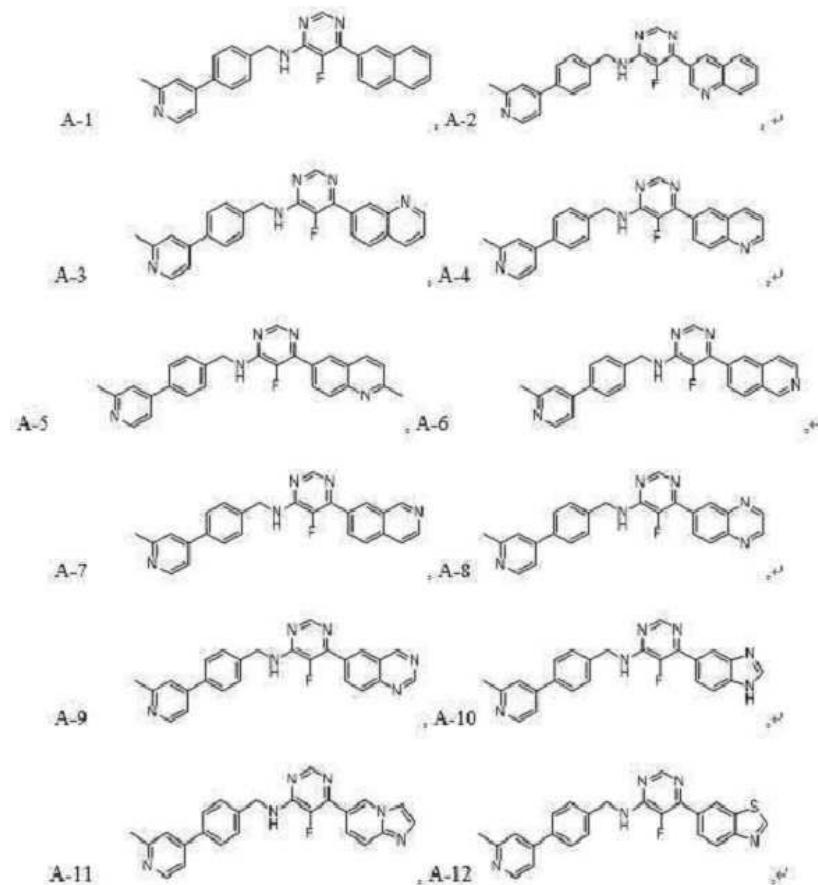
제1항에 있어서, 상기 U는

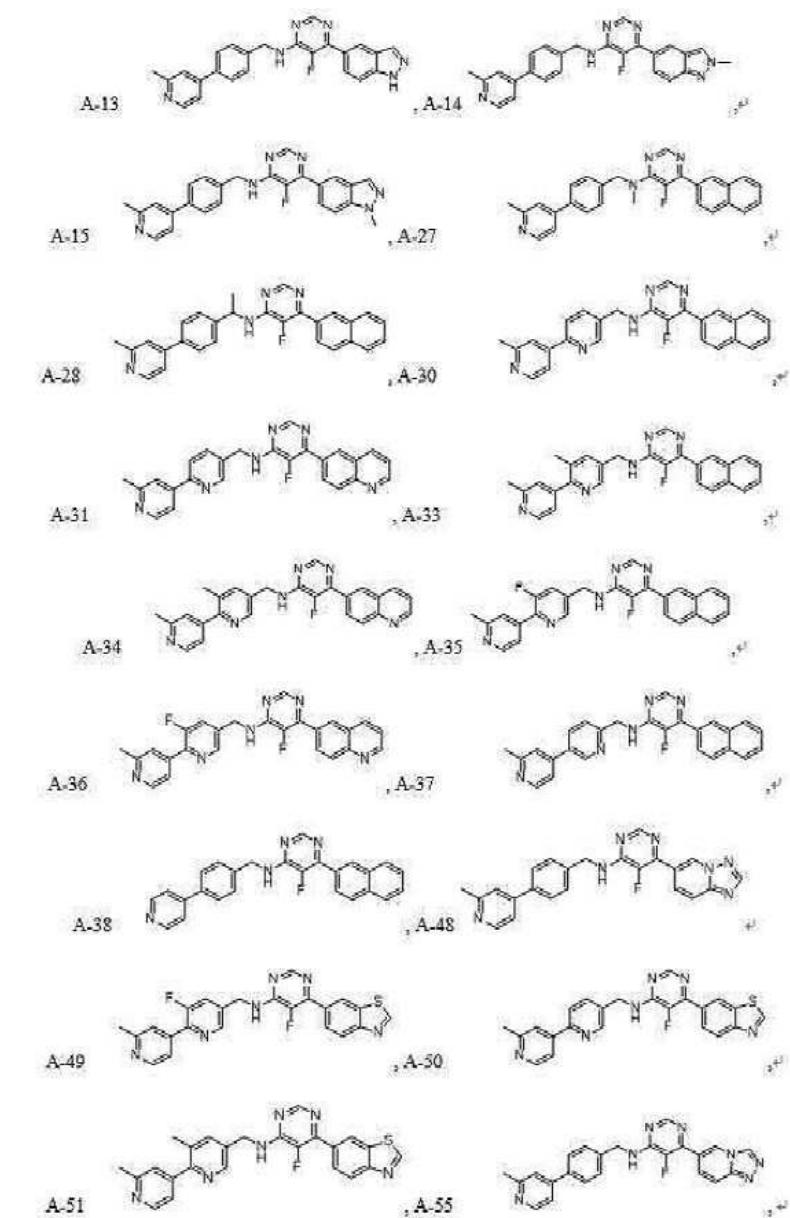


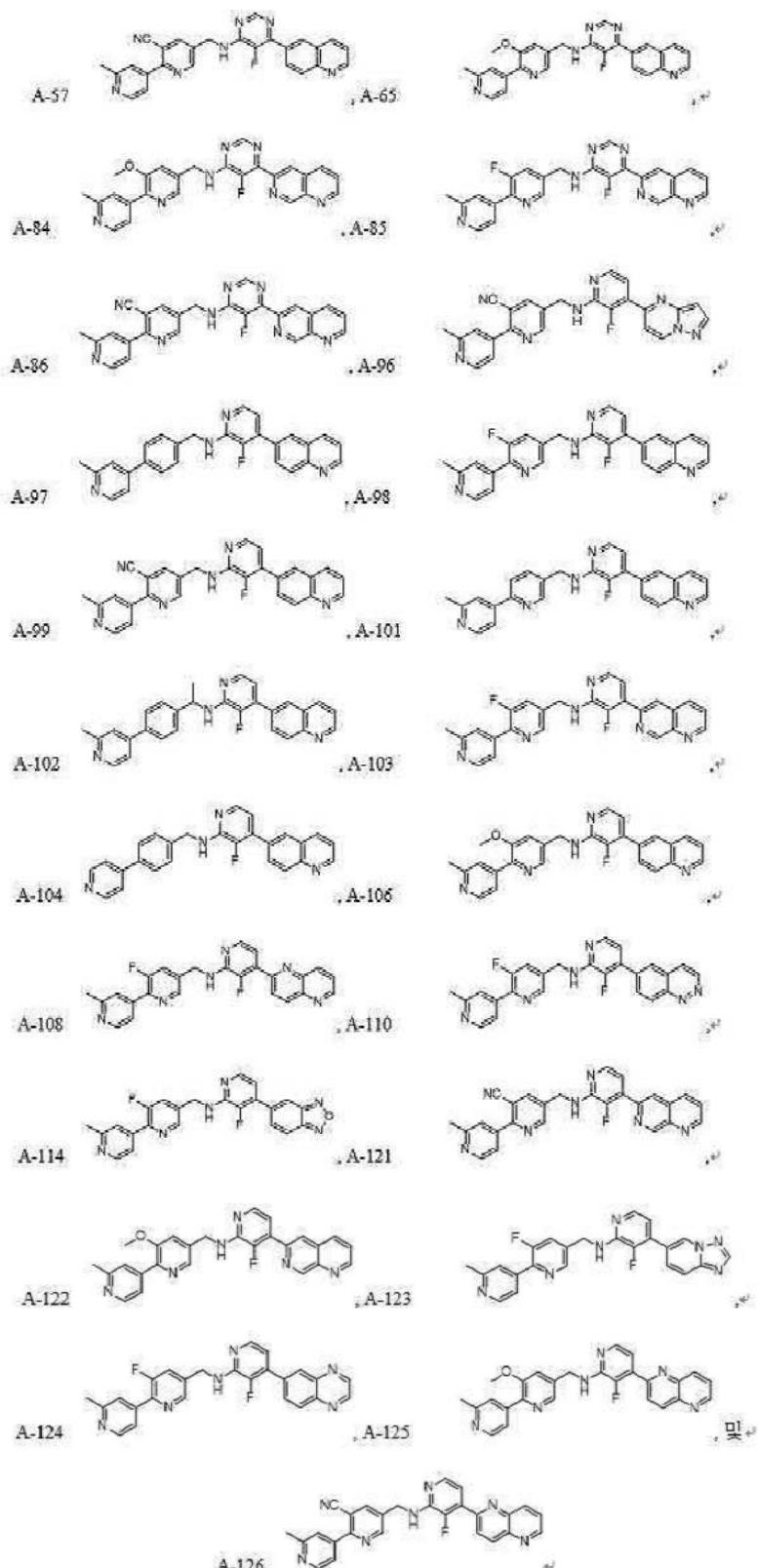
에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

하기에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.







청구항 6

작제

청구항 7

제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물을 포함하고, 임의로 제2의 치료제를 병용하여 Wnt-매개 질환(disorder)을 겪고 있는 포유동물을 치료하는 데에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 질환은 전신 경화증(systemic sclerosis), 피부 섬유증(skin fibrosis), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 간 섬유증(liver fibrosis), 약물-유발성 섬유증(drug-induced fibrosis), 방사선-유발성 섬유증(radiation-induced fibrosis, 대장암(colorectal cancer), 유방암(breast cancer), 두경부 편평 세포 암종(head and neck squamous cell carcinoma), 식도 편평 세포 암종(esophageal squamous cell carcinoma), 비소 세포성 폐암(non-small cell lung cancer), 위암(gastric cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 신경 모세포종(neuroblastoma), 망막 모세포종(retinoblastoma), 육종(sarcoma), 골유종(osteosarcoma), 연골 육종(chondrosarcoma), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 횡문근 육종(rhabdomyosarcoma), 뇌종양(brain tumor), 윌리스 종양(Wilms' tumor), 기저 세포 암종(basal cell carcinoma), 흑색종(melanoma), 두경부암(head and neck cancer), 자궁 경부암(cervical cancer) 및 전립선암(prostate cancer)으로 구성된 군에서 선택되는 세포 증식성 질환인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 혜테로사이클릭 화합물에 관한 것이고, 보다 구체적으로 포유동물에서, 암과 같은, Wnt 신호 전달 경로와 연관된 질병을 타겟으로 하는 치료에 유용한 신규의 혜테로사이클릭 화합물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] Wnt 신호 전달 경로는 세포 증식, 조직 패터닝(patterning) 및 세포 운명, 이동, 형태 형성(morphogenesis) 및 기능 뿐만 아니라 세포 생존 및 변질의 조절 역할을 포함하는, 발달 경로에서 중요한 역할을 한다 (Logan and Nusse, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* (2004) 20:781-810). 최근의 줄기 세포 연구에서, Wnt 신호 전달 경로는 표피 줄기세포, 장(intestinal)의 줄기세포, 조혈 줄기세포, 신경 줄기세포, 배아 줄기세포 및 종양 줄기세포의 유지를 조절하는 것으로 밝혀졌다 (Reya and Clevers, *Nature* (2005) 434:843-850).

[0003] 표준 Wnt 신호 전달 경로는 Frizzled (Fzd) 패밀리의 7회-통과 막관통 수용체 및 지질단백질 수용체 관련-단백질 5/6 (LRP5/6)와 같은, 단일-통과 막관통 공동-수용체(co-receptor)와 상호작용하는 Wnt 단백질에 의해 활성화된다. 이러한 상호작용은 adenomatous polyposis coli (APC) 단백질, GSK3b, Axin, 및 카레신 키나아제 1 α (casein kinase 1 α , CK1 α)로 불리는 β -카테닌(β -catenin)에 대한 프라이밍(priming) 키나아제에 의해 형성되는 파괴 복합체(destructive complex) 내에 glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)를 침묵시키는 Dishevelled (Dvl) 단백질을 회복하고 활성화시킴으로써 Wnt 신호 전달 경로를 활성화시킨다. 파괴 복합체는 변질을 위해 β -카테닌을 인산화할 수 있다. 파괴 복합체를 억제함으로써, 세포질 β -카테닌은 림프성 촉진 인자 (lymphoid enhancing factor)/T-세포 인자 (LEF / TCF) 전사 인자의 존재 하에서 안정화되고 촉진되어, β -카테닌이 세포 증식을 증가시키는 c-Myc, cyclin-D1, 서바이빈(survivin), 가스트린(gastrin), VEGF, ASEF 등을 포함하는, 질병-유발 생성물의 유전자 발현을 매개하는 β -카테닌을 활성화하기 위하여 핵으로 전위될 수 있다 (Boutros and Mlodzik, *Mech. Dev.* (1999) 83:27-37; and Perrimon, *Cell* (1994) 76:781-4).

[0004] Wnt 신호 전달 경로의 성분의 돌연변이 또는 탈조절된 발현은 수많은 종양의 형성 및 전이와 관련되어 있다. 예를 들어, 대장암 환자에서, 세포 증식과 관련되는 유전자의 과-발현을 유도하는, APC, β -카테닌, Axin 및 TCF를 포함하는, Wnt 계통의 조절인자에서 유전자 돌연변이가 발견된다 (Klaus and Birchmeier, *Nat. Rev. Cancer* (2008) 8:387-98). Wnt 신호 전달 경로의 비정상적인 활성화는 다양한 암 (Hoang et al., *Int. J. Cancer* (2004) 109:106-111), 신경 전구 세포의 감소 (Chenn and Walsh, *Science* (2002) 297:365-9), 산발성 수모세포 종(sporadic medulloblastoma)의 발병 (Dahmen et al., *Cancer Res.* (2001) 61:7039-43), 줄기세포 및 전구세포(progenitor cell)에서 Wnt 신호 전달 경로의 파괴로 인한 암세포의 악성 증식 (Reya and Clevers, *Nature* (2005) 434:843-850)을 포함하는 다양한 질병과 관련이 있다.

[0005] 따라서, Wnt 신호 전달 경로를 조절하여 Wnt 신호 전달-매개 질환을 치료 및/또는 개선하는 약물 및 방법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 Wnt 신호 전달 경로와 연관된 질병을 타겟으로 하는 치료에 유용한 신규의 화합물을 제공하는데 있다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는데 있다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 치료 유효량의 적어도 하나의 상기 화합물을 투여하여 Wnt-매개 질환(disorder)을 겪고 있는 포유동물을 치료하는 방법을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 제공한다.

[0010] 본 발명은 또한 치료 유효량의 상기 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0011] 본 발명은 또한 포유동물에게 치료 유효량의 적어도 하나의 상기 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하고, 선택적으로 제2의 치료제를 병용하는 단계를 포함하는, Wnt-매개 질환(disorder)을 겪고 있는 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 화학식 I의 구조를 갖는 화합물은 Wnt 신호 전달 경로를 억제 또는 조절하는 효과가 있으므로, 암과 같은, Wnt 신호 전달 경로의 비정상적 활성화에 의해 유발된 질환을 치료에 유용할 것으로 판단된다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 1차 분석에서 본 발명의 화합물 A-12의 IC50 커브(curve)를 도시한다;

도 2는 1차 분석에서 본 발명의 화합물 A-36의 IC50 커브를 도시한다;

도 3은 1차 분석에서 본 발명의 화합물 A-100의 IC50 커브를 도시한다;

도 4는 1차 분석에서 본 발명의 화합물 A-103의 IC50 커브를 도시한다;

도 5는 1차 분석에서 본 발명의 화합물 A-166의 IC50 커브를 도시한다;

도 6은 1차 분석에서 본 발명의 화합물 A-168의 IC50 커브를 도시한다;

도 7은 1차 분석에서 본 발명의 화합물 A-194의 IC50 커브를 도시한다;

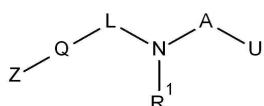
도 8은 1차 분석에서 본 발명의 화합물 A-198의 IC50 커브를 도시한다;

발명의 상세한 설명을 기술하기 전에, 하기의 상세한 설명은 본질적으로 예시적인 것이며, 본 발명 또는 이의 응용 및 용도를 제한하려는 의도가 아니라는 것을 이해해야한다. 따라서, 본 발명의 개시는, 설명의 편의를 위하여, 특정 실시예에 나타난 바와 같이 도시되고 기술되었지만, 다양한 다른 유형의 실시예 및 등가물들, 및 다양한 다른 시스템 및 환경에서 구현될 수 있음을 이해해야한다. 게다가, 상기의 배경기술 또는 하기의 상세한 설명에 제시된 이론에 구속되는 의도는 없다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 발명의 요약

[0015] 본 발명은 한 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 제공한다:



[0016]

I

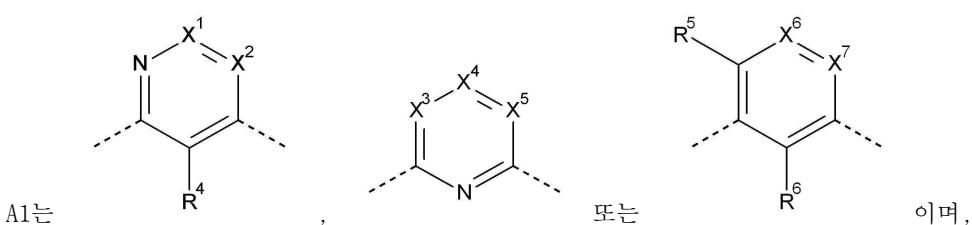
[0018] 여기서, A는 A1, A2, A3 또는 A4;

[0019] U는 U1, U2, U3 또는 U4;

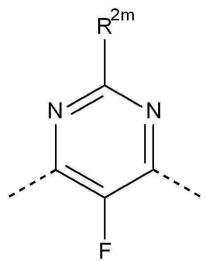
[0020] L는 L1, L2 또는 L3;

[0021] Q는 Q1, Q2, Q3 또는 Q4;

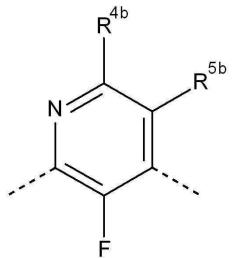
[0022] Z는 Z1, Z2, Z3 또는 Z4이고,



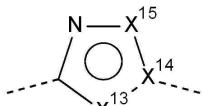
[0024] 여기서, X¹ 내지 X⁷는 독립적으로 N 및 C-R¹³에서 선택되고;



[0025] A2는 ;

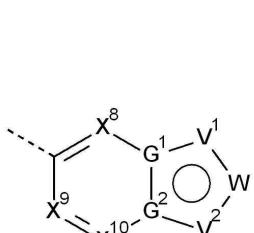


[0026] A3는 ;

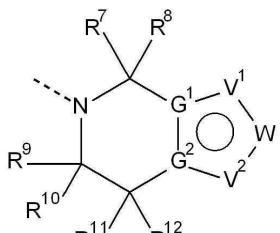


[0027] A4는이며,

[0028] 여기서 X¹³ 및 X¹⁵은 독립적으로 O, N, S 또는 C-R^{4c}, X¹⁴은 N 또는 C이고,



[0029] U1는 또는이며,



[0030] 여기서 X⁸ 내지 X¹⁰은 독립적으로 N 및 C-R¹⁴에서 선택되고;

[0031] G¹ 및 G²은 독립적으로 N 및 C에서 선택되며;

[0032] V¹ 및 V²은 독립적으로 N, O, S 및 C-R¹⁵에서 선택되고;

[0033] W는 V³, V⁴ - V⁵ 또는 V⁴ = V⁵이며;

[0034] 여기서, V³ 내지 V⁵은 독립적으로 N, O, S 및 C-R¹⁶에서 선택되고;

[0035] 여기서 V⁴는 V¹와 연결되며;

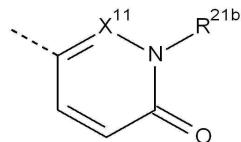
[0036] V⁵는 V²와 연결되고;

[0037] U2는 C₆-C₁₀ 아릴, 5-12원환 헤테로아릴, 11-13원환 헤테로사이클로페닐 또는 10-13원환 헤테로사이클로헤테로아릴이며, 여기서 헤테로사이클로 및 헤테로아릴은 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고;

[0038] C₆-C₁₀ 아릴, 5-12원환 헤테로아릴, 11-13원환 헤테로사이클로페닐 및 10-13원환 헤테로사이클로헤테로아릴은 비

치환되거나 1 내지 4개의 R^{6a} 작용기로 치환되며;

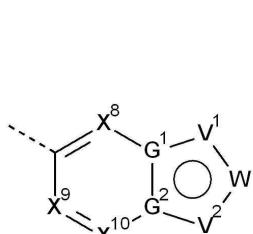
[0039] U3는 $-OR^{14b}$, $-NR^{14b}R^{15b}$, 비치환되거나 1-6개의 R^{13b} 작용기로 치환된 C_6-C_{12} 아릴, 비치환되거나 1-6개의 R^{13b} 작용기로 치환된 5-14원환 헤테로아릴, 비치환되거나 1-6개의 R^{13b} 작용기로 치환된 11-13원환 헤테로사이클로페닐, 비치환되거나 1-6개의 R^{13b} 작용기로 치환된 10-13원환 헤테로사이클로헤테로아릴, 5-6원환 아릴 또는 헤테로아릴기로 치환된 C_2-C_8 알케닐, 5-6원환 아릴 또는 헤테로아릴로 치환된 C_2-C_8 알키닐, 또는 비치환되거나 1 내지



2개의 R^{13b} 작용기로 치환된

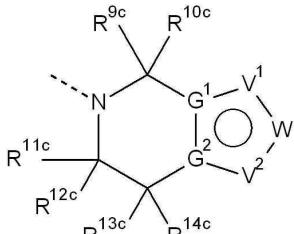
이고, 여기서 헤테로사이클로 및 헤테로아릴은 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하며,

[0040] X^{11} 는 N 또는 $C-R^{13b}$ 이고;



[0041] U4는

또는



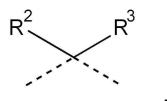
이며, 여기서 X^8 내지 X^{10} 는 N 및 $C-R^{15c}$ 에

서 독립적으로 선택되고;

[0042] G^1 및 G^2 는 N 및 C에서 독립적으로 선택되며;

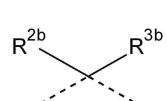
[0043] V^1 및 V^2 는 N, O, S 및 $C-R^{16c}$ 에서 독립적으로 선택되고;

[0044] W 는 V^3 , $V^4 - V^5$ 또는 $V^4 = V^5$ 이고, 여기서 V^3 내지 V^5 는 N, O, S 및 $C-R^{17c}$ 에서 독립적으로 선택되며, 여기서 V^4 는 V^1 와 연결되고, V^5 는 V^2 와 연결되며;



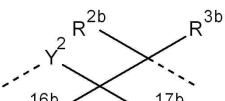
[0045] L1은

;



[0046] L2는

또는



이고, 여기서 Y^2 는 단일결합(blank), $-O-$, $-S-$, $-N(R^{18b})-$

또는 $-C(R^{18b})(R^{19b})-$;

[0047] L3는 $-C(R^{2c})(R^{3c})-$ 또는 $-NHCH_2CH_2-$;

[0048] Q1는 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 5-12원환 헤테로아릴렌이며, 여기서 5-12원환 헤테로아릴렌은 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고;

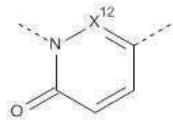
[0049] C_6-C_{10} 아릴 및 5-12원환 헤테로아릴렌은 비치환되거나 1 내지 4개의 R^{17} 작용기로 치환되며;

[0050] Q2는 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 5-10원환 헤테로아릴렌이며, 여기서 5-10원환 헤테로아릴렌은 N, O 및 S에서 독립적으

로 선택되는 1 내지 4개의 혼합원자를 포함하고;

[0051] C_6-C_{10} 아릴렌 및 5-10원환 혼합아릴렌은 비치환되거나 1 내지 4개의 R^{4a} 작용기로 치환되며;

[0052] Q3는 비치환되거나 1-6개의 R^{6b} 작용기로 치환된 C_6-C_{12} 아릴렌, 비치환되거나 1-6개의 R^{6b} 작용기로 치환된 5-14원환 혼합아릴렌, 비치환되거나 1-6개의 R^{6b} 작용기로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌, 비치환되거나 1-6개의 R^{6b}



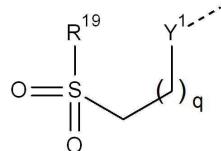
작용기로 치환된 C_3-C_6 혼합사이클렌, 또는 비치환되거나 1 내지 2개의 R^{6b} 작용기로 치환된 .

이고, 여기서 혼합사이클렌 및 혼합아릴렌은 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 혼합원자를 포함하며;

[0053] X^{12} 는 N 또는 $C-R^{6b}$ 이고;

[0054] Q4는 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 5-12원환 혼합아릴렌이며, 여기서 5-12원환 혼합아릴렌은 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 혼합원자를 포함하고;

[0055] C_6-C_{10} 아릴렌 및 5-12원환 혼합아릴렌은 비치환되거나 1 내지 R^{5c} 작용기로 치환되며;



[0056] Z1은 $-CN$, C_6 아릴, 5-6원환 혼합아릴, 또는

이고, 여기서 5-6원환 혼합아릴은 N,

O 및 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 혼합원자를 포함하며;

[0057] C_6 아릴 및 5-6원환 혼합아릴은 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{18} 작용기로 치환되고;

[0058] Y^1 는 O 또는 NR^{20} ; 및

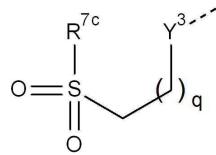
[0059] q는 0, 1, 2 또는 3이며;

[0060] Z2는 H, $-CN$, 할라이드, $-OH$, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_1-C_8 알킬설포닐, C_1-C_8 아실, 아미노아실, C_1-C_8 아실아미노, C_1-C_8 알킬카르바모일아미노, C_1-C_8 알콕시카르보모일, C_1-C_8 알킬설포아미도, C_1-C_8 알킬아미노설포닐, C_1-C_8 알콕시, C_2-C_8 알콕시아실, 페닐, 5-6원환 혼합아릴, 또는 5-7원환 혼합사이클로아릴, 여기서 5-6원환 혼합아릴 및 5-7원환 혼합사이클로아릴은 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 혼합원자를 포함하며;

[0061] 페닐, 5-6원환 혼합아릴 및 5-7원환 혼합사이클은 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{5a} 작용기로 치환되고;

[0062] Z3는 H, $-CN$, 할라이드, $-OH$, 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{12b} 작용기로 치환된 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_2-C_8 알케닐, C_1-C_8 알킬설포닐, C_1-C_8 아실, 아미노아실, C_1-C_8 아실아미노, C_1-C_8 알킬카르바모일아미노, C_1-C_8 알콕시카르바모일, C_1-C_8 알킬설포아미도, C_1-C_8 알킬아미노설포닐, C_1-C_8 알콕시, C_2-C_8 알콕시아실, 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{12b} 작용기로 치환된 $-N(R^{7b})(R^{8b})$, 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{9b} 작용기로 치환된 페닐, 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{10b} 작용기로 치환된 5-6원환 혼합아릴, 또는 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{11b} 작용기로 치환된 5-7원환 혼합사이클이며, 여기서 5-6원환 혼합아릴 및 5-7원환 혼합사이클은 N, O 및 S에서

독립적으로 선택되는 1-3개의 혼합된 원자를 포함하고;



[0063] Z4는 -CN, C6 아릴, 5-6원환 혼합된 원자를 포함하고; 이며,

[0064] 여기서 5-6원환 혼합된 원자는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 혼합된 원자를 포함하고;

[0065] C6 아릴 및 5-6원환 혼합된 원자는 비치환되거나 1 내지 3개의 R6c 작용기로 치환되며;

[0066] Y3c는 O 또는 NR8c; 및

[0067] q는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0068] R1 내지 R3는 H 및 C1-C6 알킬에서 독립적으로 선택되며, 여기서 C1-C6 알킬은 비치환되거나 1 내지 3개의 할라이드, -CN, -OH, C1-C3 알킬, C3-C5 사이클로알킬, 또는 C1-C3 알콕시 작용기로 치환되고;

[0069] R4는 H, 할라이드, -CN, -OH, -NO2, C1-C6 알킬, C3-C8 사이클로알킬, 또는 C1-C6 알콕시이고, 여기서 C1-C6 알킬, C3-C8 사이클로알킬 및 C1-C6 알콕시는 비치환되거나 1 내지 3개의 할라이드로 치환되며;

[0070] R5 및 R6는 H, 할라이드, -CN, -OH, 아미노, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬 및 C1-C6 알콕시에서 독립적으로 선택되고, 여기서 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬 및 C1-C6 알콕시는 비치환되거나 1 내지 3개의 할라이드로 치환되며;

[0071] R7 및 R8는 H 및 C1-C6 알킬에서 독립적으로 선택되거나, R7 및 R8는 모두 옥소(=O)이고;

[0072] R9 내지 R12는 H, C1-C6 알킬에서 독립적으로 선택되며;

[0073] R13는 H, 할라이드, -CN, -OH, 아미노, -NO2, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬티오(alkylthio) 또는 1-파롤리디노(pyrrolidino)이고, 여기서, 아미노, C1-C6 알킬 및 C1-C6 알콕시는 비치환되거나 1 내지 3개의 할라이드, C1-C3 알킬 또는 C3-C6 사이클로알킬 작용기로 치환되며;

[0074] R14 내지 R17는 H, 할라이드, -CN, -OH, 아미노, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 알킬티오에서 독립적으로 선택되고, 여기서 아미노, C1-C6 알킬 및 C1-C6 알콕시는 비치환되거나 1 내지 3개의 할라이드, C1-C3 알킬 또는 C3-C6 사이클로알킬 작용기로 치환되며,

[0075] R18는 H, 할라이드, -CN, -OH, 아미노, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬 또는 C1-C6 알콕시이고, 여기서 아미노, C1-C6 알킬 및 C1-C6 알콕시는 비치환되거나 1 내지 3개의 할라이드, C1-C3 알킬 또는 C3-C6 사이클로알킬 작용기로 치환되며,

[0076] R19 및 R20는 H 및 C1-C3 알킬에서 독립적으로 선택되거나, R19 및 R20 모두 이들과 결합한 인접 원자와 같이 환형 구조를 형성하고;

[0077] R4a, R5a 및 R6a는 할라이드, CN 및 -OH에서 독립적으로 선택되거나, R4a, R5a 및 R6a는 C1-C8 알킬, C3-C8 사이클로알킬, C1-C8 알콕시, C2-C8 알케닐, C2-C8 알키닐, C1-C8 알킬설포닐, C1-C8 아실, 아미노아실, C1-C8 아실아미노, C1-C8 알킬카르바모일아미노, C1-C8 알콕시카르바모일, C1-C8 알킬설포아미도, C1-C8 알킬아미노설포닐, C2-C8 알

록시아실, 및 3-8원환 헤테로사이클에서 독립적으로 선택되며, 모두 비치환되거나 1-3개의 할라이드, -OH, -CN, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬 작용기로 치환되고, 여기서 3-8원환 헤�테로사이클은 N, O 또는 S에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤�테로원자를 포함하며;

[0078] R^{2m}는 H, 중수소, 삼중수소, 할라이드, -OH, -CN, C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬 또는 C₁-C₈ 알콕시이고;

[0079] R^{2b} 및 R^{3b}는 H, 비치환되거나 -CN, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₅ 사이클로알킬 및 C₁-C₃ 알콕시에서 선택되는 1-3개의 작용기로 치환된 H, C₁-C₆ 알킬에서 독립적으로 선택되며;

[0080] R^{4b} 및 R^{5b}는 H, 할라이드, -CN, 아미노, C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₁-C₈ 알콕시 및 C₁-C₃ 알킬아미노에서 독립적으로 선택되고;

[0081] R^{6b}는 H, 할라이드 -CN 또는 -OH이거나, R^{6b}는 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시 및 C₁-C₃ 알킬아미노에서 선택되며, 모두 비치환되거나 1-3개의 할라이드, C₁-C₃ 알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬 작용기로 치환되고;

[0082] R^{7b} 및 R^{8b}는 H, C₁-C₈ 알킬 및 C₃-C₈ 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되며, 가장 마지막 2개는 비치환되거나 1-3개의 R^{12b}으로 치환되며, R⁷ 및 R⁸ 모두 이들과 결합한 인접 원자와 같이 환형 구조를 형성하고;

[0083] R^{9b} 및 R^{10b}는 H, 할라이드, -CN 및 -OH에서 독립적으로 선택되거나, R^{9b} 및 R^{10b}는 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 및 C₁-C₆ 알콕시에서 선택되며, 모두 비치환되거나 1-3개의 할라이드, C₁-C₃ 알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬 작용기로 치환되고;

[0084] R^{11b}는 H, 할라이드, -CN, -OH, 아미노, 비치환되거나 할라이드로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 옥소 또는 C₁-C₆ 알콕시이며;

[0085] R^{12b}는 H, -CN, -OH, 아미노, 비치환되거나 할라이드로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 옥소 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

[0086] R^{13b}는 H, 할라이드, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₂-C₆ 알킬카르바모일아미노, C₂-C₆ 알콕시카르바모일, C₁-C₃ 알킬설포닐, -N(R^{16b})S(O)₂-C₁-C₃ 알킬 또는 -N(R^{16b})C(O)-C₁-C₃ 알킬이며;

[0087] R^{14b} 및 R^{15b}는 H, 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{20b} 작용기로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{20b} 작용기로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{20b} 작용기로 치환된 5-6원환 아릴, 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{20b} 작용기로 치환된 5-6원환 헤테로아릴 및 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{20b} 작용기로 치환된 5-6원환 헤�테로사이클에서 독립적으로 선택되고, 여기서 5-6원환 헤�테로아릴 및 5-7원환 헤�테로사이클로는 N, O 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤�테로원자를 포함하거나, R^{14b} 및 R^{15b} 모두 이들과 결합한 인접 원자와 같이 환형 구조를 형성하며;

[0088] R^{16b} 내지 R^{19b}는 H 및 비치환되거나 할라이드로 치환된 C₁-C₆ 알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0089] R^{20b}는 H, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 5-6원환 아릴 또는 5-6원환 헤�테로아릴이며, 여기서 5-6원환 헤�테로아릴은 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤�테로원자를 포함하고;

[0090] R^{21b}는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며;

[0091] R^{2c} 및 R^{3c} 는 H 및 비치환되거나 1-3개의 할라이드로 치환된 C_1-C_6 알킬에서 독립적으로 선택되고;

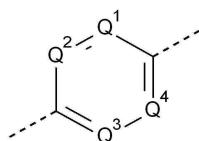
[0092] R^{4c} 는 H, 할라이드, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 알킬, $\text{C}_3\text{-}\text{C}_5$ 사이클로알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 알콕시이며;

[0093] R^{5c} 및 R^{6c} 는 H, 할라이드, -CN, -OH, 아미노, 비치환되거나 1-3개의 할라이드로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, 및 C_1-C_6 알콕시에서 독립적으로 선택되고;

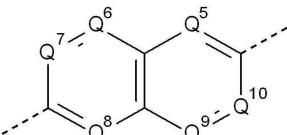
[0094] R^{7c} 및 R^{8c} 는 H 및 C_1-C_6 알킬에서 독립적으로 선택되거나, R^{7c} 및 R^{8c} 모두 이들과 결합한 인접 원자와 같이 환형 구조를 형성하며;

[0095] R^{9c} 내지 R^{14c} 는 H, C_1-C_6 알킬 및 $-CF_3$ 에서 독립적으로 선택되고;

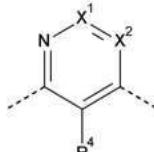
[0096] R^{15c} 내지 R^{7c} 는 H, 할라이드, -CN, -OH, 아미노, 비치환되거나 1-3개의 할라이드로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 및 C_1-C_6 알콕시에서 돌루에트으로 선택되는 것을 특징으로 한다.



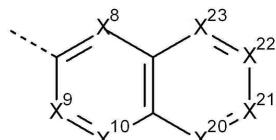
[0097] 본 발명의 하나의 실시예에서, 화학식 I의 화합물은, 또는



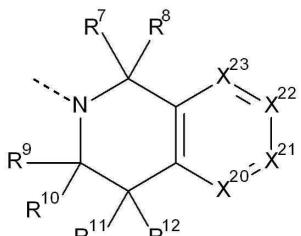
인 Q 를 포함하며, 여기서 Q^1 내지 Q^{10} 는 독립적으로 N 또는 $C-R^{17}$ 인 것을 특징으로



[0098] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 화학식 I의 화합물을 R^4 의 A를 포함한다.

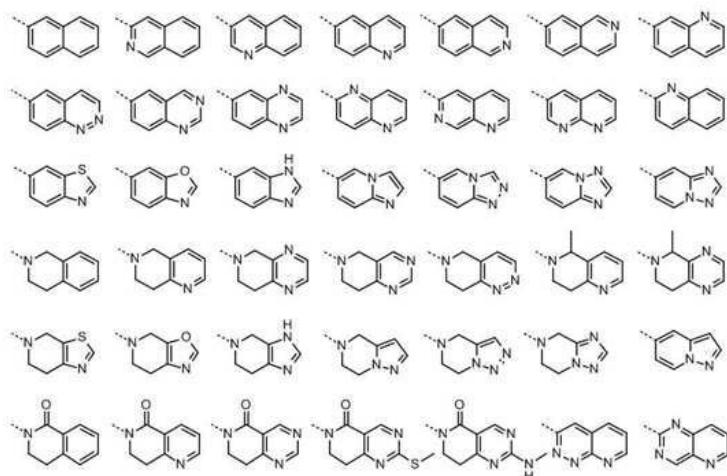


[0099] 본 발명의 하나의 실시예에서, 화학식 I의 화합물을 $\text{X}^{10-} / \text{X}^{20-}$ 또는



인 U 를 포함하며, 여기서 X^{20} 내지 X^{23} 는 독립적으로 N 또는 $C-R^{15}$ 인 것을 특징으로

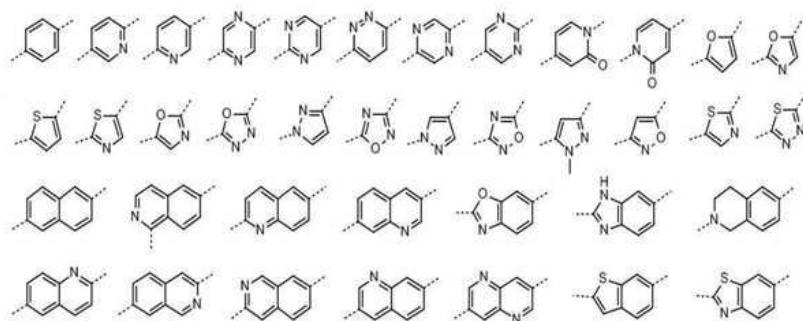
[0100] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{15} 작용기로 치환된,



[0101]

에서 선택되는 U를 포함한다.

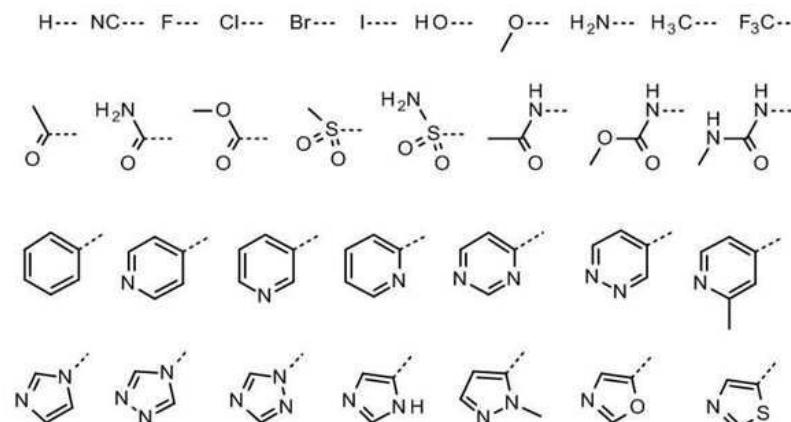
[0102]

본 발명의 하나의 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{4a} 작용기로 치환된,

[0103]

에서 선택되는 Q를 포함한다.

[0104]

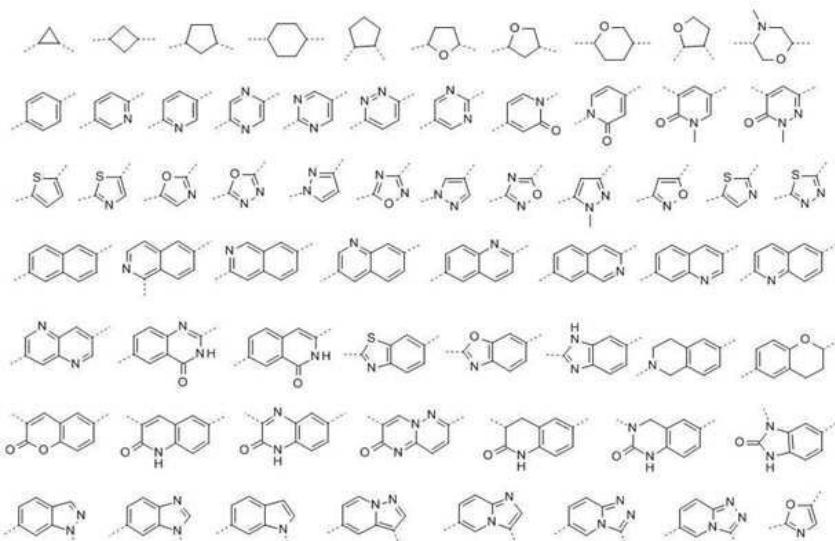
본 발명의 하나의 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 비치환되거나 1 내지 3개의 R^{5a} 작용기로 치환된,

[0105]

에서 선택되는 Z를 포함한다.

[0106]

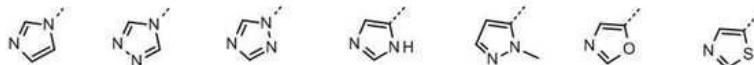
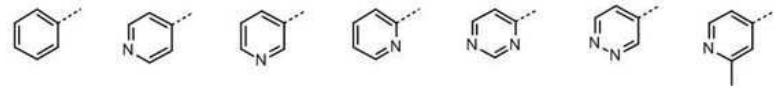
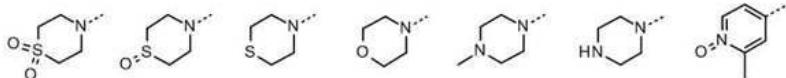
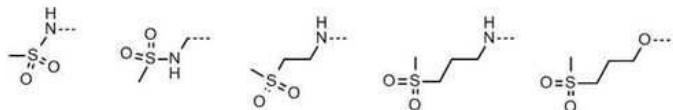
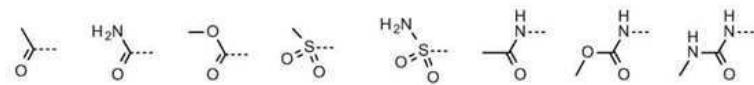
본 발명의 또 다른 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{6b} 작용기로 치환된,



[0107]

에서 선택되는 Q를 포함한다.

[0108]

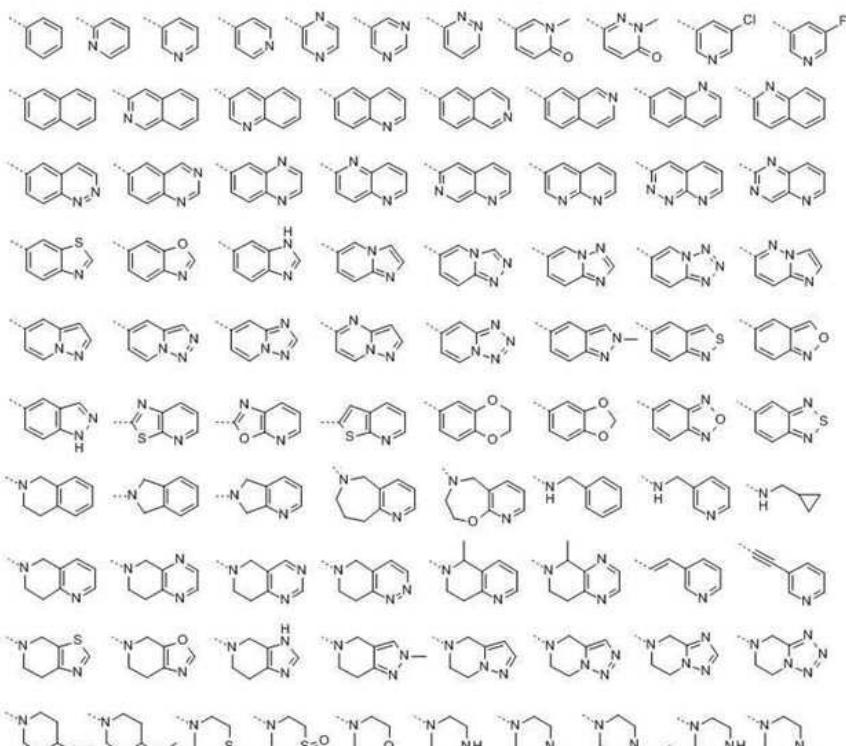
본 발명의 하나의 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 비치환되거나 1 내지 2개의 R^{10b} 작용기로 치환된다.

[0109]

에서 선택되는 Z를 포함한다.

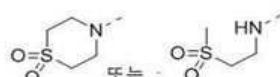
[0110]

본 발명의 또 다른 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{13c} 작용기로 치환된다.



[0111]

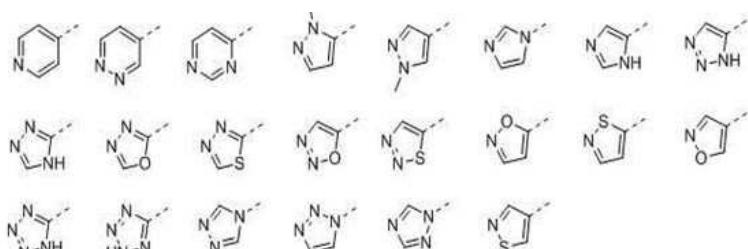
에서 선택되는 U를 포함한다.



[0112]

본 발명의 또 다른 실시예에서, 화학식 I의 화합물은

인 Z 또는, 비치환되거나 1

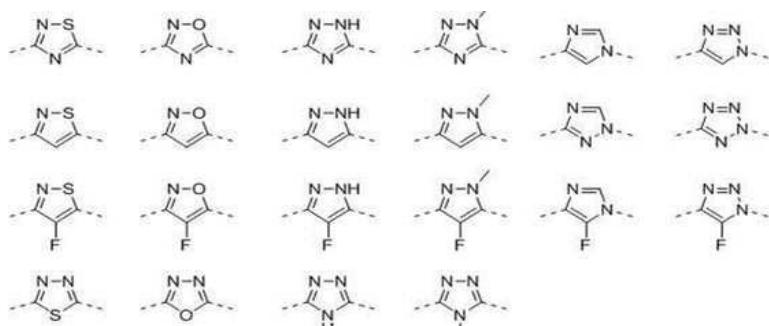
내지 3개의 R^{6c} 작용기로 치환된다.

[0113]

에서 선택되는 Z를 포함한다.

[0114]

본 발명의 하나의 실시예에서, 화학식 I의 화합물은



[0115]

에서 선택되는 A를 포함한다.

[0116]

본 발명은 다른 측면에서, 치료 유효량의 제1항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0117]

본 발명은 또 다른 측면에서, Wnt 신호 전달 경로 조절 및/또는 Wnt-매개 질병을 겪고있는 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다. 치료 방법은 포유동물에게 치료 유효량의 적어도 하나의 제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적

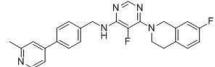
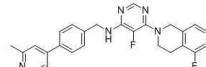
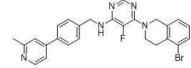
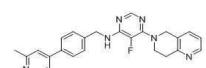
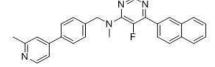
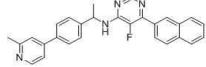
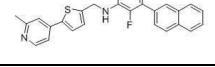
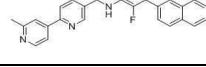
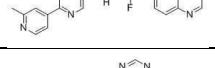
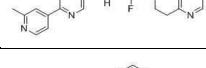
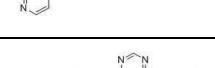
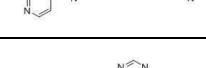
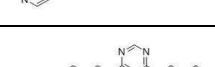
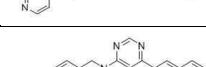
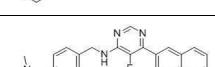
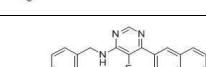
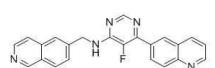
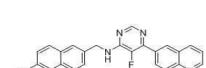
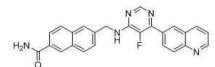
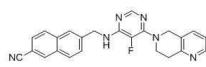
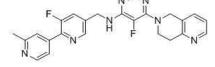
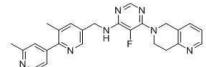
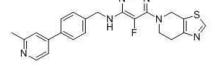
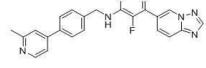
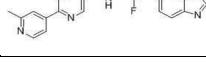
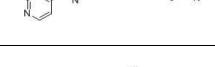
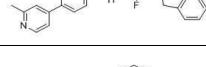
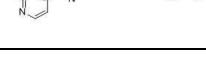
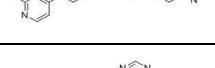
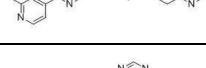
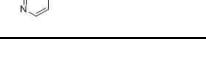
조성물을 투여하고, 선택적으로 제2의 치료제를 병용하는 단계를 포함한다.

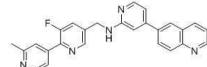
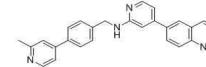
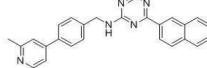
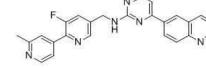
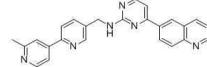
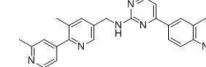
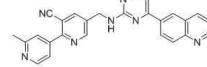
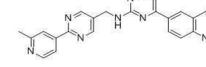
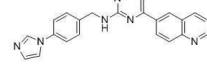
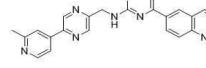
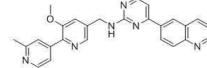
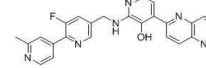
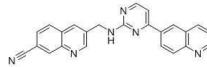
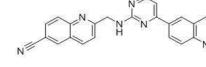
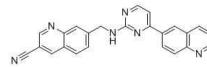
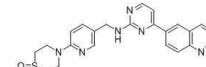
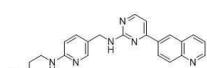
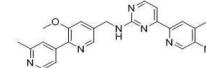
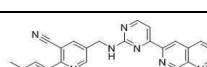
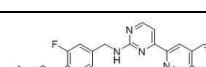
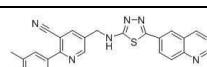
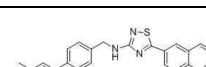
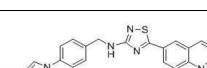
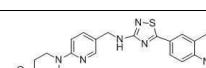
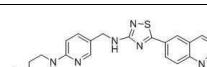
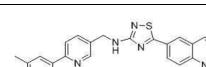
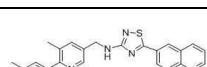
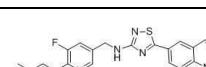
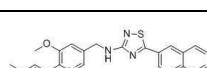
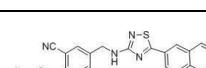
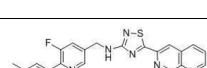
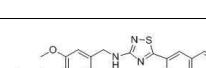
[0118] 본 발명의 하나의 실시예에서, 치료 방법은 전신 경화증(systemic sclerosis), 피부 섬유증(skin fibrosis), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 간 섬유증(liver fibrosis), 약물-유발성 섬유증(drug-induced fibrosis), 방사선-유발성 섬유증(radiation-induced fibrosis, 대장암(colorectal cancer), 유방암(breast cancer), 두경부 편평 세포 암종(head and neck squamous cell carcinoma), 식도 편평 세포 암종(esophageal squamous cell carcinoma), 비소 세포성 폐암(non-small cell lung cancer), 위암(gastric cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 신경 모세포종(neuroblastoma), 망막 모세포종(retinoblastoma), 육종(sarcoma), 골유종(osteosarcoma), 연골 육종(chondrosarcoma), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 횡문근 육종(rnhabdomysarcoma), 뇌종양(brain tumor), 윌름스 종양(Wilms' tumor), 기저 세포 암종(basal cell carcinoma), 흑색종(melanoma), 두경부암(head and neck cancer), 자궁 경부암(cervical cancer) 및 전립선암(prostate cancer)으로 구성된 군에서 선택되는 세포 종식 성 질환을 치료할 수 있다.

[0119] 본 발명의 또 다른 측면에서, 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서 화합물은 표 1에 나타난 분자인 것을 특징으로 한다:

豆 1

화학식 I의 화합물

A-23		A-24	
A-25		A-26	
A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	
A-33		A-34	
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	
A-41		A-42	
A-43		A-44	
A-45		A-46	
A-47		A-48	
A-49		A-50	
A-51		A-52	
A-53		A-54	
A-55		A-56	
A-57		A-58	

A-165		A-166	
A-167		A-168	
A-169		A-170	
A-171		A-172	
A-173		A-174	
A-175		A-176	
A-177		A-178	
A-179		A-180	
A-181		A-182	
A-183		A-184	
A-185		A-186	
A-187		A-188	
A-189		A-190	
A-191		A-192	
A-193		A-194	
A-195		A-196	

A-197		A-198	
A-199		A-200	
A-201		A-202	

[0121] 정의

[0122] 화합물은 일반적으로 표준 명명법을 사용하여 본원에 기술된다. 비대칭 중심(asymmetric center)을 갖는 화합물의 경우, (달리 명시되지 않는 한) 모든 광학 이성질체 및 이의 혼합물이 포함되는 것으로 이해해야한다. 또한, 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 화합물은 Z- 및 E- 형태로 존재할 수 있으며, 화합물의 모든 이성질체 형태는 달리 명시되지 않는 한 본 발명에 포함된다. 화합물이 다양한 호변 이성질체 형태로 존재하는 경우, 인용된 화합물은 임의의 하나의 특정 호변 이성질체에 한정되지 않고, 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0123] 본원에서 사용된 용어 "알킬(alkyl)"은 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 알킬기는 1 내지 8 개의 탄소 원자 (C_{1-8} 알킬), 1 내지 6개의 탄소 원자 (C_{1-6} 알킬) 및 1 내지 4개의 탄소 원자 (C_{1-4} 알킬)를 갖는 기(groups)를 포함하며, 예를 들어 메틸 에틸, 프로필, 아이소 프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 아이소 펜틸, 네오 펜틸, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸 펜틸이다. 일부의 경우, 알킬기의 치환기가 구체적으로 표시되어 있다. 예를 들어, "시아노 알킬(cyanoalkyl)"은 적어도 하나의 시아노 치환기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0124] "알케닐(Alkenyl)"은 적어도 하나의 불포화 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는, 직쇄 또는 분지쇄 알켄(alkene)기를 의미한다. 알케닐기는 예를 들어, 에테닐, 알릴 또는 아이소프로페닐을 포함하는, 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 각각 갖는, C_{2-8} 알케닐, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-4} 알케닐기를 포함하며, "알키 닐(Alkynyl)"은 하나 이상의 불포화 탄소-탄소 결합을 가지며, 그 중 적어도 하나는 삼중 결합인 직쇄 또는 분지쇄 알카인(alkyne)기를 의미한다. 알키닐기는 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4 개의 탄소 원자를 각각 갖는, C_{2-8} 알키닐, C_{2-6} 알키닐 및 C_{2-4} 알키닐기를 포함한다.

[0125] "사이클로알킬(cycloalkyl)"은 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 아다만틸(adamantyl)을 포함하는, 모든 고리 원자가 탄소인 하나 이상의 포화 고리를 포함하는 기이다. 사이클로알킬기는 방향족 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 포함하지 않는다. 특정 사이클로알킬기는 3 내지 7 개의 고리 원자를 갖는 단일 고리를 함유하는 사이클로 알킬기인, C_{3-7} 사이클로알킬이고, 이들 모두는 탄소이다. "사이클로알케닐(cycloalkenyl)"은 모든 고리 원자가 탄소인 하나 이상의 불포화 고리를 포함하는 기이다.

[0126] "알콕시(Alkoxy)"는 산소 가교(bridge)를 통해 결합된 전술한 알킬기를 의미한다. 알콕시기는 1 내지 6 또는 1 내지 4의 탄소 원자를 각각 갖는, C_{1-6} 알콕시 및 C_{1-4} 기를 포함한다. 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 아이소프로포록시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 아이소펜록시, 네오펜록시, 헥속시(hexoxy), 2- 헥속시, 3- 헥속시 및 3-메틸펜록시는 대표적인 알콕시기이다.

[0127] "알킬아미노(Alkylamino)"는 일반적인 구조 $-NH-$ 알킬 또는 $-N(알킬)(알킬)$ 을 가지며, 각각의 알킬은 알킬, 사이클로알킬 및 (사이클로알킬)알킬기에서 독립적으로 선택되는, 2차 또는 3차 아민을 의미한다. 그러한 기는, 예를 들어 모노- 및 다이- (C_{1-6} 알킬)아미노기를 포함하며, 각각의 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이할 수 있다. 용어 "알킬아미노"에 사용된 "알킬"의 정의는 사이클로알킬 및 (사이클로알킬)알킬기를 포함하는 다른 모든 알킬-함유 기에 대해 사용된 "알킬"의 정의와 상이하다는 것은 명백할 것이다.

[0128] "할로겐(Halogen)"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다. "할로알킬(haloalkyl)"은 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로겐으로 치환된 알킬기이다(예를 들어, " C_{1-6} 할로알킬"기는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 할로겐을 갖는다). 할로알킬기의 예는 모노-, 다이- 또는 트리-플루오로메틸; 모노-, 다이- 또는 트리-클로로메

틸; 모노-, 다이-, 트리-, 테트라- 또는 펜타-플루오로에틸; 모노-, 다이-, 트리-, 테트라- 또는 펜타-클로로에틸; 및 1,2,2,2-테트라플루오로-1-트리플루오로메틸-에틸을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0129] "헤테로아릴(heteroaryl)"은 N, O 및 S에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로 원자를 포함하는 적어도 하나의 방향족 고리인 방향족 기이다. 헤테로아릴은 예를 들어, 5-12원환 헤테로아릴을 포함한다. 예는 이미다졸, 퓨란, 푸라잔(furazan), 아이소티아졸(isothiazole), 아이소옥사졸(isoxazole), 옥사다이아졸(oxadiazole), 옥사졸, 피라진(pyrazine), 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 테트라졸, 티아졸 및 티오펜(thiophene)을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0130] 용어 "헤테로사이클릭(heterocyclic)"는 3 내지 12개의 고리 원자를 함유하는 고리 구조를 의미하며, 적어도 하나의 고리 원자가 탄소이고 적어도 하나의 고리 원자가 N, O 및 S에서 선택되는 헤테로원자이다. 헤테로사이클릭기는 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 피페리딘 및 옥세테인은 비-방향족 헤테로사이클의 비-제한적인 예이다. 티아졸 및 피리딘은 방향족 헤테로사이클의 비-제한적인 예이다.

[0131] 본원에서 사용된 "치환기" 및 "치환된"은, 문자 부분이 관심있는 문자 내의 원자에 공유 결합된 것을 의미한다. 예를 들어, 고리 치환기는 할로겐, 알킬기, 할로알킬기 또는 고리를 구성하는 원자(바람직하게는 탄소 또는 질소 원자)에 공유 결합된 다른 기와 같은 부분일 수 있다. 방향족 기의 치환기는 일반적으로 고리 탄소 원자에 공유 결합된다.

[0132] 화학식 I의 화합물과 관련하여 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 환자에게 투여하기에 안전한 화합물의 형태를 의미한다. 예를 들어, 경구 섭취 또는 임의의 다른 투여 경로를 통한, 화학식 I의 화합물의 유리염기(free base), 염 형태, 용매화물, 수화물, 전구약물(prodrug) 또는 유도체 형태는 미국의 식품 의약국(FDA)과 같은, 통치 권한 또는 규제 기관에 의해, 포유류 용도로 승인되어, 약제학적으로 허용 가능하다.

[0133] 화학식 I의 화합물에는 유리-염기 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 형태가 포함된다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 보통 알칼리 금속 염을 형성하기 위해 사용되고, 규제 기관에 의해 승인된, 유리 산 또는 유리 염기의 부가 염을 형성하는 염을 포함한다. 염은 이온 결합, 전하-전하 상호작용, 공유 결합, 착물 형성, 배위 등으로부터 형성된다. 염의 성질은 약제학적으로 허용 가능하다면, 중요하지 않다.

[0134] 본 발명의 일부 실시예에서, 화학식 I의 화합물(들)은 약제학적 조성물로서 화합물(들)을 투여함으로써 환자를 치료하기 위해 사용된다. 이를 위해, 화합물(들)은 하나의 실시예에서, 담체(carriers), 희석제 또는 보조제(adjuvant)를 포함하는, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 병용되어, 본원에서 보다 상세하게 기술되는 적합한 조성물을 형성한다.

[0135] 본원에서 사용된 용어 "부형제(excipient)"는 전형적으로 제제 및/또는 투여 목적을 위해 포함되는, 활성 약제학적 성분 (API) 이외에, 임의의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제, 담체, 보조제 또는 다른 적합한 성분을 의미한다. "희석제" 및 "보조제"는 이하에서 정의된다.

[0136] 본원에서 사용된 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 및 "치료법"은 치유(curative) 치료법, 예방(prophylactic) 치료법 및 예방용(preventative) 치료법을 포함하는 치료법을 의미한다. 예방적인 치료는 일반적으로 질환의 발병을 방지하거나 개인의 질환의 전-임상적으로 명백한 단계의 발병을 지연시키는 것을 구성한다.

[0137] 어구 "유효량"은 질환 중증도 및 각각의 약물만의 치료를 통한 발생 빈도의 개선을 목적으로 하는 동시에, 대안적인 치료법과 전형적으로 관련된 부정적인 측면을 피하면서, 각각의 약물(agent)의 양을 정량화하기 위한 의도이다. 본 발명의 하나의 실시예에서, 유효량은 단일 투약(dosage) 형태 또는 다중 투약 형태로 투여된다.

[0138] 선택된 투여 경로와 관계없이, 적합한 수화물 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물, 및/또는 본 발명의 약제학적 조성물은, 약제학적으로 허용 가능한 투약 형태로 또는 당업자에게 자명한 종래의 방법에 의해 제제화된다.

[0139] 본 발명의 약제학적 조성물에서 활성 성분의 실제 투약 수준은 환자에게 유독하지 않으면서, 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는 활성 성분의 유효량을 수득하기 위해 다양할 수 있다.

[0140] 선택된 투약 수준은 본 발명에 이용된 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 분비 속도, 치료 기간, 이용된 특정 헤지호그(hedgehog) 억제제와 병용하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 나이, 성별, 체중, 상태, 전반적인 건강 및 이전 병력과 같은 의학 분야에서 잘 알려진

요소를 포함하는 다양한 요소에 의존할 것이다.

[0141] 당업계의 통상적인 기술을 가진 의사 또는 수의사는 필요한 약제학적 조성물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방 할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하고 원하는 효과가 달성 될 때까지 점차적으로 투여량을 증가시키기 위해 요구되는 수준보다 낮은 수준으로 약제학적 조성물에 이용된 본 발명의 화합물의 투여량을 시작할 수 있다.

[0142] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 일일 투여량은 치료 효과를 생성하는데 효과적인 최소한의 투여량인 화합물의 양일 것이다. 그러한 유효 투여량은 일반적으로 상기 기술한 요인들에 의존한다. 일반적으로, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 정맥 내, 뇌실 내(intracerebroventricular) 및 피하 투여량은 1일당 체중의 1킬로그램 당 약 0.0001 내지 약 100 mg의 범위일 것이다. 투여 방식은 투여량에 큰 영향을 줄 수 있다. 국소화된 전달 경로에는 더 많은 투여량을 사용할 수 있다.

[0143] 원한다면, 활성 화합물의 유효 일일 투여량은 하루 동안 적절한 간격으로, 선택적으로, 단위 투약 형태로, 별도로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6 회 또는 그 이상의 서브-투약으로 투여될 수 있다. 당업자는 투여량 수준이 특정 화합물의 기능, 증상의 중증도 및 부작용에 대한 환자의 감수성에 따라 달라질 수 있음을 용이하게 인식할 것이다. 본원에 개시된 주어진 화합물에 대한 투여량은 다양한 수단에 의해서 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

약제학적 조성물/제제

[0145] 본 발명의 하나의 실시예에서는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0146] 본 발명의 일부 실시예에서, 본 발명은 Wnt 신호 경로를 조절하고 및/또는 Wnt-매개 질환을 겪고 있는 포유 동물을 치료하는 방법을 제공한다. 치료 방법은 포유 동물 대상에게 치료 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적 조성물을 투여하고, 선택적으로 제2의 치료제와 병용하는 것을 포함한다. 치료 방법은 전신 경화증(systemic sclerosis), 피부 섬유증(skin fibrosis), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 간 섬유증(liver fibrosis), 약물-유발성 섬유증(drug-induced fibrosis), 방사선-유발성 섬유증(radiation-induced fibrosis, 대장암(colorectal cancer), 유방암(breast cancer), 두경부 편평 세포 암종(head and neck squamous cell carcinoma), 식도 편평 세포 암종(esophageal squamous cell carcinoma), 비소 세포성 폐암(non-small cell lung cancer), 위암(gastric cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 신경 모세포종(neuroblastoma), 망막 모세포종(retinoblastoma), 육종(sarcoma), 골유종(osteosarcoma), 연골 육종(chondrosarcoma), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 횡문근 육종(rhabdomyosarcoma), 뇌종양(brain tumor), 윌름스 종양(Wilms' tumor), 기저 세포 암종(basal cell carcinoma), 흑색종(melanoma), 두경부암(head and neck cancer), 자궁 경부암(cervical cancer) 및 전립선암(prostate cancer)으로 구성된 군에서 선택되는 세포 증식성 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[0147] 본 발명의 일부 실시예에서, 본원에 기술된 화합물은 약제학적 조성물로 제제화된다. 약제학적 조성물은 활성 화합물을 약제학적으로 사용할 수 있는 조제약으로 가공하는 것을 촉진하는, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 비활성 성분을 사용하여 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기술된 약제학적 조성물의 요약은 예를 들어, 개시를 위해 본원에 참조로서 구체화되어 있는, Remington에 기술되어 있다: *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed., Easton, Pa.: Mack Publishing Company (1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y. (1980); and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed., Lippincott Williams & Wilkins (1999).

[0148] 본원에서 사용되는 약제학적 조성물은 담체, 부형제, 결합제, 충전제, 혼탁 화제, 착향료, 감미제, 봉해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정제, 침투 촉진제, 습윤제, 소포제, 항산화제, 방부제 또는 이들의 하나 이상의 조합과 같은, 다른 화학적인 성분과 화학식 I의 화합물의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 본원에서 제공된 치료 또는 사용 방법의 실시에 있어서, 본원에 기술된 화합물의 치료 유효량은 치료될 질병, 질환 또는 상태를 갖는 포유동물에

제 약제학적 조성물로 투여된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 포유동물은 인간이다. 치료 유효량은 질병의 중증도, 대상의 연령 및 상대적인 건강 상태, 사용된 화합물의 효능 및 다른 요소에 따라 광범위하게 다양할 수 있다. 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0149] 본원에 기술된 약제학적 제제는 경구, 비경구 (예를 들어, 정맥 내, 피하, 근육 내), 비강 내, 구강, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 적합한 투여 경로에 의해 환자에게 투여된다. 본원에 기술된 약제학적 제제는 수성 액체 분산액, 자기 유화 분산액, 고형 용액, 리포좀 분산액, 에어로졸, 고형 투약 형태, 분말, 즉시 방출 제제, 제어 방출 제제, 고속 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출 제제, 장시간 방출 제제, 박동성 방출 제제, 다중 입자 제제 및 혼합된 즉각적이고 제어된 방출 제제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0150] 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 투약이다. 그러한 투약 단위의 예는 정제 또는 캡슐이다. 본 발명의 일부 실시예에서, 이들은 약 1 내지 2000 mg, 바람직하게는 약 1 내지 500 mg 및 전형적으로 약 5 내지 150 mg의 활성 성분의 양을 함유한다. 인간 또는 다른 포유동물에 대한 적합한 일일 투여량은 환자의 상태 및 다른 요소에 따라 광범위하게 달라질 수 있으나, 일상적인 방법 및 실습을 사용하여 또 다시, 결정될 수 있다.

[0151] 종래의 제제화 기술은 예를 들면, (1) 건식 혼합, (2) 직접 압축, (3) 밀링(milling), (4) 건식 또는 비-수성 과립화, (5) 습식 과립화, 또는 (6) 용융 방법의 하나 또는 조합을 포함한다. 다른 방법으로는 예를 들어, 분무 건조, 팬 코팅, 용융 과립화, 과립화, 유동층 분무 건조 또는 코팅 (예를 들어, 버스터(wurster) 코팅), 접선 코팅, 탑 분무, 정제, 압출 및 등이 포함된다.

합성 방법

[0153] 본 발명의 방법은 넓은 범위의 세포, 조직 및 기관의 복구(repair) 및/또는 기능적인 수행의 조절에 있어서 해지호그 신호 전달을 억제하고, 신경 조직의 조절, 뼈 및 연골 형성 및 복구, 정자 형성 조절, 평활근 조절, 원시 장(primitive gut)으로부터 생기는 폐, 간 및 기타 기관의 조절, 조혈 기능의 조절, 피부 및 모발 성장의 조절 범위의 치료 및 미용학적 응용을 갖는, 적어도 하나의 화학식 I의 화합물의 용도를 포함한다. 따라서, 본 발명의 방법 및 조성물은 관련된 해지호그 단백질의 억제제로서 그러한 모든 용도에 대한 본 발명의 억제제의 용도를 포함한다. 또한, 본 방법은 배양 (시험관 내), 또는 전체 동물 (생체 내)의 세포 상에 제공되는 세포 상에서 수행될 수 있다.

[0154] 하기에 제공된 실시예 및 제조는 본원에 기술된 화합물 및 이러한 화합물의 제조방법을 설명하고 예시한다. 일반적으로, 본원에 기술된 화합물은 일반적인 화학 분야에 공지된 과정에 의해 제조될 수 있다.

[0155] 본 발명의 화합물은 상업적으로 입수할 수 있는 물질로부터 시작하여, 하기에 기술된 것들을 포함하는, 다양한 합성 경로를 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 출발 물질은 공지되거나, 상업적으로 입수할 수 있거나, 또는 당업계에 공지 된 방법에 따라서 또는 이와 유사하게 합성될 수 있다. 많은 출발 물질은 공지된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 특히 실시예에 기술된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 출발 물질을 합성할 때, 몇몇의 경우에 작용기는 필요에 따라 적합한 보호기로 보호된다. 작용기는 당업계의 공지된 공정에 따라 제거 될 수 있다.

[0156] 보호기에 의한 작용기의 보호, 보호기 그 자체 및 이들의 제거 반응 (일반적으로 "탈보호"로 언급됨)은 예를 들어, J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, London and New York (1973), in T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York (1981), in The Peptides, Volume 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, London and New York (1981)와 같은 표준 참고서(reference works)에 기술되어 있다.

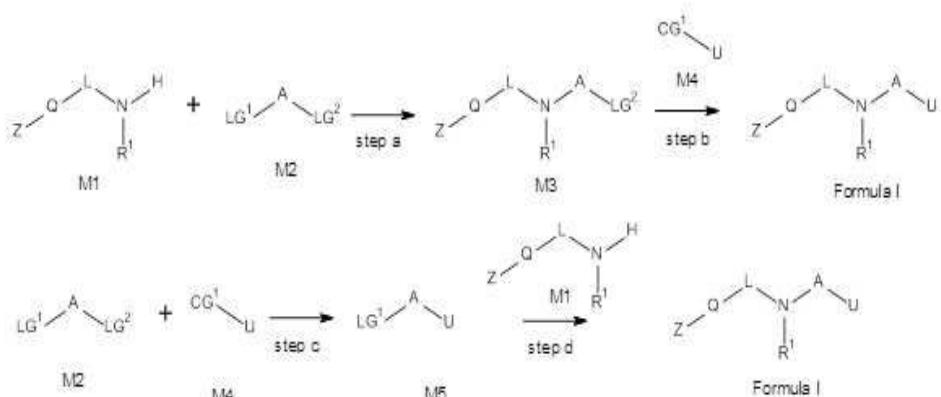
[0157] 본원에 기술된 모든 합성 공정은 공지된 반응 조건 하에서, 바람직하게는 본원에 기술 된 조건인, 용매 또는 희석제의 부재 또는 존재 (통상적으로)하에서 수행될 수 있다.

[0158] 본 발명은 최종적으로 원하는 화합물을 수득하기 전에, 분리 여부와 관계없이, 기술된 합성 공정으로부터 생성된 구조를 포함하는, "중간체" 화합물을 추가로 포함한다. 일시적인 출발 물질로부터 단계를 수행하여 생성된 구조, 임의의 단계에서 기술된 방법으로부터의 발산으로부터 생성된 구조 및 반응 조건하에서 출발 물질을 형성하는 구조는 모두 본 발명에 포함된 "중간체"이다. 추가로, 반응성 유도체 또는 염의 형태로 출발 물질을 사용하여 생성되거나 또는 본 발명에 따른 방법에 의해 수득 가능한 화합물에 의해 생성된 구조 및 본 발명의 화합물을 원위치에서 처리하여 생성된 구조는 또한 본 발명의 범위 내에 있다.

[0159] 새로운 출발 물질 및/또는 중간체, 뿐만 아니라 이의 제조방법 또한 본 발명의 주제이다. 본 발명의 일부 실시예에서, 이러한 출발 물질이 사용되며, 반응 조건은 원하는 화합물(들)을 수득하도록 선택된다.

[0160] 본 발명의 출발 물질은 공지되거나, 상업적으로 입수 가능하거나, 당업계에서 공지된 방법에 따라서 또는 이와 유사하게 합성될 수 있다. 많은 출발 물질은 공지된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 특히 실시예에 기술된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 출발 물질을 합성할 때, 몇몇의 경우에 작용기는 필요에 따라 적합한 보호기로 보호된다. 보호기의 도입 및 제거는 상기에 기술되어 있다.

[0161] 일반적인 방법 A:



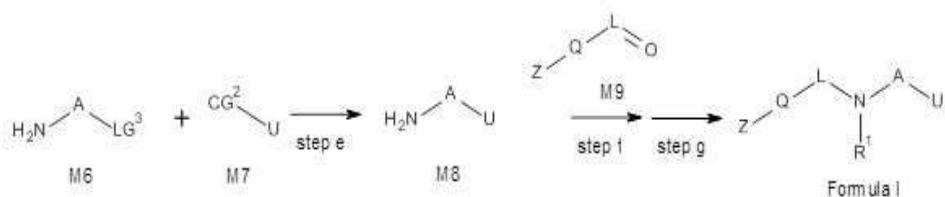
[0162]

[0163] 반응식 1

[0164] 반응식 1은 화학식 I의 화합물의 합성을 유도하는 일반적인 합성 경로를 나타낸다. 화학식 I의 화합물은 세가지 성분: M1, M2 및 M4로부터 합성될 수 있다. 성분 M1은 하기의 실시예에 나타낸 바와 같이, 다른 전구체로부터 형성될 수 있다. 성분 M2는 화학식 I의 화합물을 형성하기 위하여 성분 M1의 아미노기 및 성분 M4의 화학기 (chemical group) (CG^1)와 반응할 수 있는 2개의 이탈기 (LG^1 및 LG^2)를 갖는다. LG^1 및 LG^2 는 할로겐화물, $CH_3S(O)_2^-$, 트리플레이트(triflate), 토실레이트(tosylate) 및 메실레이트(mesylate)에서 선택될 수 있다. CG^1 은 보레이트(borate), 유기주석(organotin), 알카인, 아미노 및 아마이드 기에서 선택될 수 있다. CG^1 에서 보레이트, 유기주석, 알카인, 아마이드 또는 아미노의 팔라듐 촉매 반응 또는 염기로 CG^1 의 아미노기를 처리하면 M에서 A와 U 사이에 공유 결합을 형성할 수 있다. A 또는 U의 추가적인 변경은 화학식 I의 화합물의 합성을 완성하기 위하여 필요할 수 있다. 대안적으로, 팔라듐 촉매 반응이 A와 U 사이의 공유 결합을 형성 할 수 있도록 LG^2 는 보레이트로 변환될 수 있고, CG^1 은 Br, I 및 트리플레이트에서 선택될 수 있다. 또한, M1은 예를 들어, Q-L- 또는 L-로 시작하는, 보다 짧은 말단만 함유할 수 있으며, Z 또는 Z-Q는 이후에 화학식 I의 화합물의 합성을 완료하기 위하여 첨가될 수 있다. 단계 a 및 d의 조건은 다음과 같다: DIPEA, t-BuOH, 50-60 °C, 밤새도록; DIPEA, i-PrOH, 60-80 °C 밤새도록; Et₃N, THF, rt, 밤새도록; DIPEA, 사이클로헥산올, ZnCl₂, 120 °C, 40 h; K₂CO₃, DMSO, 120-135 °C, 10 h; Pd(AcO)₂, BINAP, t-BuONa, 다이옥세인, 100 °C, 12h; 및 DIPEA, THF, 50 °C, 밤새도록. 단계 b 및 c의 조건은 다음과 같다: DIPEA, NMP, 120-130 °C, overnight; DIPEA, THF, 환류(reflux), 밤새도록; DIPEA, t-BuOH, 50 °C; NMP, 130 °C, 24 h; Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 다이옥세인/H₂O, 100-120 °C, 밤새도록; Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 다이옥세인/H₂O, 100 °C, 12h; Pd(dppf)Cl₂, dppf, K₃PO₄, 다이옥세인, H₂O, 100 °C, 12 h; Pd(dppf)Cl₂, 다이옥세인/H₂O, 100 °C, 10h; 및 Pd(PPh₃)₄, xantphos, Cs₂CO₃, 다이옥세인, 환류, 밤새도록.

[0165]

일반적인 방법 B:



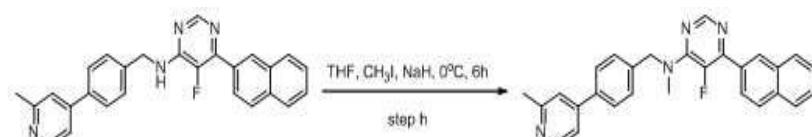
[0166]

[0167] 반응식 2

[0168] 반응식 2는 화학식 I의 화합물의 합성을 유도하는 또다른 일반적인 합성 경로를 나타낸다. LG^3 은 할라이드, 트리플레이트, 토실레이트 및 메실레이트에서 선택될 수 있으며, CG^2 는 보레이트 기일 수 있다. 대안적으로, LG^3 은 할라이드, 트리플레이트, 토실레이트 및 메실레이트에서 선택될 수 있고; CG^2 는 보레이트 기일 수 있다. 팔라듐 촉매 반응은 M8에서 A와 U 사이의 공유 결합 형성을 유도할 수 있다. M8과 M9 사이의 계속되는 환원성 아미노화는 L과 A상의 아미노기 사이의 공유 결합을 형성한다. 필요한 경우, 아미노기의 추가의 알킬화는 화학식 I의 화합물을 유도할 수 있다. 단계 e는 Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, EtOH , 툴루엔, H_2O , 90°C , 12h; 및 K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 다이옥시에인/ H_2O , 80°C , 10-12h일 수 있다. 단계 f는 1) EtOH , 90°C , 12 h, 2) NaBH_4 ; 및 TFA, Et_3SiH , MeCN, 80°C 일 수 있다.

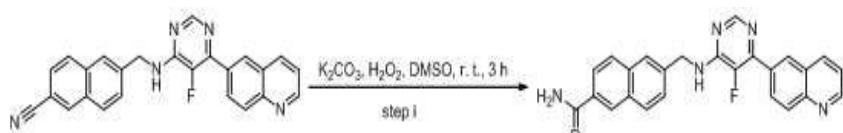
[0169]

방법 C:



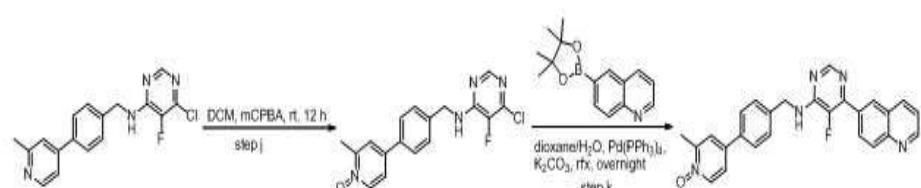
[0170]

[0171] 방법 D:



[0172]

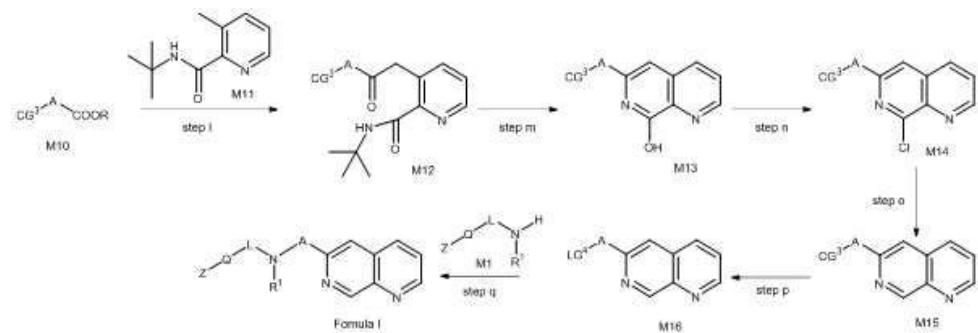
[0173] 방법 E:



[0174]

[0175]

방법 F:



[0176]

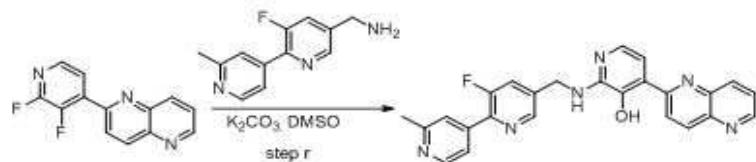
[0177] 반응식 3

[0178]

반응식 3은 화학식 I의 화합물의 합성을 유도하는 일반적인 합성 경로를 나타낸다. 화학식 I의 화합물은 세가지 성분: M1, M10 및 M11로부터 합성될 수 있다. 성분 M10은 하기의 실시예에 나타낸 바와 같이, 다른 전구체로부터 형성될 수 있다. 성분 M10은 성분 M11 중에서 메틸기와 반응하여 M12를 생성할 수 있는 에스터(ester)기 ($R = Me$ 또는 Et)를 갖는다. *tert*-부틸아민이 이탈되는 M12의 고리 닫힘은 M13을 생성하였다. M13의 OH기는 M14를 제공하는 2개의 단계에서 수소로 변환되었다. M14의 CG^3 기는 성분 M1의 아미노기와 반응하여 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있는 이탈기 (LG^4)로 변환되었다. CG^3 는 CH_3S^- 및 CH_3O^- 기에서 선택될 수 있다. LG^4 는 $CH_3S(O)_2^-$ 및 HO^- 기에서 선택될 수 있다. 단계 1의 조건은 다음과 같다: LDA, THF, $-60^\circ C$, 1 h. 단계 m의 조건은 다음과 같다: $POCl_3$, $100^\circ C$, 1 h. 단계 o의 조건은 다음과 같다: $Pd(PPh_3)_4$, HCOOH, Et_3N , DMSO, $100^\circ C$, 1-3 h. 단계 p의 조건은 다음과 같다: HBr, H_2O , $100^\circ C$, 1 h; 및 옥손(Oxone), THF, H_2O , r.t., 10 h. 단계 q의 조건은 다음과 같다: PyBOP, DIPEA, DMF, r.t., 12 h; 및 DIPEA, NMP, $135^\circ C$, 16 h.

[0179]

방법 G:



[0180]

[0181] 물질 및 방법

[0182]

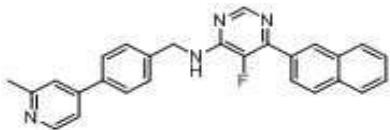
모든 시약 및 용매는 시중에서 수득하였다. 필요한 경우, 모든 시약 및 용매를 표준 기술로 정제하였다: 테트라하이드로퓨란을 나트륨으로부터 증류에 의해 정제하였다. 모든 박층 크로마토그래피 (TLC, GF254) 분석 및 컬럼 정제 (100-200 메쉬(mesh))는 실리카 젤(Qingdao Haiyang Chemical Co.Ltd. 또는 Yantai Chemical Co. Ltd.)상에서 수행되고 스팟(spots)은 254 nm에서 UV 가시화(visualization) 및 I_2 증기 또는 인몰리브덴산 (phosphomolybdc acid)에 의해 나타난다. 모든 핵 자기 공명 스펙트럼은 400 MHz에서 Varian unity INOVA 400NB 분광기 또는 지시되어 있는대로 300 MHz에서 Varian Vnmrs 분광기를 사용하여 기록하였다. LC-MS는 Agela Durashell C18 3.5 μm 4.6 \times 50 mm 컬럼을 사용하는 Agilent 1100 시스템을 사용하여 작동되었다. 그레이디언트(gradient)는 5/95 내지 95/5의 구배(5/95 내지 95/5의 구배)로 0.1 NH_4HCO_3 수용액 및 아세토나이트릴 (acetonitrile)을 사용하여 지시되어 있는 실행 시간 (예를 들어, 5 분)동안, 1.8 mL/분의 유속으로 작동되었다.

[0183]

합성

[0184]

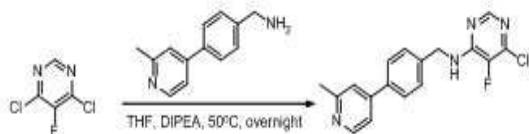
실시예 1: 5-플루오로-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(나프탈렌-2-일)파리미딘-4-아민 (A-1)의 제조



[0185]

[0186]

방법 A-단계 a: 6-클로로-5-플루오로-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)파리미딘-4-아민



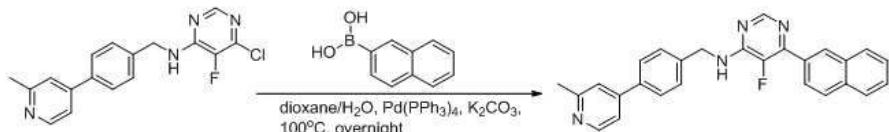
[0187]

[0188]

THF (10 mL) 중의 (4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)메테인아민 (100 mg, 0.51 mmol)의 용액에 4,6-다이클로로-5-플루오로파리미딘 (101 mg, 0.61 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (260 mg, 2.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새도록 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1$)로 정제하여 표제 화합물 (140 mg, 84 %)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).

[0189]

방법 A-단계 b: 5-플루오로-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(나프탈렌-2-일)파리미딘-4-아민



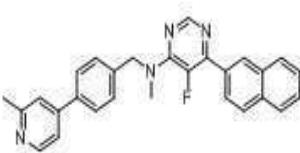
[0190]

[0191]

다이옥세인 (5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 6-클로로-5-플루오로-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)파리미딘-4-아민 (66 mg, 0.20 mmol), 나프탈렌-2-일보론산 (52 mg, 0.30 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (116 mg, 0.84 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새도록 100 °C의 N_2 대기하에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통하여 여과하였다. 여과액을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 200:1-50:1$)로 정제하여 표제 화합물 (45 mg, 54 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0192]

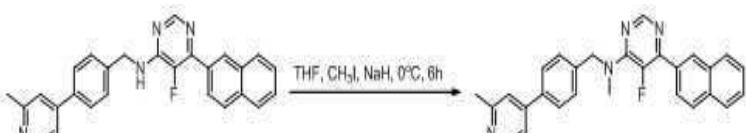
실시예 2: 5-플루오로-N-메틸-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(나프탈렌-2-일)파리미딘-4-아민 (A-27)의 제조



[0193]

[0194]

방법 C-단계 h: 5-플루오로-N-메틸-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(나프탈렌-2-일)파리미딘-4-아민



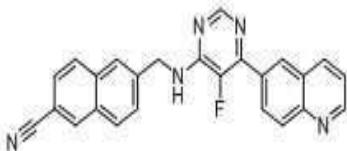
[0195]

[0196]

THF (3 mL) 중의 5-플루오로-N-메틸-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(나프탈렌-2-일)파리미딘-4-아민 (30 mg, 0.07 mmol)의 용액에 0 °C에서 NaH (6 mg, 80 %, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 MeI (20 mg, 0.14

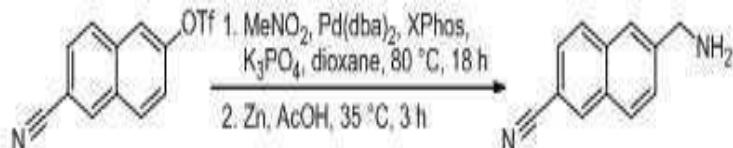
mmol)를 첨가하기 전에 30분 동안 교반하였다. 추가로 6시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1$)로 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 97 %)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0197] 실시예 3: 6-((5-플루오로-6-(퀴놀린-6-일)파리미딘-4-일아미노)메틸)-2-나프토나이트릴 (A-42)의 제조



[0198]

[0199] 6-(아미노메틸)-2-나프토나이트릴의 제조

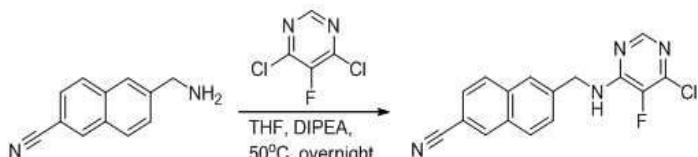


[0200]

[0201] MeNO_2 (4 mL) 및 1,4-다이옥세인 (25 mL) 중의 6-시아노나프탈렌-2-일 트리플루오로설포네이트 (1.35 g, 4.49 mmol), K_3PO_4 (1.27 g, 5.99 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (114 mg, 0.20 mmol), 및 XPhos (143 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 N_2 대기하에서 80°C 까지 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, AcOH (8 mL)을 첨가한 다음, Zn 분말 (2.93 g, 45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 35°C 에서 3시간 동안 추가로 교반하였다. 여과 후에, 여과액을 H_2O (30 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL x 2)로 세척하였다. 수상(aqueous phase)을 1 N NaOH 로 처리하여 $\text{pH} = 10$ 으로 조정하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 3:1-0:1$)로 정제하여 표제 화합물 (280 mg, 34 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0202]

방법 A-단계 a: 6-((6-클로로-5-플루오로파리미딘-4-일아미노)메틸)-2-나프토나이트릴

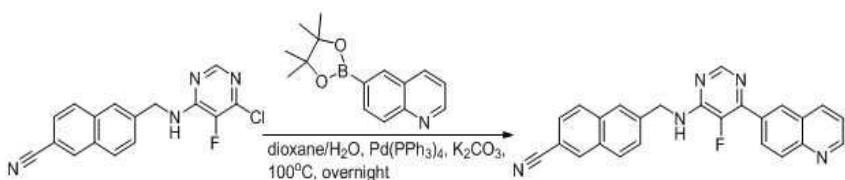


[0203]

[0204] THF (1 mL) 중의 6-(아미노메틸)-2-나프토나이트릴 (182 mg, 1.0 mmol)의 용액에 4,6-다이클로로-5-플루오로파리미딘 (167 mg, 1.0 mmol) 및 N,N -다이아이소프로필에틸아민 (260 mg, 2.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C 에서 밤새도록 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터: $\text{EtOAc} = 5:1-3:1$)로 정제하여 표제 화합물 (120 mg, 38 %)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0205]

방법 A-단계 b: 6-((5-플루오로-6-(퀴놀린-6-일)파리미딘-4-일아미노)메틸)-2-나프토나이트릴



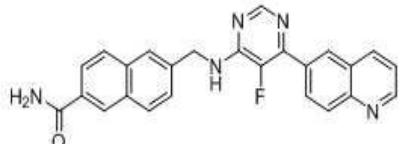
[0206]

[0207] 다이옥세인 (5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 6-((6-클로로-5-플루오로파리미딘-4-일아미노)메틸)-2-나프토나이트릴 (53 mg, 0.17 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)퀴놀린 (66 mg, 0.26 mmol)의 용액에

K_2CO_3 (96 mg, 0.69 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 0.017 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새도록 100 °C의 N_2 대기하에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1-50:1$)로 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 66 %)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0208]

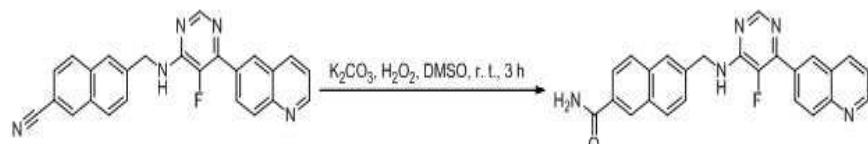
실시예 4: 6-((5-플루오로-6-(퀴놀린-6-일)페리미딘-4-일아미노)메틸)-2-나프트아마이드 (A-43)의 제조



[0209]

[0210]

방법 D-단계 i: 6-((5-플루오로-6-(퀴놀린-6-일)페리미딘-4-일아미노)메틸)-2-나프트아마이드



[0211]

[0212]

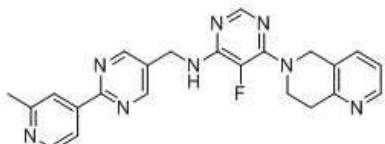
DMSO (1 mL) 중의 6-((5-플루오로-6-(퀴놀린-6-일)페리미딘-4-일아미노)메틸)-2-나프토나이트릴 (17 mg, 0.04 mmol) 및 K_2CO_3 (2.8 mg, 0.02 mmol)의 혼탁액에 30% H_2O_2 (6 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 나서, H_2O (5 mL)에 부었다. 생성된 침전물을 여과하고, 물 다음으로 헥세인으로 세척하고, 진공 상태에서 건조시켜 표제 화합물 (14 mg, 83%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0213]

실시예

5:

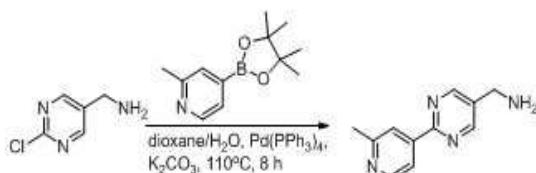
6-(7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)-5-플루오로-N-((2-(2-메틸페리딘-4-일)페리미딘-5-일)메틸)페리미딘-4-아민 (A-61)의 제조



[0214]

[0215]

(2-(2-메틸페리딘-4-일)페리미딘-5-일)메테인아민

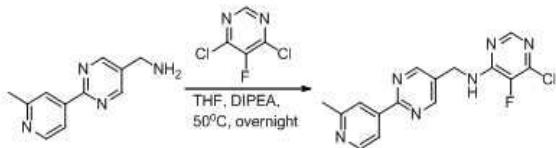


[0216]

[0217]

다이옥세인 (30 mL) 및 H_2O (6 mL) 중의 (2-클로로페리미딘-5-일)메테인아민 (1.0 g, 7.0 mmol)의 용액에 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)페리딘 (45%, 3.7 g, 7.7 mmol), K_2CO_3 (2.9 g, 21 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (809 mg, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 100 °C의 N_2 대기하에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 H_2O (10 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (15 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터: $\text{EtOAc} = 2:1-1:1$)로 정제하여 표제 화합물 (1.3 g, 93 %)을 회색 고체로서 수득하였다.

[0218] 방법 A-단계 a: 6-클로로-5-플루오로-N-((2-(2-메틸파리딘-4-일)파리미딘-5-일)메틸)파리미딘-4-아민

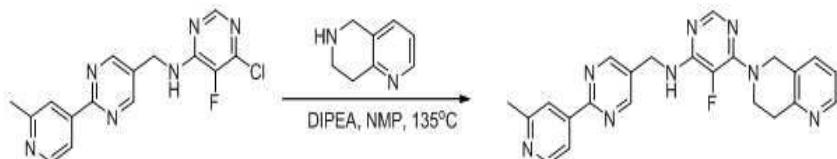


[0219]

[0220] THF (6 mL) 중의 (2-(2-메틸파리딘-4-일)파리미딘-5-일)메테인아민 (300 mg, 1.51 mmol)의 용액에 4,6-다이클로로-5-플루오로파리미딘 (278 mg, 1.51 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (580 mg, 4.53 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새도록 50 °C에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 1:1-0:1)로 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 40 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0221]

방법 A-단계 b: 6-(7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)-5-플루오로-N-((2-(2-메틸파리딘-4-일)파리미딘-5-일)메틸)파리미딘-4-아민

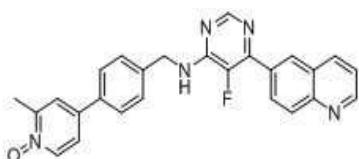


[0222]

[0223] NMP (2 mL) 중의 6-클로로-5-플루오로(2-(2-메틸파리딘-4-일)파리미딘-5-일)메틸)파리미딘-4-아민 (80 mg, 0.24 mmol), 5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘 (129 mg, 0.97 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (467 mg, 3.6 mmol)의 혼합물을 8시간 동안 135 °C에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H₂O (5 mL)로 희석하고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (15 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 5:1-1:1)로 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 50 %)을 갈색 고체로서 수득하였다.

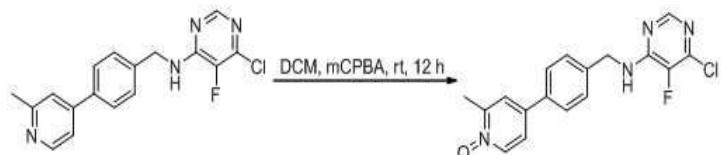
[0224]

실시예 6: 4-(4-((5-플루오로-6-(퀴놀린-6-일)파리미딘-4-일아미노)메틸)페닐)-2-메틸파리딘 1-옥사이드 (A-64)의 제조



[0225]

[0226] 방법 E-단계 j: 4-(4-((6-클로로-5-플루오로파리미딘-4-일아미노)메틸)페닐)-2-메틸파리딘 1-옥사이드

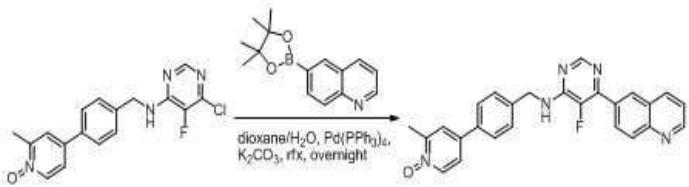


[0227]

[0228] CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 6-클로로-5-플루오로-N-(4-(2-메틸파리딘-4-일)벤질)파리미딘-4-아민 (133 mg, 0.404 mmol)의 용액에 실온에서 m-CPBA (174 mg, 1.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고 나서, CH₂Cl₂ (15 mL)로 희석하였다. sat. Na₂S₂O₃ (5 mL) 및 sat. NaHCO₃ (5 mL)의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 100:1-50:1)로 정제하여 표제 화합물 (130 mg, 96 %)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.79 (d, J =

6.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H).

[0229] 방법 E-단계 k: 4-(4-((5-플루오로-6-(퀴놀린-6-일)파리미딘-4-일아미노)메틸)페닐)-2-메틸파리딘 1-옥사이드

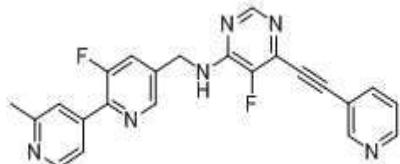


[0230]

[0231] 다이옥세인 (5 mL) 및 H₂O (1 mL) 중의 4-(4-((6-클로로-5-플루오로파리미딘-4-일아미노)메틸)페닐)-2-메틸파리딘 1-옥사이드, 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)퀴놀린 (74 mg, 0.29 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (107 mg, 0.78 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새도록 환류의 N₂ 대기하에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1-30:1)로 정제하여 표제 화합물 (65 mg, 77 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

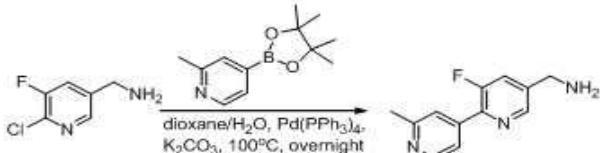
[0232]

실시예 7: 5-플루오로-N-((3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-5-일)메틸)-6-(파리딘-3-일에티닐)파리미딘-4-아민 (A-69)의 제조



[0233]

[0234] (3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-5-일)메테인아민의 제조

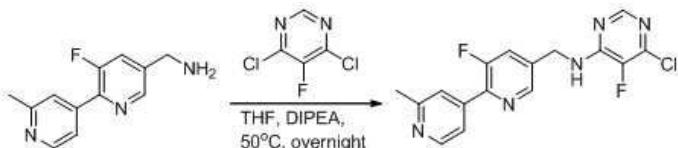


[0235]

[0236] 다이옥세인 (50 mL) 및 H₂O (10 mL) 중의 (6-클로로-5-플루오로파리미딘-3-일)메테인아민 (2.36 g, 14.6 mmol) 용액에 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)파리딘 (1.7 g, 16.1 mmol), K₂CO₃ (8.09 g, 58.6 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (847 mg, 0.73 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 100 °C의 N₂ 대기하에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 H₂O (100 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (100 mL x 6)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1:0.1-20:1:0.1)로 정제하여 표제 화합물 (2.5 g, 79 %)을 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).

[0237]

방법 A-단계 a: 6-클로로-5-플루오로-N-((3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-5-일)메틸)파리미딘-4-아민



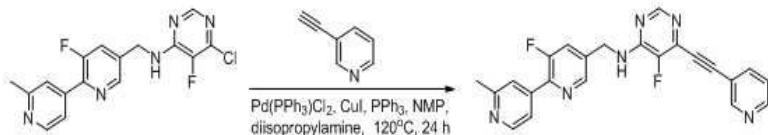
[0238]

[0239] THF (10 mL) 중의 (3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-5-일)메테인아민 (200 mg, 0.92 mmol)의 용액에 4,6-다이클로로-5-플루오로파리미딘 (154 mg, 0.92 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (357 mg, 2.77 mmol)을

첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새도록 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 50:1$)로 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 62 %)을 회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).

[0240]

방법 A-단계 b: 5-플루오로-N-((3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이피리딘-5-일)메틸)-6-(피리딘-3-일에티닐)피리미딘-4-아민



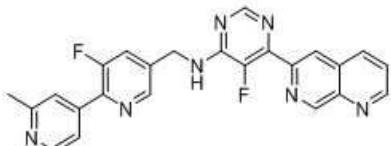
[0241]

[0242]

다이아이소프로필아민 (2 mL) 및 NMP (2 mL) 중의 6-클로로-5-플루오로-N-((3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이피리딘-5-일)메틸)피리미딘-4-아민 (100 mg, 0.29 mmol), 3-에티닐피리딘 (92 mg, 0.87 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (9 mg, 0.012 mmol), PPh_3 (6.1 mg, 0.023 mmol), 및 CuI (0.55 mg, 0.023 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 100 °C의 N_2 대기하에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 H_2O (100 mL)로 회색하고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유:에터:EtOAc = 2:1-1:1)로 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 14 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

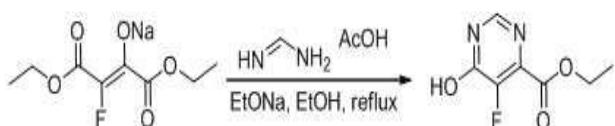
[0243]

실시예 8: 5-플루오로-N-((3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이피리딘-5-일)메틸)-6-(1,7-나프티리딘-6-일)피리미딘-4-아민 (A-85)의 제조



[0244]

에틸 5-플루오로-6-하이드록시피리미딘-4-카르복실레이트의 제조



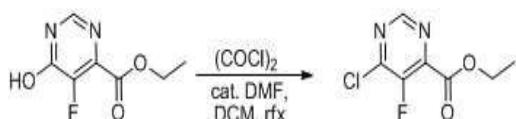
[0246]

[0247]

무수(anhydrous) EtOH (200 mL) 중의 나트륨 (E)-1,4-다이에톡시-3-플루오로-1,4-다이옥소부트-2-엔-2-올레이트 (45.6 g, 200 mmol), 포름아마이딘 아세테이트 (20.8 g, 200 mmol) 및 EtONa (13.6 g, 200 mmol)의 용액을 밤새도록 환류에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 진공에 의해 제거하였다. 잔여물을 2 N HCl 로 중화시키고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용되는, 표제 화합물 (22 g, 59 %)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0248]

에틸 6-클로로-5-플루오로피리미딘-4-카르복실레이트의 제조

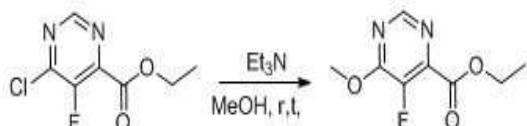


[0249]

실온에서 CH_2Cl_2 (200 mL) 중의 에틸 5-플루오로-6-하이드록시피리미딘-4-카르복실레이트 (21.0 g, 113 mmol) 및

DMF (0.5 mL)의 교반된 용액에 $(COCl)_2$ (43.0 g, 339 mmol)을 드롭방식(dropwise)으로 첨가하였다. 반응물을 환류에서 밤새도록 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 진공에 의해 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL)에 용해시키고 sat. $NaHCO_3$ 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 10 :1)로 정제하여 표제 화합물 (17.8 g, 77 %)을 무색의 오일로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 4.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

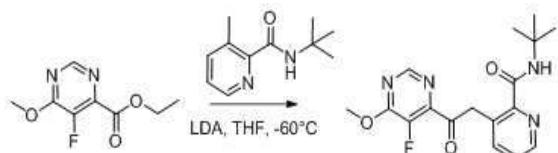
[0251] 에틸-5-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-카르복실레이트의 제조



[0252]

[0253] 메탄올 (50 mL) 중의 에틸 6-클로로-5-플루오로피리미딘-4-카르복실레이트 (6.14 g, 30.0 mmol) 및 트리에틸아민 (3.03 g, 30.0 mmol)의 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 농축 후에, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:에틸 아세테이트 = 10 :1)로 정제하여 표제 화합물 (4.14 g, 74 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

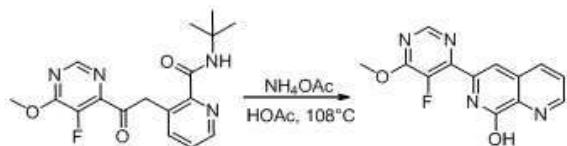
[0254] 방법 F-단계 1: N -(*tert*-부틸)-3-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-일)-2-옥소에틸) 피콜린아마이드



[0255]

[0256] $-40^{\circ}C$ 에서 무수 테트라하이드로퓨란 (50 mL) 중의 N -(*tert*-부틸)-3-메틸피콜린아마이드 (2.69 g, 14 mmol)의 교반된 용액에 리튬 다이아이소프로필아마이드 (2 M in THF, 28 mL, 56 mmol)을 드롭방식으로 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고 나서, $-60^{\circ}C$ 까지 냉각하였다. 5 mL 무수 테트라하이드로퓨란 중의 에틸-5-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-카르복실레이트 (2.60 g, 14.0 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 $-60^{\circ}C$ 에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응을 sat. NH_4Cl (50 mL)로 억제하고(quenched), 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:에틸 아세테이트 = 3 :1)로 정제하여 표제 화합물 (1.36 g, 28 %)을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[0257] 방법 F-단계 2: 6-(5-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘-8-올

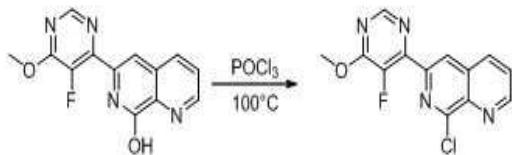


[0258]

[0259] HOAc (20 mL) 중의 N -(*tert*-부틸)-3-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-일)-2-옥소에틸) 피콜린아마이드 (1.36 g, 3.93 mmol) 및 NH_4OAc (3.03 g, 39.3 mmol)의 혼합물을 8시간 동안 $108^{\circ}C$ 까지 가열하였다. 농축 후에, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 mL)에 용해시키고 sat. $NaHCO_3$ (5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 추가적인 정제 없이 표제 화합물 (880 mg, 82%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0260]

방법 F-단계 n: 8-클로로-6-(5-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘



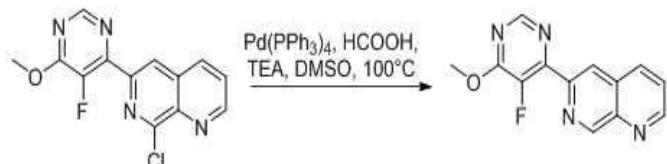
[0261]

[0262]

POCl₃ (7.5 mL) 및 툴루엔 (2.5 mL) 중의 6-(5-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘-8-올 (440 mg, 1.62 mmol) 및 트리에틸아민 (327 mg, 3.24 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 100 °C까지 가열하였다. 농축 후에, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)에 용해시키고 sat. NaHCO₃ (5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:에틸 아세테이트 = 2 : 1)로 정제하여 표제 화합물 (440 mg, 100 %)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78–7.74 (m, 1H), 4.16 (s, 3H).

[0263]

방법 F-단계 o: 6-(5-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘



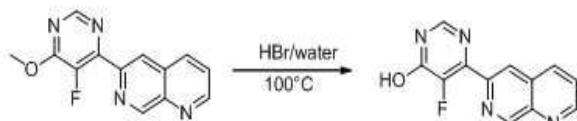
[0264]

[0265]

DMSO (10 mL) 중의 8-클로로-6-(5-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘 (440 mg, 1.62 mmol), 트리에틸아민 (924 mg, 9.15 mmol), 포름산 (253 mg, 5.50 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0.173 mmol)의 혼합물을 100 °C의 N₂ 대기하에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL)로 회석하고 여과하였다. 여과액을 염수 (10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:에틸 아세테이트 = 3 : 1)로 정제하여 표제 화합물 (400 mg, 96 %)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56–7.53 (m, 1H), 4.16 (s, 3H).

[0266]

방법 F-단계 p: 5-플루오로-6-(1,7-나프티리딘-6-일)피리미딘-4-올



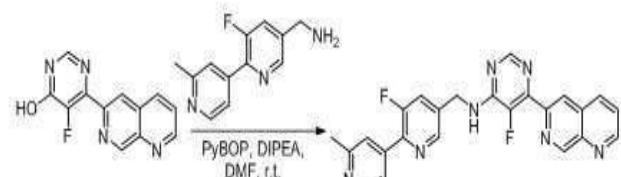
[0267]

[0268]

37% HBr (10 mL) 중의 6-(5-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘 (400 mg, 1.56 mmol)을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 농축 후에, 생성된 잔류물을 아이소프로판올 (10 mL)로 혼탁하였다. 침전물을 여과하고 에터 (3 mL)로 세척하여 표제 화합물 (400 mg, 정량적(quantitative))을 황색 고체로서 수득하였다.

[0269]

방법 F-단계 q: 5-플루오로-N-((3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이피리딘-5-일)메틸)-6-(1,7-나프티리딘-6-일)피리미딘-4-아민



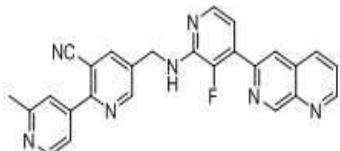
[0270]

[0271]

실온에서 *N,N*-Dimethylformamide (1 mL) 중의 5-플루오로-6-(1,7-나프티리딘-6-일)피리미딘-4-올 (25 mg, 0.1

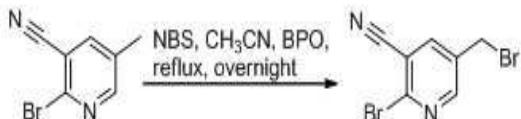
mmol), (3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-5-yl)메테인아민 (22 mg, 0.1 mmol), 및 *N,N*-다이아이소프로필에 텔아민 (26 mg, 0.2 mmol)의 교반된 용액에 PyBOP (78 mg, 0.15 mmol)을 부분적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고 나서 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하였다. 유기 상을 염수 (2 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:4$)로 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 68 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0272] 실시예 9: 5-((3-플루오로-4-(1,7-나프티리딘-6-일)파리딘-2-일아미노)메틸)-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-3-카르보나이트릴 (A-121)의 제조



[0273]

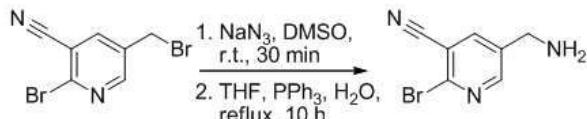
[0274] 2-브로모-5-(브로모에틸)니코티노나이트릴의 제조



[0275]

[0276] MeCN (100 mL) 중의 2-브로모-5-(브로모에틸)니코티노나이트릴 (5 g, 25.4 mmol)의 용액에 NBS (6.8 g, 38 mmol) 및 BPO (100 mg, 0.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 밤새도록 가열하고 나서, BPO (50 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 12시간 동안 환류에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:에틸 아세테이트 = 100:1-50:1)로 정제하여 표제 화합물 (4.3 g, 61 %)을 갈색 고체로서 수득하였다.

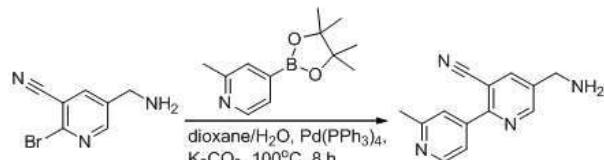
[0277] 5-(아미노에틸)-2-브로모니코티노나이트릴의 제조



[0278]

[0279] 얼음 욕조(ice bath) 안에 있는 DMSO (40 mL) 중의 2-브로모-5-(브로모에틸)니코티노나이트릴 (2.3 g, 8.2 mmol)에 NaN_3 (637 mg, 9.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2O (100 mL)을 첨가하기 전에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (50 mL x 3)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 백색 고체 (940 mg)를 수득하였다. THF (15 mL)을 PPh_3 (1.14 g, 4.34 mmol) 및 H_2O (3 mL) 다음으로 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 0.2 N HCl (20 mL x 2)로 추출하였다. 혼합된 수성 층을 sat. Na_2CO_3 을 첨가하여 $\text{pH} = 9$ 로 조정하기 전에 EtOAc (20 mL)로 세척하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 (40 mL x 5)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 황색 고체 (570 mg, 33 %)를 수득하였다.

[0280] 5-(아미노에틸)-2-브로모니코티노나이트릴의 제조

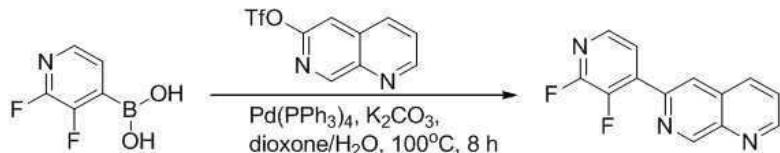


[0281]

[0282] 다이옥세인 (15 mL) 및 H_2O (3 mL) 중의 (6-클로로-5-플루오로파리딘-3-일)메테인아민 (570 mg, 2.69 mmol)의

용액에 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)페리딘 (1.43 g, 45%, 2.96 mmol), K_2CO_3 (1.12 g, 8.07 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (310 mg, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C의 N_2 대기하에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 H_2O (10 mL)로 희석하고, $EtOAc$ (50 mL x 6)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:에틸 아세테이트 = 2:1-1:1)로 정제하여 표제 화합물 (570 mg, 95 %)을 회색 고체로서 수득하였다.

[0283] 방법 A-단계 c: 6-(2,3-다이플루오로페리딘-4-일)-1,7-나프티리딘

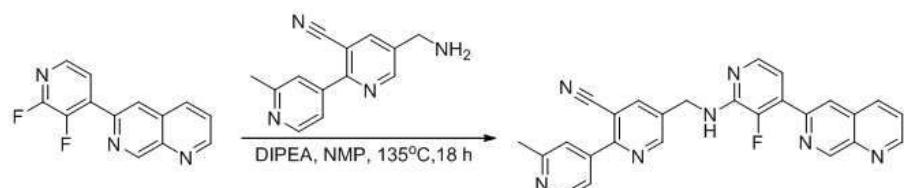


[0284]

다이옥세인 (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 2,3-다이플루오로페리딘-4-일보론산 (105 mg, 0.66 mmol) 및 1,7-나프티리딘-6-일 트리플루오로메테인설포네이트 (167 mg, 0.6 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (39 mg, 0.048 mmol), dppf (26 mg, 0.048 mmol) 및 K_3PO_4 (254 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C의 N_2 대기하에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터: $EtOAc$ = 1:1)로 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 47 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0286]

방법 A-단계 d: 5-((3-플루오로-4-(1,7-나프티리딘-6-일)페리딘-2-일아미노)메틸)-2'-메틸-2,4'-바이페리딘-3-카르보나이트릴

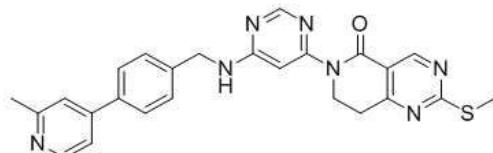


[0287]

NMP (1 mL) 중의 5-(아미노메틸)-2'-메틸-2,4'-바이페리딘-3-카르보나이트릴 (89 mg, 0.4 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (206 mg, 1.6 mmol)의 용액에 6-(2,3-다이플루오로페리딘-4-일)-1,7-나프티리딘 (49 mg, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 135 °C의 N_2 대기하에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고, $EtOAc$ (20 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (10 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 : $MeOH$ = 50:1)로 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 48 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

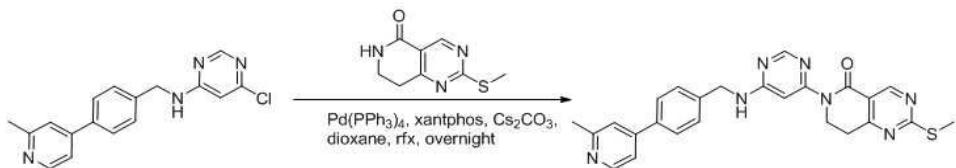
[0289]

실시예 10: 6-(6-(4-(2-메틸페리딘-4-일)벤질아미노)페리미딘-4-일)-2-(메틸티오)-7,8-다이하이드로페리도[4,3-d]페리미딘-5(6H)-온 (A-137)의 제조



[0290]

방법 A-단계 b: 6-(6-(4-(2-메틸페리딘-4-일)벤질아미노)페리미딘-4-일)-2-(메틸티오)-7,8-다이하이드로페리도[4,3-d]페리미딘-5(6H)-온

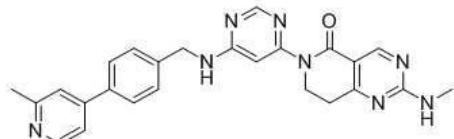


[0292]

[0293] 다이옥세인 (10 mL) 중의 6-클로로-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)파리미딘-4-아민 (400 mg, 1.29 mmol) 및 2-(메틸티오)-7,8-다이하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-5(6H)-온 (305 mg, 1.55 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0.05 mmol), Xantphos (60 mg, 0.11 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1.0 g, 3.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 밤새도록 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, H₂O (6 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 1:2)로 정제하여 표제 화합물 (180 mg, 31 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0294]

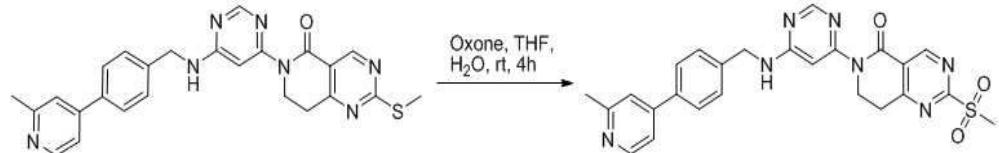
실시예 11: 2-(메틸아미노)-6-(6-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질아미노)파리미딘-4-일)-7,8-다이하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-5(6H)-온 (A-138)의 제조



[0295]

[0296]

6-(6-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질아미노)파리미딘-4-일)-2-(메틸티오)-7,8-다이하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-5(6H)-온의 제조



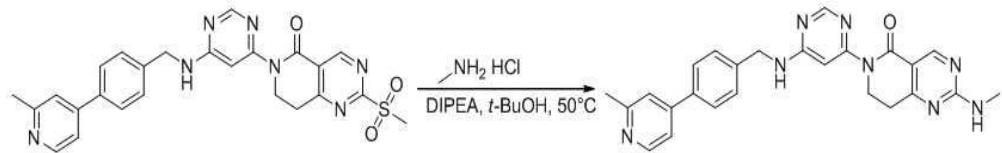
[0297]

[0298]

THF (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 중의 6-(6-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질아미노)파리미딘-4-일)-2-(메틸티오)-7,8-다이하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-5(6H)-온 (50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 옥손 (69 mg, 0.22 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 농축 후에, 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 바로 사용되는, 표제 화합물 (120 mg, 조 (crude))을 황색 고체로서 수득하였다.

[0299]

2-(메틸아미노)-6-(6-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질아미노)파리미딘-4-일)-7,8-다이하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-5(6H)-온의 제조



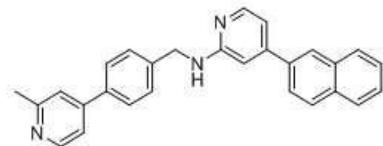
[0300]

[0301]

t-BuOH (3 mL) 중의 6-(6-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질아미노)파리미딘-4-일)-2-(메틸티오)-7,8-다이하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-5(6H)-온 (50 mg, 0.1 mmol), 메테인아민 하이드로클로라이드 (68 mg, 1.0 mmol), 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (194 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 밤새도록 120 °C에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석하고 H₂O (8 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 60:1)로 정제하여 표제 화합물 (31 mg, 68 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0302]

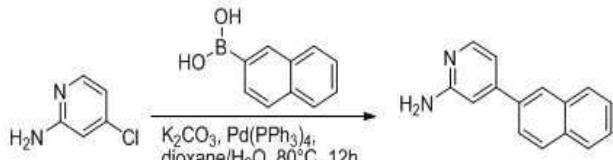
실시예 12: $N-(4-(2-\text{메틸페리딘}-4-\text{일})\text{벤질})-4-(\text{나프탈렌}-2-\text{일})\text{페리딘}-2-\text{아민}$ (A-163)의 제조



[0303]

[0304]

방법 B-단계 e: 4-(나프탈렌-2-일)피리딘-2-아민



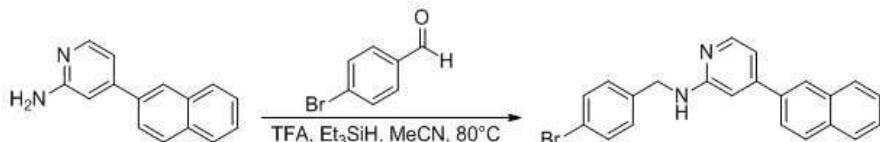
[0305]

[0306]

다이옥세인 (16 mL) 및 H_2O (4 mL) 중의 나프탈렌-2-일보론산 (206 mg, 1.20 mmol) 및 4-클로로파리딘-2-아민 (128 mg, 1.00 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$ (115 mg, 0.10 mmol) 및 K_2CO_3 (276 mg, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C의 N_2 대기하에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 $EtOAc$ (40 mL)로 희석하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2:MeOH$ = 100:3)로 정제하여 표제 화합물 (120 mg, 55%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0307]

방법 B-단계 $f: N-(4\text{-брюмоベン질})-4\text{-(나프탈렌-2-일)피리딘-2-아민}$



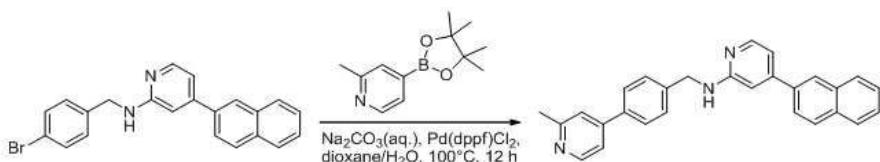
[0308]

[0309]

MeCN (10 mL) 중의 4-(나프탈렌-2-일)파리딘-2-아민 (110 mg, 0.50 mmol) 및 4-브로모벤즈알데하이드 (95 mg, 0.50 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (574 mg, 5.00 mmol) 및 트리에틸실레인 (580 mg, 5.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석하고, sat. NaHCO₃ (10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 5:1)로 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 41 %)을 획색 고체로서 수득하였다.

[0310]

방법 B-단계 g: $N-(4-(2-\text{메틸피리딘}-4-\text{일})\text{벤질})-4-(\text{나프탈렌}-2-\text{일})\text{피리딘}-2-\text{아민}$

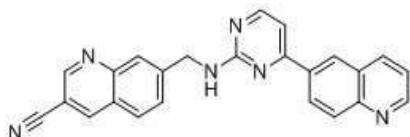


[0311]

[0312]

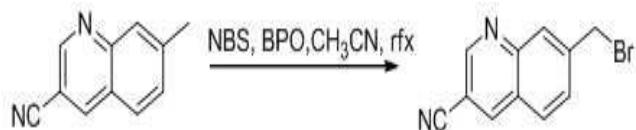
다이옥세인 (20 mL) 중의 N-(4-브로모벤질)-4-(나프탈렌-2-일)페리딘-2-아민 (130 mg, 0.33 mmol) 및 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)페리딘 (27%, 406 mg, 0.50 mmol)의 용액에 1M aqueous Na_2CO_3 (1 mL) 및 $\text{Pd}(\text{dpfp})\text{Cl}_2$ (28 mg, 0.034 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C의 N_2 대기하에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 EtOAc (40 mL)로 회색하고, 염수 (10 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:3$)로 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 37 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0313] 실시예 13: 7-((4-(퀴놀린-6-일)파리미딘-2-일아미노)메틸)퀴놀린-3-카르보나이트릴 (A-179)의 제조



[0314]

[0315] 7-(브로모메틸)퀴놀린-3-카르보나이트릴의 제조

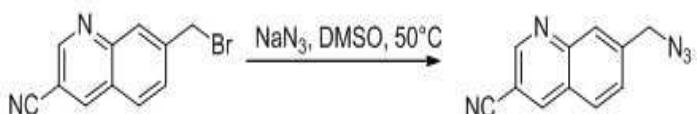


[0316]

[0317] MeCN (50 mL) 중의 7-메틸퀴놀린-3-카르보나이트릴 (1.5 g, 8.9 mmol)의 용액에 NBS (2.1 g, 11.8 mmol) 및 BPO (216 mg, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 밤새도록 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, H₂O (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:석유 에터 = 3:2)로 정제하여 표제 화합물 (743 g, 34 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0318]

7-(아지도메틸)퀴놀린-3-카르보나이트릴의 제조

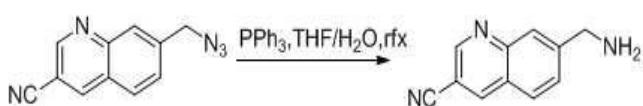


[0319]

[0320] DMSO (15 mL) 중의 7-(브로모메틸)퀴놀린-3-카르보나이트릴 (743 mg, 3 mmol)의 용액에 NaN₃ (293 mg, 4.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, H₂O (75 mL) 및 EtOAc (75 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 10:1-5:1)로 정제하여 표제 화합물 (392 mg, 62 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0321]

7-(아미노메틸)퀴놀린-3-카르보나이트릴의 제조

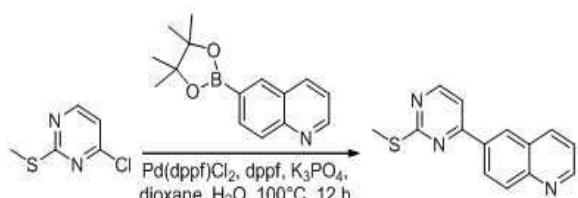


[0322]

[0323] THF (10 mL) 중의 7-(아지도메틸)퀴놀린-3-카르보나이트릴 (392 mg, 1.87 mmol)의 용액에 PPh₃ (541 mg, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂O (1 mL)을 첨가하기 전에 환류에서 5분 동안 가열하였다. 혼합물을 추가로 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 1 N HCl (100 mL)로 추출하였다. 수성 층에 NH₄OH을 첨가하여 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하여 표제 화합물 (340 mg, 99 %)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0324]

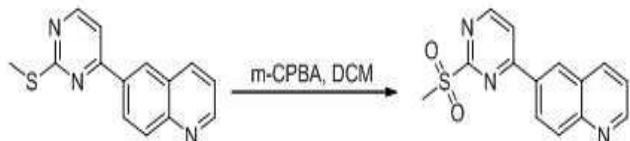
방법 A-단계 c: 6-(2-(메틸티오)파리미딘-4-일)퀴놀린



[0325]

[0326] 다이옥세인 (50 mL) 및 H₂O (12.5 mL) 중의 4-클로로-2-(메틸티오)페리미딘 (1.6 g, 10 mmol) 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)퀴놀린 (3.06 g, 12 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (653 mg, 0.80 mmol), dppf (443 mg, 0.80 mmol) 및 K₃PO₄ (4.24 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C의 N₂ 대기 하에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 25:1)로 정제하여 표제 화합물 (2.0 g, 80 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

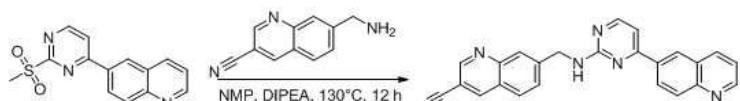
[0327] 6-(2-(메틸설포닐)페리미딘-4-일)퀴놀린의 제조



[0328]

[0329] CH₂Cl₂ (50 mL) 중의 6-(2-(메틸티오)페리미딘-4-일)퀴놀린 (1.24 g, 4.9 mmol)의 용액에 m-CPBA (1.79 g, 85%, 8.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 sat. Na₂S₂O₃ (15 mL) 및 sat. NaHCO₃ (15 mL)을 첨가하여 반응을 억제하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (100 mL x 3)로 추출하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하여 표제 화합물 (1.1 g, 78%)을 황색 고체로서 수득하였다.

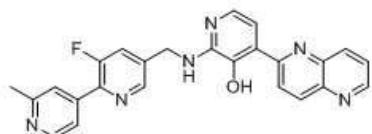
[0330] 방법 A-단계 d: N-((3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이페리딘-5-일)메틸)-4-(퀴놀린-6-일)페리미딘 -2-아민



[0331]

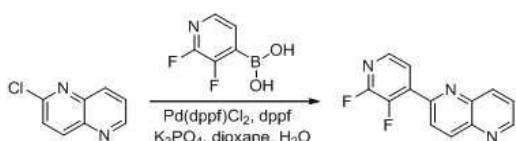
[0332] NMP (1.5 mL) 중의 7-(브로모메틸)퀴놀린-3-카르보나이트릴 (39 mg, 0.21 mmol)의 용액에 6-(2-(메틸설포닐)페리미딘-4-일)퀴놀린 (50 mg, 0.18 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (190 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 130 °C에서 밤새도록 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H₂O (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)으로 희석하였다. 수성 층을 분리하고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 100:1-20:1)로 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 36 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0333] 실시예 14: 2-((3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이페리딘-5-일)메틸아미노)-4-(1,5-나프티리딘-2-일)페리딘-3-올 (A-176)의 제조



[0334]

[0335] 방법 A-단계 c: 2-(2,3-다이플루오로페리딘-4-일)-1,5-나프티리딘

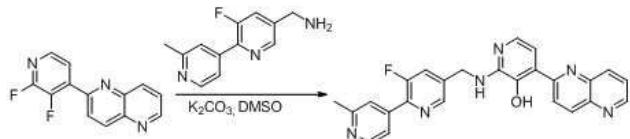


[0336]

[0337] 다이옥세인 (4 mL) 및 H₂O (1 mL) 중의 2,3-다이플루오로페리딘-4-일보론산 (175 mg, 1.1 mmol) 및 2-클로로-1,5-나프티리딘 (164 mg, 1.0 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (65 mg, 0.08 mmol), dppf (44 mg, 0.08 mmol) 및 K₃PO₄ (424 mg, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C의 N₂ 대기하에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 1:1)로 정제하여 표제 화합

물 (130 mg, 53 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

방법 G-단계 r: 2-((3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이페리딘-5-일)메틸아미노)-4-(1,5-나프티리딘-2-일)페리딘-3-올

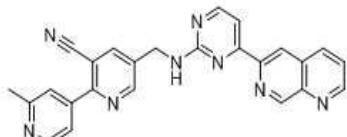


[0339]

[0340] DMSO (2 mL) 중의 2-(2,3-다이플루오로페리딘-4-일)-1,5-나프티리딘 (70 mg, 0.29 mmol)의 용액에 (3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이페리딘-5-일)메테인아민 (93 mg, 0.43 mmol) 및 K_2CO_3 (80 mg, 0.58 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 135 °C에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2:MeOH = 30:1$)로 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 8 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

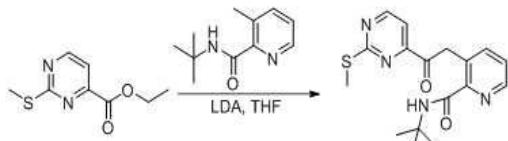
[0341]

실시예 15: 5-((4-(1,7-나프티리딘-6-일)페리미딘-2-일아미노)메틸)-2'-메틸-2,4'-바이페리딘-3-카르보나이트릴(A-183)의 제조



[0342]

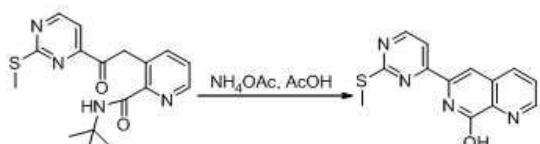
방법 F-단계 1: *N-tert-부틸-3-(2-(2-(메틸티오)페리미딘-4-일)-2-옥소에틸)페콜린아마이드*



[0344]

-40 °C에서 무수 테트라하이드로퓨란 (100 mL) 중의 *N*-(*tert*-부틸)-3-메틸피콜린아마이드 (2.0 g, 10 mmol)의 교반된 용액에 리튬 다이아이소프로필아마이드 (2 M in THF, 28 mL, 56 mmol)을 드롭방식으로 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고 나서, -60 °C까지 냉각하였다. 무수 THF (10 mL) 중의 에틸-2-(메틸티오)페리미딘-4-카르복실레이트 (2.0 g, 10 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 -60 °C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응을 sat. NH₄Cl (50 mL)로 억제하고, 에틸 아세테이트 (80 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:에틸 아세테이트 = 5 : 1)로 정제하여 표제 화합물 (1.2 g, 35 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0346] 방법 F-단계 m: 6-(2-(메틸티오)페리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘-8-올

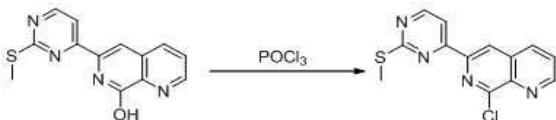


[0347]

HOAc (10 mL) 중의 *N*-(*tert*-부틸)-3-(2-(2-(메틸티오)페리미딘-4-일)-2-옥소에틸)페콜린아마이드 (500 mg, 1.45 mmol) 및 NH₄OAc (1.11 g, 14.5 mmol)의 혼합물을 8시간 동안 108 °C까지 가열하였다. 농축 후에, 생성된 자류물을 에틸 아세테이트 (30 mL)에 용해시키고 sat. NaHCO₃ (5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건

조시키고 농축하여 추가적인 정제 없이 표제 화합물 (350 mg, 89%)을 황색 고체로서 수득하였다.

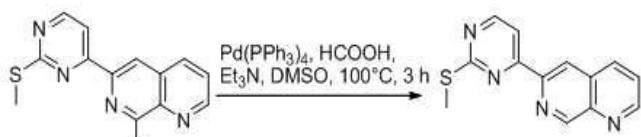
[0349] 방법 F-단계 n: 8-클로로-6-(2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘



[0350]

[0351] POCl₃ (6 mL) 중의 6-(2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘-8-올 (350 mg, 1.3 mmol)의 용액을 1시간 동안 100 °C까지 가열하였다. 농축 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)에 용해시키고 sat. NaHCO₃ (5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:에틸 아세테이트 = 5 :1)로 정제하여 표제 화합물 (350 mg, 93 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

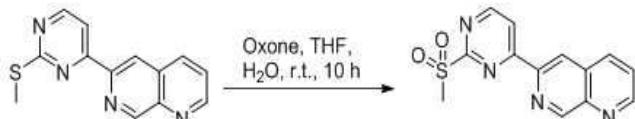
[0352] 방법 F-단계 o: 6-(2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘



[0353]

[0354] DMSO (5 mL) 중의 8-클로로-6-(2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘 (350 mg, 1.2 mmol), 트리에틸아민 (924 mg, 9.15 mmol), 포름산 (253 mg, 5.50 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 100 °C의 N₂ 대기하에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과액을 염수 (10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 표제 화합물 (180 mg, 59 %)을 담황색 고체로서 수득하였다.

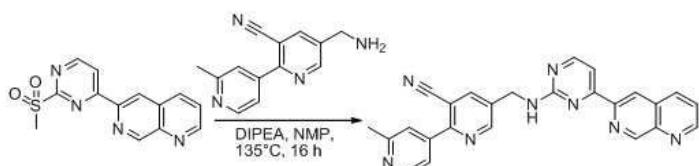
[0355] 방법 F-단계 p: 6-(2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘



[0356]

[0357] THF (5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중의 6-(2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘 (180 mg, 0.71 mmol)의 용액에 옥손 (497 mg, 1.56 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 농축 후에, 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 바로 사용되는, 표제 화합물 (680 mg, 조)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0358] 방법 F-단계 q: 5-((4-(1,7-나프티리딘-6-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)-2'-메틸-2,4'-바이피리딘-3-카르보나이트릴

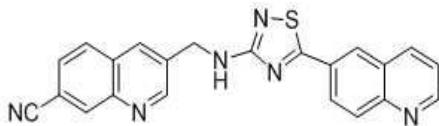


[0359]

[0360] NMP (1 mL) 중의 5-(아미노에틸)-2'-메틸-2,4'-바이피리딘-3-카르보나이트릴 (68 mg, 0.3 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필아민 (194 mg, 1.5 mmol) 용액에 6-(2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-1,7-나프티리딘 (140 mg, 30%, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 135 °C의 N₂ 대기하에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 50:

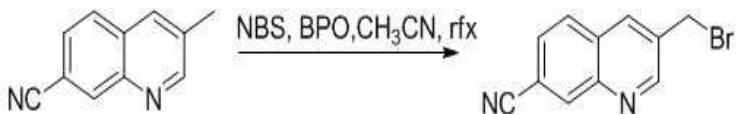
1)로 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 19 %)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0361] 실시예 16: 3-((5-(퀴놀린-6-일)-1,2,4-티아다이아졸-3-일아미노)메틸)퀴놀린-7-카르보나이트릴 (A-199)의 제조



[0362]

3-(브로모에틸)퀴놀린-7-카르보나이트릴의 제조

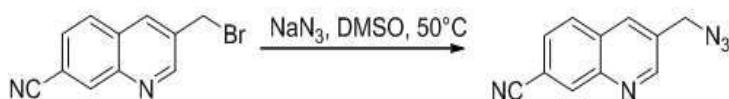


[0364]

MeCN (80 mL) 중의 3-메틸퀴놀린-7-카르보나이트릴 (1.5 g, 8.9 mmol)의 용액에 NBS (1.9 g, 10.7 mmol) 및 BPO (216 mg, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 밤새도록 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, H₂O (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:석유 에터 = 8:1)로 정제하여 표제 화합물 (1.0 g, 45 %)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0366]

3-(아지도메틸)퀴놀린-7-카르보나이트릴의 제조

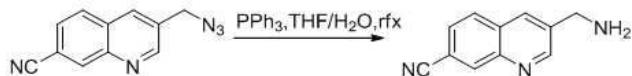


[0367]

DMSO (20 mL) 중의 3-(브로모메틸)퀴놀린-7카르보나이트릴 (1 g, 4.1 mmol)의 용액에 NaN₃ (395 mg, 6.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, H₂O (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 10:1-5:1)로 정제하여 표제 화합물 (800 mg, 93 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0369]

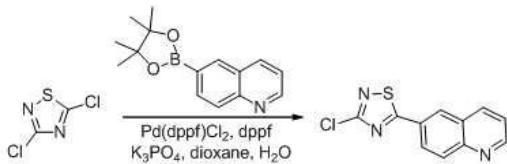
3-(아미노메틸)퀴놀린-7-카르보나이트릴의 제조



[0370]

THF (20 mL) 중의 3-(아지도메틸)퀴놀린-7-카르보나이트릴 (800 mg, 3.8 mmol)의 용액에 PPh₃ (1.1 g, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂O (2 mL)을 첨가하기 전에 환류에서 5분 동안 가열하였다. 혼합물을 추가로 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 1 N HCl (100 mL)로 추출하였다. 수성 층에 NH₄OH을 첨가하여 PH = 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하여 표제 화합물 (400 mg, 56 %)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0372] 방법 A-단계 c: 3-클로로-5-(퀴놀린-6-일)-1,2,4-티아다이아졸

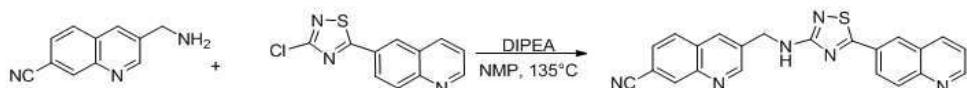


[0373]

[0374] 다이옥세인 (6 mL) 및 H₂O (1.5 mL) 중의 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)퀴놀린 (280 mg, 1.1 mmol) 및 3,5-다이클로로-1,2,4-티아다이아졸 (155 mg, 1.0 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (65 mg, 0.80 mmol), dppf (44 mg, 0.80 mmol) 및 K₃PO₄ (420 mg, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C의 N₂ 대기하에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 3:1)로 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 81 %)을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H).

[0375]

방법 A-단계 d: 3-((5-(퀴놀린-6-일)-1,2,4-티아다이아졸-3-일아미노)메틸)퀴놀린-7-카르보나이트릴

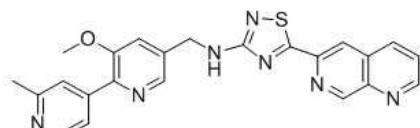


[0376]

[0377] NMP (1.5 mL) 중의 3-(아미노에틸)퀴놀린-7-카르보나이트릴 (59 mg, 0.32 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(퀴놀린-6-일)-1,2,4-티아다이아졸 (40 mg, 0.16 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (165 mg, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 145 °C에서 40시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H₂O (30 mL)로 회색하고, EtOAc (30 mL x 3)으로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 30:1)로 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 19 %)을 주황색 고체로서 수득하였다.

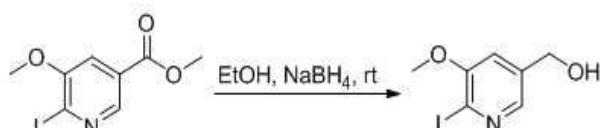
[0378]

실시예 17: N-((3-메톡시)-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-5-일)메틸)-5-(1,7-나프티리딘-6-일)-1,2,4-티아다이아졸-3-아민 (A-196)의 제조



[0379]

[0380] (6-요오도-5-메톡시파리딘-3-일)메탄올의 제조

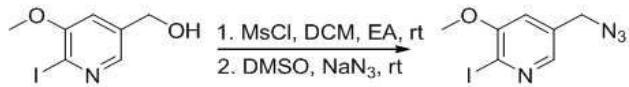


[0381]

[0382] 0 °C에서 EtOH (100 mL) 중의 NaBH₄ (1.65 g, 43.3 mmol)의 혼탁액에 EtOH (30 mL) 중의 메틸 6-요오도-5-메톡시니코티네이트 (2.54 g, 8.67 mmol)의 용액을 드롭방식으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 농축 후에, H₂O (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 CH₂Cl₂ (100 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하여 표제 화합물 (2.0 g, 87%)을 무색의 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0383]

5-(아지도메틸)-2-요오도-3-메톡시피리딘의 제조



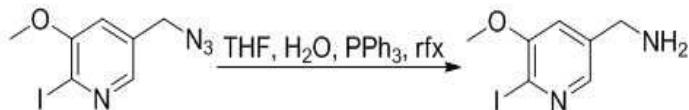
[0384]

[0385]

(6-요오도-5-메톡시피리딘-3-일)메탄올 (2.0 g, 7.55 mmol) 및 Et₃N (3.05 g, 30.2 mmol)의 용액에 MsCl (1.72 g, 15.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하고 나서 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 혼합된 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 DMSO (40 mL)에 용해시키고, NaN₃ (873 mg, 13.4 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 8시간 동안 교반한 후, H₂O (50 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (석유:EtOAc = 10:1)로 정제하여 표제 화합물 (1.35 g, 61 %)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

[0386]

(6-요오도-5-메톡시피리딘-3-일)메테인아민의 제조



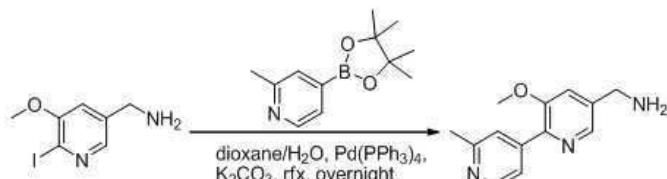
[0387]

[0388]

THF (20 mL) 중의 5-(아지도메틸)-2-요오도-3-메톡시피리딘 (1.35 g, 4.66 mmol)의 용액에 PPh₃ (1.14 g, 4.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂O (3 mL)을 첨가하기 전에 환류에서 가열하였다. 혼합물을 환류에서 8시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석하고, 0.2 N HCl (50 mL)로 추출하였다. 수성 층에 NaOH를 첨가하여 pH = 10으로 조정하기 전에 EtOAc (50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (50 mL x 6)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하여 표제 화합물 (1.18 g, 96 %)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 2H).

[0389]

(3-메톡시-2'-메틸-2,4'-바이피리딘-5-일)메테인아민의 제조

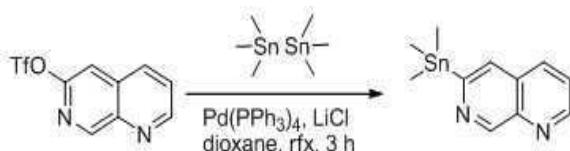


[0390]

[0391]

다이옥세인 (20 mL) 및 H₂O (4 mL) 중의 (6-요오도-5-메톡시피리딘-3-일)메테인아민 (1.12 g, 4.24 mmol)의 용액에 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)피리딘 (1.51 g, 50%, 5.52 mmol), K₂CO₃ (2.34 g, 17.0 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (245 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 N₂ 대기하에서 밤새도록 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 100:1-50:1)로 정제하여 표제 화합물 (730 mg, 75 %)을 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

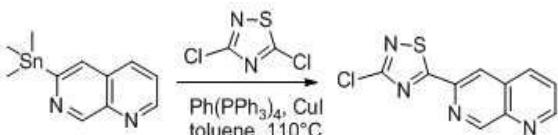
[0392] 6-(트리메틸스티닐)-1,7-나프티리딘의 제조



[0393]

[0394] 다이옥시인 (20 mL) 중의 1,7-나프티리딘-6-일 트리플루오로메테인설포네이트 (1.3 g, 4.76 mmol), 1,1,1,2,2,2-헥사메틸다이스타난O (2.3 g, 7.0 mmol), LiCl (590 mg, 14.0 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (270 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류에서 N₂ 대기하에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (30 mL)에 용해시키고 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 애터:EtOAc = 10:1)로 정제하여 표제 화합물 (600 mg, 43 %)을 무색의 오일로서 수득하였다.

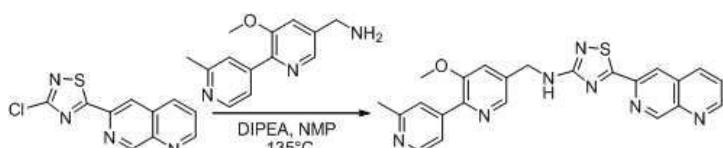
[0395] 방법 A-단계 c: 3-클로로-5-(1,7-나프티리딘-6-일)-1,2,4-티아다이아졸



[0396]

[0397] 톨루엔 (1 mL) 중의 6-(트리메틸스티닐)-1,7-나프티리딘 (29 mg, 0.1 mmol) 및 3,5-다이클로로-1,2,4-티아다이아졸 (21 mg, 0.17 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.01 mmol) 및 CuI (2 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110 °C의 N₂ 대기하에서 밤새도록 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 80:1)로 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 70 %)을 백색 고체로서 수득하였다.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 9.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H).

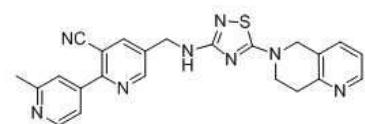
[0398] 방법 A-단계 d: N-((3-메톡시-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-5-일)메틸)-5-(1,7-나프티리딘-6-일)-1,2,4-티아다이아졸-3-아민



[0399]

[0400] NMP (1.5 mL) 중의 (3-메톡시-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-5-일)메테인아민 (37 mg, 0.16 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(1,7-나프티리딘-6-일)-1,2,4-티아다이아졸 (20 mg, 0.08 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (83 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 135 °C에서 40시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H₂O (30 mL)로 회석하고 EtOAc (30 mL x 3)으로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 30:1)로 정제하여 표제 화합물 (8 mg, 23 %)을 담황색 고체로서 수득하였다.

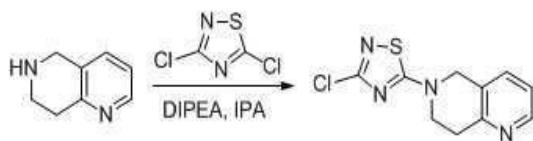
[0401] 실시예 18: 5-((5-(7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)-1,2,4-티아다이아졸-3-일아미노)메틸)-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-3-카르보나이트릴 (A-198)의 제조



[0402]

[0403]

방법 A-단계 c: 3-클로로-5-(7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)-1,2,4-티아다이아졸



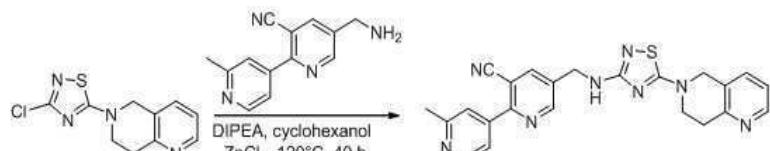
[0404]

[0405]

i-PrOH (10 mL) 중의 3,5-다이클로로-1,2,4-티아다이아졸 (155 mg, 1.0 mmol)의 용액에 5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘 (134 mg, 1.0 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (645 mg, 5.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL x 3)으로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 2:1)로 정제하여 표제 화합물 (180 mg, 71 %)을 회색 고체로서 수득하였다.

[0406]

방법 A-단계 d: 5-((5-(7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)-1,2,4-티아다이아졸-3-일아미노)메틸)-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-3-카르보나이트릴



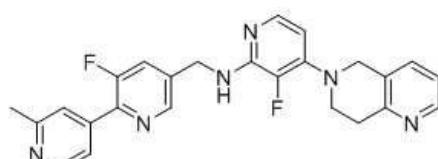
[0407]

[0408]

밀봉된 투브 내에 있는 사이클로헥산을 (3 mL) 중의 5-(아미노메틸)-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-3-카르보나이트릴 (185 mg, 0.83 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (213 mg, 1.65 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)-1,2,4-티아다이아졸 (140 mg, 0.55 mmol) 및 ZnCl₂ (83 mg, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120 °C에서 40시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 5:1-CH₂Cl₂:MeOH = 30:1)로 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 5 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0409]

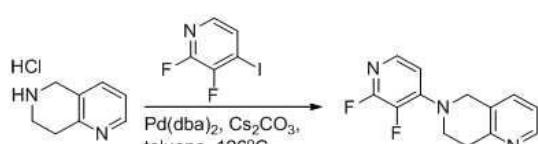
실시예 19: 4-(7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일))-3-플루오로-*N*-(3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이파리딘-5-일)메틸)파리딘-2-아민 (A-202)의 제조



[0410]

[0411]

방법 A-단계 c: 6-(2,3-다이플루오로파리딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘

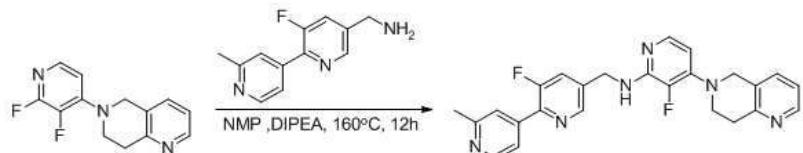


[0412]

톨루엔 (20 mL) 중의 5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘 하이드로클로라이드 (1.7 g, 10 mmol), 2,3-다이플루오로-4-요오도파리딘 (4.8 g, 20 mmol), Cs₂CO₃ (16.3 g, 50 mmol), Pd₂(dba)₃ (460 mg, 0.5 mmol)의 혼합물을 환원에서 N₂ 대기하에서 12시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 4:1-1:1)로 정제하여 표제 화합물 (2.3 g, 88 %)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.81 (m,

2H), 3.18 (m, 2H).

[0414] 방법 A-단계 d: 4-(7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일))-3-플루오로-N-((3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이페리딘-5-일)메틸)페리딘-2-아민



[0415]

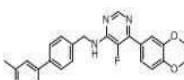
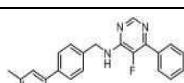
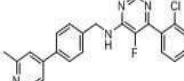
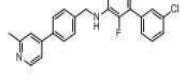
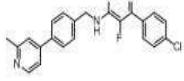
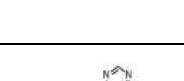
[0416] NMP (1 mL) 중의 6-(2,3-다이플루오로페리딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘 (50 mg, 0.21 mmol) 및 (3-플루오로-2'-메틸-2,4'-바이페리딘-5-일)메테인아민 (66 mg, 0.3 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (131 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 160 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 혼합된 유기 층을 염수 (10 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에터:EtOAc = 1:1-0:1)로 정제하여 표제 화합물 (4 mg, 5 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

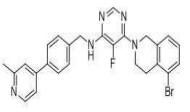
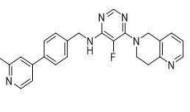
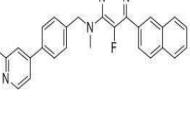
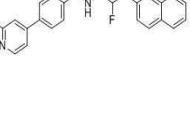
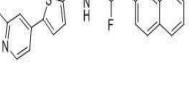
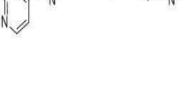
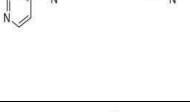
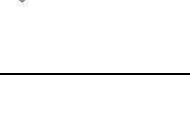
[0417] 표 2는 상기 상세하게 논의되고 표의 세 번째 칼럼에 제시된 방법에 따라 제조된 화합물의 집합(selection)을 나타낸다:

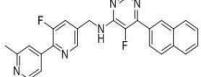
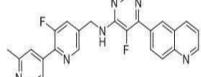
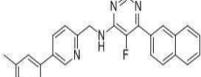
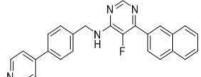
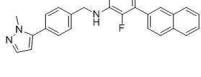
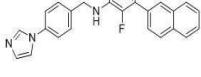
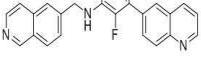
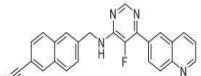
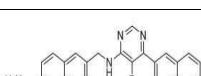
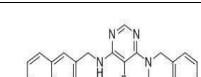
표 2

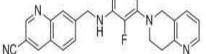
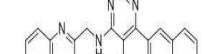
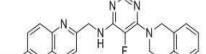
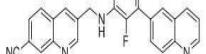
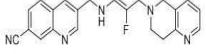
본 발명의 선택된 화합물(A-1 내지 A-202)

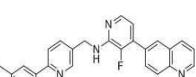
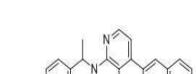
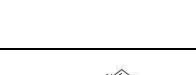
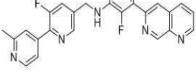
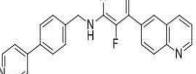
Compd No.	Structure	Method	1H NMR	ESI-MS (m/z): [M+1] ⁺
A-1		A	1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.89(d, J =7.2Hz, 1H), 7.64(d, J =8.0Hz, 2H), 7.58-7.51(m, 4H), 7.38(s, 1H), 7.32(d, J =4.0Hz, 1H), 5.59(s, 1H), 4.86(d, J =6.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	421.0
A-2		A	1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.55(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.57(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.55(d, J = 5.2Hz, 1H), 8.17(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.95(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.80(t, J =7.8Hz, 1H), 7.66-7.60(m, 3H), 7.52(d, J =8.4Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.31(d, J = 4.0Hz, 1H), 5.68(s, 1H), 4.87(d, J = 6.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	422.0
A-3		A	1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.99-8.98(m, 1H), 8.78(s, 1H), 8.59-8.51(m, 2H), 8.26(d, J =8.4Hz, 1H), 8.21(d, J =8.4Hz, 1H), 7.95(d, J =8.4Hz, 1H), 7.64(d, J =8.4Hz, 2H), 7.52(d, J =8.4Hz, 2H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.32(d, J =4.8Hz, 1H), 5.70(s, 1H), 4.86(d, J =6.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	422.0
A-4		A	1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.99-8.98(m, 1H), 8.55-8.54(m, 3H), 8.38(d, J =9.2Hz, 1H), 8.27(d, J =8.0Hz, 1H), 8.21(d, J =8.8Hz, 1H), 7.65(d, J =8.0Hz, 2H), 7.52(d, J =8.0Hz, 2H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.31(d, J =5.2Hz, 1H), 5.65(s, 1H), 4.87(d, J =5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	422.0

A-15		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.55(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.51(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.12(d, <i>J</i> =9.2Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.64(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.54–7.47(m, 3H), 7.37(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 4.85(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 4.12(s, 3H), 2.63(s, 3H).	425.0
A-16		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =8.0Hz, 3H), 7.58(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.49(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 6.96(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 4.82(d, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 4.31(d, <i>J</i> =2.4Hz, 4H), 2.62(s, 3H).	429.0
A-17		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.50(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 8.01(d, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 7.63(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.51–7.48(m, 5H), 7.36(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 4.84(d, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.62(s, 3H).	371.0
A-18		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.50(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 8.01(d, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 7.63(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.51–7.48(m, 4H), 7.36(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 5.55(s, 1H), 4.84(d, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	
A-19		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.49(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.91(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.49(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.47–7.39(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 5.59(s, 1H), 4.83(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.62(s, 3H).	405.0
A-20		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.48(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 7.99(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.63(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.50–7.45(m, 4H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =4.4Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 4.83(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.62(s, 3H).	405.0
A-21		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.55(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.90(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.56(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.49(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 5.58(s, 1H), 4.83(d, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	438.9
A-22		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.53(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.45(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 7.29(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 7.22–7.12(m, 4H), 5.10(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.74(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 3.94(t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.97(t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.62(s, 3H).	
A-23		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.53(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 7.45(d, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 7.20–7.08(m, 1H), 6.91(m, 2H), 5.10(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.74(d, <i>J</i> =8Hz, 2H), 3.94(m, 2H), 2.93(m, 2H), 2.62(s, 3H).	444.0
A-24		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.53(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =8Hz, 2H), 7.45(d, <i>J</i> =8Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 7.12–7.07(m, 1H), 6.87(m, 2H), 5.09(s, 1H), 4.81(s, 2H), 4.74(d, <i>J</i> =6Hz, 2H), 3.92(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.62(s, 3H).	444.0

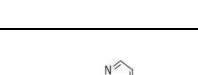
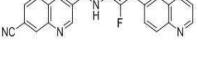
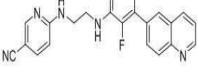
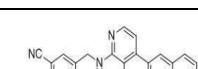
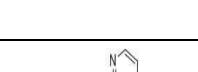
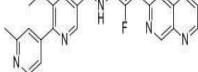
A-25		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.53(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.45(d, <i>J</i> =8.0Hz, 3H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 7.09(m, 2H), 5.09(s, 1H), 4.83(s, 2H), 4.74(d, <i>J</i> =6Hz, 2H), 3.95(m, 2H), 2.96(m, 2H), 2.62(s, 3H).	503.9
A-26		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.53(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.44(d, <i>J</i> =4.4Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.46(d, <i>J</i> =7.6Hz, 3H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 1H), 5.13(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.75(d, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 4.03(t, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 3.14(t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.62(s, 3H).	427.0
A-27		C	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54-8.53(m, 2H), 8.48(s, 1H), 8.06(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.93(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.87(d, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 7.62(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.43(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 4.98(s, 2H), 3.32(d, <i>J</i> =3.6Hz, 3H), 2.62(s, 3H).	435.0
A-28		A	¹ HNMR(400MHz, DMSO) δ 8.54(s, 1H), 8.48(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.37-8.28(m, 2H), 8.08-8.06(m, 3H), 7.98(d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 7.75(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.64-7.55(m, 5H), 7.48(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 5.46-5.39(m, 1H), 2.52(s, 3H), 1.59(d, <i>J</i> =6.8Hz, 3H).	435.0
A-29		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.59(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.46(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.12(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.95(d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 7.88(d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 7.59-7.50(m, 2H), 7.36(d, <i>J</i> =3.6Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.25(d, <i>J</i> =3.6Hz, 1H), 7.10(d, <i>J</i> =3.6Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 4.98(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.58(s, 3H).	427.0
A-30		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.79(s, 1H), 8.60(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.55(s, 2H), 8.12(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.95(d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 7.89-7.86(m, 2H), 7.82-7.76(m, 2H), 7.66(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 7.58-7.51(m, 2H), 5.69(s, 1H), 4.88(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.65(s, 3H).	422.0
A-31		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.99-8.98(m, 1H), 8.80(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 8.61(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.55(d, <i>J</i> =1.6Hz, 2H), 8.37(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.28(d, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 8.21(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.90-7.87(m, 1H), 7.80(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.66(d, <i>J</i> =4.4Hz, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 5.73(s, 1H), 4.89(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.65(s, 3H).	
A-32		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.72(s, 1H), 8.59(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.44(d, <i>J</i> =4.4Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.84-7.71(m, 3H), 7.65(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 7.46(d, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 1H), 5.19(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.78(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 4.03(t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 3.14(t, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 2.65(s, 3H).	428.0
A-33		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.60-8.58(m, 2H), 8.56(s, 2H), 8.13(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.96(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.89(d, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.59-7.50(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.24(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 4.85(d, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 2.38(s, 3H).	436.0
A-34		A	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.99(d, <i>J</i> =3.6Hz, 1H), 8.63-8.57(m, 2H), 8.56(s, 2H), 8.38(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.28(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 8.22(d, <i>J</i> =9.2Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.33(s, 1H), 7.25(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 5.69(s, 1H), 4.86(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 2.39(s, 3H).	437.0

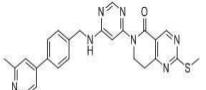
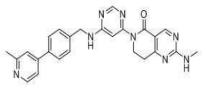
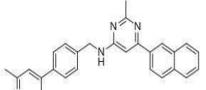
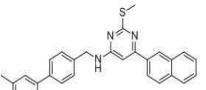
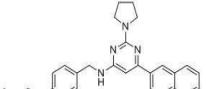
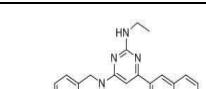
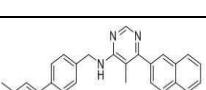
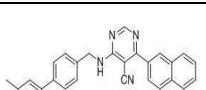
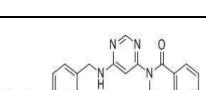
A-35		A	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.61(s, 2H), 8.58-8.52(m, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.96(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.89(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61(d, <i>J</i> =11.2Hz, 1H), 7.59-7.51(m, 2H), 5.73(s, 1H), 4.90(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.65(s, 3H).	440.0
A-36		A	¹ HNMR(400MHz, DMSO) δ 8.98(d, <i>J</i> =4.0Hz, 1H), 8.63(d, <i>J</i> =4.4Hz, 2H), 8.58-8.53(m, 3H), 8.42(s, 1H), 8.33(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.15(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.87(d, <i>J</i> =12.4Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.67(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 7.63-7.60(m, 1H), 4.79(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.55(s, 3H).	
A-37		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.87(s, 1H), 8.61(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.15(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.97-7.93(m, 3H), 7.89(d, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 7.59-7.51(m, 2H), 7.49(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.33(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 4.95(d, <i>J</i> =5.2Hz, 2H), 2.66(s, 3H).	422.0
A-38		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.68(brs, 2H), 8.55(s, 2H), 8.13(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.95(d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 7.88(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.66(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.57-7.53(m, 6H), 5.63(s, 1H), 4.87(d, <i>J</i> =5.6Hz, 2H).	407.0
A-39		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.55(s, 2H), 8.13(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.95(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.88(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.59-7.46(m, 5H), 7.43(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 6.31(s, 1H), 5.60(s, 1H), 4.86(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 3.90(s, 3H).	410.0
A-40		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.55(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.12(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.95(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.89(d, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.56-7.52(m, 4H), 7.40(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.29(s, 1H), 7.22(s, 1H), 5.64(s, 1H), 4.85(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H).	396.0
A-41		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 9.26(s, 1H), 8.99(d, <i>J</i> =4.0Hz, 1H), 8.57-8.54(m, 3H), 8.39(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.28(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 8.22(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.00(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.65(d, <i>J</i> =6.8Hz, 2H), 7.49-7.46(m, 1H), 5.77(s, 1H), 5.02(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H).	382.0
A-42		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.99(d, <i>J</i> =4.4Hz, 1H), 8.67-8.59(m, 2H), 8.58-8.53(m, 2H), 8.39(s, 1H), 8.34(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.16(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.10(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.05(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.77(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.72(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.62(dd, <i>J</i> =8.4, 4.4Hz, 1H), 4.89(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H).	
A-43		D	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.96(d, <i>J</i> =2.8Hz, 1H), 8.63-8.55(m, 2H), 8.53(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.32(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.18-8.12(m, 2H), 7.98(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.97-7.91(m, 2H), 7.89(s, 1H), 7.65-7.58(m, 1H), 7.42(s, 1H), 4.86(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H).	424.0
A-44		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).	

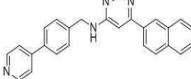
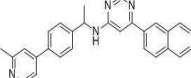
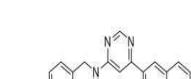
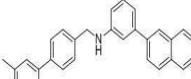
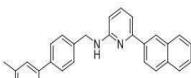
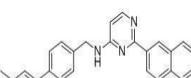
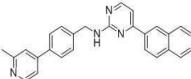
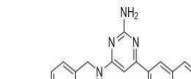
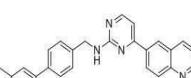
A-72		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	
A-73		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.68 – 8.62 (m, 3H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 14.8, 8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	447.0
A-74		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.19–7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	
A-75		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H).	
A-76		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.94 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.14 (m, 2H).	412.0
A-77		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.28 (s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50–7.44 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H).	409.0
A-78		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.18–4.10 (m, 2H), 3.99–3.90 (m, 1H), 3.34–3.24 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.02–1.94 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H).	
A-79		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.12 (s, 4H), 2.65 (s, 3H).	
A-80		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59–8.54 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80–7.72 (m, 3H), 7.65 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).	

A-100		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.65 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.07 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H).	
A-101		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.86 (m, 2H), 2.66 (s, 3H).	
A-102		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.27–8.15 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.95–7.89 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.76–6.70 (m, 1H), 5.48–5.39 (m, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	435.0
A-103		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.64 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	441.0
A-104		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.26–8.17 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.58–7.50 (m, 4H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.81–6.77 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	407.0
A-105		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.26–8.18 (m, 2H), 8.06 (s, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 6.83–6.77 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	
A-106		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26–8.18 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.50–7.43 (m, 2H), 6.85–6.80 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	452.0
A-107		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17–8.07 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.83–6.77 (m, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H).	
A-108		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.50 (dd, <i>J</i> = 13.2, 8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.81–7.67 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.32–7.29 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).	441.0

A-109		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.19–8.25 (m, 5H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H).	
A-110		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.39 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.08–8.01 (m, 3H), 7.93 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.84–6.79 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H).	441.0
A-111		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24–8.16 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.82–6.72 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.05 (s, 4H).	
A-112		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.24–8.14 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 6.80–6.74 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.60 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H).	452.0
A-113		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.26–8.18 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.82–6.77 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).	
A-114		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 6.77–6.72 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	
A-115		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.73–6.68 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	
A-116		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.65–8.57 (m, 3H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.71–6.65 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	
A-117		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.62–7.55 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.62–6.58 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).	

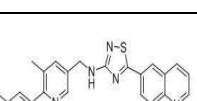
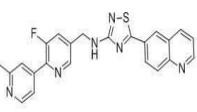
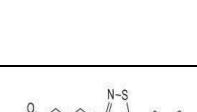
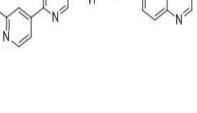
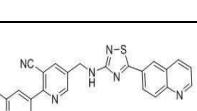
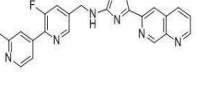
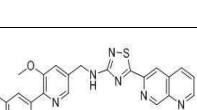
A-118		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.21–8.26 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.97–7.89 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.46–7.49 (m, 1H), 6.80 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	
A-119		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.5–7.46 (m, 1H), 6.83 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).	
A-120		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.79 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.69 (m, 2H).	
A-121		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.26–7.20 (m, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H).	448.0
A-122		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.23–7.19 (m, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).	452.9
A-123		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.57 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 6.87 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).	430.0
A-124		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 2H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.85 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	440.9
A-125		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.69 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	453.0
A-126		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	447.9

A-137		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 6H).	470.0
A-138		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (s, 0.4H), 8.84 (s, 0.6H), 8.60–8.55 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.40–7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.73–5.51 (m, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.09–2.88 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).	453.0
A-139		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	417.0
A-140		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05–8.03 (m, 1H), 7.96 – 7.82 (m, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	449.0
A-141		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51–7.47 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.99 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H).	472.0
A-142		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	446.1
A-143		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 3H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.52 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).	417.0
A-144		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.62–7.55 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).	428.0
A-145		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55–7.42 (m, 4H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.36 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	

A-146		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65–8.58 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.20–7.95 (m, 5H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	389.0
A-147		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95–7.80 (m, 4H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54–7.50 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 5.08 (m, 1H) 2.61 (s, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	417.0
A-148		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.75 (s, 2H) 2.62 (s, 3H).	404.0
A-149		B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 2.65 (s, 3H).	401.1
A-150		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	402.0
A-151		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 16.2, 7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.74 (s, 1H), 1.24 (s, 1H).	403.0
A-152		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).	403.0
A-153		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.93–7.82 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.67 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).	418.0
A-154		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).	404.0

A-155		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22–7.10 (m, 4H), 5.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).	408.1
A-156		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.16–7.10 (m, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).	409.0
A-157		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).	404.0
A-158		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.13 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	409.0
A-159		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.50 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	405.0
A-160		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 15.4, 8.5 Hz, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 2.62 (s, 3H).	405.0
A-161		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).	427.0
A-162		B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 2H), 8.07 – 7.89 (m, 5H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.55 (m, 5H), 7.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H).	402.0

A-181		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.21–8.16 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.97–3.91 (m, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H).	
A-182		F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.58 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	436.0
A-183		F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.57 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71–7.63 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).	
A-184		F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.58 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69–8.64 (m, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.70–7.60 (m, 3H), 5.77 (m, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H).	
A-185		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22–8.13 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).	436.0
A-186		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.30–8.25 (m, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H).	410.0
A-187		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.29–8.24 (m, 1H), 8.23–8.14 (m, 3H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 4.57 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).	
A-188		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.23–8.07 (m, 4H), 7.68–7.61 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.06 (s, 4H).	
A-189		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.69–3.61 (m, 2H), 3.32–3.30 (m, 2H), 2.99 (s, 3H).	

A-190		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59–8.51 (m, 2H), 8.34–8.29 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H).	411.0
A-191		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22–8.14 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).	425.0
A-192		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.60–8.54 (m, 2H), 8.38–8.32 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).	429.0
A-193		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22–8.14 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).	440.9
A-194		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).	435.9
A-195		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 9.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28–8.22 (m, 1H), 7.92–7.84 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).	429.9
A-196		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 9.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23–8.17 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).	441.9
A-197		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 9.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.29–8.23 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H).	437.0
A-198		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).	441.0

A-199		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.12 (s, 1H), 9.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 8.45-8.39 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H).	
A-200		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 7.78-7.60 (m, 4H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.2 Hz, 2H).	
A-201		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.81 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 2.67 (s, 3H).	
A-202		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.78 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.63 (s, 3H).	445.0

[0419] 생물학적 활성:

[0420] 1차 분석은 Wnt 경로 슈퍼-탑 플래시 (Wnt pathway Super-top flash, STF) 리포터 유전자 분석에 기초한다 :

[0421] HEK293 STF 안정한 클론("Super-Top Flash" TCF-루시페라제(luciferase) 리포터 플라스미드로 안정하게 형질 전환된 HEK293 세포)은 완전한 배양 배지 (L-Gln 4 mM, 중탄산 나트륨 1.5 g/L 및 블라스티시딘(Blasticidin) 6 μg/mL와 10 % FBS가 함유된 글루코즈 4.5 g/L)에 보관하였다. L Wnt3A 세포 (CRL-2647, ATCC)를 10 % FBS (Hyclone)를 함유하는 DMEM (Gibico)에 보관하였다. HEK293 STF 및 L Wnt3A 세포는 90 % confluence 및 세포 혼탁액이 1:1의 고정비 (HEK293 STF : L Wnt3A)로 혼합될 때 수득하였다. 100 μL/well의 혼합 세포 혼탁액을 96-웰 플레이트에 12,000 세포/웰의 최종 세포 농도로 첨가하고 나서, 화합물을 첨가하기 전에 추가로 24시간 동안 배양하였다.

[0422] 화합물을 순서대로 DMSO 내에서 희석하고 나서, DMEM 배지로 희석하였다. 화합물을 함유하는 20 μL의 배지를 미리-정해진 투여량에 따라서 세포에 첨가하였다. 세포 플레이트를 추가로 48시간 동안 37 °C에서 배양하였다.

[0423] 48시간 배양하는 동안 50 μL의 루시페라제 용액 (Bright-Glo, Promega)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 5분 동안 완만하게 진탕 배양하였다. 발광 시그널링(signaling)는 플레이트 판독기 (PHERAstar FS, BMG)로 측정하였다. 화합물의 IC₅₀ (효능)은 발광 시그널링의 억제에 기초하여 계산되었다.

[0424] 전술한 화합물을 상기 기재된 1차 분석에서 시험하고, 데이터를 표 3에 요약하였다. 특히, 화합물 A-12, A-36, A-100, A-103, A-166, A-168, A-194 및 A-198에 대한 IC₅₀ 커브(curve)를 도 1 내지 8에 각각 나타냈다.

표 3

1차 분석에서 시험한 본 발명의 선택된 화합물 (A-1 내지 A-202)에 대한 결과.

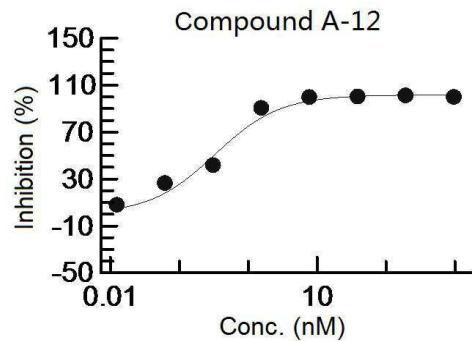
Compound number	IC ₅₀ (nM)	Compound number	IC ₅₀ (nM)	Compound number	IC ₅₀ (nM)
A-1	1.4	A-2	2.9	A-3	36
A-4	0.3	A-5	2.1	A-6	4.7
A-7	7.4	A-8	1.5	A-9	2.8
A-10	285	A-11	1.6	A-12	0.3
A-13	99	A-14	5.9	A-15	19
A-16	27	A-17	>1000	A-18	480

A-19	14	A-20	211	A-21	14
A-22	14	A-23	15	A-24	37
A-25	>1000	A-26	1.5	A-27	937
A-28	17	A-29	577	A-30	23
A-31	1	A-32	2	A-33	1.4
A-34	3	A-35	4	A-36	0.5
A-37	2.4	A-38	5	A-39	129
A-40	>1000	A-41	55	A-42	0.7
A-43	75	A-44	1	A-45	0.4
A-46	4.9	A-47	0.94	A-48	2.1
A-49	0.39	A-50	1.0	A-51	1.0
A-52	17	A-53	89	A-54	0.67
A-55	3000	A-56	1	A-57	0.39
A-58	34	A-59	230	A-60	0.81
A-61	1.3	A-62	6.2	A-63	2
A-64	16	A-65	0.44	A-66	58
A-67	10	A-68	16	A-69	73
A-70	147	A-71	0.29	A-72	0.64
A-73	1.3	A-74	1.6	A-75	0.52
A-76	1.3	A-77	1.6	A-78	777
A-79	416	A-80	768	A-81	625
A-82	338	A-83	3000	A-84	0.26
A-85	0.14	A-86	0.34	A-87	0.51
A-88	7.7	A-89	14	A-90	1.2
A-91	53	A-92	10	A-93	40
A-94	0.8	A-95	15	A-96	0.2
A-97	0.18	A-98	0.06	A-99	0.11
A-100	0.27	A-101	0.31	A-102	0.54
A-103	0.12	A-104	0.11	A-105	5.2
A-106	0.24	A-107	16	A-108	1
A-109	10	A-110	1	A-111	10
A-112	10	A-113	16	A-114	8
A-115	7	A-116	8	A-117	2
A-118	318	A-119	10	A-120	12
A-121	0.06	A-122	0.13	A-123	0.12
A-124	0.12	A-125	0.06	A-126	0.04
A-127	0.34	A-128	1.8	A-129	0.4
A-130	0.11	A-131	1.0	A-132	0.25
A-133	34	A-134	24	A-135	3000
A-136	4000	A-137	3000	A-138	712
A-139	3000	A-140	3000	A-141	3000
A-142	3000	A-143	2000	A-144	40
A-145	1131	A-146	68	A-147	40
A-148	10	A-149	603	A-150	250
A-151	2000	A-152	4.9	A-153	3000
A-154	1.2	A-155	229	A-156	12
A-157	3000	A-158	3000	A-159	17
A-160	6.7	A-161	3000	A-162	2000
A-162	3.2	A-164	3000	A-165	0.71
A-166	3.6	A-167	120	A-168	0.85
A-169	4.9	A-170	3.7	A-171	0.31
A-172	1.7	A-173	106	A-174	2.7
A-175	0.74	A-176	18	A-177	100
A-178	200	A-179	500	A-180	300
A-181	350	A-182	0.64	A-183	2.1
A-184	1	A-185	4.3	A-186	0.27
A-187	51	A-188	4.6	A-189	3000
A-190	0.4	A-191	0.38	A-192	0.1

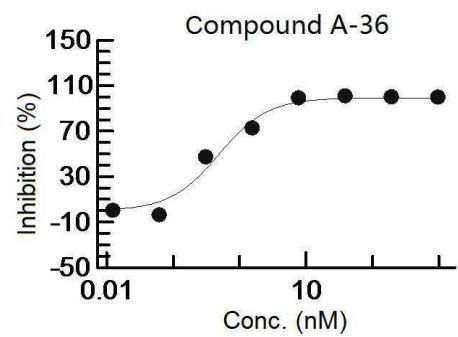
A-193	0.07	A-194	0.09	A-195	0.84
A-196	0.78	A-197	0.31	A-198	0.42
A-199	0.17	A-200	25	A-201	0.8
A-202	0.5				

도면

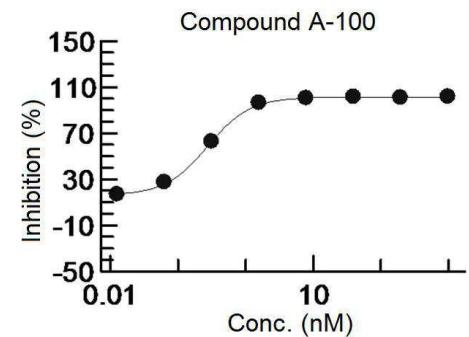
도면1



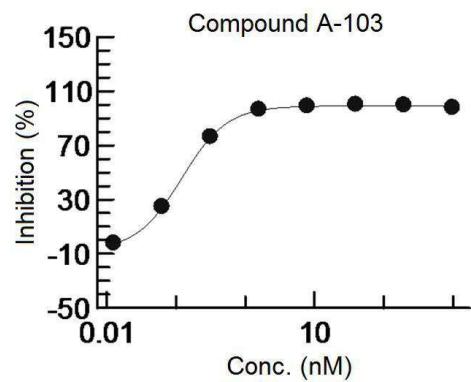
도면2



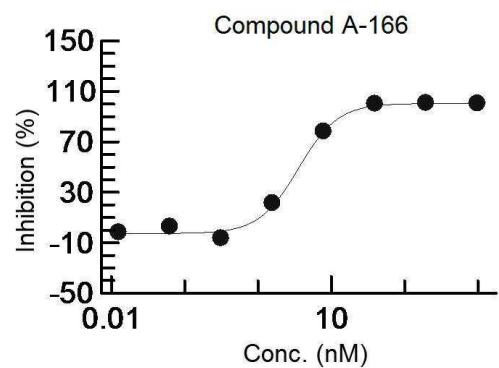
도면3



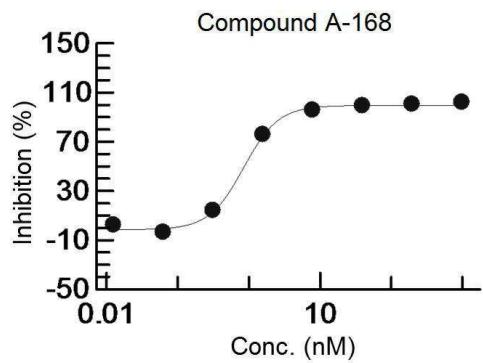
도면4



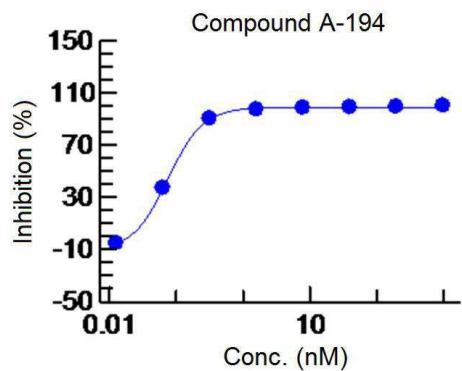
도면5



도면6



도면7



도면8

