(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0028749
(43) 공개일자 2013년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7031366
(22) 출원일자(국제) 2011년06월24일
심사청구일자 2012년11월29일
(85) 번역문제출일자 2012년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/KR2011/004631
(87) 국제공개번호 WO 2012/002680
국제공개일자 2012년01월05일
(30) 우선권주장
12/826,338 2010년06월29일 미국(US)

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
김대기
서울특별시 종로구 내수동 파크팰리스 101동 1403호
신윤용
서울특별시 서초구 반포2동 래미안퍼스티지아파트 122동 1401호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
한라특허법인

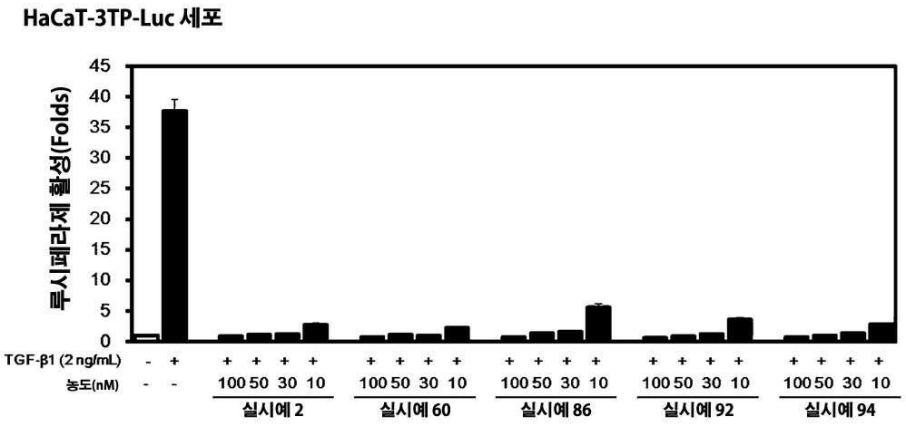
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **치료학적 에이엘케이5 및/또는 에이엘케이4 억제제로서 2-피리딜 치환된 이미다졸**

(57) 요 약

본 발명은 형질전환 성장 인자-β(TGF-β) 유형 I 수용체(ALK5) 및/또는 액티빈 유형 I 수용체(ALK4)의 억제제인 2-피리딜 치환된 이미다졸, 그의 제조 방법, 및 약제, 구체적으로 상기 수용체들에 의해 매개되는 질병 상태의 치료 및 예방에 있어서 그의 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

진, 쳉 후아

서울특별시 서대문구 대현동 이화여자대학교약학관 A동 200호

박철용

서울특별시 은평구 응암2동 376-32 301호

스리누 도마라팔리

서울특별시 서대문구 대현동 이화여자대학교약학관 A동 200호

라오, 코타 수드하카르

서울특별시 서대문구 대현동 이화여자대학교약학관 A동 200호

크리시나이하 마데보이나

서울특별시 서대문구 대현동 이화여자대학교약학관 A동 200호

수브라흐만얌, 부라 발라

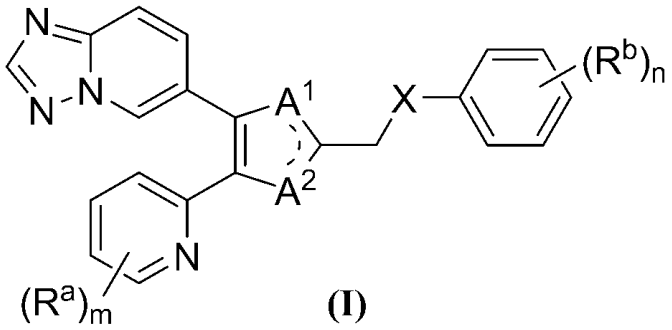
서울특별시 서대문구 신천동 1-8 금화하우스 101호

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물:

화학식 I



상기 식에서,

각각의 R^a는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, OH, -O-C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}할로알킬, -O-C_{3-6}사이클로알킬, NH_2, -NH-C_{1-6}알킬, -NH-C_{1-6}할로알킬, -NH-C_{3-6}사이클로알킬, -S-C_{1-6}알킬, -S-C_{1-6}할로알킬, -S-C_{3-6}사이클로알킬, CN, 또는 NO_2이고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

A^1 및 A^2 중 하나는 N이고 다른 하나는 NR^1이며, 여기에서 R^1은 H, OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬이고;

X는 결합, -$(CH_2)_p$-, -NR^2-, -O- 또는 -S-이고, 여기에서 p는 0 또는 1이고, R^2는 H 또는 C_{1-3}알킬이며;

각각의 R^b는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐, -$(CH_2)_q$-OR^3, -$(CH_2)_q$-NR^3R^4, -$(CH_2)_q$-SR^3, -$(CH_2)_q$-NO_2, -$(CH_2)_q$-CONHOH, -$(CH_2)_q$-CN, -$(CH_2)_q$-COR^3, -$(CH_2)_q$-CO_2R^3, -$(CH_2)_q$-$CONR^3R^4$, -$(CH_2)_q$- 테트라졸, -$(CH_2)_q$-CH=CH-CN, -$(CH_2)_q$-CH=CH-CO_2R^3, -$(CH_2)_q$-CH=CH-$CONR^3R^4$, -$(CH_2)_q$-CH=CH-테트라졸, -$(CH_2)_q$-$NHCOR^3$, -$(CH_2)_q$-$NHCO_2R^3$, -$(CH_2)_q$-$CONHSO_2R^3$, -$(CH_2)_q$-$NHSO_2R^3$, -$(CH_2)_q$-C≡C-CN, -$(CH_2)_q$-C≡C-CO_2R^3, -$(CH_2)_q$-C≡C-$CONR^3R^4$, -$(CH_2)_q$-C≡C-테트라졸, -$(CH_2)_q$-SOR^5, -$(CH_2)_q$-SO_2R^5, 또는 -$(CH_2)_r$-$(OR^3)_2$이고, 여기에서 R^3 및 R^4는 독립적으로 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬이거나, 또는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모노-사이클릭 고리, 예를 들어 이미다졸, 피롤리딘, 피페리딘, 모폴린, 피페라진 및 호모피페라진을 형성하고; R^5는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬이고; q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; r은 1, 2, 3 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-플루오로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-플루오로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2,3-다이플루오로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,4-다이플루오로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,5-다이플루오로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-클로로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-클로로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-클로로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2,3-다이클로로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,4-다이클로로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,5-다이클로로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-브로모아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-브로모아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-브로모아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-메틸아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-메틸아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-메틸아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2,3-다이메틸아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,4-다이메틸아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,5-다이메틸아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-에틸아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-에틸아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-아이소프로필아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-아이소프로필아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-아이소프로필아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-비닐아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-비닐아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-비닐아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-에티닐아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-메톡시아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-메톡시아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-메톡시아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2,3-다이메톡시아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,4-다이메톡시아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,5-다이메톡시아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(메톡시메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(메톡시메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-(메톡시메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(트라이플루오로메톡시)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(트라이플루오로메톡시)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-(트라이플루오로메톡시)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(메틸티오)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(메틸티오)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-(메틸티오)아닐린;

2-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조나이트릴;

4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)프탈로나이트릴;

2-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤즈아미드;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤즈아미드;

4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤즈아미드;

2-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)아세토나이트릴;

2-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)아세토나이트릴;

1-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)에탄온;

1-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)에탄온;

메틸 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조에이트;

메틸 4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조에이트;

N-(2-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)아세트아미드;

N-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)아세트아미드;

N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)아세트아미드;

N-(2-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)메탄설폰아미드;

N-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)메탄설폰아미드;

N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)메탄설폰아미드;

N^1-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-N^2,N^2-다이메틸벤젠-1,2-다이아민;

N^1-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-N^3,N^3-다이메틸벤젠-1,3-다이아민;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(피롤리딘-1-일)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-모폴리노아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-모폴리노아닐린;

N^3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-플루오로-N^1,N^1-다이메틸벤젠-1,3-다이아민;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-5-(다이메틸아미노)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-4-(다이메틸아미노)벤조나이트릴;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-((다이메틸아미노)메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-((다이메틸아미노)메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(피롤리딘-1-일메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(피롤리딘-1-일메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(모폴리노메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(모폴리노메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-5-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일메틸)아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로-3-(모폴리노메틸)아닐린;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-4-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-

2-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-5-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-4-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-2-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-5-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-4-(모폴리노메틸)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-2-(모폴리노메틸)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-5-(모폴리노메틸)벤조나이트릴;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(2-(다이메틸아미노)에틸아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(2-(다이메틸아미노)에틸아닐린;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-에틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조나이트릴;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-에틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로아닐린;

N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로-*N*-메틸아닐린;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)(메틸)아미노)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)(메틸)아미노)벤즈아미드;

6-(2-벤질-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘;

6-(2-(2-플루오로벤질)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아미드;

6-(5-(6-메틸피리딘-2-일)-2-(페녹시메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘;

6-(2-((2-플루오로페녹시)메틸)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메톡시)벤조나이트릴;

3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메톡시)벤즈아미드;

6-(5-(6-메틸피리딘-2-일)-2-(페닐티오메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘;

6-(2-((2-플루오로페닐티오)메틸)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘

으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물, 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물.

청구항 3

제 1 항의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물, 및 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 4

TGF-β 또는 액티빈 신호전달 경로 또는 이 둘 모두의 억제가 필요한 인간에게 치료 유효량의 제 1 항의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 투여함을 포함하는, 상기 인간에게서 상기 TGF-β 또는 액티빈 신호전달 경로 또는 이 둘 모두를 억제하는 방법.

청구항 5

종양 세포 전이의 치료, 예방 또는 감소가 필요한 인간에게 치료 유효량의 제 1 항의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 투여함을 포함하는, 상기 인간에게서 상기 전이를 치료, 예방 또는 감소시키는 방법.

청구항 6

TGF-β의 과발현에 의해 매개된 암종의 치료, 예방 또는 감소가 필요한 인간에게 치료 유효량의 제 1 항의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 투여함을 포함하는, 상기 인간에게서 TGF-β 신호전달 경로를 억제함으로써 상기 TGF-β의 과발현에 의해 매개된 암종을 치료, 예방 또는 감소시키는 방법.

청구항 7

맥관 손상의 치료, 예방 또는 감소가 필요한 인간에게 치료 유효량의 제 1 항의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 투여함을 포함하는, 상기 인간에게서 상기 맥관 손상을 치료, 예방 또는 감소시키는 방법.

청구항 8

사구체신염, 당뇨성 망막병증, 루푸스 신염, 고혈압-유발된 신장병증, 간질성 신 섬유증, 약물 노출의 합병증으로부터 발생하는 신 섬유증, HIV-관련된 신장병증, 이식 신장병증, 모든 병인에 기인한 간 섬유증, 감염으로 인한 간 기능장애, 알콜-유발된 간염, 담도의 질환, 낭성 섬유증, 폐 섬유증, 간질성 폐 질병, 급성 폐 손상, 성인 호흡곤란 증후군, 특발성 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질병, 감염 인자 또는 독성 인자에 기인한 폐 질병, 경색-후 심장 섬유증, 울혈성 심부전, 확장성 심근병증, 심근염, 혈관 내막 두꺼워짐, 혈관 협착증, 고혈압-유발된 혈관 재형성, 폐 동맥 고혈압, 관상 재협착증, 말초혈관 재협착증, 경동맥 재협착증, 스텐트-유발된 재협착증, 죽상 동맥경화증, 눈 흉터, 각막 흉터, 증식성 유리체 망막병증, 녹내장, 안내 압, 외상 또는 수술 상처로부터 생성된 상처 치유 중 발생하는 피부 중 과도한 또는 비후성 흉터 또는 켈로이드 형성, 복막 및 피하 협착, 강피증, 섬유경화증, 진행성 전신 경화증, 피부근염, 다발성 근염, 관절염, 골다공증, 궤양, 손상된 신경 기능, 남성 발기 부전, 페이로니병, 듀피트렝 구축, 알쯔하이머병, 레이노 증후군, 방사선-유발된 섬유증, 혈전증, 종양 전이성 성장, 다발성 골수종, 흑색종, 신경교종, 교모세포종, 백혈병, 육종, 평활근종, 중피종, 및 폐, 유방, 결장, 신장, 난소, 경부, 간, 담도, 위장관, 췌장, 전립선, 두경부의 암종으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 질병의 치료가 필요한 인간에게 치료 유효량의 제 1 항의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 투여함을 포함하는, 상기 인간에게서 상기 질병을 치료, 예방 또는 감소시키는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 형질전환 성장 인자-β(TGF-β) 유형 I 수용체(ALK5) 및/또는 액티빈 유형 I 수용체(ALK4)의 억제제인 2-피리딜 치환된 이미다졸, 그의 제조 방법, 및 약제학적 용도, 구체적으로 상기 수용체들에 의해 매개되는

질병 상태의 치료 및 예방에 있어서 그의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] TGF-β는 세포 증식 및 분화, 상처 치유, 세포 외 기질 생산, 및 면역억제의 다면발현성(pleiotropic) 조절 인자(modulator)인 단백질 군(family of protein), TGF-β1, TGF-β2 및 TGF-β3을 나타낸다. 상기 상과(superfamily)의 다른 구성원으로는 액티빈(activin), 인히빈(inhibin), 골형성 단백질, 성장 및 분화 인자, 및 뮬러관(Mullerrian) 억제 물질이 있다.

[0003] TGF-β1은 2 개의 고도로 보존된 단일 막관통(transmembrane) 세린/쓰레오닌 키나제(serine/threonine kinases), 유형 I(ALK5) 및 유형 II TGF-β 수용체를 통해 신호를 변환시킨다. 리간드 유도된 올리고머화(oligomerzation) 에 있어서, 상기 유형 II 수용체는 상기 ALK5의 GS 영역 내의 세린/쓰레오닌 잔기(residue)를 과인산화하고, 이는 Smad 단백질에 대한 결합 부위를 생성시킴으로써 상기 ALK5의 활성화를 유도한다. 차례로 상기 활성화된 ALK5는 C-말단 SSXS-동기(motif)에서 Smad2 및 Smad3 단백질을 인산화하고, 이에 의해 상기 수용체로부터의 해리 및 Smad4와의 헤테로머 복합체(heteromeric xomplex) 형성이 야기된다. Smad 복합체는 핵으로 이동하고, 특이적인 DNA-결합 보조-인자 및 보조-조절 인자와 조립하여 세포 외 기질 성분 및 기질-분해 프로테아제의 억제제의 전사를 최종적으로 활성화한다.

[0004] 액티빈은 TGF-β와 유사한 방식으로 신호를 변환시킨다. 액티빈은 세린/쓰레오닌 키나제, 액티빈 유형 II 수용체(ActRIIB)에 결합하고, 상기 활성화된 유형 II 수용체는 상기 ALK4의 GS 영역 중의 세린/쓰레오닌 잔기를 과인산화한다. 차례로 상기 활성화된 ALK4는 Smad2 및 Smad3을 인산화한다. Smad4와의 헤테로-Smad 복합체의 결과적인 형성은 유전자 전사의 액티빈-유도된 조절(activin-indused regulation)을 생성시킨다.

[0005] 다수의 동물 실험 연구는 최근에 고찰된 바와 같이(예를 들어 문헌[Bitzer, M. et al., *Kidney Blood Press. Res.* 21: 1-12 (1998)]), 증식성 사구체신염의 Thy-1 래트 모델, 토끼에서 항-GBM 사구체신염, 및 국소분절 사구체 경화증의 5/6 신장절제 래트 모델을 포함하여, TGF-β의 사구체 발현과 섬유증 간의 관계를 입증한다. TGF-β에 대한 중화 항체는 상기 Thy-1 신장염 모델에서 사구체 조직학을 개선한다(예를 들어 문헌[Border, W. A. et al., *Nature* 346: 371-374 (1990)]).

[0006] 고혈당 상태는 쥐 근위세뇨관 세포 및 인간 혈관사이세포(mesangial cell) 모두에서 TGF-β mRNA 및 단백질 합성을 증가시킨다(예를 들어 문헌[Wahab, N. A. et al., *Biochem. J.* 316: 985-992 (1996)]; [Rocco, M. V. et al., *Kidney Int.* 41: 107-114 (1992)]). 초기 신장 질병을 갖는 당뇨병 환자는 사구체 내에서 TGF-β mRNA 및 단백질의 축적의 증가를 보인다(예를 들어 문헌[Yoshioka, K. et al., *Lab. Invest.* 68: 154-163 (1993)]). 만성 간질성 신장 섬유증이 있는 신장에서, 특징은 두꺼워진 관상 기저 막 및 팽창된 간질 구획(interstitial compartment)이며, 이때 간질성 섬유증은 콜라겐 I, III, V, VII 및 피브로넥틴(fibronectin)의 증가를 특징으로 한다(예를 들어 문헌[Eddy, A. A., *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 2495-2508 (1996)]).

[0007] 블레오마이신, 실리카, 석면 및 방사선을 포함한 폐 섬유증의 다양한 동물 모델에서 TGF-β 유전자 발현 및 단백질 생산이 증가된다(예를 들어 문헌[Phan, S. H. and Kunkel, S. L., *Exp. Lung Res.* 18: 29-43 (1992)]; [Williams, A. O. et al., *Am. J. Pathol.* 142: 1831-1840 (1993)]; [Rube, C. E. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 1033-1042 (2000)]). 인간 폐 섬유성 질병에서, 특발성 폐 섬유증으로부터 인접한 조직 조각들에서 TGF-β1 단백질 및 콜라겐 유전자 발현의 동시적인 증가가 관찰된다(예를 들어 문헌[Broekelmann, T. J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 6642-6646 (1991)]). TGF-β 생산의 증가는 유육종증, 진폐증, 석면증, 및 방사선-유발된 섬유증 환자들에서 증명되었다(예를 들어 문헌[Khalil, N. et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 14: 131-138 (1996)]; [Jagirdar, J. et al., *Environ. Health Perspect.* 105: 1197-1203 (1997)]). 는 블레오마이신-유발된 폐 섬유증 설치류 모델에서 항-TGF-β 항체 및 TGF-β-용해성 수용체는 섬유증을 부분적으로 억제할 수 있었다(예를 들어 문헌[Giri, S. N. et al., *Thorax* 48: 959-966 (1993)]; [Wang, Q. et al., *Thorax* 54: 805-812 (1999)]). 작은 기도 질병에 이은 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD)을 유발할 수 있는 가장 중요한 인자들 중 하나로서 담배연기가 그 원인이 되었다(예를 들어 문헌[Wright, J. M. et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 146: 240-262 (1992)]). COPD는 기도 폐쇄의 기능 이상을 특징으로 하며, 느리게 진행하는 비가역적인 질환이다. 가정적으로, TGF-β는 COPD와 같은 만성 기도 염증 질환에서 발견되는 기도 리모델링에 관련되어 있다(예를 들어 문헌[Takizawa, H. *Int. J. Mol. Med.* 1: 367-378 (1998)]; [**Ning, W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 14895-14900 (2004)**]).

[0008] 간 성상 세포(HSC)는 간 섬유증에서 세포 외 기질 단백질의 주요 공급원이다. TGF-β1의 작용을 통해 활성화된

간 성상 세포에 의한 세포 외 기질 생산은 현저하게 증가된다(예를 들어 문헌[Friedman, S. L., *Prog. Liver Dis.* 14: 101-130 (1996)]; [Pietrangelo, A., *Semin. Liver Dis.* 16: 13-30 (1996)]). 간에서 TGF-β1을 과발현하는 트랜스유전자 마우스는 간 섬유증뿐만 아니라 간장 외 병리, 예를 들어 신장 섬유증에 걸린다(예를 들어 문헌[Sanderson, N. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 2572-2576 (1995)]).

[0009] TGF-β1 및 그의 수용체는 손상된 혈관 및 섬유증식성 맥관 병변에서 과발현되어 세포 외 기질의 과생산을 유도한다(예를 들어 문헌[Saltis, J. et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 23: 193-200 (1996)]; [McCaffrey, T. A. et al., *J. Clin. Invest.* 96: 2667-2675 (1995)]).

[0010] 항-TGF-β 항체는 흉터 형성을 감소시키고 래트의 신생 진피의 세포구축을 개선시키며(예를 들어 문헌[Shah, M., *J. Cell. Sci.* 108: 985-1002 (1995)]), 토끼의 각막 상처의 치유를 개선시키고(예를 들어 문헌[Moller-Pedersen, T., *Curr. Eye Res.* 17: 736-747 (1998)]), 래트의 위궤양의 상처 치유를 촉진시킨다(예를 들어 문헌[Ernst, H., *Gut* 39: 172-175 (1996)]).

[0011] 방사선 섬유증은 정상적인 인간 조직에 치료적 또는 우연한 방사선 과잉-노출에 의한 흔한 결과이다. TGF-β1은 최근에 고찰된 바와 같이, 방사선 섬유증의 개시, 발달, 및 지속에 중심 역할을 한다(예를 들어 문헌[Martin, M. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 277-290 (2000)]).

[0012] 장기 이식이 많은 경우에 있어서 신장과 같은 일부 장기의 경우 만성적인 거부 반응에 의해 합병증이 악화되며, 이는 이식편 상실의 주요 형태이다. 인간 환자에 있어서, 폐 및 신장 이식의 만성적인 거부는 상기 조직 내 TGF-β 발현의 증가와 관련있다(예를 들어 문헌[El-Gamel, A. et al., *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 13: 424-430 (1998)]; [Shihab, F. S. et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 6: 286-294 (1995)]).

[0013] TGF-β는 복막 유착에 관련있다(예를 들어 문헌[Saed, G. M. et al., *Wound Repair Regen.* 7: 504-510 (1999)]). 상기 복막 및 피하 섬유성 유착은 ALK5 및/또는 ALK4의 억제제에 의해 예방될 수 있다.

[0014] TGF-β2 수준은 원발성 개방각 녹내장(POAG)이 있는 눈의 거의 절반, 및 눈의 수성 체액 중 연소 녹내장이 있는 눈의 대부분에서 증가한다(예를 들어 문헌[Picht, G. et al., *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239: 199-207 (2001)]). 가성낙설 녹내장 및 POAG가 있는 환자로부터 유래되고 배양된 인간 테논낭(Tenon's capsule) 섬유아세포에서 TGF-β1 및 TGF-β2 동형은 모두 세포 외 기질 생산을 증가시키는 것으로 보고되었다(예를 들어 문헌[Kottler, U. B. et al., *Exp. Eye Res.* 80: 121-134 (2005)]). US 2007/0142376 A1은 ALK5 조절 인자를 사용하는 녹내장의 치료 및 안내 압력의 조절을 개시하며, ALK5 억제제는 TGF-β2-처리된 관류된 인간 전안부 내의 피브로넥틴의 수준, 및 TGF-β2-처리된 섬유 주대 세포 배양물 내의 피브로넥틴, 플라스미노겐 활성제 억제제-1(PAI-1), 및 프로-콜라겐 유형 I C-펩타이드의 수준을 감소시킨다.

[0015] 다양한 암의 말기 단계 종양 내의 종양 세포 및 간질 세포들은 일반적으로 TGF-β를 과발현한다. 이는 혈관형성 및 세포 운동의 자극, 면역계의 억제, 및 종양 세포와 세포 외 기질과의 상호작용을 증가시키는 것을 야기한다(예를 들어 문헌[Hojo, M. et al., *Nature* 397: 530-534 (1999)]). 결과적으로, 상기 종양 세포는 더욱 침습적으로 되고 원위 기관으로 전이한다(예를 들어 문헌[Maehara, Y. et al., *J. Clin. Oncol.* 17: 607-614 (1999)]; [Picon, A. et al., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7: 497-504 (1998)]).

[0016] PAI-1은 조직-유형 플라스미노겐 활성제 및 유로키나제-유형 플라스미노겐 활성제 모두의 주요한 생리학적 억제제이다. PAI-1의 수준의 상승은 혈전증 및 맥관 질병과 관련있고, 높은 혈장 PAI-1이 피브린 용해와 응고 간의 자연적인 균형을 파괴함으로써 응고항진상태를 촉진할 수도 있음을 암시한다(예를 들어 문헌[Vaughan, D. E., *J. Invest. Med.* 46: 370-376 (1998)]). TGF-β가 PAI-1의 발현을 자극한다는 것은 공지되어 있다(예를 들어 문헌[Dennler, S. et al., *EMBO J.* 17: 3091-3100 (1998)]). 따라서, TGF-β 신호전달 경로의 억제제에 의한 PAI-1의 생산의 억제는 신규한 피브린 용해 요법을 생성시킬 수 있었다.

[0017] 액티빈 신호전달 및 액티빈의 과발현은 세포 외 기질 축적 및 섬유증(예를 들어 문헌[Matsuse, T. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13: 17-24 (1995)]; [Inoue, S. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 205: 441-448 (1994)]; [Matsuse, T. et al., *Am. J. Pathol.* 148: 707-713 (1996)]; [De Bleser et al., *Hepatology* 26: 905-912 (1997)]; [Pawlowski, J. E., et al., *J. Clin. Invest.* 100: 639-648 (1997)]; [Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998)]; [Munz, B. et al., *EMBO J.* 18: 5205-5215 (1999)]), 염증 반응(예를 들어 문헌[Rosendahl, A. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25: 60-68 (2001)]), 악액질 또는 소모화(wasting)(문헌[Matzuk, M. M. et al., *Proc. Natl. Acd. Sci. USA* 91: 8817-8821 (1994)]; [Coerver, K. A. et al., *Mol. Endocrinol.* 10: 534-543 (1996)]; [Cipriano, S. C. et al.,

Endocrinology 141: 2319-2327 (2000)]), 중추 신경계의 질병 또는 병리학적 반응(예를 들어 문헌[Logan, A. et al., *Eur. J. Neurosci.* 11: 2367-2374 (1999)]; [Logan, A. et al., *Exp. Neurol.* 159: 504-510 (1999)]; [Masliah, E. et al., *Neurochem. Int.* 39: 393-400 (2001)]; [De Groot, C. J. A. et al., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 58: 174-187 (1999)]; [John, G. R. et al., *Nat. Med.* 8: 1115-1121 (2002)]), 및 고혈압(예를 들어 문헌[Dahly, A. J. et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)])을 수반하는 병리학적 질환과 연계된다. 연구들은 TGF-β 및 액티빈이 상승적으로 작용하여 세포 외 기질 생산을 유도할 수 있음을 입증하였다(예를 들어 문헌[Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114; 550-558 (1998)]).

[0018] 따라서, 본 발명의 바람직한 화합물에 의한 Smad2 및 Smad3의 ALK5 및/또는 ALK4 인산화의 억제가 상기 신호전달 경로들을 수반하는 질환들을 치료하고 예방할 수 있음이 자명해진다.

[0019] WO 00/61576 및 US 2003/0149277 A1은 트라이아릴이미다졸 유도체 및 ALK5 억제제로서 그의 용도를 개시한다. WO 01/62756 A1은 피리디닐이미다졸 유도체 및 ALK5 억제제로서 그의 용도를 개시한다. WO 02/055077 A1은 ALK5 억제제로서 이미다졸릴 사이클릭 아세탈 유도체의 용도를 개시한다. WO 03/087304 A2는 삼치환된 헤테로아릴 및 ALK5 및/또는 ALK4 억제제로서 그의 용도를 개시한다. WO 2005/103028 A1 및 US 7,407,958 B2는 ALK5 및/또는 ALK4 억제제로서 2-피리딜 치환된 이미다졸을 개시한다. 특히, WO 2005/103028 A1 및 US 7,407,958 B2에 청구된 대표적인 화합물들 중 하나인 IN-1130은 여러 동물 모델에서 ALK5 및/또는 ALK4 억제제로서 그의 용도를 입증한다. IN-1130은 래트에서 한쪽 요관 폐쇄(UUO)에 의해 유발된 신장 섬유증을 유효하게 억제하고(문헌[Moon, J.-A. et al., *Kidney Int.* 70: 1234-1243 (2006)]), MOG_{35-55}로 면역된 SBE-luc 및 GFAP-luc 마우스에서 실험적인 자가면역 뇌척수염(EAE)을 개선시키며(문헌[Luo, J. et al., *J. Clin. Invest.* 117: 3306-3315 (2007)]), 래트에서 막 섬유증을 줄이고 음경 만곡을 교정하며(문헌[Ryu, J.-K. et al., *J. Sex. Med.* 6: 1284-1296 (2009)]), 쥐 전립선암 세포주 트램프(Tramp) C2로 처리된 마우스에서 면역 반응을 증대시키는 동시에 종양 부피를 크게 감소시킨다(문헌[Lee, G. T. et al., *J. Urol.* 180: 2660-2667 (2008)]). 또한, US 2008/0319012 A1은 ALK5 및/또는 ALK4 억제제로서 2-피리딜 치환된 이미다졸을 개시한다. 특히, US 2008/0319012 A1에 청구된 대표적인 화합물들 중 하나인 IN-1233은 ALK5 및/또는 ALK4 억제제로서 여러 동물 모델에서 그의 용도를 입증한다. IN-1233은 TGF-β 신호전달을 억제하여 모노크로탈린 래트 모델에서 폐 동맥 고혈압의 발달 및 진행을 유효하게 예방하고(문헌[Long, L. et al., *Circulation* 119: 566-576 (2009]) 래트 요도 모델에서 베어 금속 스텐트(bare metallic stent) 수술 후에 조직 과립화 발생을 또한 예방한다(문헌[Kim, J. H. et al., *Radiology* 255: 75-82 (2010)]).

발명의 내용

해결하려는 과제

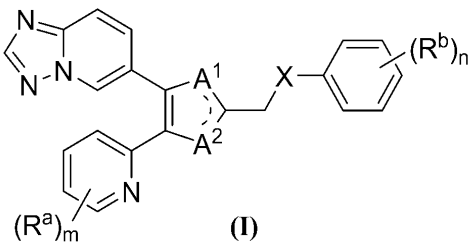
[0020] 놀랍게도, 본 발명에 이르러 2-피리딜 치환된 이미다졸 부류가 ALK5 및/또는 ALK4에 대하여 강력하고 선택적인 억제제로서 작용하며, 따라서 ALK5 및/또는 ALK4에 의해 매개된 다양한 질병 상태, 예를 들어 사구체신염, 당뇨성 망막병증, 루푸스 신염, 고혈압-유발된 신장병증, 간질성 신 섬유증, 약물 노출의 합병증으로부터 발생하는 신 섬유증, HIV-관련된 신장병증, 이식 신장병증, 모든 병인에 기인한 간 섬유증, 감염으로 인한 간 기능장애, 알콜-유발된 간염, 담도의 질환, 낭성 섬유증, 폐 섬유증, 간질성 폐 질병, 급성 폐 손상, 성인 호흡곤란 증후군, 특발성 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질병, 감염 인자 또는 독성 인자에 기인한 폐 질병, 경색-후 심장 섬유증, 울혈성 심부전, 확장성 심근병증, 심근염, 혈관 내막 두꺼워짐, 혈관 협착증, 고혈압-유발된 혈관 재형성, 폐 동맥 고혈압, 관상 재협착증, 말초혈관 재협착증, 경동맥 재협착증, 스텐트-유발된 재협착증, 죽상 동맥경화증, 눈 흉터, 각막 흉터, 증식성 유리체 망막병증, 녹내장, 안내 압, 외상 또는 수술 상처로부터 생성된 상처 치유 중 발생하는 피부 중 과도한 또는 비후성 흉터 또는 켈로이드 형성, 복막 및 피하 협착, 강피증, 섬유경화증, 진행성 전신 경화증, 피부근염, 다발성 근염, 관절염, 골다공증, 궤양, 손상된 신경 기능, 남성 발기 부전, 페이로니병, 듀피트렝 구축, 알쯔하이머병, 레이노 증후군, 방사선-유발된 섬유증, 혈전증, 종양 전이성 성장, 다발성 골수종, 흑색종, 신경교종, 교모세포종, 백혈병, 육종, 평활근종, 중피종, 및 폐, 유방, 결장, 신장, 난소, 경부, 간, 담도, 위장관, 췌장, 전립선, 두경부의 암종의 치료, 예방 및 감소에 유용성을 갖는다는 것을 발견하였다.

[0021] 따라서 본 발명은 형질전환 성장 인자-β(TGF-β) 유형 I 수용체(ALK5) 및/또는 액티빈 유형 I 수용체(ALK4)의 억제제인 2-피리딜 치환된 이미다졸, 그의 제조 방법, 및 약제, 구체적으로 상기 수용체들에 의해 매개되는 질병 상태의 치료 및 예방에 있어서 그의 용도를 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0022] 본 발명은, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 제공한다:

[0023] [화학식 I]



(I)

[0024]

[0025] 상기 식에서,

[0026] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, OH, -O-C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}할로알킬, -O-C_{3-6}사이클로알킬, NH_2, -NH-C_{1-6}알킬, -NH-C_{1-6}할로알킬, -NH-C_{3-6}사이클로알킬, -S-C_{1-6}알킬, -S-C_{1-6}할로알킬, -S-C_{3-6}사이클로알킬, CN, 또는 NO_2이고;

[0027] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0028] A^1 및 A^2 중 하나는 N이고 다른 하나는 NR^1이며, 여기에서 R^1은 H, OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬이고;

[0029] X는 결합, -$(CH_2)_p$-, -NR^2-, -O- 또는 -S-이고, 여기에서 p는 0 또는 1이고, R^2는 H 또는 C_{1-3}알킬이며;

[0030] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐, -$(CH_2)_q$-OR^3, -$(CH_2)_q$-NR^3R^4, -$(CH_2)_q$-SR^3, -$(CH_2)_q$-NO_2, -$(CH_2)_q$-CONHOH, -$(CH_2)_q$-CN, -$(CH_2)_q$-COR^3, -$(CH_2)_q$-CO_2R^3, -$(CH_2)_q$-$CONR^3R^4$, -$(CH_2)_q$- 테트라졸, -$(CH_2)_q$-CH=CH-CN, -$(CH_2)_q$-CH=CH-CO_2R^3, -$(CH_2)_q$-CH=CH-$CONR^3R^4$, -$(CH_2)_q$-CH=CH-테트라졸, -$(CH_2)_q$-$NHCOR^3$, -$(CH_2)_q$-$NHCO_2R^3$, -$(CH_2)_q$-$CONHSO_2R^3$, -$(CH_2)_q$-$NHSO_2R^3$, -$(CH_2)_q$-C≡C-CN, -$(CH_2)_q$-C≡C-CO_2R^3, -$(CH_2)_q$-C≡C-$CONR^3R^4$, -$(CH_2)_q$-C≡C-테트라졸, -$(CH_2)_q$-SOR^5, -$(CH_2)_q$-SO_2R^5, 또는 -$(CH_2)_r$-$(OR^3)_2$이고, 여기에서 R^3 및 R^4는 독립적으로 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬이거나, 또는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모노-사이클릭 고리, 예를 들어 이미다졸, 피롤리딘, 피페리딘, 모폴린, 피페라진 및 호모피페라진을 형성하고; R^5는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬이고; q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; r은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0031] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

발명의 효과

[0032] 본 발명의 화합물은 ALK5 및/또는 ALK4의 효능 있고 선택적인 억제제로서 작용하며, 따라서 ALK5 및/또는 ALK4에 의해 매개된 다양한 질병 상태, 예를 들어 사구체신염, 당뇨성 망막병증, 루푸스 신염, 고혈압-유발된 신장병증, 간질성 신 섬유증, 약물 노출의 합병증으로부터 발생하는 신 섬유증, HIV-관련된 신장병증, 이식 신장병증, 모든 병인에 기인한 간 섬유증, 감염으로 인한 간 기능장애, 알콜-유발된 간염, 담도의 질환, 낭성 섬유증, 폐 섬유증, 간질성 폐 질병, 급성 폐 손상, 성인 호흡곤란 증후군, 특발성 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질병, 감염 인자 또는 독성 인자에 기인한 폐 질병, 경색-후 심장 섬유증, 울혈성 심부전, 확장성 심근병증, 심근염, 혈관 내막 두꺼워짐, 혈관 협착증, 고혈압-유발된 혈관 재형성, 폐 동맥 고혈압, 관상 재협착증, 말초혈관 재협착증, 경동맥 재협착증, 스텐트-유발된 재협착증, 죽상 동맥경화증, 눈 흉터, 각막 흉터, 증식성 유리체

망막병증, 녹내장, 안내 압, 외상 또는 수술 상처로부터 생성된 상처 치유 중 발생하는 피부 중 과도한 또는 비후성 흉터 또는 켈로이드 형성, 복막 및 피하 협착, 강피증, 섬유경화증, 진행성 전신 경화증, 피부근염, 다발성 근염, 관절염, 골다공증, 궤양, 손상된 신경 기능, 남성 발기 부전, 페이로니병, 듀피트렝 구축, 알쯔하이머병, 레이노 증후군, 방사선-유발된 섬유증, 혈전증, 종양 전이성 성장, 다발성 골수종, 흑색종, 신경교종, 교모세포종, 백혈병, 육종, 평활근종, 중피종, 및 폐, 유방, 결장, 신장, 난소, 경부, 간, 담도, 위장관, 췌장, 전립선, 두경부의 암종의 치료, 예방 및 감소의 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 본 발명의 상기 태양 및 다른 특징들을 첨부된 도면과 함께 하기의 명세서에서 설명할 것이며, 도면에서:

도 1은 HaCaT-3TP-Luc 세포에서 TGF-β1-유도된 3TP-Luc 리포터 활성에 대한 실시예 2, 60, 86, 92 및 94의 효과를 도시하고,

도 2는 4T1-3TP-Luc 세포에서 TGF-β1-유도된 3TP-Luc 리포터 활성에 대한 실시예 2, 60, 86, 92 및 94의 효과를 도시하고,

도 3은 MCF10A 세포에서 TGF-β1-유도된 Smad2/3 핵 전좌에 대한 실시예 2의 효과를 도시하고,

도 4는 MCF10A 세포에서 TGF-β1-유도된 세포 이동에 대한 실시예 2의 효과를 도시하고,

도 5a 및 5b는 4T1 세포에서 TGF-β1-유도된 세포 침습에 대한 실시예 2의 효과를 도시하고,

(5a)는 기저부 표면상에 남아있는 DAPI-염색된 세포이고, (5b)는 5 개의 무작위 시야로부터 획득한 시야당 평균 세포 수이고,

도 6은 4T1 세포의 세포 생육에 대한 실시예 2의 효과를 도시하고,

도 7은 MCF10A 세포의 세포 생육에 대한 실시예 2의 효과를 도시하고,

도 8a 및 8b는 BALB/c 4T1 이종이식된 마우스에서 유방 종양의 폐로의 전이에 대한 실시예 3의 효과를 도시한다. 수(비히클) 중에 용해된 실시예 3(13.6 또는 27.3 mg/kg)을 4주간 주당 5일 연속해서 마우스에게 경구 BID 제공하였다. (8a)는 폐 표면상의 흰색 반점은 전이성 결절(흰색 화살표)을 가리킨다. (8b)는 전체 폐 표면상의 전이성 결절의 수이다.

도 9a 및 9b는 BALB/c 4T1 이종이식된 마우스에서 유방 종양의 폐로의 전이에 대한 실시예 2의 효과를 도시한다. 인공 위액 제형(비히클) 중에 용해된 실시예 2(5, 10, 20 또는 40 mg/kg)를 3주간 주당 5일 연속해서 마우스에게 경구 제공하였다. (9a)는 폐 표면상의 흰색 반점은 전이성 결절을 가리킨다. (9b)는 왼쪽 폐엽 표면상의 전이성 결절의 수이다.

도 10a, 10b, 및 10c는 BALB/c 4T1 이종이식된 마우스에서 유방 종양의 폐로의 전이에 대한 실시예 2의 효과를 도시한다. 인공 위액 제형(비히클) 중에 용해된 실시예 2(5, 10, 20 또는 40 mg/kg)를 24일간 이틀마다(주당 3회) 마우스에게 경구 제공하였다. (10a)는 폐 표면상의 흰색 반점은 전이성 결절을 가리킨다. (10b). 왼쪽 폐엽 표면상의 전이성 결절의 수이다. (10c)는 종양 조직에서 TGF-β1-유도된 Smad2 인산화에 대한 효과이다.

도 11a, 11b, 및 11c는 BALB/c 4T1 이종이식된 마우스에서 유방 종양의 폐로의 전이에 대한 실시예 61의 효과를 도시한다. 염수(비히클) 중에 용해된 실시예 61(43.6 mg/kg)을 2.5주간 이틀마다(주당 3회) 마우스에게 복강 내 제공하였다. (11a). 폐 표면상의 흰색 반점은 전이성 결절을 가리킨다. (11b)는 왼쪽 폐엽 표면상의 전이성 결절의 수이다. (11c)는 원발성 종양의 부피이다.

도 12a, 12b, 12c, 및 12d는 MMTV/c-Neu 마우스에서 유방 종양의 폐로의 전이에 대한 실시예 61의 효과를 도시한다. 종양-함유 MMTV/c-Neu 마우스를 3 주간 이틀마다 실시예 61(43.6 mg/kg)로 복강 내 처리하였다. (12a)는 유방 종양 및 폐 조직의 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색결과이다. (12b)는 폐 중의 조직학적으로 검출 가능한 전이성 병변의 수이다. (12c)는 유방 종양의 부피이다. (12d)는 β-카제인 mRNA 수준이다.

도 13a 및 13b는 MMTV/c-Neu 마우스에서 유방 종양의 폐로의 전이에 대한 실시예 3의 효과를 도시한다. 종양-함유 MMTV/c-Neu 마우스를 10 주간 이틀마다 실시예 3(43.6 mg/kg)으로 복강 내 처리하였다. (13a)는 β-카제인 mRNA 수준이다. (13b)은 원발성 유방 종양에서 MMP-9 및 MMP-2의 활성이다.

도 14a, 14b, 14c 및 14d는 래트에서 담도-결찰된 간 섬유증에 대한 실시예 3의 효과를 도시한다. 염수(비히클) 중에 용해된 실시예 3(21.8 또는 43.6 mg/kg)을 래트에게 BDL 수술로부터 출발하여 4주간 주당 3 회 경구로 제공하였다. (14a)는 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)의 활성이다. (14b)는 간에서 pSmad3 단백질의 수준이다. (14c)는 간에서 α-SMA, 피브로넥틴, 및 비멘틴 단백질의 수준이다. (14d)는 간 조직의 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색결과이다.

도 15a, 15b, 및 15c는 래트에서 담도-결찰된 간 섬유증에 대한 실시예 2의 효과를 도시한다. 인공 위액 제형(비히클) 중에 용해된 실시예 2(5, 10 또는 20 mg/kg)을 래트에게 BDL 수술로부터 출발하여 4주간 주당 3 회 경구로 제공하였다. (15a)는 ALT 및 AST의 활성이다. (15b)는 간에서 α-SMA 및 피브로넥틴 단백질의 수준이다. (15c)는 간 조직의 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색결과이다.

도 16a 및 16b는 마우스에서 블레오마이신-유발된 폐 섬유증에 대한 실시예 2의 효과를 도시한다. 인공 위액 제형(비히클) 중에 용해된 실시예 2(5, 10 또는 20 mg/kg)를 마우스에게 제7일로부터 출발하여 2주간 주당 5 회 경구로 제공하였다. (16a)는 폐에서 α-SMA 및 피브로넥틴 단백질의 수준이다. (16b)은 폐 조직의 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색결과이다.

표 1은 실시예 1 내지 139의 구조 및 ^{1}H NMR 및 MS 스펙트럼 데이터를 도시하고,

표 2는 실시예 140 내지 153의 구조 및 ^{1}H NMR 및 MS 스펙트럼 데이터를 도시하고,

표 3은 ALK5 키나제 인산화에 대한 선택된 실시예의 IC_{50} 값을 도시하고,

표 4는 다양한 키나제 인산화에 대한 실시예 2의 IC_{50} 값 또는 억제%를 도시하고,

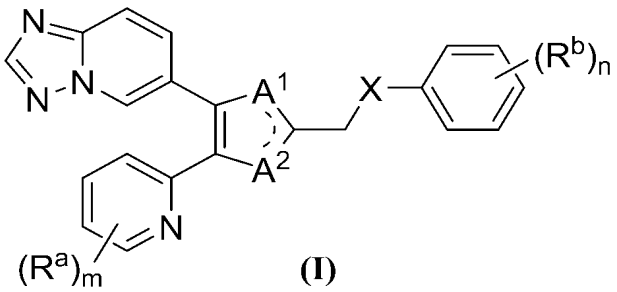
표 5는 BDL 래트에서 체중 및 기관 중량 변화에 대한 실시예 3의 효과를 도시하고,

표 6은 BDL 래트에서 체중 및 기관 중량 변화에 대한 실시예 2의 효과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명의 구체예로서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0035] [화학식 I]



(I)

[0036]

[0037] 상기 식에서,

[0038] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, OH, -O-C_{1-6}알킬, -O-C_{1-6}할로알킬, -O-C_{3-6}사이클로알킬, NH_2, -NH-C_{1-6}알킬, -NH-C_{1-6}할로알킬, -NH-C_{3-6}사이클로알킬, -S-C_{1-6}알킬, -S-C_{1-6}할로알킬, -S-C_{3-6}사이클로알킬, CN, 또는 NO_2이고;

[0039] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0040] A^1 및 A^2 중 하나는 N이고 다른 하나는 NR^1이며, 여기에서 R^1은 H, OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬이고;

[0041] X는 결합, -$(CH_2)_p$-, -NR^2-, -O- 또는 -S-이고, 여기에서 p는 0 또는 1이고, R^2는 H 또는 C_{1-3}알킬이며;

[0042] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐, $-(CH_2)_q-OR^3$, $-(CH_2)_q-NR^3R^4$, $-(CH_2)_q-SR^3$, $-(CH_2)_q-NO_2$, $-(CH_2)_q-CONHOH$, $-(CH_2)_q-CN$, $-(CH_2)_q-COR^3$, $-(CH_2)_q-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-$ 테트라졸, $-(CH_2)_q-CH=CH-CN$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-CH=CH-$테트라졸, $-(CH_2)_q-NHCOR^3$, $-(CH_2)_q-NHCO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CONHSO_2R^3$, $-(CH_2)_q-NHSO_2R^3$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-CN$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-$테트라졸, $-(CH_2)_q-SOR^5$, $-(CH_2)_q-SO_2R^5$, 또는 $-(CH_2)_r-(OR^3)_2$이고, 여기에서 R^3 및 R^4는 독립적으로 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬이거나, 또는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모노-사이클릭 고리, 예를 들어 이미다졸, 피롤리딘, 피페리딘, 모폴린, 피페라진 및 호모피페라진을 형성하고; R^5는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬이고; q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; r은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0043] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0044] 본 발명에 사용된 바와 같이, 화학식 I의 점선으로 나타낸 이중 결합은 본 발명의 범위 내에 있는 화합물들의 가능한 토오토머 고리 형태를 나타내고, 상기 이중 결합은 치환되지 않은 질소이다.

[0045] 바람직하게는, R^a는 C_{1-3}알킬 또는 할로이다.

[0046] 바람직하게는, m은 1 또는 2이다.

[0047] 바람직하게는, A^1 및 A^2 중 하나는 N이고 다른 하나는 NR^1이며, 여기에서 R^1은 H이다.

[0048] 바람직하게는, X는 $-(CH_2)_p-$ 또는 $-NR^2-$이고, 여기에서 p는 0이고 R^2는 H이다.

[0049] 바람직하게는, R^b는 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, C_{3-4}사이클로알킬, C_{2-4}알케닐, C_{2-4}알키닐, $-(CH_2)_q-OR^3$, $-(CH_2)_q-NR^3R^4$, $-(CH_2)_q-SR^3$, $-(CH_2)_q-CN$, $-(CH_2)_q-COR^3$, $-(CH_2)_q-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-NHCOR^3$, $-(CH_2)_q-NHSO_2R^3$, $-(CH_2)_q-SOR^5$, 또는 $-(CH_2)_q-SO_2R^5$이고, 여기에서 R^3 및 R^4는 독립적으로 H, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, 또는 C_{3-4}사이클로알킬이거나; 또는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모노-사이클릭 고리, 예를 들어 이미다졸, 피롤리딘, 피페리딘, 모폴린, 피페라진 및 호모피페라진을 형성하고; R^5는 메틸이고; q는 0, 1 또는 2이다.

[0050] 바람직하게는, n은 1, 2 또는 3이다.

[0051] 언급할 수 있는 본 발명의 구체적인 화합물은 하기의 화합물들 및 그들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 포함한다:

[0052] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)아닐린;

[0053] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로아닐린;

[0054] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-플루오로아닐린;

[0055] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-플루오로아닐린;

[0056] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2,3-다이플루오로아닐린;

[0057] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,4-다이플루오로아닐린;

[0058] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,5-다이플루오로아닐린;

[0059] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-클로로아닐린;

[0060] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-클로로아닐린;

[0061] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-클로로아닐린;

[0062] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2,3-다이클로로아닐린;

[0063] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,4-다이클로로아닐린;

[0064] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,5-다이클로로아닐린;

[0065] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-브로모아닐린;

[0066] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-브로모아닐린;

[0067] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-브로모아닐린;

[0068] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-메틸아닐린;

[0069] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-메틸아닐린;

[0070] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-메틸아닐린;

[0071] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2,3-다이메틸아닐린;

[0072] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,4-다이메틸아닐린;

[0073] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,5-다이메틸아닐린;

[0074] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-에틸아닐린;

[0075] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-에틸아닐린;

[0076] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-아이소프로필아닐린;

[0077] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-아이소프로필아닐린;

[0078] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-아이소프로필아닐린;

[0079] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-비닐아닐린;

[0080] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-비닐아닐린;

[0081] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-비닐아닐린;

[0082] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-에티닐아닐린;

[0083] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-메톡시아닐린;

[0084] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-메톡시아닐린;

[0085] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-메톡시아닐린;

[0086] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2,3-다이메톡시아닐린;

[0087] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,4-다이메톡시아닐린;

[0088] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3,5-다이메톡시아닐린;

[0089] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(메톡시메틸)아닐린;

[0090] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(메톡시메틸)아닐린;

[0091] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-(메톡시메틸)아닐린;

[0092] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(트라이플루오로메톡시)아닐린;

[0093] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(트라이플루오로메톡시)아닐린;

[0094] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-(트라이플루오로메톡시)아닐린;

[0095] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(메틸티오)아닐린;

[0096] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(메틸티오)아닐린;

[0097] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-(메틸티오)아닐린;

[0098] 2-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조나이트릴;

[0099] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조나이트릴;

[0100] 4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조나이트릴;

[0101] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)프탈로나이트릴;

[0102] 2-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤즈아미드;

[0103] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤즈아미드;

[0104] 4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤즈아미드;

[0105] 2-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)아세토나이트릴;

[0106] 2-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)아세토나이트릴;

[0107] 1-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)에탄온;

[0108] 1-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)에탄온;

[0109] 메틸 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조에이트;

[0110] 메틸 4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조에이트;

[0111] *N*-(2-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)아세트아미드;

[0112] *N*-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)아세트아미드;

[0113] *N*-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)아세트아미드;

[0114] *N*-(2-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)메탄설폰아미드;

[0115] *N*-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)메탄설폰아미드;

[0116] *N*-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)페닐)메탄설폰아미드;

[0117] N^1-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-N^2,N^2-다이메틸벤젠-1,2-다이아민;

[0118] N^1-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-N^3,N^3-다이메틸벤젠-1,3-다이아민;

[0119] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(피롤리딘-1-일)아닐린;

[0120] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-모폴리노

아닐린;

[0121] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-모폴리노아닐린;

[0122] N^3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-4-플루오로-N^1,N^1-다이메틸벤젠-1,3-다이아민;

[0123] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-5-(다이메틸아미노)벤조나이트릴;

[0124] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-4-(다이메틸아미노)벤조나이트릴;

[0125] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-((다이메틸아미노)메틸)아닐린;

[0126] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-((다이메틸아미노)메틸)아닐린;

[0127] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(피롤리딘-1-일메틸)아닐린;

[0128] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(피롤리딘-1-일메틸)아닐린;

[0129] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(모폴리노메틸)아닐린;

[0130] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(모폴리노메틸)아닐린;

[0131] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-5-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로아닐린;

[0132] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로아닐린;

[0133] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일메틸)아닐린;

[0134] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로-3-(모폴리노메틸)아닐린;

[0135] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-4-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴;

[0136] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-2-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴;

[0137] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-5-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴;

[0138] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-4-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴;

[0139] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-2-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴;

[0140] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-5-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴;

[0141] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-4-(모폴리노메틸)벤조나이트릴;

[0142] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-2-(모폴리노메틸)벤조나이트릴;

[0143] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)-5-(모폴리노메틸)벤조나이트릴;

[0144] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-(2-(다이메틸아미노)에틸아닐린;

[0145] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-3-(2-(다이메틸아미노)에틸아닐린;

[0146] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-에틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸아미노)벤조나이트릴;

[0147] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-에틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로아닐린;

[0148] *N*-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로-*N*-메틸아닐린;

[0149] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)(메틸)아미노)벤조나이트릴;

[0150] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)(메틸)아미노)벤즈아미드;

[0151] 6-(2-벤질-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘;

[0152] 6-(2-(2-플루오로벤질)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘;

[0153] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)벤조나이트릴;

[0154] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아미드;

[0155] 6-(5-(6-메틸피리딘-2-일)-2-(페녹시메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘;

[0156] 6-(2-((2-플루오로페녹시)메틸)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘;

[0157] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메톡시)벤조나이트릴;

[0158] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메톡시)벤즈아미드;

[0159] 6-(5-(6-메틸피리딘-2-일)-2-(페닐티오메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘;

[0160] 6-(2-((2-플루오로페닐티오)메틸)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘.

[0161] 본 발명의 화합물은 대표적으로는, 일반적으로 약 1,000 달톤 미만 크기의 작은 유기 분자(비-펩타이드 소분자)이다. 바람직한 비-펩타이드 소 분자는 약 750 달톤 미만, 보다 바람직하게는 약 500 달톤 미만의 분자량을 갖는다.

[0162] 화학식 I의 화합물을 또한, 환자에게 투여 시 화학식 I의 화합물을 방출하도록 고안된 "전구약물"의 형태로 공급할 수 있다. 전구약물 형성 디자인은 당해 분야에 널리 공지되어 있으며, 화학식 I의 화합물 중에 함유된 치환체들에 따라 변한다. 예를 들어, 내생 효소에 의해서 제거되거나, 또는 예를 들어 환자 체내의 특정 수용체 또는 위치에 표적화된 효소에 의해 제거될 때까지 상기 화합물을 생물학적으로 불활성으로 만드는 담체에 하이드록실을 함유하는 치환체를 결합시킬 수 있다.

[0163] 자연에서 산성인(예를 들어 카복실 또는 페놀 하이드록실 그룹을 갖는) 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용

가능한 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 또는 금 염을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 아민, 예를 들어 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민, 및 N-메틸글리카민과 형성된 염도 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 화학식 I의 화합물을 산으로 처리하여 산 부가염을 형성시킬 수 있다. 상기와 같은 산의 예는 염산, 브롬화 수소산, 요오드화 수소산, 황산, 메탄설폰산, 인산, p-브로모페닐설폰산, 카본산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 퓨마르산, 아스코르브산, 말레산, 아세트산, 및 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지되어 있는 다른 무기 및 유기산을 포함한다. 상기 산 부가염을, 유리 염기 형태의 화학식 I의 화합물을 산 부가염(예를 들어 하이드로클로라이드 염)을 생성시키기에 충분한 양의 산(예를 들어 염산)으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 상기 산 부가염을 적합한 묽은 수성 염기성 용액(예를 들어 수산화 나트륨, 나트륨 바이카보네이트, 칼륨 카보네이트, 또는 암모니아)으로 처리함으로써 그의 유리 염기 형태로 다시 전환시킬 수 있다.

[0164] 본 발명의 화합물들 중 일부를 수성 및 유기 용매와 같은 용매로부터 결정화 또는 재결정화할 수 있다. 상기와 같은 경우에 용매화물이 형성될 수 있다. 본 발명은 그의 범위 내에 동결건조와 같은 공정에 의해 생성될 수 있는 가변 량의 물을 함유하는 화합물뿐만 아니라 수화물을 포함한 화학량론적 용매화물을 포함한다.

[0165] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고 따라서 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명이 화학식 I의 화합물들의 혼합물 및 별도의 개별적인 이성질체들을 모두 포함함은 당연한 것이다. 또한, 알케닐 그룹을 함유하는 화학식 I의 몇몇 화합물은 시스- 또는 트랜스-이성질체로서 존재할 수 있다. 각각의 경우에, 본 발명은 혼합물 및 별도의 개별적인 이성질체들을 모두 포함한다.

[0166] 화학식 I의 화합물은 또한 토오토머 형태로 존재할 수 있으며 본 발명은 이들의 혼합물 및 별도의 개별적인 토오토머를 모두 포함한다.

[0167] 생물학적 연구에 적합하도록 화학식 I 화합물에 방사성 표지된 유도체가 또한 본 발명에 포함된다.

[0168] 본 발명에 사용된 바와 같이, "알킬" 그룹이란 용어는 탄소수 1 내지 6의 포화된 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 알킬 그룹은 직쇄이거나 또는 분지될 수 있다. 알킬 그룹의 예로는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 및 n-헥실이 있다. 알킬 그룹을 하나 이상의 치환체, 예를 들어 알콕시, 사이클로알콕시, 아미노, 나이트로, 카복시, 시아노, 할로, 하이드록실, 설포, 또는 머캅토로 임의로 치환시킬 수 있다.

[0169] 본 발명에 사용된 바와 같이, "사이클로알킬" 그룹이란 용어는 탄소수 3 내지 6의 지방족 카보사이클릭 고리를 지칭한다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실이 있다.

[0170] 본 발명에 사용된 바와 같이, "할로알킬" 그룹이란 용어는 하나 이상의 할로겐 원자를 함유하는 알킬 그룹을 지칭한다. 할로알킬 그룹의 예는 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 및 트라이플루오로메틸을 포함한다.

[0171] 본 발명에 사용된 바와 같이, "할로" 그룹이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.

[0172] 본 발명에 사용된 바와 같이, "알케닐" 그룹이란 용어는 탄소수 2 내지 6 및 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 지방족 탄소 그룹을 지칭한다. 알킬 그룹처럼, 알케닐 그룹은 직쇄이거나 분지될 수 있다. 알케닐 그룹의 예로는 비제한적으로 비닐, 알릴, 아이소프레닐, 2-부테닐, 및 2-헥세닐을 포함한다. 알케닐 그룹을 하나 이상의 치환체, 예를 들어 알콕시, 사이클로알콕시, 아미노, 나이트로, 카복시, 시아노, 할로, 하이드록실, 설포, 또는 머캅토로 임의로 치환시킬 수 있다.

[0173] 본 발명에 사용된 바와 같이, "알키닐" 그룹이란 용어는 탄소수 2 내지 6 및 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 지방족 탄소 그룹을 지칭한다. 알키닐 그룹은 직쇄이거나 분지될 수 있다. 알키닐 그룹의 예는 비제한적으로 에티닐, 프로파길, 및 부티닐을 포함한다. 알키닐 그룹을 하나 이상의 치환체, 예를 들어 알콕시, 사이클로알콕시, 아미노, 나이트로, 카복시, 시아노, 할로, 하이드록실, 설포, 또는 머캅토로 임의로 치환시킬 수 있다.

[0174] 본 발명에 사용된 바와 같이, "ALK5 및/또는 ALK4 억제제"란 용어는 p38 또는 유형 II 수용체보다 우선적으로 ALK5 및/또는 ALK4 수용체를 선택적으로 억제하는, 억제성 Smad, 예를 들어 Smad6 및 Smad7 이외의 화합물을 지칭한다.

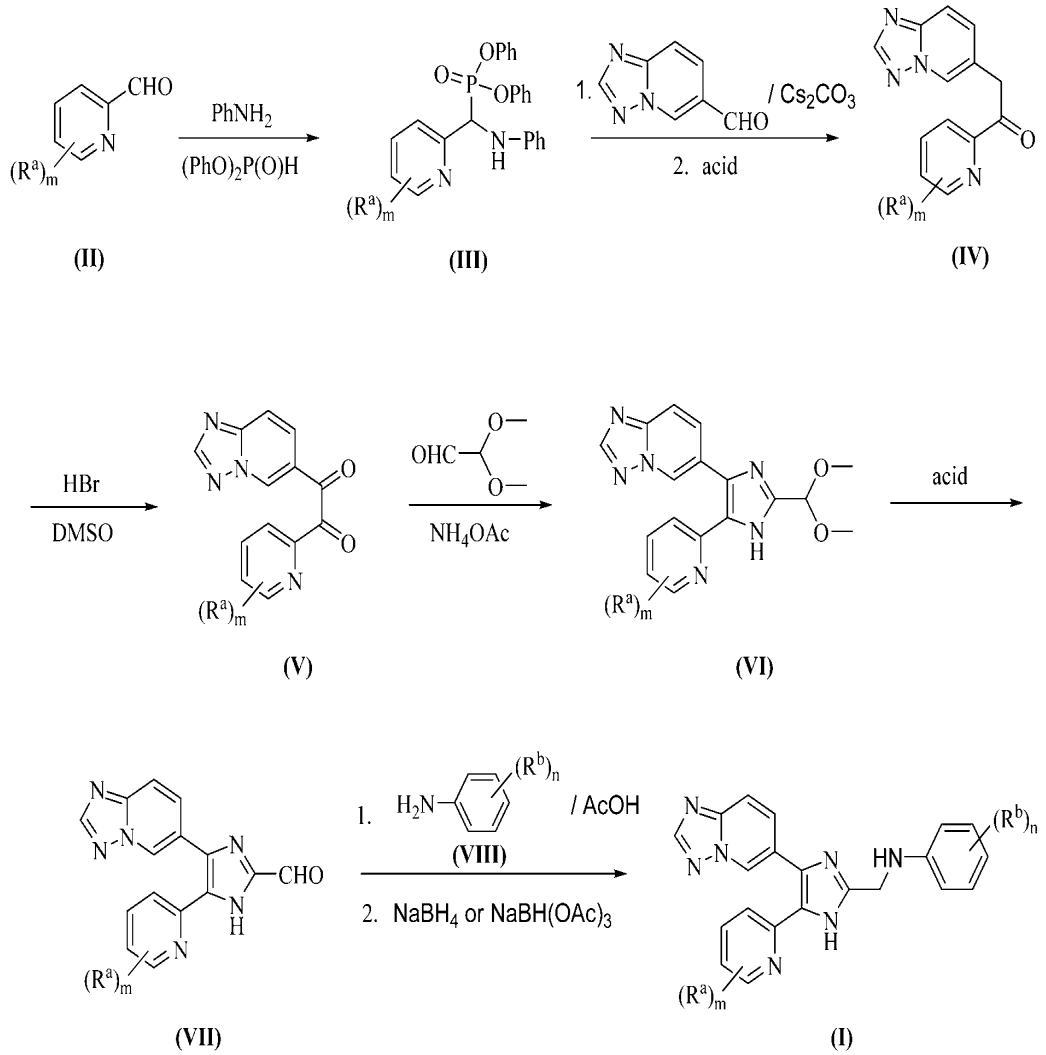
[0175] 본 발명에 사용된 바와 같이, "ALK5 및/또는 ALK4-매개된 질병 상태"란 용어는 ALK5 및/또는 ALK4에 의해 매개되는(또는 조절되는) 임의의 질병 상태, 예를 들어 TGF-β 및/또는 액티빈 신호전달 경로에서 Smad2 및 Smad3의

인산화의 억제에 의해 조절되는 질병을 지칭한다.

[0176] 본 발명에 사용된 바와 같이, "궤양"이란 용어는 비제한적으로 당뇨성 궤양, 만성 궤양, 위궤양, 및 십이지장 궤양을 포함하는데 사용된다.

[0177] 화학식 I의 화합물을 상업적으로 입수할 수 있거나 또는 공지된 출발 물질로부터 다수의 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 출발 물질을 상업적인 출처로부터 입수할 수 없는 경우, 상기 물질을 당해 분야에 공지된 과정에 의해 제조할 수 있다.

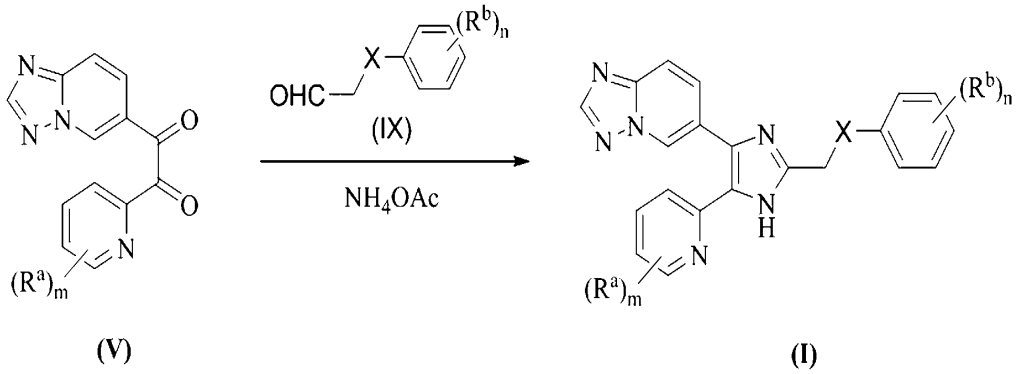
[0178] [반응식 1]



[0179]

[0180] 하나의 방법에서, A^1이 N이고, A^2가 NH이거나, 또는 A^1이 NH이고 A^2가 N이고, X가 -NH-인 화학식 I의 화합물을 반응식 1에 따라 제조한다. 구체적으로, R^a-치환된 피리딘-2-카브알데하이드 II를 아닐린 및 다이페닐 포스파이트와 반응시켜 N,P-아세탈 III을 제공하고, 이를 [1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-카브알데하이드와 추가로 결합시킨 다음 산성 조건 하에서 가수분해시켜 모노케톤 IV를 생성시킨다. 상기 모노케톤 IV를 DMSO 내에서 HBr에 의해 다이케톤 V로 산화시킬 수도 있다. 이어서 상기 다이케톤 V를 암모늄 아세테이트의 존재 하에서 2,2-다이메톡시아세트알데하이드와 축합시켜 아세탈-보호된 이미다졸 VI를 제공하고, 이를 산성 조건 하에서 가수분해시켜 이미다졸-2-카브알데하이드 VII를 생성시킬 수 있다. 상기 이미다졸-2-카브알데하이드 VII를 아세트산과 같은 산의 존재 하에서 R^b-치환된 아닐린 VIII와 결합시켜 이민을 생성시킬 수 있고, 이를 환원제, 예를 들어 붕수소화 나트륨 또는 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드로 추가로 환원시켜 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. R^a, R^b, m 및 n은 상기와 같이 정의되었다.

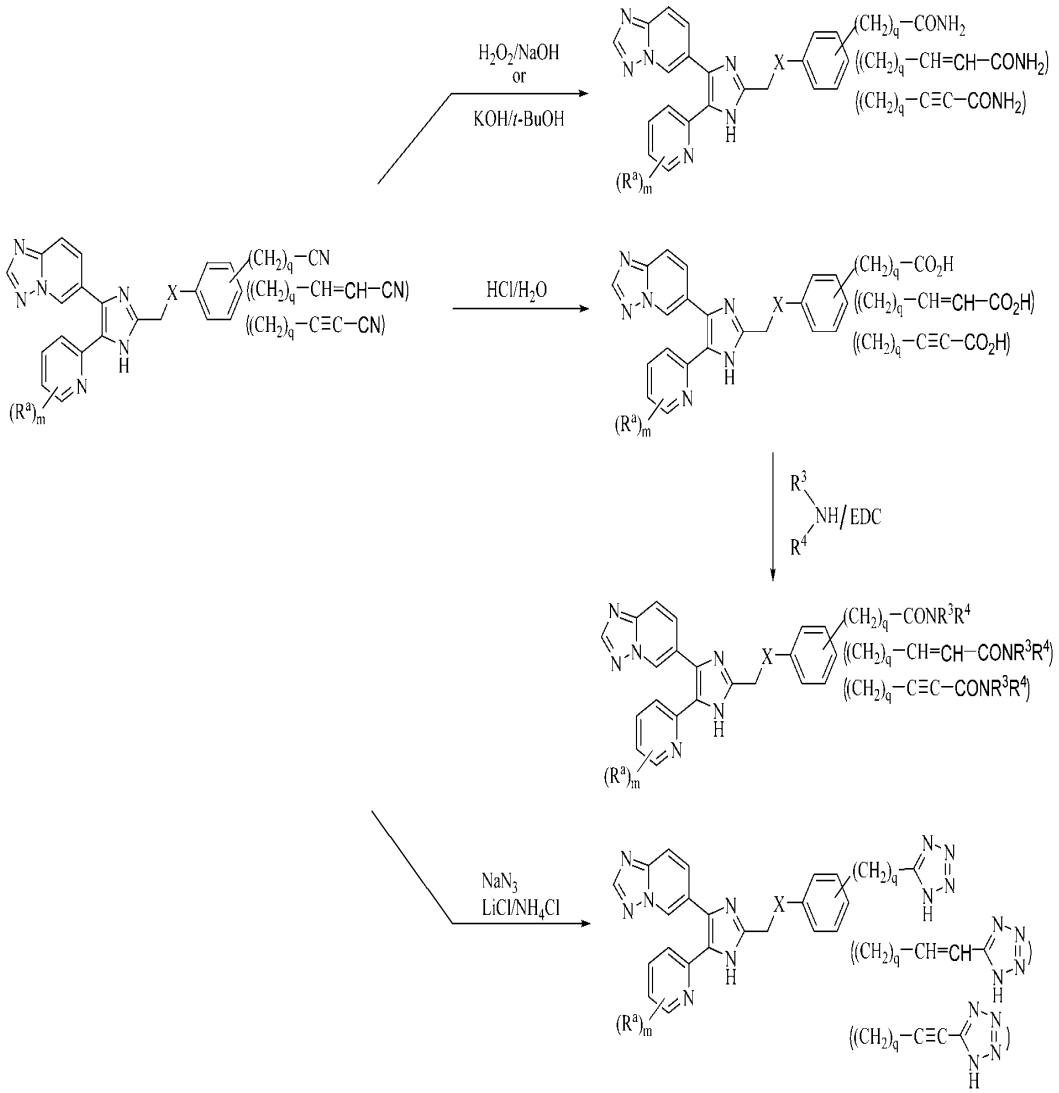
[0181] [반응식 2]



[0182]

[0183] 또 다른 방법에서, A^1이 N이고, A^2가 NH이거나, 또는 A^1이 NH이고 A^2가 N이고, X가 $-(CH_2)_p-$, $-NR^2-$, -O- 또는 -S-이고, 여기에서 p가 0 또는 1이고, R^2가 C_{1-3}알킬인 화학식 I의 화합물을 반응식 2에 따라 제조한다. 다이케톤 V를 암모늄 아세테이트의 존재 하에서 적합한 R^b-치환된 알데하이드 IX와 축합시켜 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. R^a, R^b, m 및 n은 상기와 같이 정의되었다.

[0184] [반응식 3]



[0185]

[0186] 한편으로, 화학식 I의 R^b 화합물이 $-(CH_2)_q-CN$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CN$, 또는 $-(CH_2)_q-C\equiv C-CN$인 경우, 상기 화합물을 반응식 3에 나타낸 바와 같이 추가로 작용화시켜 화학식 I의 화합물을 형성시킬 수 있다. R^a, R^3, R^4, X, m 및 q는 상기와 같이 정의되었다.

[0187] 화학식 I 내지 IX로 나타낸 본 발명의 생성 화합물을 적합한 통상적인 방법, 예를 들어 컬럼 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 분리 및 정제할 수 있다.

[0188] 본 발명의 화합물을 임의의 적합한 경로에 의해, 예를 들어 경구, 구강, 설하, 직장, 질, 코, 국소 또는 비경구(정맥 내, 근육 내, 피하 및 관상 동맥 내 포함) 투여에 의해 투여할 수 있다.

[0189] 본 발명의 국소 제형을 예를 들어 연고, 크림 또는 로션, 눈 연고 및 눈 또는 귀 점적제, 약물 함침 드레싱제 및 에어로졸로서 제공할 수 있으며, 이는 적합한 통상적인 첨가제, 예를 들어 보존제, 약물 침투를 지원하는 용매 또는 연고 및 크림 중의 연화제를 함유할 수 있다.

[0190] 상기 제형은 상용성의 통상적인 담체, 예를 들어 크림 또는 연고 베이스 및 로션용 에탄올 또는 올레일 알콜을 또한 함유할 수 있다. 상기와 같은 담체를 상기 제형의 약 1% 내지 약 98%로 제공할 수도 있다. 더욱 일반적으로, 상기 담체는 상기 제형의 약 80%까지를 형성할 것이다.

[0191] 상기 정의된 질환의 치유 또는 예방학적 치료로서 인간에게 투여하기 위해서, 화학식 I 화합물의 경구, 구강 또는 설하 투여량은 일반적으로 평균적인 성인 환자(70 kg)의 경우 매일 50 내지 5000 mg의 범위일 것이다. 따라서 대표적인 성인 환자의 경우, 개별적인 정제 또는 캡슐은 하루에 1 회 또는 수회, 단일 또는 수 회 용량으로

투여하기 위해서 적합한 약학적으로 허용 가능한 비히클 또는 담체 중에 25 내지 500 ㎎의 활성 화합물을 함유한다. 비경구 투여용 투여량은 대표적으로 필요에 따라 단일 용량당 25 내지 250 ㎎의 범위 이내일 것이다. 실제로는, 의사가 개별적인 환자에게 가장 적합할 실제 투여 섭생을 결정할 것이며 이는 특정 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 변할 것이다. 상기 투여량은 평균적인 경우의 예이나, 보다 많거나 보다 적은 투여량 범위가 장점일 수 있는 개별적인 상황이 존재할 수 있으며 이는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0192] 인간 용도의 경우, 화학식 I의 화합물을 단독으로 투여할 수 있으나, 일반적으로는 원하는 투여 경로 및 표준 약학 관행을 고려하여 선택된 약학 담체와 혼합하여 투여할 것이다. 예를 들어, 상기 화합물을 전분 또는 락토오스와 같은 부형제를 함유하는 정제의 형태로, 또는 단독 또는 부형제와의 혼합물로 캡슐 또는 주머니 중에, 또는 풍미제 또는 착색제를 함유하는 엘릭서 또는 현탁액의 형태로, 경구, 구강 또는 설하로 투여할 수 있다. 상기와 같은 액체 제제를 약학적으로 허용 가능한 첨가제, 예를 들어 현탁제(예를 들어 메틸셀룰로스, 반-합성 글리세라이드, 예를 들어 위텝솔 또는 글리세라이드들의 혼합물, 예를 들어 살구씨 오일 및 PEG-6 에스터의 혼합물 또는 PEG-8 및 카프릴산/카프르산 글리세라이드의 혼합물)를 사용하여 제조할 수 있다. 화합물을 또한 비경구로, 예를 들어 정맥 내, 근육 내, 피하 또는 관상 동맥 내로 주사할 수도 있다. 비경구 투여의 경우, 상기 화합물을 다른 물질들, 예를 들어 용액을 혈액과 등장성으로 만들기 위한 염, 또는 모노사카라이드, 예를 들어 만니톨 또는 글루코스를 함유할 수도 있는 멸균 수용액의 형태로 사용하는 것이 최선이다.

[0193] 따라서, 본 발명은 추가의 태양에서 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 그의 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0194] 본 발명은 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 상기 중 어느 한 존재를 함유하는 약학 조성물을 또한 제공한다.

[0195] 본 발명은 포유동물에게서 상기 ALK5 및/또는 ALK4 수용체에 의해 매개된 질병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 상기 중 어느 한 존재를 함유하는 약학 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

[0196] ALK5- 및/또는 ALK4-매개된 질병 상태는 비제한적으로 사구체신염, 당뇨성 망막병증, 루푸스 신염, 고혈압-유발된 신장병증, 간질성 신 섬유증, 약물 노출의 합병증으로부터 발생하는 신 섬유증, HIV-관련된 신장병증, 이식 신장병증, 모든 병인에 기인한 간 섬유증, 감염으로 인한 간 기능장애, 알콜-유발된 간염, 담도의 질환, 낭성 섬유증, 폐 섬유증, 간질성 폐 질병, 급성 폐 손상, 성인 호흡곤란 증후군, 특발성 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질병, 감염 인자 또는 독성 인자에 기인한 폐 질병, 경색-후 심장 섬유증, 울혈성 심부전, 확장성 심근병증, 심근염, 혈관 내막 두꺼워짐, 혈관 협착증, 고혈압-유발된 혈관 재형성, 폐 동맥 고혈압, 관상 재협착증, 말초혈관 재협착증, 경동맥 재협착증, 스텐트-유발된 재협착증, 죽상 동맥경화증, 눈 흉터, 각막 흉터, 증식성 유리체 망막병증, 녹내장, 안내 압, 외상 또는 수술 상처로부터 생성된 상처 치유 중 발생하는 피부 중 과도한 또는 비후성 흉터 또는 켈로이드 형성, 복막 및 피하 협착, 강피증, 섬유경화증, 진행성 전신 경화증, 피부근염, 다발성 근염, 관절염, 골다공증, 궤양, 손상된 신경 기능, 남성 발기 부전, 페이로니병, 듀피트렝 구축, 알쯔하이머병, 레이노 증후군, 방사선-유발된 섬유증, 혈전증, 종양 전이성 성장, 다발성 골수종, 흑색종, 신경교종, 교모세포종, 백혈병, 육종, 평활근종, 중피종, 및 폐, 유방, 결장, 신장, 난소, 경부, 간, 담도, 위장관, 췌장, 전립선, 두경부의 암종을 포함한다.

[0197] 본 발명은 인간에게서 TGF-β 및/또는 액티빈 신호전달 경로를 억제하는, 예를 들어 ALK5 및/또는 ALK4에 의한 Smad2 또는 Smad3의 인산화를 억제하는 방법을 추가로 제공한다.

[0198] 본 발명은 TGF-β 및/또는 액티빈 신호전달 경로를 억제함으로써, 예를 들어 ALK5 및/또는 ALK4에 의한 Smad2 또는 Smad3의 인산화를 억제함으로써, 인간에게서 과잉의 세포 외 기질의 축적을 감소시키는 방법을 추가로 제공한다.

[0199] 본 발명은 TGF-β 신호전달 경로를 억제함으로써 인간에게서 종양 세포의 전이를 치료하거나, 예방하거나 또는 감소시키는 방법을 추가로 제공한다.

[0200] 본 발명은 TGF-β 신호전달 경로를 억제함으로써 인간에게서 TGF-β의 과발현에 의해 매개되는 암종을 치료하거나, 예방하거나 또는 감소시키는 방법을 추가로 제공한다.

[0201] 본 발명은 TGF-β 신호전달 경로를 억제함으로써 인간에게서 맥관 손상을 치료하거나, 예방하거나 또는 감소시키는 방법을 추가로 제공한다.

[0202] 본 발명을 하기의 실시예들에서 추가로 예시하며, 이들 실시예를 특허청구범위에 개시된 발명의 범위를 제한하는 것으로 다루어서는 안 된다. 실시예에서, 전기분무 이온화 질량 스펙트럼(ESI-MS)을 Q-Tof2 질량 분광계(마이크로매스(Micromass), 영국 맨체스터 소재) 상에서 획득하였다.

[0203] 실시예

[0204] 제조 실시예 1

[0205] 다이페닐 (6-메틸피리딘-2-일)(페닐아미노)메틸포스포네이트(R^a = CH_3인 화학식 III의 화합물)의 제조

[0206] 6-메틸피리딘-2-카복스알데하이드(2.12 g, 17.50 mmol), 아닐린(1.63 g, 17.50 mmol), 다이페닐 포스파이트(4.92 g, 21.00 mmol) 및 지르코닐 클로라이드 옥타하이드레이트(0.56 g, 1.75 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 시간 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 CH_2Cl_2(3 × 50 ㎖)로 추출하고, 상기 CH_2Cl_2 용액을 물(2 × 20 ㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물(6.96 g, 92%)을 제공하였다.

[0207] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.38 (dd, 1 H, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.27-7.22 (m, 4 H), 7.19-7.15 (m, 2 H), 7.14-7.07 (m, 4 H), 7.05-7.02 (m, 3 H), 6.80-6.74 (m, 3 H), 5.53 (pseudo t, 1 H, J = 7.4 Hz), 5.36 (dd, 1 H, J = 21.0, 8.2 Hz), 2.54 (s, 3 H).

[0208] 제조 실시예 2

[0209] 다이페닐 (6-에틸피리딘-2-일)(페닐아미노)메틸포스포네이트(R^a = CH_2CH_3인 화학식 III의 화합물)의 제조

[0210] 표제 화합물을, 6-메틸피리딘-2-카복스알데하이드 대신에 6-에틸피리딘-2-카복스알데하이드를 사용함으로써 제조 실시예 1에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 81%;

[0211] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.38 (dd, 1 H, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.26-7.09 (m, 8 H), 7.07-7.00 (m, 5 H), 5.59 (pseudo t, 1 H, J = 7.0 Hz), 5.34 (dd, 1 H, J = 20.8, 8.0 Hz), 2.82 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 1.28 (t, 3 H, J = 7.6 Hz).

[0212] 제조 실시예 3

[0213] 2-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에탄온(R^a = CH_3인 화학식 IV의 화합물)의 제조

[0214] THF(40 ㎖) 및 i-PrOH(10 ㎖)의 혼합물 중의 [1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-카브알데하이드(2.50 g, 17.01 mmol)(WO 03/087304 A2에 개시된 방법에 따라 제조됨) 및 다이페닐 (6-메틸피리딘-2-일)(페닐아미노)메틸포스포네이트(7.32 g, 17.01 mmol)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3(7.20 g, 22.11 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 3N HCl(25 ㎖)의 용액을 반응 혼합물에 적가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 이를 3급-부틸 메틸 에테르(40 ㎖)로 희석하고 1N HCl(2 x 35 ㎖)로 추출하였다. 수성 추출물을 pH 7 내지 8에 도달할 때까지 50% KOH로 중화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물로 세척하고, 진공 하에서 P_2O_5 상에서 건조시켜 회색 고체로서 표제 화합물(3.41 g, 80%)을 제공하였다.

[0215] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (d, 1 H, J = 0.8 Hz), 8.31 (s, 1 H), 7.88 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.73 (t, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.71 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.54 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.37 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.6 Hz), 4.62 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H).

[0216] 제조 실시예 4

[0217] 2-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1-(6-에틸피리딘-2-일)에탄온(R^a = CH_2CH_3인 화학식 IV의 화합물)의 제조

[0218] 표제 화합물을, 다이페닐 (6-메틸피리딘-2-일)(페닐아미노)메틸포스포네이트 대신에 다이페닐 (6-에틸피리딘-2-일)(페닐아미노)메틸포스포네이트를 사용함으로써 제조 실시예 3에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 78%;

[0219] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.29 (s, 1 H), 7.88 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.74 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.54 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.37 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.8 Hz), 4.62 (s, 2 H), 2.93 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 1.39 (t, 3 H, J = 7.6 Hz).

[0220] 제조 실시예 5

[0221] 2-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-2-일)에탄-1,2-다이온(R^a = CH_3인 화학식 V의 화합물)의 제조

[0222] DMSO(48 ㎖) 중의 2-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에탄온(6.20 g, 24.57 mmol)의 교반된 현탁액에 0 ℃에서 HBr(수중 48 중량%, 5.96 g, 12.4 ㎖)을 적가하고, 상기 혼합물을 60 내지 70 ℃에서 가열하였다. 2 시간 후에, 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 빙 수(20 ㎖)에 붓고, 고체 K_2CO_3로 pH 10으로 염기성화 하였다. 상기 혼합물을 $CHCl_3$(2 x 250 ㎖)로 추출하고, 유기 상을 물(2 x 100 ㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 MeOH 및 CH_2Cl_2의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 밝은 황색 고체로서 표제 화합물(6.02 g, 92%)을 제공하였다.

[0223] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.11 (dd, 1 H, J = 1.6, 1.2 Hz), 8.47 (s, 1 H), 8.14 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 8.04 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.88 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.84 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.42 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 2.49 (s, 3 H).

[0224] 제조 실시예 6

[0225] 2-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-2-(6-에틸피리딘-2-일)에탄-1,2-다이온(R^a = CH_2CH_3인 화학식 V의 화합물)의 제조

[0226] 표제 화합물을, 2-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에탄온 대신에 2-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1-(6-에틸피리딘-2-일)에탄온을 사용하여 제조 실시예 5에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 79%;

[0227] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.11 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.42 (s, 1 H), 8.08 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.98 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.83 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.82 (t, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.38 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 2.71 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 1.08 (t, 3 H, J = 7.6 Hz).

[0228] 제조 실시예 7

[0229] 6-(2-(다이메톡시메틸)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘(R^a = CH_3인 화학식 VI의 화합물)의 제조

[0230] 3급-부틸 메틸 에테르(120 ㎖) 중의 1-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-2-일)에탄온-1,2-다이온(6.00 g, 22.49 mmol)의 교반된 용액을 글리옥살 다이메틸 아세탈(수중 60 중량% 용액, 7.8 ㎖, 44.98 mmol)로 처리하였다. MeOH(60 ㎖) 중의 NH_4OAc(4.33 g, 56.2 mmol)를 상기에 가하고, 생성 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응의 pH를 포화된 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 8로 조절하였다. 반응 혼합물을 $CHCl_3$(2 x 150 ㎖)로 추출하고, 상기 $CHCl_3$ 용액을 물(100 ㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 MeOH 및 CH_2Cl_2의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 밝은 황색 폼으로서 표제 화합물(6.13 g, 78%)을 제공하였다.

[0231] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.54 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2,

1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 8. 0 Hz), 5.57 (s, 1 H), 3.48 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H).

[0232] 제조 실시예 8

[0233] 6-(2-(다이메톡시메틸)-5-(6-에틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘(R^a = CH_2CH_3인 화학식 VI의 화합물)의 제조

[0234] 표제 화합물을, 1-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-2-일)에탄온-1,2-다이온 대신에 1-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-2-(6-에틸피리딘-2-일)에탄온-1,2-다이온을 사용함으로써 제조 실시예 7에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 68%.

[0235] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.67 (br s, 1 H), 8.97 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.50 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.25 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 5.56 (s, 1 H), 3.46 (s, 6 H), 2.83 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 1.31 (t, 3 H, J = 7.6 Hz).

[0236] 제조 실시예 9

[0237] 4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-카브알데하이드(R^a = CH_3인 화학식 VII의 화합물)의 제조

[0238] 6-(2-(다이메톡시메틸)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘(6.00 g, 17.12 mmol)을 1N HCl(120 ㎖)에 용해시키고, 상기 혼합물을 70 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 이어서 이를 포화된 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 중화시켰다. 상기 혼합물을 $CHCl_3$(3 x 200 ㎖) 중의 10% MeOH로 추출하고, 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켜 밝은 황색 고체로서 표제 화합물(4.69 g, 90%)을 제공하였다.

[0239] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.82 (s, 1 H), 9.01 (br s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.85 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.55 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.33 (br s, 1 H), 7.16 (d, 1 H, J = 8. 0 Hz), 2.60 (s, 3 H).

[0240] 제조 실시예 10

[0241] 4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5-(6-에틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-카브알데하이드(R^a = CH_2CH_3인 화학식 VII의 화합물)의 제조

[0242] 표제 화합물을, 6-(2-(다이메톡시메틸)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘 대신에 6-(2-(다이메톡시메틸)-5-(6-에틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘을 사용함으로써 제조 실시예 9에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 99%;

[0243] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (t, 1 H, J = 1.2 Hz), 9.59 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.21 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.82 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.73 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.69 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.08 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 2.71 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 1.16 (t, 3 H, J = 7.6 Hz).

[0244] 제조 실시예 11

[0245] 3-아미노-5-(다이메틸아미노)벤조나이트릴(R^b = 3-시아노-5-다이메틸아미노인 화학식 VIII의 화합물)의 제조. 상기 화합물을 하기 2 개의 단계에 의해 제조하였다.

[0246] 3-브로모-N,N-다이메틸-5-나이트로아닐린(1.73 g, 7.06 mmol)(문헌[J. Org. Chem. 60:5091-5103(2003)]에 개시된 방법에 따라 제조됨), 피리딘(24 ㎖), 및 CuCN(1.26 g, 2.14 mmol)을 건조한 밀폐된 튜브에 가하였다. 상기 혼합물을 3.5 시간 동안 교반하면서 220 ℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 100 ℃로 냉각되게 하고, 수성 암모니아(100 ㎖) 및 물(100 ㎖)의 혼합물을 함유하는 플라스크에 붓고, EtOAc(2 x 100 ㎖)로 추출하였다. 상기

EtOAc 용액을 희석된 암모니아 용액(100 mℓ), 물(100 mℓ) 및 염수(100 mℓ)로 연속해서 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc와 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 오렌지색 고체로서 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴(0.44 g, 33%)을 제공하였다.

[0247] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (dd, 1 H, J = 2.0, 1.2 Hz), 7.65 (t, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.11 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.2 Hz), 3.10 (s, 6 H).

[0248] 메탄올(80 mℓ) 중의 상기 나이트로 화합물, 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴(0.42 g, 2.22 mmol)을 수소 기체 분위기 하에 10% Pd/C(0.04 g)의 존재 하에서 밤새 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 갈색의 점성 액체로서 표제 화합물(0.29 g, 80%)을 제공하였다.

[0249] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.35 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.6 Hz), 6.28 (dd, 1 H, J = 2.0, 1.6 Hz), 6.14 (t, 1 H, J = 2.2 Hz), 3.76 (br s, 2 H), 2.92 (s, 6 H).

[0250] 제조 실시예 12

[0251] 3-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로아닐린(R^b = 3-(다이메틸아미노)메틸-2-플루오로인 화학식 VIII의 화합물)의 제조. 상기 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2-플루오로-1-메틸-3-나이트로벤젠으로 출발하여 하기 3 개의 단계에 의해 제조하였다.

[0252] CCl_4(400 mℓ) 중의 2-플루오로-1-메틸-3-나이트로벤젠(15.80 g, 101.94 mmol) 및 N-브로모숙신이미드(18.14 g, 101.94 mmol)의 교반된 용액을 벤조일 퍼옥사이드(0.37 g, 1.52 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 밤새 환류 온도에서 가열하고 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2(100 mℓ)에 용해시키고 다시 여과하였다. 여액을 감압 하에서 증발 건조시키고, 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 회색 고체로서 1-(브로모메틸)-2-플루오로-3-나이트로벤젠(8.11 g, 34%)을 제공하였다.

[0253] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (m, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.30 (td, 1 H, J = 8.4, 1.6 Hz), 4.55 (d, 2 H, J = 1.6 Hz).

[0254] CH_2Cl_2(10 mℓ) 중의 1-(브로모메틸)-2-플루오로-3-나이트로벤젠(0.70 g, 2.99 mmol) 및 다이메틸아민 하이드로클로라이드(0.48 g, 5.98 mmol)의 교반된 혼합물에 트라이에틸아민(0.91 g, 8.97 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 물(10 mℓ)로 희석하고 EtOAc(2 x 25 mℓ)로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 물(20 mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 황색 점성 액체로서 1-(2-플루오로-3-나이트로페닐)-N,N-다이메틸메탄아민(0.45 g, 76%)을 제공하였다.

[0255] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04-7.99 (m, 1 H), 7.78-7.73 (m, 1 H), 7.37 (td, 1 H, J = 8.0, 1.0 Hz), 3.64 (d, 2 H, J = 2.0 Hz), 2.29 (d, 6 H, J = 0.8 Hz).

[0256] 상기 나이트로 화합물, 1-(2-플루오로-3-나이트로페닐)-N,N-다이메틸메탄아민(0.45 g, 1.93 mmol), 철 분말(1.35 g, 2.41 mmol), 2N HCl(1 mℓ) 및 에탄올(5 mℓ)의 혼합물을 2 시간 동안 교반하면서 환류 온도에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에서 증발 건조시키고, 잔사를 물(10 mℓ)로 희석하고 고체 K_2CO_3로 pH 10으로 염기성화하였다. 수성 혼합물을 EtOAc(2 x 25 mℓ)로 추출하고, 상기 EtOAc 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물(0.35 g, 91%)을 제공하였다.

[0257] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.88 (td, 1 H, J = 7.8, 1.0 Hz), 6.72-6.67 (m, 2 H), 3.71 (br s, 2 H),

3.47 (d, 2 H, J = 1.6 Hz), 2.27 (s, 6 H).

[0258] 제조 실시예 13

[0259] 2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일메틸)아닐린(R^b = 2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일메틸)인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0260] CH_2Cl_2(15 ㎖) 중의 1-(브로모메틸)-2-플루오로-3-나이트로벤젠(2.00 g, 8.54 mmol) 및 피롤리딘(0.91 g, 12.82 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 트라이에틸아민(1.72 g, 17.08 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 물(15 ㎖)로 희석하고 EtOAc(2 x 30 ㎖)로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 염수(20 ㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 점성 오일로서 1-(2-플루오로-3-나이트로벤질)피롤리딘(1.20 g, 63%)을 제공하였다.

[0261] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02-7.97 (m, 1 H), 7.81-7.76 (m, 1 H), 7.36 (td, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 3.81 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 2.62-2.58 (m, 4 H), 1.84-1.80 (m, 4 H).

[0262] 표제 화합물을, 1-(2-플루오로-3-나이트로페닐)-N,N-다이메틸메탄아민 대신에 1-(2-플루오로-3-나이트로벤질)피롤리딘을 사용하여 제조 실시예 12에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 80%;

[0263] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.87 (td, 1 H, J = 8.0, 0.8 Hz), 6.77 (td, 1 H, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.68-6.64 (m, 1 H), 3.67 (d, 2 H, J = 1.6 Hz), 2.60-2.57 (m, 4 H), 1.82-1.78 (m, 4 H).

[0264] 제조 실시예 14

[0265] 2-플루오로-3-(모폴리노메틸)아닐린(R^b = 2-플루우로-3-(모폴리노메틸)인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0266] 톨루엔(24 ㎖) 중의 1-(브로모메틸)-2-플루오로-3-나이트로벤젠(2.50 g, 10.6 mmol) 및 모폴린(2.78 g, 32.0 mmol)의 교반된 용액을 환류 온도에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 이어서 1N NaOH(2 x 20 ㎖)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 25 ㎖)로 추출하고, 합한 톨루엔 용액 및 EtOAc 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 밝은 황색 고체로서 4-(2-플루오로-3-나이트로벤질)모폴린(1.95 g, 89%)을 제공하였다.

[0267] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02-7.97 (m, 1 H), 7.83-7.78 (m, 1 H), 7.36 (td, 1 H, J = 8.0, 1.0 Hz), 3.70-3.67 (m, 6 H), 2.51 (br t, 4 H, J = 4.6 Hz).

[0268] 표제 화합물을, 1-(2-플루오로-3-나이트로페닐)-N,N-다이메틸메탄아민 대신에 (4-(2-플루오로-3-나이트로벤질)모폴린)을 사용하여 제조 실시예 12에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 90%;

[0269] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.87 (td, 1 H, J = 8.0, 0.8 Hz), 6.77 (td, 1 H, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.68-6.64 (m, 1 H), 3.68 (br t, 4 H, J = 4.8 Hz), 3.55 (d, 2 H, J = 1.6 Hz), 2.49 (br t, 4 H, J = 4.8 Hz).

[0270] 제조 실시예 15

[0271] 3-아미노-4-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴(R^b = 5-시아노-2-(다이메틸아미노)메틸인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0272] CH_2Cl_2(70 ㎖) 중의 4-(브로모메틸)-3-나이트로벤조나이트릴(5.00 g, 20.74 mmol)(WO 07/024945 A1에 개시된 방법에 따라 제조됨) 및 다이메틸아민 하이드로클로라이드(2.03 g, 24.89 mmol)의 교반된 혼합물에 0 ℃에서 트라이에틸아민(6.30 g, 62.23 mmol)을 적가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발 건조시키고, 잔사를 물(20 ㎖)로 희석하고 CH_2Cl_2(3 x 100 ㎖)로 추출하였다. 상기 CH_2Cl_2 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 오렌지색 고체로서 4-((다이메틸아미노)메틸)-3-나이

트로벤젠(3.58 g, 84%)을 제공하였다.

[0273] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (br s, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 7.85 (br d, 1 H, J = 7.2 Hz), 3.80 (s, 2 H), 2.27 (s, 6 H).

[0274] 표제 화합물을, 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴 대신에 4-((다이메틸아미노)메틸)-3-나이트로벤조나이트릴을 사용함으로써 제조 실시예 11에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 91%;

[0275] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.02 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.4 Hz), 6.91 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.84 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 5.05 (br s, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 2.18 (s, 6 H).

[0276] 제조 실시예 16

[0277] 3-아미노-2-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴(R^b = 3-시아노-2-(다이메틸아미노)메틸인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0278] CH_2Cl_2(15 ㎖) 중의 2-(브로모메틸)-3-나이트로벤조나이트릴(1.10 g, 4.56 mmol)(문헌[Tetrahedron 40:1863-1868(1984)]에 개시된 방법에 따라 제조됨) 및 다이메틸아민 하이드로클로라이드(0.74 g, 9.13 mmol)의 교반된 혼합물에 0 ℃에서 트라이에틸아민(1.85 g, 18.25 mmol)을 적가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 물(10 ㎖)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 ㎖)로 추출하였다. 상기 EtOAcC 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 황색 오일로서 2-((다이메틸아미노)메틸)-3-나이트로벤젠(0.75 g, 80%)을 제공하였다.

[0279] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.85 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.55 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 3.94 (s, 2 H), 2.24 (s, 6 H).

[0280] 표제 화합물을, 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴 대신에 2-((다이메틸아미노)메틸)-3-나이트로벤조나이트릴을 사용함으로써 제조 실시예 11에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 93%;

[0281] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.00 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.8 Hz), 6.83 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 5.06 (br s, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 2.29 (s, 6 H).

[0282] 제조 실시예 17

[0283] 3-아미노-5-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴(R^b = 3-시아노-5-(다이메틸아미노)메틸)인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0284] CH_2Cl_2(15 ㎖) 중의 3-(브로모메틸)-5-나이트로벤조나이트릴(1.50 g, 6.22 mmol)(문헌[J. Org. Chem. 55:1040-1043(1990)]에 개시된 방법에 따라 제조됨) 및 다이메틸아민 하이드로클로라이드(1.01 g, 12.44 mmol)의 교반된 혼합물에 0 ℃에서 트라이에틸아민(1.88 g, 18.66 mmol)을 적가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 물(15 ㎖)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 ㎖)로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 점성 액체로서 3-((다이메틸아미노)메틸)-5-나이트로벤조나이트릴(1.10 g, 87%)을 제공하였다.

[0285] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 8.01 (s, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 2.30 (s, 6 H).

[0286] 표제 화합물을, 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴 대신에 3-((다이메틸아미노)메틸)-5-나이트로벤조나이트릴을 사용함으로써 제조 실시예 11에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 98%;

[0287] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96 (m, 1 H), 6.88 (br d, 1 H, J = 0.8 Hz), 6.80 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.6 Hz), 3.86 (br s, 2 H), 3.34 (s, 2 H), 2.24 (s, 6 H).

[0288] 제조 실시예 18

[0289] 3-아미노-4-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴(R^b = 5-시아노-2-(피롤리딘-1-일메틸)인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0290] CH_2Cl_2(72 ㎖) 중의 4-(브로모메틸)-3-나이트로벤조나이트릴(5.12 g, 21.57 mmol) 및 피롤리딘(1.84 g, 25.88 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 트라이에틸아민(6.54 g, 64.71 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 물(30 ㎖)로 희석하고 CH_2Cl_2(3 x 100 ㎖)로 추출하였다. 상기 CH_2Cl_2 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 황색 고체로서 3-나이트로-4-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴(2.24 g, 45%)을 제공하였다.

[0291] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.94 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz), 3.99 (s, 2 H), 2.54 (br s, 4 H), 1.79 (m, 4 H).

[0292] 표제 화합물을, 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴 대신에 3-나이트로-4-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴을 사용함으로써 제조 실시예 11에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 91%;

[0293] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.91 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.84 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 5.08 (br s, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 2.47 (br s, 4 H), 1.78 (br s, 4 H).

[0294] 제조 실시예 19

[0295] 3-아미노-2-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴(R^b = 3-시아노-2-(피롤리딘-1-일메틸)인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0296] CH_2Cl_2(15 ㎖) 중의 2-(브로모메틸)-3-나이트로벤조나이트릴(1.10 g, 4.56 mmol) 및 피롤리딘(0.65 g, 9.13 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 트라이에틸아민(1.85 g, 18.25 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 물(10 ㎖)로 희석하고 CH_2Cl_2(3 x 50 ㎖)로 추출하였다. 상기 CH_2Cl_2 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 황색 고체로서 3-나이트로-2-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴(0.96 g, 91%)을 제공하였다.

[0297] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.83 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.52 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.14 (s, 2 H), 2.52 (br s, 4 H), 1.72 (br s, 4 H).

[0298] 표제 화합물을, 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴 대신에 3-나이트로-2-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴을 사용함으로써 제조 실시예 11에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 93%;

[0299] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.99 (dd, 1 H, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.82 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 5.11 (br s, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 2.58 (br s, 4 H), 1.81 (br s, 4 H).

[0300] 제조 실시예 20

[0301] 3-아미노-5-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴(R^b = 3-시아노-5-(피롤리딘-1-일메틸)인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0302] CH_2Cl_2(15 ㎖) 중의 3-(브로모메틸)-5-나이트로벤조나이트릴(1.50 g, 6.22 mmol) 및 피롤리딘(0.53 g, 7.46 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 트라이에틸아민(1.88 g, 18.68 mmol)을 적가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발 건조시키고, 잔사를 물(15 ㎖)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 ㎖)로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 황색 고체로서 3-나이트로-5-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴(1.30 g, 90%)을 제공하였다.

[0303] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (br s, 1 H), 8.39 (br t, 1 H, J = 1.6 Hz), 8.02 (br s, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 2.56 (br s, 4 H), 1.84 (br s, 4 H).

[0304] 표제 화합물을, 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴 대신에 3-나이트로-5-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴을 사용함으로써 제조 실시예 11에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 85%;

[0305] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.99 (pseudo t, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.94 (pseudo t, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.6 Hz), 3.87 (br s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.54 (m, 4 H), 1.81 (m, 4 H).

[0306] 제조 실시예 21

[0307] 3-아미노-4-(모폴리노메틸)벤조나이트릴(R^b = 5-시아노-2-(모폴리노메틸)인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0308] CH_2Cl_2(98 ㎖) 중의 4-(브로모메틸)-3-나이트로벤조나이트릴(7.12 g, 29.55 mmol) 및 모폴린(3.09 g, 35.45 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 트라이에틸아민(8.97 g, 88.64 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 물(40 ㎖)로 희석하고 CH_2Cl_2(3 x 100 ㎖)로 추출하였다. 상기 CH_2Cl_2 용액을 물(50 ㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 황색 고체로서 4-(모폴리노메틸)-3-나이트로벤조나이트릴(5.84 g, 80%)을 제공하였다.

[0309] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (s, 1 H), 7.83 (br s, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.67 (t, 4 H, J = 4.6 Hz), 2.45 (t, 4 H, J = 4.6 Hz).

[0310] 표제 화합물을, 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴 대신에 4-(모폴리노메틸)-3-나이트로벤조나이트릴을 사용함으로써 제조 실시예 11에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 78%;

[0311] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.92 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.86 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 5.02 (br s, 2 H), 3.68 (br t, 4 H, J = 4.0 Hz), 3.53 (s, 2 H), 2.41 (br s, 4 H).

[0312] 제조 실시예 22

[0313] 3-아미노-2-(모폴리노메틸)벤조나이트릴(R^b = 3-시아노-2-(모폴리노메틸)인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0314] CH_2Cl_2(15 ㎖) 중의 2-(브로모메틸)-3-나이트로벤조나이트릴(1.10 g, 4.56 mmol) 및 모폴린(0.80 g, 9.13 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 트라이에틸아민(1.85 g, 18.25 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 물(10 ㎖)로 희석하고 CH_2Cl_2(3 x 50 ㎖)로 추출하였다. 상기 CH_2Cl_2 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 황색 고체로서 2-(모폴리노메틸)-3-나이트로벤조나이트릴(1.02 g, 90%)을 제공하였다.

[0315] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.84 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.56 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 3.99 (s, 2 H), 3.60 (br t, 4 H, J = 4.4 Hz), 2.46 (br s, 4 H).

[0316] 표제 화합물을, 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴 대신에 2-(모폴리노메틸)-3-나이트로벤조나이트릴을 사용함으로써 제조 실시예 11에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 82%;

[0317] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.83 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 5.00 (br s, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.69 (br s, 4 H), 2.50 (br s, 4 H).

[0318] 제조 실시예 23

[0319] 3-아미노-5-(모폴리노메틸)벤조나이트릴(R^b = 3-시아노-5-(모폴리노메틸)인 화학식 VIII의 화합물)의 제조

[0320] CH_2Cl_2(15 ㎖) 중의 3-(브로모메틸)-5-나이트로벤조나이트릴(1.50 g, 6.22 mmol) 및 모폴린(0.65 g, 7.46 mmo

l)의 교반된 용액에 0 ℃에서 트라이에틸아민(1.88 g, 18.66 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 물(15 ml)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 ml)로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 회색 고체로서 3-(모폴리노메틸)-5-나이트로벤조나이트릴(0.87 g, 85%)을 제공하였다.

[0321] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (br s, 1 H), 8.41 (br s, 1 H), 8.01 (br s, 1 H), 3.74 (br t, 4 H, J = 4.4 Hz), 3.64 (s, 2 H), 2.48 (br t, 4 H, J = 4.4 Hz).

[0322] 표제 화합물을, 3-(다이메틸아미노)-5-나이트로벤조나이트릴 대신에 3-(모폴리노메틸)-5-나이트로벤조나이트릴을 사용함으로써 제조 실시예 11에 개시된 바와 같이 제조하였다. 수율: 85%;

[0323] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.00 (br t, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.93 (br s, 1 H), 6.81 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.6 Hz), 3.88 (br s, 2 H), 3.74 (br t, 4 H, J = 4.6 Hz), 3.44 (s, 2 H), 2.47 (br s, 4 H).

[0324] 제조 실시예 24

[0325] 2-(2-플루오로페녹시)아세트알데하이드(R^b = 2-플루오로, X = O인 화학식 IX의 화합물)의 제조. 상기 화합물을 하기 2 개의 단계에 의해 제조하였다.

[0326] 무수 DMF(10 ml) 중의 2-플루오로페놀(1.00 g, 8.92 mmol), 2-브로모-1,1-다이에톡시에탄(1.75 g, 8.92 mmol), 및 K_2CO_3(1.47 g, 10.7 mmol)의 교반된 혼합물을 110 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 빙 냉수(15 ml)에 붓고 EtOAc(2 x 100 ml)로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 물(25 ml) 및 염수(25 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 점성 액체로서 1-(2,2-다이에톡시에톡시)-2-플루오로벤젠(1.65 g, 81%)을 제공하였다.

[0327] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09-6.96 (m, 3 H), 6.93-6.87 (m, 1 H), 4.85 (t, 1 H, J = 5.2 Hz), 4.07 (d, 2 H, J = 5.2 Hz), 3.82-3.74 (m, 2 H), 3.69-3.61 (m, 2 H), 1.24 (t, 6 H, J = 7.0 Hz).

[0328] 1,4-다이옥산(50 ml) 및 물(40 ml)의 혼합물 중의 1-(2,2-다이에톡시에톡시)-2-플루오로벤젠(1.65 g, 7.23 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 농 HCl(17.6 ml)을 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 중화시키고, EtOAc(2 x 200 ml)로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 점성 액체로서 표제 화합물(0.78 g, 71%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.87 (s, 1 H), 7.12 (ddd, 1 H, J = 11.4, 8.2, 1.6 Hz), 7.08-7.04 (m, 1 H), 7.01-6.95 (m, 1 H), 6.91 (td. 1 H, J = 8.2, 1.6 Hz), 4.63 (s, 2 H).

[0329] 제조 실시예 25

[0330] 2-(2-플루오로페닐티오)아세트알데하이드(R^b = 2-플루오로, X = S인 화학식 IX의 화합물)의 제조. 상기 화합물을 하기 2 개의 단계에 의해 제조하였다.

[0331] 무수 DMF(20 ml) 중의 2-플루오로티오페놀(1.00 g, 7.80 mmol), 브로모아세트알데하이드 다이에틸 아세탈(1.41 ml, 9.36 mmol), 및 Cs_2CO_3(3.05 g, 9.36 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 소결된 깔때기를 통해 여과하고, 여액을 물(20 ml)로 희석하였다. 수성 혼합물을 Et_2O(3 x 100 ml)로 추출하고, 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 점성 액체로서 (2,2-다이에톡시에틸)(2-플루오로페닐)설판(1.81 g, 95%)을 제공하였다.

[0332] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46-7.41 (m, 1 H), 7.24-7.18 (m, 1 H), 7.09-7.02 (m, 1 H), 4.64 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 3.69-3.61 (m, 2 H), 3.56-3.49 (m, 2 H), 3.10 (d, 2 H, J = 5.6 Hz), 1.17 (t, 6 H, J = 7.2 Hz).

[0333] 1,4-다이옥산(30 mℓ) 및 물(25 mℓ)의 혼합물 중의 (2,2-다이에톡시에틸)(2-플루오로페닐)설판(1.00 g, 4.09 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 농 HCl(9 mℓ)을 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 중화시키고, CH_2Cl_2(3 x 50 mℓ)로 추출하였다. 유기 상을 물(50 mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켜 점성 액체로서 표제 화합물(0.59 g, 85%)을 제공하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0334] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 9.56 (td, 1 H, J = 3.2, 1.2 Hz), 7.42-7.38 (m, 1 H), 7.31-7.25 (m, 1 H), 7.12-7.06 (m, 2 H), 3.58 (d, 2 H, J = 3.2 Hz).

[0335] 제조 실시예 26

[0336] 3-(메틸(2-옥소에틸)아미노)벤조나이트릴(R^b = 3-시아노, X = NMe인 화학식 IX의 화합물)의 제조. 상기 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 3-아미노벤조나이트릴로 출발하여 하기 3 개의 단계에 따라 제조하였다.

[0337] 무수 DMSO(30 mℓ) 중의 3-아미노벤조나이트릴(2.50 g, 21.10 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 NaH(0.61 g, 25.39 mmol)를 나누어 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 20 분간 교반하고 이어서 브로모아세트알데하이드 다이에틸 아세탈(4.20 g, 21.10 mmol)로 처리하였다. 2 시간 후에, 상기에 포화된 수성 NH_4Cl(20 mℓ)를 0 ℃에서 서서히 가하고, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 50 mℓ)로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 밝은 오렌지색 오일로서 3-(2,2-다이에톡시에틸아미노)벤조나이트릴(0.86 g, 17 %)을 제공하였다.

[0338] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (td, 1 H, J = 7.8, 0.6 Hz), 6.97 (m, 1 H), 6.84-6.81 (m, 2 H), 4.67 (t, 1 H, J = 5.4 Hz), 3.77-3.69 (m, 2 H), 3.61-3.53 (m, 2 H), 3.24 (d, 2 H, J = 5.6 Hz), 1.24 (t, 6 H, J = 7.0 Hz).

[0339] 무수 DMF(5 mℓ) 중의 3-(2,2-다이에톡시에틸아미노)벤조나이트릴(0.84 g, 3.59 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 NaH(0.10 g, 4.30 mmol)를 나누어 가하였다. 20 분 후에, MeI(0.61 g, 4.30 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 여기에 수성 NH_4Cl(10 mℓ) 용액을 적가하였다. 상기 수성 혼합물을 $CHCl_3$(2 x 30 mℓ)로 추출하고, 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 점성 액체로서 3-((2,2-다이에톡시에틸)(메틸)아미노)벤조나이트릴(0.65 g, 73%)을 제공하였다.

[0340] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.24 (m, 1 H), 6.96-6.93 (m, 3 H), 4.60(t, 1 H, J = 5.2 Hz), 3.76-3.69 (m, 2 H), 3.55-3.47 (m, 2 H), 3.46 (d, 2 H, J = 5.2 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.20 (t, 6 H, J = 7.0 Hz).

[0341] 무수 다이옥산(6 mℓ) 중의 3-((2,2-다이에톡시에틸)(메틸)아미노)벤조나이트릴(0.65 g, 2.61 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 1N HCl(4.30 mmol)을 적가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 중화시키고, $CHCl_3$(2 x 30 mℓ)로 추출하였다. 상기 $CHCl_3$ 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발 건조시켜 점성 액체로서 표제 화합물(0.24 g, 52 %)을 제공하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0342] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.74 (t, 1 H, J = 0.8 Hz), 7.29 (ddd, 1 H, J = 8.8, 7.4, 0.8 HZ), 7.02 (ddd, 1 H, J = 7.4, 0.8, 1.2 Hz), 6.86 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.2 Hz), 6.82 (ddd, 1 H, J = 8.8, 2.4, 1.2 Hz) 4.14 (d, 2 H, J = 0.8 Hz), 3.10 (s, 3 H).

[0343] 제조 실시예 27

[0344] 2-((2-플루오로페닐)(메틸)아미노)아세트알데하이드(R^b = 2-플루오로, X = NMe인 화학식 IX의 화합물)의 제조. 상기 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2-플루오로아닐린으로 출발하여 하기 3 개의 단계에 의해 제조하였다.

[0345] 무수 DMF(10 mℓ) 중의 2-플루오로아닐린(2.00 g, 17.90 mmol), 브로모아세트알데하이드 다이메틸 아세탈(3.25 mℓ, 21.40 mmol), 및 Cs_2CO_3(11.70 g, 35.80 mmol)의 교반된 혼합물을 120 ℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발 건조시키고, 잔사를 Et_2O(2 x 150 mℓ)로 추출하였다. 상기 Et_2O 용액을 물(4 x 50 mℓ) 및 염수(2 x 50 mℓ)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 무색 오일로서 N-(2,2-다이에톡시에틸)-2-플루오로아닐린(2.00 g, 49%)을 제공하였다.

[0346] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.03-6.95 (m, 2 H), 6.82-6.77 (m, 1 H), 6.71-6.65 (m, 1 H), 4.72 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 3.78-3.71 (m, 2 H), 3.62-3.54 (m, 2 H), 3.29 (d, 2 H, J = 5.6 Hz), 1.26-1.22 (m, 6 H).

[0347] 무수 DMF(10 mℓ) 중의 N-(2,2-다이에톡시에틸)-2-플루오로아닐린(1.00 g, 4.40 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 NaH(0.16 g, 6.60 mmol)를 나누어 가하였다. 30 분 후에, MeI(0.5 mℓ, 8.80 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 100 mℓ)로 추출하고, 상기 EtOAc 용액을 물(50 mℓ) 및 염수(50 mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켜 무색 오일로서 N-(2,2-다이에톡시에틸)-2-플루오로-N-메틸아닐린(0.41 g, 38%)을 제공하였다.

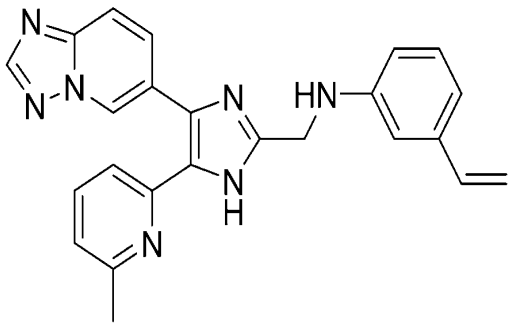
[0348] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05-6.96 (m, 3 H), 6.83-6.81 (m, 1 H), 4.69 (t, 1 H, J = 5.2 Hz), 3.72-3.64 (m, 2 H), 3.55-3.49 (m, 2 H), 3.33 (dd, 2 H, J = 5.2, 1.2 Hz), 2.97 (s, 3 H), 1.19-1.53 (m, 6 H).

[0349] 1,4-다이옥산(5 mℓ) 중의 N-(2,2-다이에톡시에틸)-2-플루오로-N-메틸아닐린(0.40 g, 1.60 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 2.5 N HCl(5 mℓ)을 적가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 급냉하고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 중화시키고, $CHCl_3$(2 x 50 mℓ)로 추출하였다. 상기 $CHCl_3$ 용액을 물(20 mℓ) 및 염수(20 mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켜 무색 오일로서 표제 화합물(0.27 g, 98%)을 제공하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0350] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.80 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.2 Hz), 7.07-6.89 (m, 4 H), 3.91 (dd, 2 H, J = 1.8, 0.8 Hz), 2.97 (s, 3 H).

[0351] 실행 실시예 1

[0352] N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)-3-비닐아닐린(실시예 37)의 제조



[0353]

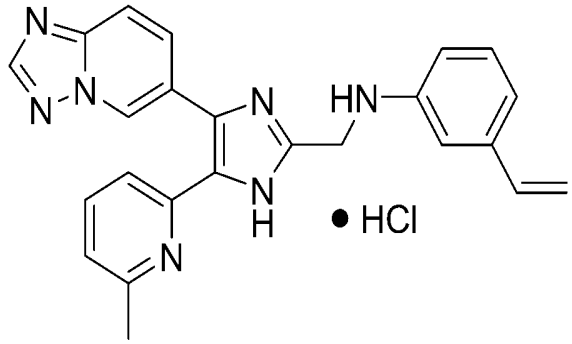
[0354] 1,2-다이클로로에탄(240 mℓ) 중의 4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-카브알데하이드(4.00 g, 13.14 mmol)의 교반된 용액에 3-비닐아닐린(2.36 g, 19.71 mmol) 및 AcOH(0.79 g, 13.14 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 80 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 여기에 $NaBH(OAc)_3$(5.56 g, 26.20 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 40 ℃에서 밤새 교반하고, 이어서 반

응 혼합물의 pH를 0 ℃에서 10% K_2CO_3 용액으로 7 내지 8로 조절하였다. 반응 혼합물을 $CHCl_3$(2 x 200 ㎖) 중의 5% MeOH로 추출하고, 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 MeOH 및 CH_2Cl_2의 혼합물(1:19(v/v))을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 고체로서 표제 화합물(2.89 g, 63%)을 제공하였다.

[0355] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.59 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.77 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.20 (br d, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.15 (t, 1 H, overlapped, J = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.86 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.75 (t, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.63 (dd, 1 H, overlapped, J = 17.6, 10.8 Hz), 6.61 (dd, 1 H, overlapped, J = 8.0, 2.0 Hz), 5.69 (dd, 1 H, J = 17.6, 0.8 Hz), 5.21 (dd, 1 H, J = 10.8, 0.8 Hz), 4.55 (s, 2 H), 4.39 (br s, 1 H), 2.51 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 408.21 (MH^+).

[0356] 실행 실시예 2

[0357] N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)-3-비닐아닐린 하이드로클로라이드(실시예 38)의 제조



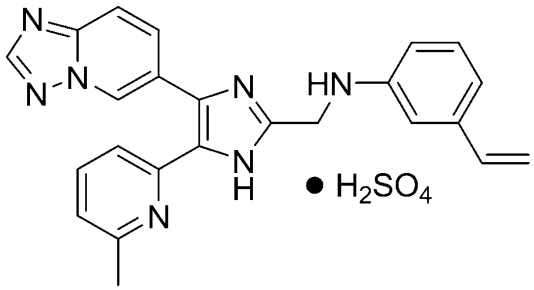
[0358]

[0359] 무수 $CHCl_3$(12 ㎖) 중의 N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)-3-비닐아닐린(1.00 g, 2.45 mmol)의 교반된 현탁액을 50 ℃에서 가열하여 등명한 용액을 제공하였다. 상기 $CHCl_3$ 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 여기에 Et_2O(7.36 ㎖, 7.36 mmol) 중의 1.0M HCl을 가하였다. 5 분 후에, 침전물을 N_2 하에서 여과하고 진공 하에서 P_2O_5 상에서 철저히 건조시켜 황색 분말로서 표제 화합물(1.07 g, 98%)을 제공하였다.

[0360] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.65 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.86 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, J = 7.8 Hz), 7.65 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.12 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.91 (t, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.71 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, J = 17.6, 11.2 Hz), 5.80 (dd, 1 H, J = 17.6, 0.8 Hz), 5.20 (dd, 1 H, J = 11.2, 0.8 Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H).

[0361] 실행 실시예 3

[0362] N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)-3-비닐아닐린 설페이트(실시예 39)의 제조



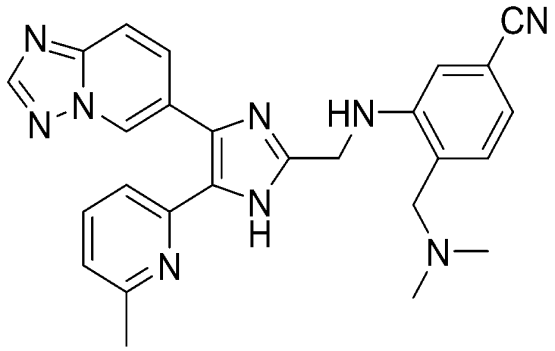
[0363]

[0364] 무수 EtOH(2 ㎖) 중의 N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)-3-비닐아닐린(100 mg, 0.25 mmol)의 교반된 현탁액에 무수 EtOH(0.20 ㎖, 0.37 mmol) 중의 10% H_2SO_4를 가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온하고 10 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 무수 Et_2O(8 ㎖)로 희석하고 추가로 10 분간 교반하였다. 침전물을 N_2 하에서 여과하고, 무수 Et_2O(4 x 4 ㎖)로 세척하고, 이어서 진공하에서 P_2O_5 상에서 철저히 건조시켜 황색 고체로서 표제 화합물(79 mg, 64%)을 제공하였다.

[0365] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.43 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.13 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.80 (br s, 1 H), 6.79 (d, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, overlapped, J = 17.6, 11.2 Hz), 6.63 (dd, 1 H, overlapped, J = 7.6, 2.0 Hz), 5.74 (dd, 1 H, J = 17.6, 0.8 Hz), 5.21 (dd, 1 H, J = 11.2, 0.8 Hz), 4.68 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H).

[0366] 실행 실시예 4

[0367] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸아미노)-4-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴(실시예 116)의 제조



[0368]

[0369] 1,2-다이클로로에탄(30 ㎖) 중의 4-((1,2,4)트라이아졸로(1,5-a)피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-카브알데하이드(0.50 g, 1.64 mmol)의 교반된 용액에 3-아미노-4-((다이메틸아미노)메틸)벤조나이트릴(0.43 g, 2.46 mmol) 및 AcOH(0.20 g, 3.29 mmol)를 가하고 상기 혼합물을 80 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔사를 무수 MeOH(30 ㎖) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 메탄올 용액에 $NaBH_4$(0.25 g, 6.57 mmol)를 가하고, 이어서 상기 혼합물을 실온으로 가온하고 추가로 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 0 ℃에서 1N HCl로 7 내지 8로 조절하고, 이어서 감압 하에서 MeOH를 제거하였다. 수성 혼합물을 CH_2Cl_2(2 x 50 ㎖)로 추출하고, 상기 CH_2Cl_2 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 MeOH 및 CH_2Cl_2의 혼합물(1:19(v/v))을 사용하여 실리카겔 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물(0.60 g, 79%)을 제공하였다.

[0370] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.86 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.98 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.93 (br s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.63

(s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.33 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 464.23 (MH^+).

[0371] 하기 표 1에 나열된 화합물들을 상기 실행 실시예 1 내지 4에 개시된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. 이들 화합물의 질량 분광학 데이터를 표 1에 포함시킨다.

표 1

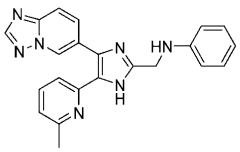
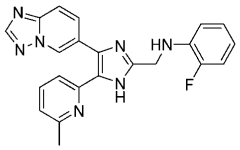
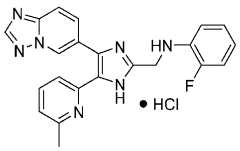
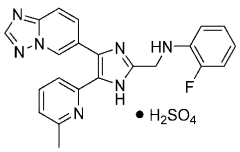
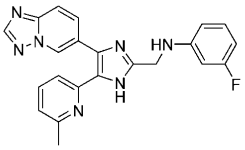
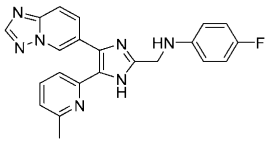
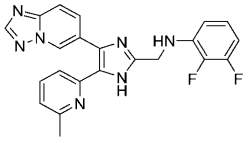
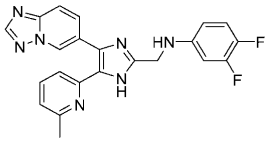
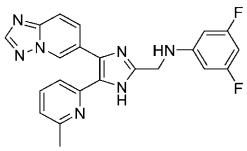
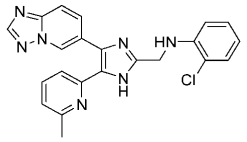
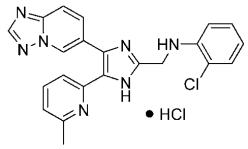
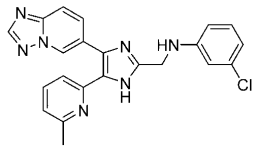
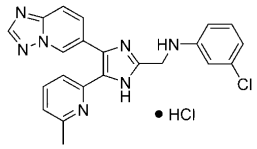
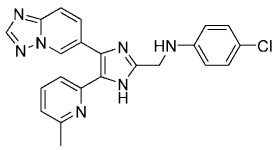
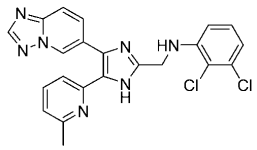
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
1		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.25–7.19 (m, 3 H), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.80 (tt, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.74–6.72 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	382.19
2		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.34 (br s, 1 H), 8.96 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.97–6.90 (m, 2 H), 6.94 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.72 (td, 1 H, *J* = 8.4, 1.6 Hz), 6.69–6.63 (m, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 2.35 (s, 3 H).	400.18
3		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, 1 H, *J* = 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.53 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.10 (ddd, 1 H, *J* = 12.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.01 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.88 (br t, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 6.70–6.64 (m, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	
4		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (dd, 1 H, *J* = 2.0, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 2.0 Hz), 7.42 (pseudo t, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 7.11 (ddd, 1 H, *J* = 12.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.02 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.82 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.71–6.65 (m, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H)	
5		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, 1 H, *J* = 1.4 Hz), 8.36 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (dd, 1H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.13–7.07 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.47–6.41 (m, 2 H), 6.37 (dt, 1 H, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 4.49 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	400.19

TABLE 1-continued

[0372]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
6		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.92–6.88 (m, 2 H), 6.65–6.62 (m, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	400.19
7		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.24 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.02 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 0.4 Hz), 6.94–6.88 (m, 1 H), 6.60–6.51 (m, 2 H), 4.71 (br s, 1 H), 4.58 (d, 2 H, *J* = 3.6 Hz), 2.51 (s, 3 H)	418.18
8		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, 1 H, *J* = 1.4 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.04–6.95 (m, 1 H), 6.52 (ddd, 1 H, *J* = 12.4, 6.8, 2.8 Hz), 6.42–6.37 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	418.18
9		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.79 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.24–6.19 (m, 3 H), 4.71 (br s, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	418.18
10		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.0 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.29 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.14 (td, 1 H, *J* = 8.4, 1.6 Hz), 7.01 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 0.4 Hz), 6.75 (dd, 1 H, *J* = 8.8, 1.4 Hz), 6.72 (td, 1 H, *J* = 8.4, 1.6 Hz), 5.01 (br s, 1 H), 4.60 (br s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	416.16
TABLE 1-continued			

[0373]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
11		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.82 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.81 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 2.0 Hz), 7.49 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.36 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.32 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 1.4 Hz), 7.17 (td, 1 H, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 6.87 (dd, 1 H, *J* = 8.4. 1.2 Hz), 6.69 (td, 1 H, *J* = 7.8, 1.4 Hz), 6.15 (br s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	
12		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.02 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.75 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 2.0, 0.8 Hz), 6.69 (t, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 6.57 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.51 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H)	416.16
13		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.56 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 7.39 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.15 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.80 (t, 1 H, *J* = 2.2 Hz), 6.71–6.65 (m, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	
14		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (t, 1 H, *J* = 1.4 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.4 Hz), 7.78 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.16 (m, 2 H), 7.02 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.65 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	416.16
15		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.02 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.03 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.85 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 6.63 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 5.15 (t, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 4.57 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 2.43 (s, 3 H)	450.12
TABLE 1-continued			

[0374]

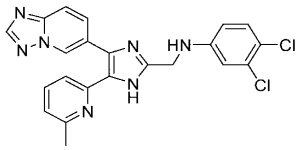
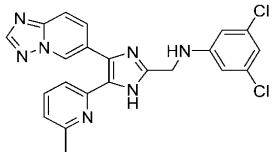
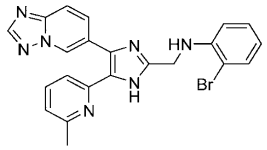
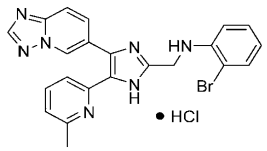
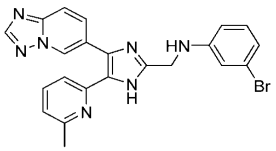
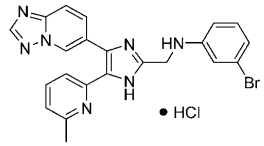
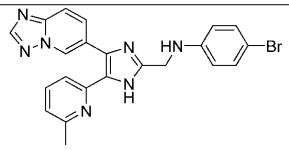
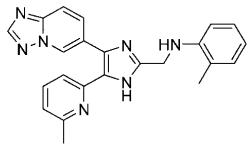
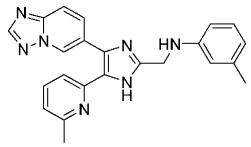
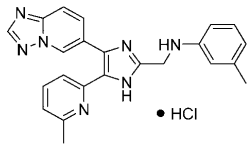
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
16		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.20 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.03 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.77 (d, 1 H, *J* = 2.8 Hz), 6.53 (dd, 1 H, *J* = 8.8, 2.8 Hz), 4.47 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	450.12
17		(400 MHz, $CDCl_3$/CD_3OD) δ 8.90 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.71 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.64 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.16 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.99 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.57 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 6.51 (d, 2 H, *J* = 1.6 Hz), 4.36 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H)	450.12
18		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.94 (br s, 1 H), 8.97 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.75 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.43 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 7.21 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.16 (td, 1 H, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.71 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 6.63 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 4.99 (t, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 4.57 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 2.44 (s, 3 H)	460.11
19		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.50 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.48 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 7.37 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.21 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 6.87 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.63 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.04 (br s 1 H), 4.78 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	
20		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (br s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.75 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.69 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.44 (br t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.12 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.97 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.82–6.78 (m, 2 H), 6.58 (ddd, 1 H, *J* = 8.2, 2.4, 0.8 Hz), 4.41 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	460.11

TABLE 1-continued

[0375]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
21		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, 1 H, J = 0.8 Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.50 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.94 (t, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.79 (ddd, 1 H, J = 7.6, 2.0, 0.8 Hz), 6.71 (ddd, 1 H, J = 8.4, 2.0, 0.8 Hz), 4.63 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	
22		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.82–7.77 (m, 2 H), 7.46 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.29 (m, 2 H), 7.21 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.02 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.61 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.44 (br s, 1 H), 2.54 (s, 3 H)	460.11
23		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.14 (t, 1 H, overlapped, J = 8.0 Hz), 7.12 (d, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.76 (td, 1 H, J =7.6, 0.8 Hz), 6.69 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.61 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)	396.21
24		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (dd, 1 H, J = 1.6, 1.2 Hz), 8.37 (s,1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.11 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.63 (dt, 1 H, J = 7.6, 0.8 Hz), 6.57–6.53 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H)	396.21
25		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.81 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.56 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.02 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.60 (s, 1 H), 6.54 (dd, 1 H, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.49 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.69 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H)	
TABLE 1-continued			

[0376]

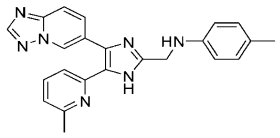
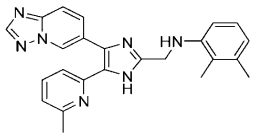
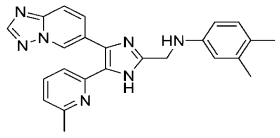
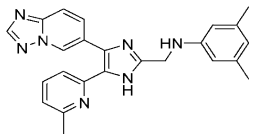
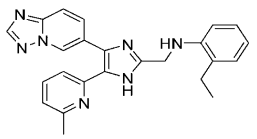
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
26		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (d d, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.03 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 6.65 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H)	396.21
27		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.03 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.02 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.69 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.58 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 4.59 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H)	410.23
28		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (d, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.22 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.57 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 6.50 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 2.4 Hz), 4.53 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H)	410.23
29		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 1.2 Hz), 8.36 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.44 (br s, 1 H), 6.31 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.21 (s, 6 H)	410.23
30		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.16–7.11 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.80 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.71 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 4.60 (s, 2 H), 2.60 (q, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.52 (s, 3 H), 1.32 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz)	410.23

TABLE 1-continued

[0377]

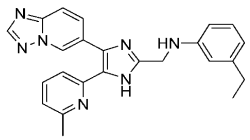
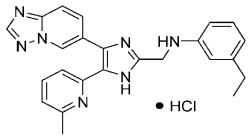
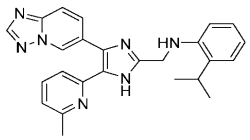
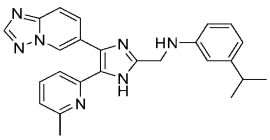
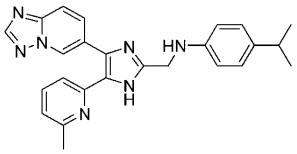
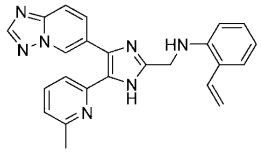
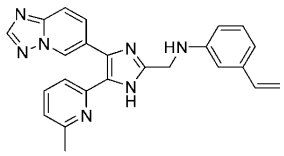
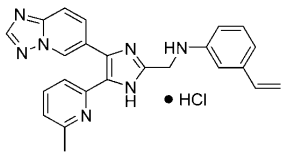
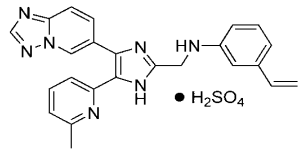
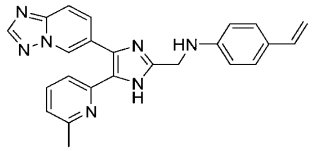
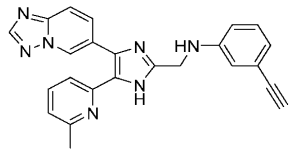
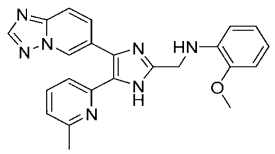
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
31		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (d, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.14 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.66 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 6.58 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 6.55 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 2.0 Hz), 4.55 (s, 2 H), 2.58 (q, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.53 (s, 3 H), 1.21 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz)	410.23
32		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.05 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.64 (d, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 6.57–6.52 (m, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.50 (q, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 1.14 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz)	
33		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.21 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.12 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.83 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.71 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.00 (heptet, 1 H, *J* = 6.8 Hz), 2.50 (s, 3 H), 1.31 (d, 6 H, *J* = 6.8 Hz)	424.24
34		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (dd, 1 H, *J* = 1.4, 0.8 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.4 Hz), 7.73 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 6.99 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 0.4 Hz), 6.67 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.57 (t, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 6.50 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.51 (s, 2 H), 2.80 (heptet, 1 H, *J* = 6.8 Hz), 2.47 (s, 3 H), 1.20 (d, 6 H, *J* = 6.8 Hz)	424.24

TABLE 1-continued

[0378]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
35		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.36 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.06 (m, 2 H), 6.99 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.64 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 2.80 (heptet, 1 H, *J* = 6.8 Hz), 2.48 (s, 3 H), 1.19 (d, 6 H, *J* = 6.8 Hz)	424.24
36		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.28 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.22 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.15 (td, 1 H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.79 (dd, 1H, overlapped, *J* = 17.2, 11.2 Hz), 6.78 (td, 1 H, overlapped, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 6.68 (dd, 1 H, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 5.62 (dd, 1 H, *J* = 17.2, 1.4 Hz), 5.34 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 1.4 Hz), 4.53 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H)	408.21
37		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.59 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.77 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.20 (br d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.15 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.86 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.75 (t, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 6.63 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 17.6, 10.8 Hz), 6.61 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 5.69 (dd, 1 H, *J* = 17.6, 0.8 Hz), 5.21 (dd, 1 H, *J* = 10.8, 0.8 Hz), 4.55 (s, 2 H), 4.39 (br s, 1 H), 2.51 (s, 3 H)	408.21
38		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.65 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.86 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.65 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.12 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 6.91 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.71 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, *J* = 17.6, 11.2 Hz), 5.80 (dd, 1 H, *J* = 17.6, 0.8 Hz), 5.20 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 0.8 Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	
TABLE 1-continued			

[0379]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
39		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.43 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.13 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 6.80 (br s, 1 H), 6.79 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 17.6, 11.2 Hz), 6.63 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 7.6, 2.0 Hz), 5.74 (dd, 1 H, *J* = 17.6, 0.8 Hz), 5.21 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 0.8 Hz), 4.68 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H)	
40		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (m, 2 H), 7.22 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.69 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H, *J* = 17.6, 10.8 Hz), 5.55 (dd, 1 H, *J* = 17.6, 0.8 Hz), 5.05 (dd, 1 H, *J* = 10.8, 0.8 Hz), 4.56, (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	408.21
41		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.72 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.07 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 6.99 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.86 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.73 (br s, 1 H), 6.61 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 4.45 (s, 2 H), 2.98 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H)	406.18
42		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.22 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.87 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 6.84 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 6.77 (td, 1 H, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 6.69 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	412.21
TABLE 1-continued			

[0380]

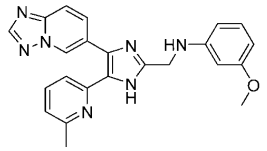
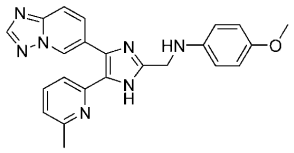
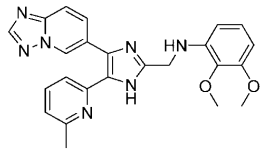
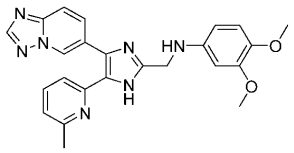
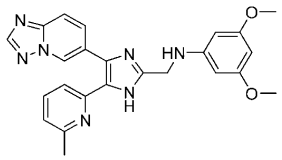
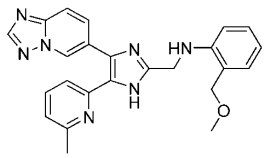
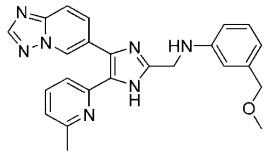
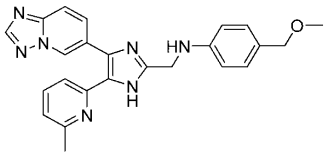
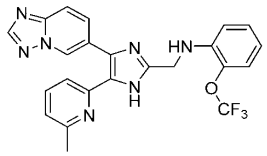
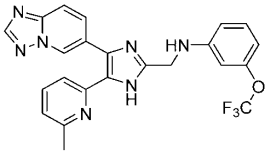
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
43		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.22 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.36–6.31 (m, 2 H), 6.27 (t, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 4.52 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)	412.21
44		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.01 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.80 (m, 2 H), 6.70 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	412.21
45		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.42 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.96 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.88 (td, 1 H, *J* = 8.2, 0.4 Hz), 6.36 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.34 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.2 Hz), 4.52 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H)	442.22
46		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.34 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.21 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.71 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 6.30 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 6.19 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 4.46 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H)	442.22
47		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.77 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 5.96 (t, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 5.92 (d, 2 H, *J* = 2.0 Hz), 4.52 (d, 2 H, *J* = 2.8 Hz), 4.41 (br s, 1 H), 3.75 (s, 6 H), 2.54 (s, 3 H)	442.22

TABLE 1-continued

[0381]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
48		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.23 (td, 1 H, overlapped, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.22 (br d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz) 7.12 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.77–6.73 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	426.22
49		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.21 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.20 (br d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.76 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.75 (d, 1 H, overlapped, *J* = 1.6 Hz), 6.67–6.64 (m, 1 H), 4.56 (s. 2 H), 4.40 (s, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)	426.22
50		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (br s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (br d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.78 (br d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (br d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.19 (d, 2 H, overlapped, *J* = 8.4 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.71 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 4.55 (s, 2 H), 4.40 (br s, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	426.22
51		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (br s, 1 H), 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.78 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.25–7.18 (m, 2 H), 7.15 (td, 1 H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.81 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.76 (td, 1 H, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 4.85 (t, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 4.61 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 2.52 (s, 3 H)	466.18
52		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.19 (t, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.02 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.64–6.60 (m, 2 H), 6.55 (br s, 1 H), 4.62 (br s, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H)	466.18
TABLE 1-continued			

[0382]

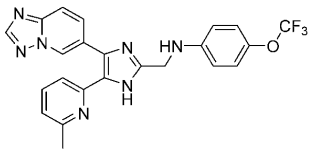
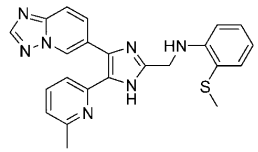
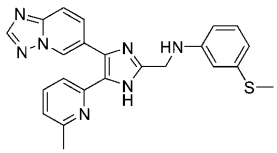
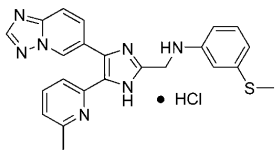
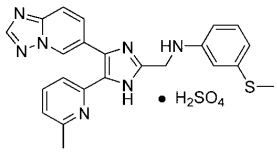
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
53		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.08 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.70 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	466.18
54		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.34 (br s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.83 (br d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.72 (br d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.35 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.21 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.12 (td, 1 H, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 6.95 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.70 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.65 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 5.49 (br t, 1 H, *J* = 4.8 Hz), 4.55 (d, 2 H, *J* = 4.8 Hz), 2.33 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H)	428.18
55		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.06 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.74 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.21 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.07 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 6.99 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 2.0 Hz), 6.54 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 6.42 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 4.47 (s, 2 H) 4.42 (br s, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H)	428.19
56		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (br s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.51 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 6.62 (t, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 6.55 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.51 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 4.68 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H)	
57		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 7.84 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.6, 1.6 Hz), 7.43 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.60 (t, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 6.56 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.48 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 4.65 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H)	

TABLE 1-continued

[0383]

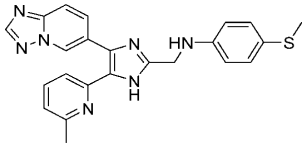
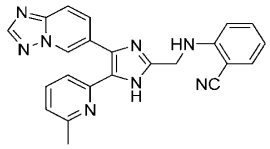
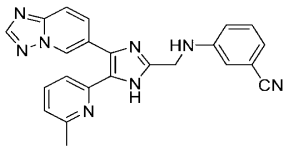
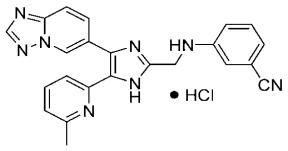
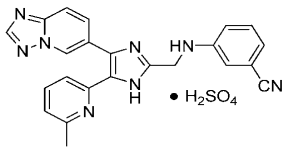
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
58		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.08 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.21 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.17 (m, 2 H), 6.99 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.60 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)	428.18
59		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.40 (br d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 7.6), 6.80 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 6.75 (td, 1 H, *J* = 8.0, 0.8 Hz), 5.32 (br t, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 4.62 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 2.41 (s, 3 H)	407.19
60		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.55 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.31 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.25 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.08 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.02 (dt, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.96–6.92 (m, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 2.62 (s, 3 H)	407.19
61		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (d, 1 H, *J* = 0.8 Hz), 8.66 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.87 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.63 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.33 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.16 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 7.11 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 1.6 Hz), 7.06 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	
62		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (br s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.87 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.45 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.44 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.34 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 7.07 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.04 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 4.70 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H)	

TABLE 1-continued

[0384]

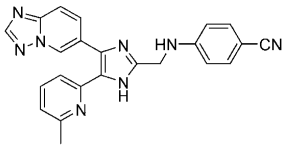
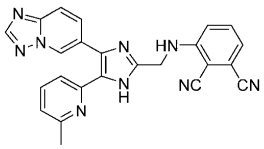
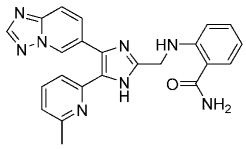
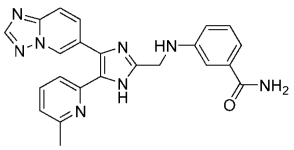
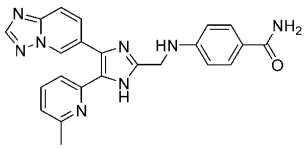
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
63		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.48 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.43 (m, 2 H), 7.24 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.68 (m, 2 H), 5.12 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, *J* = 4.0 Hz), 2.51 (s, 3 H)	407.19
64		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.50 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.37 (t, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.27 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.01 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.98 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 5.94 (br t, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 4.66 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 2.30 (s, 3 H)	432.19
65		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.48 (br s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.41 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.37 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.29 (td, 1 H, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 7.21 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.92 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.83 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 6.62 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 6.25 (br s, 2 H), 4.59 (d, 2 H, *J* = 5.2 Hz), 2.32 (s, 3 H)	425.20
66		(400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (br s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.83 (br d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.71 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.59–7.55 (m, 2 H), 7.22–7.18 (m, 2 H), 7.15 (dt, 1 H, *J* = 7.6, 2.0 Hz), 7.10 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 0.8 Hz), 6.86 (ddd, 1 H, *J* = 7.6, 2.0, 0.8 Hz), 4.51 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	425.20
67		(400 MHz, $CDCl_3$/CD_3OD) δ 9.03 (br s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.67 (m, 2 H), 7.55 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.26 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.71 (m, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	425.20

TABLE 1-continued

[0385]

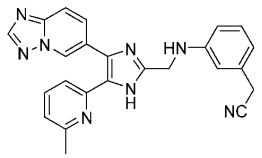
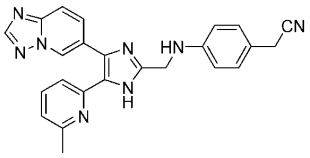
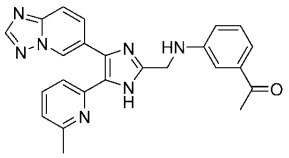
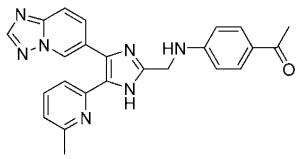
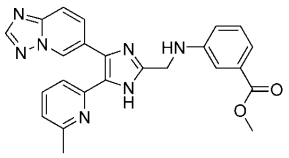
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
68		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.76 (br s, 1 H), 8.94 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (br d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.76 (br d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.21 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.20–7.15 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.69 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 6.62–6.40 (m, 2 H), 4.53 (br s, 1 H, overlapped), 4.52 (br s, 2 H, overlapped), 3.65 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	421.21
69		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.78 (br s, 1 H), 8.94 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.76 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.11 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.67 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 4.50 (br s, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	421.21
70		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.09 (br s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.74 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.30 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.26–7.24 (m, 1 H), 7.23 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.19 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.86 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.8 Hz), 4.68 (br s, 1 H), 4.52 (d, 2 H, *J* = 5.2 Hz), 2.53 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H)	424.21
71		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (t, 1 H, *J* = 1.4 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 7.79–7.76 (m, 2 H), 7.54 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.30 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.70 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 4.63 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H)	424.21
72		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.39 (dt, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.32 (dd, 1 H, *J* = 2.4, 1.6 Hz), 7.22 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.19 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.81 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.49 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H)	440.20

TABLE 1-continued

[0386]

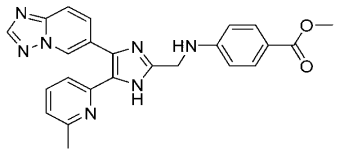
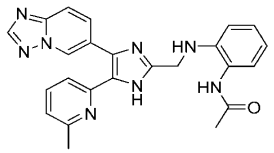
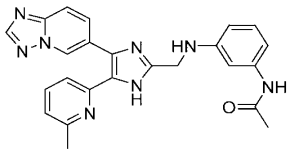
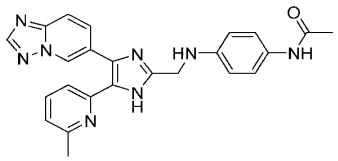
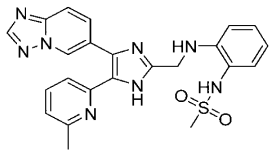
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
73		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.52 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 7.81 (br d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 7.78 (br d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.21 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.02 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.68 (m, 2 H), 4.90 (t, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 4.58 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 3.85 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)	440.20
74		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (br s, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.00 (br d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.82 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.71 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.44 (br s, 1 H), 7.16 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.15 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.03 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.81 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.61 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 5.65 (t, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 4.45 (d, 2 H, *J* = 6.0 Hz), 2.47 (br s, 3 H), 2.09 (s, 3 H)	439.22
75		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.38 (br s, 1 H), 7.24 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.15 (br s, 1 H), 7.09 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.69 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.41 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 4.50 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H)	439.22
76		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.27 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (br s, 1 H), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.66 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H)	439.22
77		(400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.41 (s, 1 H), 7.87 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.66 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.38 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 1.4 Hz), 7.16 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.15 (td, 1 H, overlapped, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 6.82 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.71 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.4 Hz), 4.59 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H)	475.19

TABLE 1-continued

[0387]

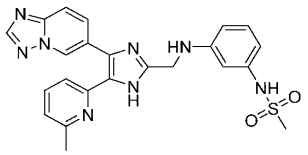
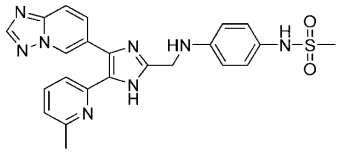
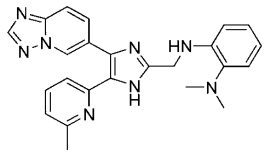
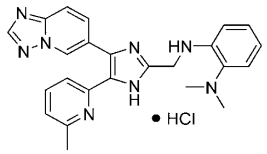
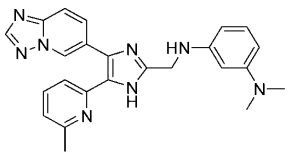
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
78		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.21 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.2 Hz), 7.10 (br s, 1 H, overlapped), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.58 (t, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 6.54 (ddd, 1 H, *J* = 8.2, 2.0, 0.8 Hz), 6.49 (ddd, 1 H, *J* = 8.2, 2.0, 0.8 Hz), 4.50 (s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)	475.19
79		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.09 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 7.02 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.67 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 6.34 (br s, 1 H), 4.52 (br s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)	475.19
80		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.10 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.02 (td, 1 H, overlapped, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.00 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.78 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.72 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 4.58 (s, 2 H), 2.73 (s, 6 H), 2.50 (s, 3 H)	425.20
81		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.87 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.59 (br d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.41 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.29 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz), 6.99 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 6.89 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz), 4.81 (s, 2 H), 3.10 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H)	
82		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.07 (t, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.24 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.14 (br s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	425.21

TABLE 1-continued

[0388]

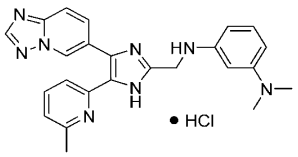
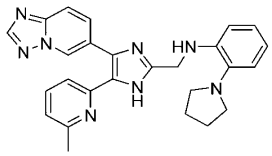
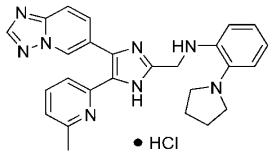
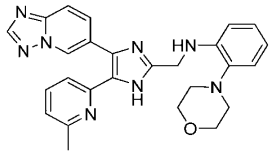
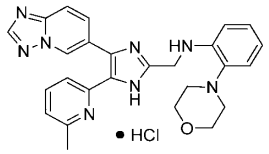
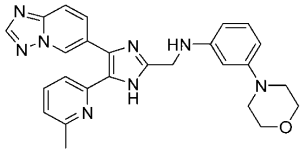
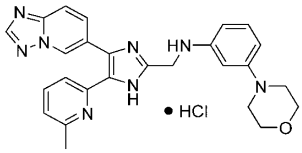
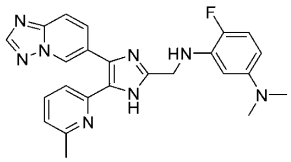
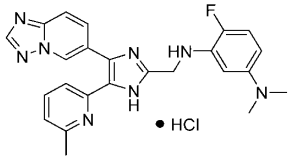
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
83		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.86 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.62 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (t, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.17 (br s, 1 H), 6.98 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.81 (br d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 4.78 (s, 2 H), 3.09 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	
84		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (br s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.76 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (br s, 1 H), 7.10 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.00 (td, 1 H, overlapped, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 6.77 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.72 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.12 (br s, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 1.98 (br s, 4 H)	451.22
85		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (dd, 1 H, *J* = 2.0, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.87 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 2.0 Hz), 7.60 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.57 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.41 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.30 (td, 1 H, *J* = 7.8, 0.8 Hz), 7.02 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 6.88 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 4.82 (s, 2 H), 3.72 (br s, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.17 (m, 4 H)	
86		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.48 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.25 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.09 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 7.05 (td, 1 H, overlapped, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.02 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 6.80 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.71 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 4.57 (s, 2 H), 3.90 (br t, 4 H, *J* = 4.6 Hz), 2.96 (br t, 4 H, *J* = 4.6 Hz), 2.54 (s, 3 H)	467.22

TABLE 1-continued

[0389]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
87		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.06 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 6.98 (td, 1 H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 6.82 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 6.70 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 4.80 (s, 2 H), 3.84 (br t, 4 H, *J* = 4.4 Hz), 2.89 (br t, 4 H, *J* = 4.4 Hz), 2.53 (s, 3 H)	
88		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82–7.76 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.24 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.12 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.39 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 6.34 (t, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 6.29 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 4.56 (s, 2 H), 3.85–3.82 (m, 4 H), 3.15–3.12 (m, 4 H), 2.56 (s, 3 H)	467.23
89		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.17 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.86 (br s, 1 H), 6.76 (br s, 1 H), 6.59 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.76 (s, 2 H), 3.92 (br s, 4 H), 3.34 (br s, 4 H), 2.52 (s, 3 H)	
90		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.94 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.80–6.73 (m, 1 H), 6.14 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.00–5.95 (m, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.31 (s, 3 H)	443.21
91		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.39 (br s, 1 H, overlapped), 7.38 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (pseudo t, 1 H, *J* = 9.8 Hz), 6.97 (br s, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 3.10 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	
TABLE 1-continued			

[0390]

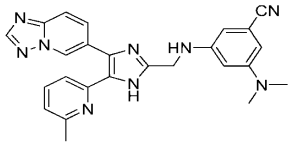
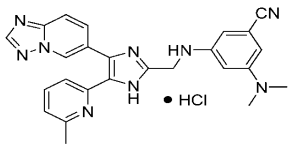
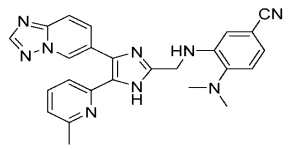
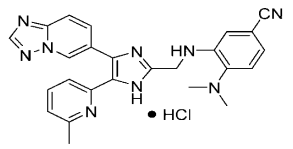
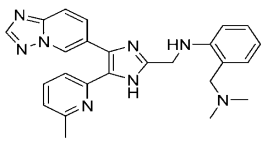
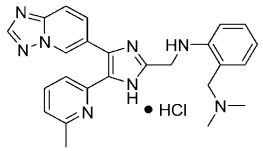
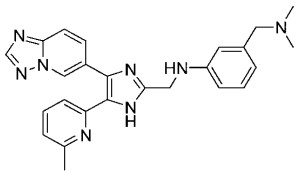
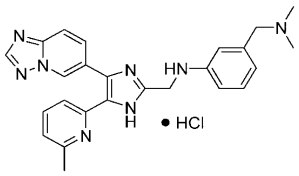
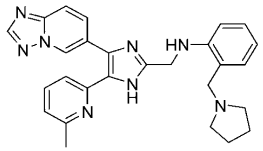
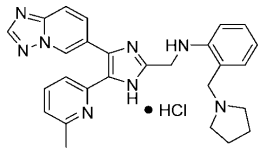
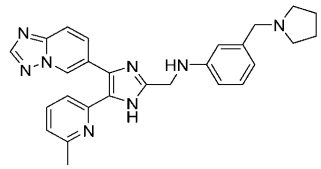
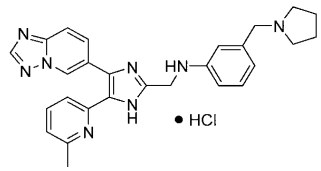
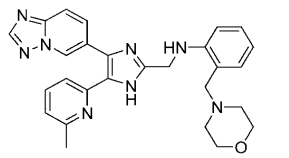
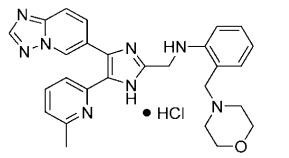
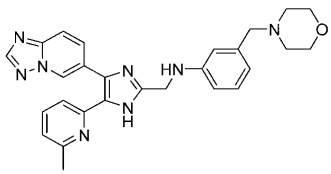
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
92		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.25 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.38 (dd, 1 H, *J* = 2.4, 1.2 Hz), 6.30 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 6.18 (t, 1 H, *J* = 2.2 Hz), 4.53 (s, 2 H), 2.92 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H)	450.21
93		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (dd, 1 H, *J* = 2.0, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 2.0 Hz), 7.55 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.40 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.47 (s, 2 H), 6.37 (br s, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 2.55 (s, 3 H)	
94		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.79 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.53 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.31 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.08–7.03 (m, 3 H), 6.87 (d, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 5.44 (br s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 2.74 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H)	450.21
95		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.51 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.15 (dd, 2 H, overlapped, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 7.14 (d, 1 H, overlapped, *J* = 1.2 Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.71 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H)	
96		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.57 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.74 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.21 (br s, 1 H, overlapped), 7.17 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 7.01 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.72–6.66 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.28 (s, 6 H)	439.23

TABLE 1-continued

[0391]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
97		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (br s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.87–7.82 (m, 2 H), 7.64 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.33–7.27 (m, 2 H), 6.95 (br s, 1 H), 6.78–6.74 (m, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 2.77 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	
98		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.27 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.13 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.90 (br s, 1 H), 6.67 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.61 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 4.54 (s, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.30 (s, 6 H)	439.23
99		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (br s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.61 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.21 (t, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.09 (br s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 8.4, 2.2 Hz), 6.82 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 4.76 (s, 2 H), 4.16 (d, 1 H, *J* = 4.8 Hz), 2.66 (d, 6 H, *J* = 4.4 Hz), 2.51 (s, 3 H)	
100		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (br s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.75 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (br s, 1 H, overlapped), 7.15 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.69 (pseudo t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 2.56 (br s, 4 H), 2.50 (s, 3 H), 1.80 (br s, 4 H)	465.25
101		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (br s, 1 H), 9.47 (t, 1 H, *J* = 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.87–7.83 (m, 2 H), 7.65 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (br d, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 7.27 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.75 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 6.72 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.44 (br s, 2 H), 3.17 (br s, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.04 (br s, 2 H), 1.94 (br s, 2 H)	
TABLE 1-continued			

[0392]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
102		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.28 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.95 (br s, 1 H), 6.68 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.60 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 4.54 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 2.61 (br s, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 1.78–1.75 (m, 4 H)	465.25
103		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (br s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H, *J* = 1.2, 1.6 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.86–7.81 (m, 2 H), 7.61 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.19 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.15 (br s, 1 H), 6.86–6.81 (m, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 4.22 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 3.29 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H)	
104		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.35 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.76 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.21 (br s, 1 H, overlapped), 7.19 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.04 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 6.99 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.73–6.68 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.71 (br s, 4 H), 3.63 (s, 2 H), 2.50 (br s, 7 H)	481.25
105		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (br d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.29 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.75 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.74 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.93 (br s, 4 H), 3.34 (br s, 4 H), 2.53 (s, 3 H)	
106		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.78 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (br s, 1 H), 7.13 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.79 (br s, 1 H), 6.71 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.59 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 4.53 (s, 2 H), 4.44 (br s, 1 H), 3.66 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.44 (br s, 4 H)	481.25
TABLE 1-continued			

[0393]

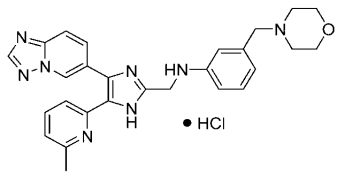
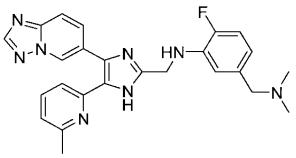
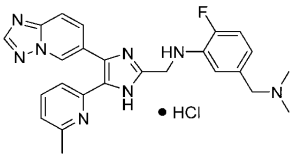
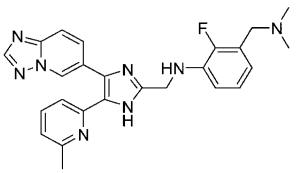
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
107		(400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 9.36 (dd, 1 H, *J* = 1.8, 1.0 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, *J* = 9.4, 1.0 Hz), 7.87 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.4, 1.8 Hz), 7.48 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.42 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 6.90 (br s, 1 H), 6.86–6.82 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H Hz), 4.23 (s, 2 H), 3.70 (br s, 4 H), 3.22 (br s, 2 H), 3.14 (br s, 2 H), 2.58 (s, 3 H)	
108		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.48 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.32 (br s, 1 H), 7.18 (br s, 1 H), 7.00 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.90 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 8.0 Hz), 6.55–6.51 (m, 1 H), 4.78 (br s, 1 H), 4.59 (d, 2 H, *J* = 6.4 Hz), 3.54 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.34 (s, 6 H)	457.22
109		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (br s, 1 H), 9.46 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.82 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.55 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.37 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 7.36 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.18 (dd, 1 H, *J* = 11.8, 8.2 Hz), 6.82–6.78 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.17 (br s, 2 H), 2.64 (d, 6 H, *J* = 1.6 Hz), 2.52 (s, 3 H)	
110		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.24 (br s, 1 H), 6.99 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.95 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 6.76–6.70 (m, 2 H), 4.73 (br s, 1 H), 4.56 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 3.60 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.36 (s, 6 H)	457.23

TABLE 1-continued

[0394]

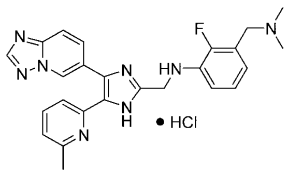
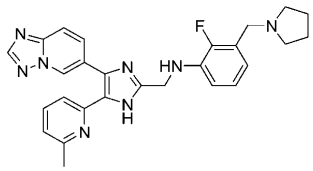
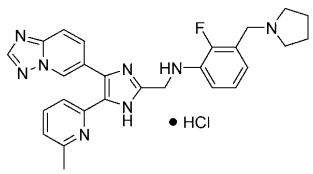
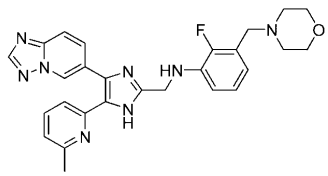
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
111		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (br s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.83 (d, 1 H, overlapped, *J* = 9.2 Hz), 7.57 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.02 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.93 (pseudo t, 1 H, *J* = 6.6 Hz), 4.78 (s, 2 H), 4.30 (d, 2 H, *J* = 4.8 Hz), 2.72 (d, 6 H, *J* = 4.4 Hz), 2.53 (s, 3 H)	
112		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.11 (br s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (br s, 1 H), 6.97 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.91 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.75 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.65 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 4.66 (br s, 1 H), 4.51 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 3.66 (s, 2 H), 2.59 (br s, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 1.81–1.75 (m, 4 H)	483.24
113		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (br s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.84 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.36 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.03–6.96 (m, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 4.36 (d, 2 H, *J* = 5.2 Hz), 3.39 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.03–1.87 (m, 4 H)	
114		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 2.0 Hz), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.95 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.76 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.70 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 4.67 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, *J* = 4.8 Hz), 3.73 (m, 4 H), 3.59 (s, 2 H), 2.53 (br s, 4 H), 2.47 (s, 3 H)	499.24

TABLE 1-continued

[0395]

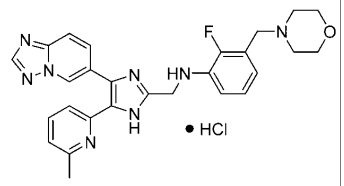
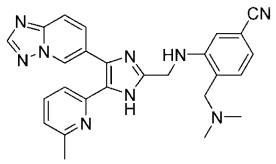
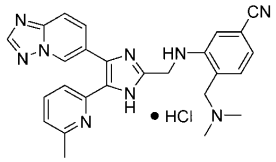
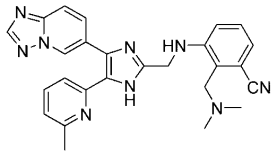
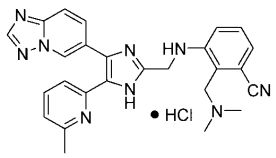
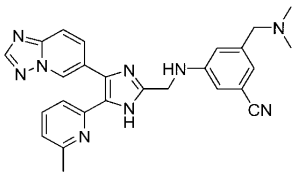
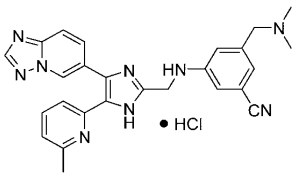
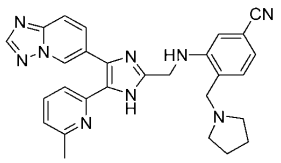
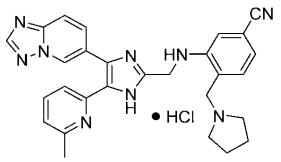
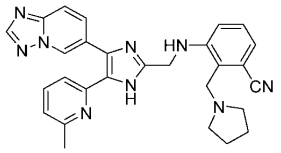
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
115		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br s, 1 H), 9.46 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 1.2 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.83 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.37 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.05–6.99 (m, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.93 (br s, 2 H), 3.81 (br t, 2 H, *J* = 11.8 Hz) 3.29 (br s, 2 H), 3.13 (br s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	
116		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.86 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.98 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 6.93 (br s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.33 (s, 6 H)	464.23
117		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.84 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.52 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.30 (br s, 1 H), 7.19–7.17 (m, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 2.78 (s, 6 H), 2.55 (s, 3 H)	
118		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (br s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 2.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.72 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (br s, 1 H), 7.32 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.17–7.13 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.02 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 4.48 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 3.68 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.23 (s, 6 H)	464.23
119		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.86 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.64 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.49 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.37 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 7.10 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 0.8 Hz), 4.81 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 2.89 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	

TABLE 1-continued

[0396]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
120		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.49 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.15 (br s, 1 H), 7.03 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.94 (s, 1 H), 6.82 (dd, 1 H, *J* = 2.0, 1.2 Hz), 4.86 (br s, 1 H), 4.55 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 3.48 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.32 (s, 6 H)	464.23
121		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (br s, 1 H), 9.46 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.55 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.36 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.35 (s, 1 H, overlapped), 7.23 (br s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 2.67 (s, 6 H), 2.53 (s, 3 H)	
122		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.24 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.96 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 6.86 (br s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.54 (br s, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 1.81 (br s, 4 H)	490.25
123		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (br s, 2 H), 9.46 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.4 Hz), 7.86 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.60 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.59 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.32 (br s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.14 (d, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.23 (br s, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 1.99 (br s, 4 H)	
124		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (br s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.83 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.71 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (br s, 1 H), 7.37 (t, 1 H, *J* = 5.2 Hz), 7.31 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.16 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.00 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 4.47 (d, 2 H, *J* = 5.2 Hz), 3.87 (s, 2 H), 2.51 (br s, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 1.74 (br s, 4 H)	490.25
TABLE 1-continued			

[0397]

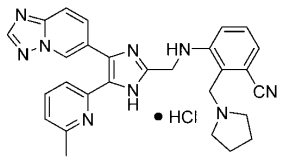
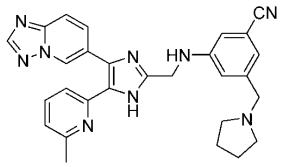
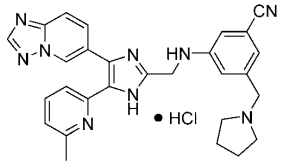
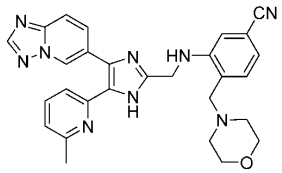
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
125		(400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 9.41 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.89 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.55 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.50 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.42 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.25 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.78 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 3.45 (br s, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 2.06 (br s, 4 H)	
126		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.48 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.27 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.13 (br s, 1 H), 7.03 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.97 (br s, 1 H), 6.81 (dd, 1 H, *J* = 2.4, 1.2 Hz), 4.81 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, *J* = 5.6 Hz), 3.62 (s, 2 H), 2.57 (br s, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 1.79 (br s, 4 H)	490.25
127		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (br s 1 H), 9.45 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.83 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.39 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.26 (s, 1 H), 7.21 (dd, 1 H, *J* = 2.0, 1.6 Hz), 4.72 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.02 (br s, 4 H), 2.53 (s, 3 H), 1.95 (br s, 2 H), 1.84 (br s, 2 H)	
128		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.79 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.29 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.12 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.03 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.99 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 6.93 (br s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.75 (br s, 4 H, overlapped), 3.72 (s, 2 H, overlapped), 2.55 (br s, 7 H)	506.25

TABLE 1-continued

[0398]

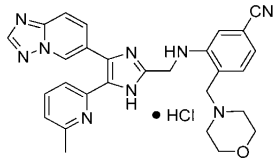
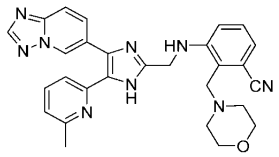
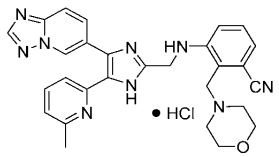
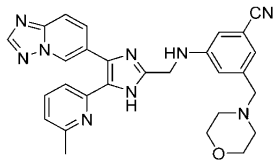
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
129		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (d, 1 H, J = 0.4 Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.86 (t, 1 H, overlapped, J = 8.0 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.57 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.19 (s, 1 H), 7.17 (dd, 1 H, overlapped, J = 8.0, 1.2 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 3.91 (br s, 4 H), 3.32 (br s, 4 H), 2.55 (s, 3 H)	
130		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (br s, 1 H), 9.48 (br s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.84 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.71 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.44 (br s, 1 H), 7.34 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.28 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 7.16 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.07 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.03 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.2 Hz), 4.49 (d, 2 H, J = 5.6 Hz), 3.76 (s, 2 H), 3.58 (m, 4 H), 2.48 (s, 3 H), 2.41 (br s, 4 H)	506.24
131		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (d, 1 H, J = 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.84 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.22 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.08 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.95 (br t, 4 H, J = 4.4 Hz), 3.40 (br s, 4 H), 2.53 (s, 3 H)	
132		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.48 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.28 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.06 (br s, 1 H, overlapped), 7.04 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.01 (s, 1 H), 6.84 (dd, 1 H, J = 2.0, 1.2 Hz), 4.79 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 3.70 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.47 (br s, 4 H)	506.24

TABLE 1-continued

[0399]

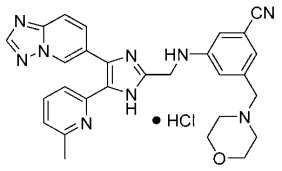
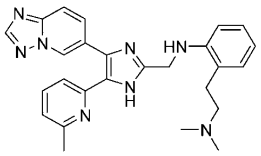
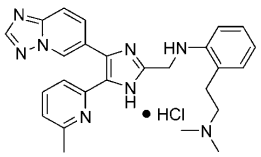
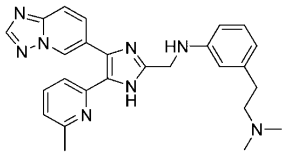
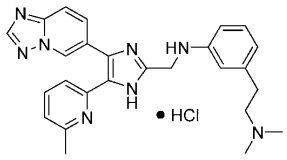
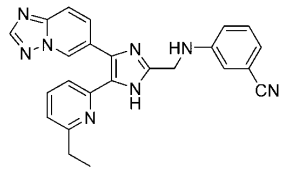
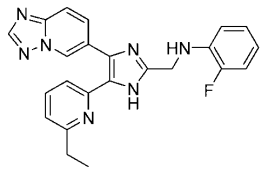
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
133		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.84 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.54 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.43 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.28 (s, 1 H), 7.23 (dd, 1 H, J = 2.2, 1.4 Hz), 4.74 (s, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 3.83 (br s, 4 H), 3.81 (br s, 2 H), 3.08 (br s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	
134		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.13 (td, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.04 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.72 (d, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 6.71 (td, 1 H, overlapped, J = 8.0, 1.2 Hz), 4.56 (s, 2 H), 2.81 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 2.63 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 2.52 (s, 3 H), 2.36 (s, 6 H)	453.25
135		(400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 9.40 (dd, 1 H, J = 1.8, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.86 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.8 Hz), 7.48 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.41 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.17–7.12 (m, 2 H), 6.75–671 (m, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 3.32 (br t, 2 H, J = 8.4 Hz), 3.02 (br t, 2 H, J = 8.4 Hz), 2.90 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H)	
136		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.68 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.34 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.04 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.99 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.4 Hz), 6.66 (br s, 1 H), 6.53–6.49 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 2.89–2.83 (m 4 H), 2.56 (s, 6 H), 2.48 (s, 3 H)	453.25

TABLE 1-continued

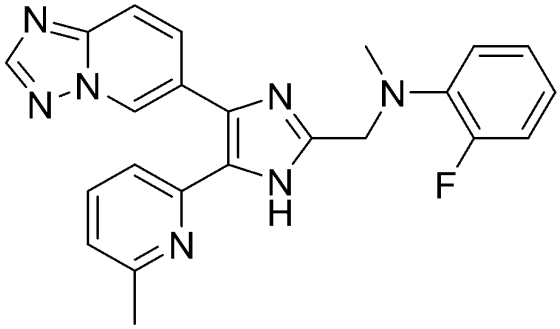
[0400]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
137		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (br s, 1 H), 9.49 (t, 1 H, *J* = 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.8 Hz), 7.64 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.10 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.81 (br s, 1 H), 6.66 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 6.58 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 4.75 (s, 2 H), 3.30–3.25 (m, 2 H), 2.94–2.89 (m, 2 H), 2.77 (d, 6 H, *J* = 4.8 Hz), 2.51 (s, 3 H)	
138		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.49 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.30–7.27 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.06 (dt, 1 H, overlapped, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.05 (d, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 6.94–6.93 (m, 2 H), 4.72 (t, 1 H, *J* = 5.2 Hz), 4.54 (d, 2 H, *J* = 5.2 Hz), 2.82 (q, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 1.31 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz)	421.21
139		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.37 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.79 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.48 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.06–7.00 (m, 3 H), 6.80 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.76–6.70 (m, 1 H), 4.62 (br s, 1 H, overlapped), 4.60 (s, 2 H), 2.80 (q, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 1.29 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz)	414.20

[0401]

[0402] 실행 실시예 5

[0403] N-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로-N-메틸아닐린(실시예 140)의 제조



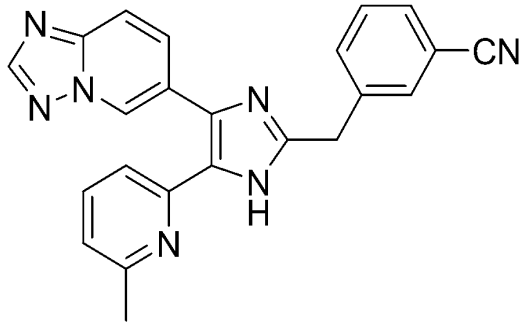
[0404]

[0405] 3급-부틸 메틸 에테르(10 ㎖) 및 MeOH(8 ㎖)의 혼합물 중의 1-((1,2,4)트라이아졸로(1,5-a)피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-2-일)에탄-1,2-다이온(0.20 g, 0.75 mmol)의 교반된 용액에 2-((2-플루오로페닐)(메틸)아미노)아세트알데하이드(190 mg, 1.13 mmol) 및 NH_4OAc(0.15 g, 1.88 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물의 pH를 포화된 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 8로 조절하였다. 상기 용매의 제거 후에, 반응 혼합물을 $CHCl_3$(2 x 100 ㎖)로 추출하고 상기 $CHCl_3$ 용액을 물(20 ㎖) 및 염수(20 ㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 MeOH 및 CH_2Cl_2의 혼합물(1:19(v/v))을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 담황색 고체로서 표제 화합물(90 mg, 32%)을 제공하였다.

[0406] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.25 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.14－7.06 (m, 3 H), 7.04 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.00－6.94 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 414.20 (MH^+).

[0407] 실행 실시예 6

[0408] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤조나이트릴(실시예 145)의 제조



[0409]

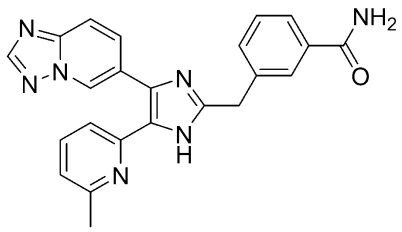
[0410] 3급-부틸 메틸 에테르(30 ㎖) 및 MeOH(30 ㎖)의 혼합물 중의 1-((1,2,4)트라이아졸로(1,5-a)피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-2-일)에탄-1,2-다이온(4.00 g, 15.02 mmol)의 교반된 용액에 3-(폼일메틸)벤조나이트릴(WO 02/096875 A1에 개시된 방법에 따라 제조됨)(6.54 g, 45.07 mmol) 및 NH_4OAc(11.58 g, 150.24 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물의 pH를 포화된 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 8로 조절하였다. 상기 용매의 제거 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 150 ㎖)로 추출하고 상기 EtOAc 용액을 물(50 ㎖) 및 염수(50 ㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 MeOH 및 CH_2Cl_2의 혼합물(1:19(v/v))을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 황색 고체로서 표제 화합물(1.92 g, 33%)을 제공하였다.

[0411] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (br s, 1 H), 9.53 (br s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, J =

9.2, 1.8 Hz), 7.84 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.82 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.74－7.71 (m, 2 H), 7.69 (t, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.56 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.47 (br s, 1 H), 7.15 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.18 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 392.18 (MH^+).

[0412] 실행 실시예 7

[0413] 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아미드 (실시예 147)의 제조

[0414] 

[0415] EtOH(2 ㎖) 중의 3-((4-([1,2,4]트라이아졸로(1,5-a)피리딘-6-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤조나이트릴(41 ㎎, 0.10 mmol)의 교반된 용액에 28% H_2O_2(13.9 ㎖, 0.11 mmol) 및 1N NaOH(0.39 ㎖, 0.39 mmol)를 실온에서 가하였다. 상기 혼합물을 60 ℃에서 1 시간 동안 가열하고, 이어서 여기에 0 ℃에서 1N HCl을 가하여 pH 7 내지 8을 조절하였다. 상기 용매의 제거 후에, 잔사를 CH_2Cl_2(2 x 15 ㎖)로 추출하였다. 상기 CH_2Cl_2 용액을 물(5 ㎖) 및 염수(5 ㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 용출제로서 MeOH 및 CH_2Cl_2의 혼합물(1:9(v/v))을 사용하여 실리카젤 상에서 MPLC에 의해 정제시켜 황색 고체로서 표제 화합물(15 ㎎, 35%)을 제공하였다.

[0416] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (br s, 1H), 8.32 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.76 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.69 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.56 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.39 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.26 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.21 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.60 (br s, 1 H), 6.27 (br s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 410.19 (MH^+).

[0417] 하기 표 2에 나열된 화합물들을 상기 실행 실시예 5 내지 7에 개시된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. 이들 화합물의 질량 분광학 데이터를 표 2에 포함시킨다.

표 2

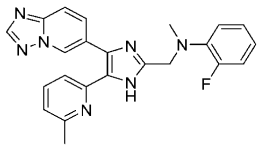
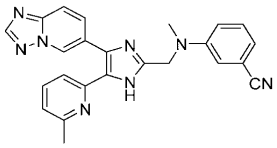
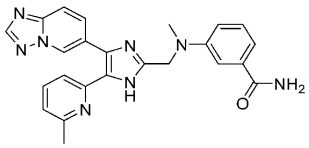
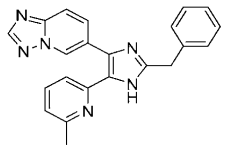
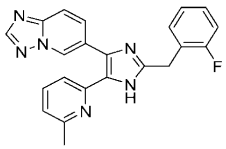
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
140		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.14–7.06 (m, 3 H), 7.04 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.00–6.94 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)	414.20
141		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.80–7.78 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.35–7.30 (m, 1 H), 7.24 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.08–7.05 (m, 3 H), 7.02 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.67 (s, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H)	421.20
142		(400 MHz, $CDCl_3$/CD_3OD) δ 8.86 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 1.2 Hz), 8.18 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (dd, 1 H, *J* = 2.4, 1.6 Hz), 7.14 (t, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.13 (d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.04 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2, 0.8 Hz), 6.97 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.83 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.54 (s, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H)	439.22
143		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.40–7.28 (m, 5 H), 7.20 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.21 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	367.18
144		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.39 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.31–7.25 (m, 1 H), 7.21 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.14 (td, 1 H, overlapped, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.10 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 7.02 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.24 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	385.17

TABLE 2-continued

[0418]

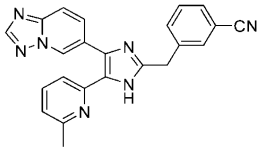
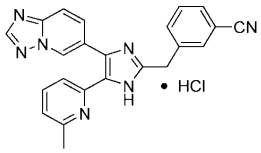
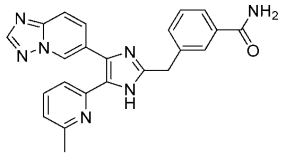
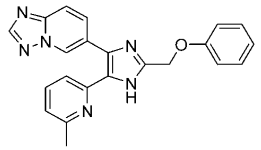
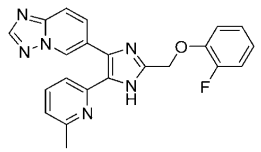
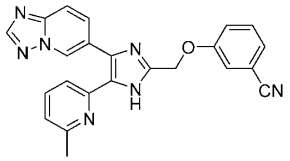
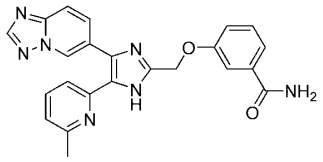
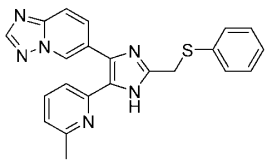
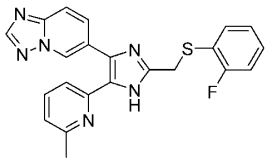
Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
145		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (br s, 1 H), 9.53 (br s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.8 Hz), 7.84 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 7.82 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.74–7.71 (m, 2 H), 7.69 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.56 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.47 (br s, 1 H), 7.15 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.18 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H)	392.18
146		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.8 Hz), 8.65 (s, 1 H), 8.08 (br s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.95 (br d, overlapped, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.87 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.85–7.79 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.61 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 7.36 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.55 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	
147		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (br s, 1H), 8.32 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.76 (dd, 1 H, overlapped, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.69 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.56 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.44 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.39 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.26 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.21 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.60 (br s, 1 H), 6.27 (br s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H)	410.19
148		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.77–7.72 (m, 2 H), 7.51 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.32–7.25 (m, 3 H), 7.06 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.00 (t, 1 H, overlapped, *J* = 7.6 Hz), 6.97 (d, 2 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	383.17
149		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (t, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.56 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.31 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.19 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 7.14–7.06 (m, 3 H), 7.01–6.95 (m, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H)	401.17

TABLE 2-continued

[0419]

Example	Structure	^{1}H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
150		(400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.94 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 1.2 Hz), 8.32 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.52 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.42–7.37 (m, 1 H), 7.31–7.26 (m, 3 H), 7.25 (br d, 1 H, overlapped, *J* = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 5.23 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	408.17
151		(400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.94 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 8.31 (s, 1 H), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.51–7.47 (m, 2 H), 7.42 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 2.4, 1.2 Hz), 7.31 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.23 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.12 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 7.04 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	426.18
152		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (t, 1 H, *J* = 1.4 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.76–7.19 (m, 2 H), 7.45 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.39–7.36 (m, 2 H), 7.30–7.26 (m, 2 H), 7.23–7.19 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.26 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	399.15
153		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 7.72 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.54–7.48 (m, 2 H), 7.31–7.27 (m, 1 H), 7.25 (br d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.13–7.08 (m, 2 H), 7.06 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 4.30 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H)	417.15

[0420]

[0421] 생물학적 데이터

[0422] 본 발명 화합물의 생물학적 활성을 하기 분석을 사용하여 평가할 수 있다:

[0423] ALK5 키나제 인산화의 억제를 평가하기 위한 무-세포 분석

[0424] ALK5 단백질을 바큘로바이러스 발현 시스템을 사용하여 인간 재조합 GST-융합 단백질로서 Sf9 곤충 세포에서 발현시켰다. 발현된 단백질을 GSH-아가로스(시그마-알드리치(Sigma-Aldrich))를 사용하여 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 키나제 분석을 50 ㎕ 반응 부피 중의 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)(미국 매사추세츠주 보스톤 소재)로부터의 96-웰 플래시플레이트(상표)에서 수행하였다. 상기 반응 칵테일을 하기의 순서로 4 단계로 피펫팅하였다: 20 ㎕의 분석 완충제(표준 완충제), 5 ㎕의 H_2O 중의 ATP 용액, 5 ㎕의 10% DMSO 중의 화학식 I의 각각의 시험 화합물들, 10 ㎕의 GSK3(14-27)(200 ng)/10 ㎕의 ALK5 용액(1 ng)(예비혼합됨). 상기 반응 칵테일은 60 mM HEPES-NaOH, pH 7.5, 3 mM $MgCl_2$, 3 mM $MnCl_2$, 3 μM Na_3VO_4, 1.2 mM DTT, 50 ㎍/㎖ PEG_{20000}, 1 μM[γ-^{33}P]-ATP(대략 2.5 x 10^5 cpm/웰), 200 ng/10 ㎕ GSK3(14-27), 및 1 ng/10 ㎕ ALK5를 함유하였다. 상기 반응 칵테일을 30 ℃에서 60 분간 배양하였다. 상기 반응을 50 ㎕의 2%(v/v) H_3PO_4로 중지시키고, 플레이트를 흡출하고, 200 ㎕ 0.9%(w/v) NaCl로 2 회 세척하였다. 분석을 벡크만쿨터 바이오멕(BeckmanCoulter Biomek) 2000 로봇 시스템으로 수행하였다. $^{33}P_i$의 결합("cpm"의 카운팅)을 미세플레이트 섬광 카운터(마이크로베타(Microbeta), 왈락(Wallac))로 측정하였다.

[0425] 화학식 I의 화합물은 대표적으로는 1 μM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었으며; 일부는 0.1 μM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었고; 일부는 심지어 10 nM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었으며, 이를 표 3에 나타낸다.

표 3

[0426]

Example	IC_{50}(nM)	Example	IC_{50}(nM)
1	13.10	51	12.30
2	6.68	52	23.40
5	9.41	53	60.10
6	17.40	54	9.93
7	8.96	55	6.70
8	9.84	58	39.60
9	6.39	59	19.50
10	9.41	60	4.83
12	6.16	63	32.10
14	10.70	64	20.60
15	12.30	65	29.70
16	7.54	66	9.14
17	14.60	67	54.60
18	6.54	68	11.00
20	4.53	69	24.50
22	17.10	70	12.80
23	13.90	71	59.10
24	9.07	72	16.60
26	15.60	73	78.00
27	18.00	74	39.50
28	17.40	75	15.40
29	14.30	76	39.00
30	10.60	77	15.30
31	8.01	78	15.10
33	14.20	79	46.60
34	16.20	138	9.40
35	46.00	139	23.20
36	14.20	140	49.80
37	11.90	141	118.00
40	29.60	142	153.00
42	14.40	143	19.80
43	14.30	144	25.10
44	48.10	145	12.40
45	57.50	147	40.00
46	44.20	148	13.10
47	14.40	149	25.40
48	24.10	150	23.90
49	15.30	151	22.50
50	50.70	152	20.70

[0427] ALK4 키나제 인산화의 억제를 평가하기 위한 무-세포 분석

[0428] 화학식 I의 시험 화합물에 의한 ALK4 키나제 인산화의 억제를, GST-표지된 ALK4(인비트로젠 코포레이션(Invitrogen Corporation)) 및 RBER-CHKtide를 상기 GST-표지된 ALK5 및 GSK3(14-27) 대신에 사용함을 제외하고 AKL5 억제에 대해 상술한 바와 유사한 방식으로 측정할 수 있다.

[0429] 화학식 I의 화합물은 대표적으로 1 μM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었으며; 일부는 0.1 μM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었고; 일부는 심지어 10 nM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었다.

[0430] 키나제 선택성 프로파일링

[0431] 키나제 분석을 50 ㎕ 반응 부피 중의 퍼킨 엘머로부터의 96-웰 플래시플레이트(상표)에서 수행하였다. 상기 반응 칵테일을 하기의 순서로 4 단계로 피펫팅하였다: 15 ㎕의 H_2O 중의 ATP 용액, 20 ㎕의 분석 완충제(표준 완

충제), 5 ㎕의 10% DMSO 중의 실시예 2, 10 ㎕의 H_2O 중의 효소/기질 혼합물. 상기 반응 칵테일은 70 mM HEPES-NaOH, pH 7.5, 3 mM $MnCl_2$, 3 μM Na_3VO_4, 1.2 mM DTT, 1 μM[γ-^{33}P]-ATP(대략 6 x 10^5 cpm/웰), 단백질 키나제(가변량), 및 기질(가변량)을 함유하였다. 상기 반응 칵테일을 30 ℃에서 60 분간 배양하였다. 상기 반응을 50 ㎕의 2%(v/v) H_3PO_4로 중지시키고, 플레이트를 흡출하고, 200 ㎕ 0.9%(w/v) NaCl로 2 회 세척하였다. 모든 분석을 벡크만쿨터 바이오맥 2000/SL 로봇 시스템으로 수행하였다. $^{33}P_i$의 결합("cpm"의 카운팅)을 미세플레이트 섬광 카운터로 측정하였다.

표 4

[0432]

protein kinase	IC_{50}(M)	% inhibition at 10 M	% inhibition at 1 M
ALK5	0.00668		
ALK4	0.0173		
P38α	1.720		
VEGF-R1	0.391		
VEGF-R2	0.097		
VEGF-R3	0.257		
ALK1		66	20
ALK2		71	17
ALK3		27	-6
AKT1		3	0
CDK1/CycA		2	5
CHK1		5	-2
DAPK1		11	5
EGF-R wt		43	-8
ERK1		66	17
GSK3α		15	10
MEK1 wt		47	14
MET wt		12	-5
MST1		3	-7
PAK1		-3	-7
PDGFRα wt		91	53
PDGFRβ		87	47
PKA		18	-7
PKCα		4	-9
ROCK1		9	3
RPS6KA1		14	6
STK23		-1	-4

[0433] TGF-β 신호전달의 세포 억제를 평가하기 위한 분석

[0434] p3TP-Luc(neo) 발현 플라스미드를 갖는 HaCaT-3TP-Luc 안정성 세포 또는 4T1-3TP-Luc 안정성 세포를 각각 96-웰 플레이트에서 2.5 x 10^4 세포/웰 또는 5 x 10^5 세포/웰로 시딩하였다. 세포를 5% CO_2에서 37 ℃에서 24 시간 동안 대략 60 내지 70% 합류율로 화학식 I의 각각의 시험 화합물의 존재 또는 부재 하에서 0.2% FBS 중의 TGF-β1(2 ng/㎖)로 동시에 처리하였다. 세포 용해물을 제조자의 설명에 따라 루시페라제 분석 시스템(프로메가(Promega))을 사용하여 제조하고, 발광을 발광측정장치인 마이크로 루맷 플러스(Micro Lumat Plus)(베르톨드(Berthold), 독일 소재)에 의해 측정하였다.

[0435] 화학식 I의 화합물은 대표적으로 1 μM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었으며; 일부는 0.1 μM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었고; 일부는 심지어 10 nM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었다.

[0436] 면역형광 분석

[0437] MCF10A 세포를 6-웰 플레이트에서 커버 글래스 상에 2 x 10^5 세포/웰로 도말하였다. 12 시간 후에, 세포가 부착되었으면, 10% FBS 배지를 0.5% FBS 배지로 교환하였다. 24 시간 후에, 세포를 실시예 2(1 μ)의 존재 또는 부재 하에서 2 시간 동안 TGF-β1(2 ng/㎖)로 처리하였다. 이어서 세포를 실온에서 30 분 동안 4% 폼알데하이드 용액으로 고정시키고, 급냉 용액(PBS 중의 50 mM NH_4Cl)으로 15 분간 급냉시켰다. PBS로 3 회 세척 후에, 세포를 실온에서 1 시간 동안 차단/침투 용액(PBS 중의 1% BSA 및 0.1% 트리톤 X-100)과 함께 배양하고 4 ℃에서 밤새 항-Smad2/3 항체(BD 바이오사이언스(Biosciences), 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재)와 함께 배양하였다. 형광을 Cy3-접합된 염소 항-마우스 IgG(잭슨 임뮤노리써치 레보라토리즈(Jackson ImmunoResearch Laboratories), 미국 메인주 바 하버 소재)에 의해 가시화하였다. 같은 세포의 핵을 DAPI 용액으로 염색하였다. 세포를 LSM 510 META 레이저 공초점 현미경검사 시스템(칼 자이스, 독일 소재)을 사용하여 분석하였다.

[0438] 실시예 2는 MCF10A 세포에서 TGF-β1-유도된 Smad2/3 핵 전좌를 억제하였다.

[0439] 상처 치유 분석

[0440] MCF10A 세포를 6-웰 플레이트에서 2 x 10^5 세포/웰로 시딩하였다. 각각의 웰에서 면적의 80% 이상이 세포에 의해 점유되었을 때, 10% FBS를 0.2% FBS로 교환하였다. 24 시간 후에, 플라스틱 피펫 팁으로 상처를 만들고 이어서 세포를 실시예 2(1 μM)의 존재 또는 부재 하에서 16 시간 동안 TGF-β1(2 ng/㎖)로 처리하였다. 0 시간에서부터 16 시간까지의 상처 면적 변화를 현미경에 의해 취한 세포의 위상-콘트라스트 상을 근거로, 이미지 제이 프로그램(Image J program)(NIH, 미국 메릴랜드 소재)을 기초로 계산하였다.

[0441] 실시예 2는 MCF10A 세포에서 TGF-β1-유도된 세포 이동을 억제하였다.

[0442] 매트리젤(Matrigel) 침습 분석

[0443] 트랜스웰(Transwell)(6.5 ㎜ 직경, 8 ㎛ 기공 크기; 코닝(Corning), 미국 매사추세츠주 로웰 소재)의 상부 표면을 20 ㎕의 희석된 매트리젤(BD 바이오사이언스)로 코팅하였다. 4T1 세포를 실시예 2의 존재 또는 부재 하에서 TGF-β1(2 ng/㎖)과 함께 또는 상기 없이 무혈청 배지 중의 트랜스웰의 상부 챔버 상에 4 x 10^4 세포/웰로 시딩하였다. 하부 챔버는 실시예 2의 존재 또는 부재 하에서 TGF-β1(2 ng/㎖)과 함께 10% FBS로 충전하였다. 5% CO_2 하에 37 ℃에서 20 시간 동안 배양 후에, 상기 막의 상부 표면상에 남아있는 세포를 면봉으로 제거하고, 바닥 표면상에 남아있는 DAPI-염색된 세포를 형광 현미경검사에 의해 관찰하였다. 시야당 평균 세포 수를 5 개의 무작위 시야로부터 획득하였다.

[0444] 실시예 2는 매트리젤 침습 분석에서 TGF-β1-유도된 세포 침습을 억제하였다.

[0445] 세포 생육 연구

[0446] 4T1 세포 또는 MCF10A 세포를 96-웰 플레이트에서 웰당 5 x 10^3 세포로 시딩하였다. 세포가 부착된 후에, 세포를 0.2% 혈청 배지에서 DMSO에 용해된 실시예 2로 처리하였다. 4일간 배양 후에, 세포 생육력을 SRB 분석에 의해 측정하였다.

[0447] 실시예 2는 유의수준 없이 4T1 세포 생육에 대해 효과를 나타내지 않았으며 약간 증가된 MCF10A 세포 생육을 나타내었고, 이는 실시예 2의 전이 억제 효과가 원발 종양 성장 억제로 인한 것이 아님을 암시하였다.

[0448] BALB/c 4T1 이종이식된 마우스 모델에 대한 전이-억제 효과

[0449] 암컷 BALB/c 마우스를 오리엔트 바이오 인코포레이티드(Orient Bio Inc.)(대한민국 서울 소재)로부터 구입하였다. 동물을 온도-조절된 방(22 ℃)에서 유지시키고 먹이와 물을 자유롭게 공급하였다. 4T1 세포(1.2 x 10^4 세포)를 PBS에 현탁하고 이를 5 내지 6 주된 암컷 BLAB/c 마우스의 좌측 #4 유방 지방층에 이식하였다(0일째). 실험 1에서, 종양 이식 후에 처리를 시작하였다(0일째). 수 중에 용해된 실시예 3(13.6 또는 27.3 ㎎/㎏)을 4 주간 주당 5일 연속해서 경구 BID로 마우스에게 제공하였다. 실험 2에서, 4일째에 처리를 시작하였다. 인공 위액 제형 중에 용해된 실시예 2(5, 10, 20 또는 40 ㎎/㎏)를 3 주간 주당 5일 연속해서 경구로 마우스에게 제공하였다. 실험 3에서, 4일째에 처리를 시작하였다. 인공 위액 제형 중에 용해된 실시예 2(5, 10, 20 또는 40 ㎎/㎏)를 24일간 이틀마다(주당 3 회) 경구로 마우스에게 제공하였다. 실험 4에서, 4T1 세포(1 x 10^4 세포)를 PBS에 현탁하고 이를 10 주된 암컷 BLAB/c 마우스의 좌측 #4 유방 지방층에 이식하였다(0일째). 처리를 10일째

에 시작하였다. 염수 중에 용해된 실시예 61(43.6 mg/kg)을 2.5 주간 이틀마다 복강 내로 마우스에게 제공하였다. 모든 실험에서, 마우스를 마지막 투여 후 24 내지 72 시간째에 죽이고, PBS 중의 15% 인디아 잉크 용액(하디 다이아그노스틱스(Hardy Diagnostics))을 기관 내에 바로 주사하였다. 상기 인디아 잉크-염색된 폐를 단리하고 20 분 이상 페켓(Feket) 용액(PBS 중의 60% 에탄올, 3% 폼알데하이드, 및 4% 아세트산)으로 염색제거하였다. 전이성 결절의 수를 좌측 폐엽 표면상에서 카운트하고 폐 사진을 디지털 카메라로 촬영하였다. 종양 크기를 캘리퍼로 측정하고, 종양 부피를 하기식을 사용하여 계산하였다:

[0450] 종양 부피 = (0.5236) x (너비)^2 x (길이)

[0451] 실시예 2, 3 및 61은 폐 상의 전이성 결절의 수를 현저하게 감소시켰다.

[0452] 실험 3에서, 웨스턴 블럿 분석을 수행하여 종양 조직 중의 Smad2 인산화에 대한 실시예 2의 효과를 검사하였다. 어느 한 비히클 완충제(4 mM HCl, 1 mg/mℓ BSA) 또는 TGF-β1(50 ng/마우스)을, 마우스를 죽이기 2 시간 전에 정맥 내로 상기 마우스에게 제공하였다. 마우스로부터의 종양 조직을 얼음 상에서 20 분 동안 RIPA 완충제[50 mM 트리스, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.1% 나트륨 도데실 설페이트, 0.5% 나트륨 데옥시콜레이트, 1% NP-40, 1 mM NaF, 1 mM Na_3VO_4, 1 mM PMSF, 프로테아제 억제제 칵테일(롯슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics) GmbH 프로테아제 억제제 칵테일/10 mℓ 1 정)(롯슈)]에 용해시켰다. 용해물을 4 ℃에서 20 분간 13000 rpm에서 원심분리에 의해 등명화하였다. 상등액의 단백질 함량을 마이크로-BCA(바이신코닌산) 단백질 분석 키트(써모 사이언티픽(Thermo Scientific))를 사용하여 측정하였다. 20 내지 50 ㎍의 총 단백질을 함유하는 용해물을 폴리아크릴아미드 젤 상에서 전기영동에 의해 분리시키고 이어서 폴리비닐리덴 다이플루오라이드 운반 멤브레인(밀리포어, 미국 매사추세츠주 빌레리카 소재)으로 전기 영동에 의해 이동시켰다. 멤브레인을 0.5% 트윈-20(PBST)을 함유하는 PBS 중의 5% BSA(시그마-알드리치)로 1 시간 동안 차단하고 하기의 항체들 중 하나와 함께 4 ℃에서 밤새 배양하였다: 1% BSA를 함유하는 PBST 중의 항-포스포-Smad2(밀리포어), 항-Smad2/3(BD 트랜스덕션 레보라토리즈(Transduction Laboratories), 미국 뉴저지주 소재), 또는 항-β-액틴(시그마-알드리치). 멤브레인을 PBST로 3 회 세척하고 실온에서 1 시간 동안 양고추냉이 퍼옥시다제(HRP)-접합된 염소 항-마우스 항체 또는 HRP-접합된 염소 항-토끼 항체(산타크루즈 바이오테크놀로지(SantaCruz Biotechnology), 미국 캘리포니아주 산타 크루즈 소재)와 함께 배양하였다. 결합된 항체를 웨스턴 블럿팅 루미놀 시약(산타크루즈 바이오테크놀로지)을 사용하여 검출하였다. 밴드 강도를 농도계 LAS-3000 영상장치(FUJIFILM, 일본 도쿄 소재)를 사용하여 분석하였다.

[0453] 실시예 2는 종양 조직에서 TGF-β1-유도된 Smad2 인산화를 억제하였다.

[0454] MMTV/c-Neu 마우스 유방암 모델에 대한 전이억제 효과

[0455] MMTV/c-Neu 암컷 트랜스제닉 마우스를 잭슨 레보라토리(미국 메인주 바 하버 소재)로부터 구입하였다. 동물들을 온도-조절된 SPF 방(22 ℃)에서 유지시키고 먹이와 물을 자유롭게 공급하였다. 실험 1에서, 염수 중에 용해된 실시예 61(43.6 mg/kg)을 3 주간 이틀마다 32 주된 MMTV/c-Neu 마우스에게 복강 내로 제공하였다. 실험 2에서, 염수 중에 용해된 실시예 3(43.6 mg/kg)을 10 주간 이틀마다 32 주된 MMTV/c-Neu 마우스에게 복강 내로 제공하였다. 마우스를 마지막 투여 후 24 시간째에 죽이고, 유방 종양 및 폐의 조직을 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색에 의해 분석하였다. 유방 종양 및 폐 조직 중의 β-카제인 mRNA 수준을 분석하기 위해서, 전체 RNA를 제조자의 설명에 따라 TRIzol 시약(인비트로젠 코포레이션) 및 RNeasy 미니 키트(퀴아겐(Qiagen))를 사용하여 상기 조직으로부터 단리하였다. 상기 cDNA를 37 ℃에서 1 시간 동안 MMLV RTase(인비트로젠 코포레이션)에 의해 랜덤 프라이머(인비트로젠 코포레이션)를 사용하여 2 ㎍의 총 RNA로부터 합성하고 Taq 폴리머라제(프로메가(Promega)) 및 하기의 유전자-특이성 프라이머를 사용하여 PCR 증폭을 가하였다: 마우스 GAPDH (순방향) 5'-ATG TGT CCG TCG TGG ATC TGA-3' 및 (역방향) 5'-TTG AAG TCG CAG GAG ACA ACC-3', 마우스 β-카제인(순방향) 5'-TCC CAC AAA ACA TCC AGC C-3' 및 (역방향) 5'-ACG GAA TGT TGT GGA GTG G-3'. 증폭된 DNA를 아가로스 젤 전기영동에 의해 분석하였다.

[0456] 실시예 61은 폐 중의 전이성 병변의 수를 현저하게 감소시켰다. 현저한 수준의 β-카제인(유방 분화 마커) mRNA가 MMTV/c-Neu 마우스의 폐에서 검출되었다. 실시예 3 및 61은 폐에서 β-카제인 mRNA 발현 수준을 현저하게 억제하였으며, 이는 상기 실시예 3 및 61의 전이-억제 효과를 입증한다.

[0457] 상기 원발성 유방 종양 중의 MMP-9 및 MMP-2의 활성을 젤라틴 자이모그래피에 의해 측정하였다. 마우스로부터의 종양 조직(30 mg)을 얼음 상에서 10 내지 20 분 동안 500 ㎕ RIPA 완충제(50 mM 트리스, 150 mM NaCl, 0.1% 나트륨 도데실 설페이트, 0.5% 나트륨 데옥시콜레이트, 1% NP-40, EDTA 부재 프로테아제 억제제)에 용해시켰다. 용해물을 4 ℃에서 13000 rpm에서 10 분간 원심분리에 의해 등명화하였다. 상등액의 단백질 함량을 마이크로-

BCA 단백질 분석 키트(써모 사이언티픽)를 사용하여 측정하였다. 로딩 샘플을, 15 ㎍의 총 단백질을 함유하는 용해물에 로딩 완충제(0.5 M 트리스, pH 6.8, 50% 글리세롤, 10% SDS, 및 1% 브로모페놀 블루 용액)를 가하여 제조하였다. 로딩 샘플을 60 ℃에서 5 분간 가열하고 0.2% 젤라틴을 함유하는 10% 폴리아크릴아미드 젤 상에서 전기영동에 의해 분리시켰다. 젤을 실온에서 30 분간 세척 완충제[2.5% 트리톤-X 100, 0.05 M 트리스-HCl, pH 7.5, 및 0.1M NaCl]로 2 회 세척하였다. 이어서, 상기 젤을 37 ℃에서 16 내지 18 시간 동안 진탕하면서 배양 완충제[0.05 M 트리스-HCl, pH 7.5, 0.15 M NaCl, 0.01 M $CaCl_2$, 0.02% NaN_3 및 1 μM $ZnCl_2$]에서 배양하였다.

젤을 실온에서 2 내지 4 시간 동안 5% 메탄올 및 10% 아세트산을 함유하는 0.5% 쿠마씨 블루 R250 용액에 의해 염색하고 염색제거 용액(5% 메탄올 및 10% 아세트산)에 의해 실온에서 30 분 동안 2 회 염색제거하였다. 젤 상을 사이버그린 모드의 농도계 LAS-3000 영상장치(FUJIFILM)를 사용하여 획득하였다.

[0458] 실시예 3은 원발성 유방 종양에서 MMP-9 및 MMP-2의 활성을 현저하게 억제하였다.

[0459] 담관-결찰된 간 섬유증 모델에 대한 섬유증 억제 효과

[0460] 6 주된 수컷 스프래그-다우리(SD) 래트를 오리엔트 바이오 인코포레이티드로부터 구입하였다. 실험 1에서, 180 내지 200 g 중량의 SD 래트를 5 개의 실험 그룹으로 무작위 분할하였다: 모의-실행된 대조용 래트(n = 5), 실시예 3(43.6 mg/kg, n = 5)으로 처리된 모의-실행된 래트, 담관-결찰된(BDL) 래트(n = 10), 21.8 또는 43.6 mg/kg의 실시예 3으로 처리된 BDL 래트(n = 10). 실험 2에서, 180 내지 200 g 중량의 SD 래트를 5 개의 실험 그룹으로 무작위 분할하였다: 모의-실행된 대조용 래트(n = 5), BDL 래트(n = 10), 5, 10 또는 20 mg/kg의 실시예 2로 처리된 BDL 래트(n = 10). BDL의 경우, 상기 동물들을 졸레틸(20 mg/kg) 및 자일라진(10 mg/kg)으로 마취시키고, 총담관을 노출시키고 3-0 견사를 사용하여 이중-결찰하였다. 첫 번째 결찰사를 간관의 연결부 아래에 놓고 두 번째는 췌장관의 입구 위에 놓았다. 이어서 상기 총담관을 상기 이중 결찰사 사이에서 절단하였다. 모의-실행된 래트에서, 복부를 절개하고 이어서 어떠한 처리도 없이 닫았다. 외과적 시술 후 2 시간 이내에 처리를 시작하였다. 염수 중에 용해된 실시예 3(실험 1) 또는 인공 위액 제형 중에 용해된 실시예 2(실험 2)를 BDL 수술로부터 출발하여 4 주간 주당 3 회 경구로 래트에게 제공하였다. 동물들을 온도 조절된 방(21 ℃)에서 유지시키고 오토클레이브 처리된 먹이와 물을 공급하였다. 마지막 투여 후 48 시간째에, 동물들을 죽이고, 혈청, 비장 및 간을 제거하였다. 간을 여러 부분으로 시상으로 슬라이스하고, 액체 질소에서 급속 동결시키고, -70 ℃에서 보관하였다. 간의 일부를 조직병리학적 검사를 위해서 10% 중성 완충된-포르말린에 담갔다. 모든 실험 과정을 우리의 협회 지침에 따라 수행하였다. 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)의 활성을 제조자의 설명에 따라 분광광도측정 효소 분석 키트(아산 팜 캄파니 리미티드(Asan Pharm. Co., Ltd.), 대한민국 화성시 소재)를 사용하여 측정하였다. 자동화된 장치를 또한 사용하여 일반적인 혈청 생화학을 분석하였다. 간 시편을 파라핀-매몰된 블록에서 통상적으로 처리하기 전에 10% 중성 완충된-포르말린 중에 고정시켰다. 섹션(5 ㎛ 두께)을 절단하고 헤마톡실린 및 에오신(H&E)을 사용하여 염색하고, 광 현미경검사에 의해 검사하였다. 간 조직을 얼음 상에서 20 분간 RIPA 완충제[50 mM 트리스, pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.1% 나트륨 도데실 설페이트, 0.5% 나트륨 데옥시콜레이트, 1% NP-40, 50 mM NaF, 1 mM Na_3VO_4, 1 mM PMSF, 프로테아제 억제제 칵테일(롯슈 다이아그노스틱스 GmbH 프로테아제 억제제 칵테일/10 ㎖ 1정)(롯슈)]에 용해시켰다. 용해물을 4 ℃에서 20 분간 13000 rpm에서 원심분리에 의해 등명화하였다. 상등액의 단백질 함량을 마이크로-BCA 단백질 분석 키트(써모 사이언티픽)를 사용하여 측정하였다. 20 내지 60 ㎍의 총 단백질을 함유하는 용해물을 6 내지 10% 나트륨 도데실 설페이트-폴리아크릴아미드 젤 상에서 전기영동에 의해 분리시키고 이어서 나이트로-셀룰로스(와트만(Whatman)(등록상표), 독일 소재) 또는 폴리비닐리덴 다이플루오라이드 멤브레인(밀리포어)으로 이동시켰다. 멤브레인을 5% BSA(시그마-알드리치) 또는 5% 무지방 분유 용액으로 1 시간 동안 차단하고 하기의 항체들 중 하나와 함께 4 ℃에서 밤새 배양하였다: 토끼 항포스포-Smad3(셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology), 미국 매사추세츠주 비벌리 소재), 토끼 항-α-SMA(밀리포어), 마우스 항-피브로넥틴, 마우스 항-비멘틴(BD 바이오사이언스), 또는 마우스 항-β-액틴(시그마-알드리치). 멤브레인을 트리스-완충된 염수로 3 회 세척하고 실온에서 1 시간 동안 HRP-접합된 염소 항-마우스 항체 또는 HRP-접합된 염소 항-토끼 항체(산타크루즈 바이오테크놀로지)와 함께 배양하였다. 결합된 항체를 ECL 키트(GE 헬쓰케어, 미국 뉴저지주 프린스턴 소재)를 사용하여 검출하였다. 밴드 강도를 농도계 LAS-3000 영상장치(FUJIFILM)를 사용하여 분석하였다.

[0461] BDL 래트는 모의-실행된 대조용 래트에 비해 체중 손실 및 기관(간 및 비장) 중량 증가를 나타내었다. 실시예 2 및 3은 BDL 래트에서 체중 손실을 회복하였고 기관(간 및 비장) 중량을 감소시켰다. 모의-실행된 동물에 비해 혈청 ALT 및 AST의 현저한 증가가 BDL 래트에서 관찰되었다. 실시예 2 및 3은 BDL 래트에서 혈청 ALT 및 AST를 개선시켰다. 실시예 3은 BDL 래트 간에서 Smad 신호전달을 억제하고 α-SMA, 피브로넥틴 및 비멘틴을 억

제하였다. 실시예 2는 BDL 래트 간에서 α-SMA 및 피브로넥틴을 억제하였다. BDL 래트 간은 정상적인 래트 간의 경우에 비해 중앙±중앙 구조 붕괴 및 가교 섬유증 형성을 특징으로 하는 대표적인 조직학적 변화를 나타내었다. 실시예 2 및 3은 BDL-유발된 조직학적 변화를 크게 제거하였다.

표 5

Groups (mg/kg)		Body weight (g)	Organ weight			
			Liver (g)	Spleen (g)	Liver/Body (%)	Spleen/Body(%)
Sham	vehicle	357 ± 5.2	11.7 ± 0.36	0.78 ± 0.06	3.28 ± 0.07	0.22 ± 0.02
	Example 3 (43.6)	354 ± 12.2$^{\#\#}$	11.8 ± 0.71	0.81 ± 0.04	3.34 ± 0.12	0.23 ± 0.01
BDL	vehicle	308 ± 6.1**	22.8 ± 1.30**	2.01 ± 0.14**	7.43 ± 0.44**	0.65 ± 0.04**
	Example 3 (21.8)	340 ± 9.6$^{\#}$	16.4 ± 0.72$^{**,\#\#}$	1.30 ± 0.07**	4.85 ± 0.26$^{**,\#\#}$	0.39 ± 0.03$^{**,\#\#}$
	Example 3 (43.6)	335 ±8.4	16.1 ± 0.57$^{**,\#\#}$	1.19 ± 0.09**	4.84 ± 0.26$^{**,\#\#}$	0.36 ± 0.03$^{**,\#\#}$

Data represents the mean ± S.E. (n = 5–8).
**: p < 0.01 vs. sham. #: p < 0.05 vs. BDL. ##: p < 0.01 vs. BDL.

[0462]

[0463] 데이터는 평균±S.E.(n = 5 내지 8)를 나타낸다)

표 6

Groups (mg/kg)		Body weight (g)	Organ weight			
			Liver (g)	Spleen (g)	Liver/Body (%)	Spleen/Body(%)
Sham	vehicle	345 ± 6.3	12.1 ± 0.77	0.83 ± 0.05	3.51 ± 0.21	0.24 ± 0.02
BDL	vehicle	315 ± 16.1*	20.3 ± 2.45**	2.54 ± 0.29**	6.39 ± 0.51**	0.80 ± 0.05**
	Example 2 (5)	324 ± 7.3	17.5 ± 1.82	2.00 ± 0.28**	5.46 ± 0.62	0.63 ± 0.09**
	Example 2 (10)	312 ± 10.4	15.8 ± 1.88	1.57 ± 0.12$^{\#}$	5.08 ± 0.60	0.51 ± 0.05$^{\#}$
	Example 2 (20)	312 ± 8.4*	15.2 ± 1.80	1.50 ± 0.16$^{\#}$	4.88 ± 0.63	0.48 ± 0.05$^{\#}$

Data represents the mean ± S.E. (n = 5–8).
*: p < 0.05 vs. sham. **: p < 0.01 vs. sham. #: p < 0.05 vs. BDL.

[0464]

[0465] 데이터는 평균±S.E.(n = 5 내지 8)를 나타낸다)

[0466] 블레오마이신-유발된 폐 섬유증 모델에 대한 섬유증 억제 효과

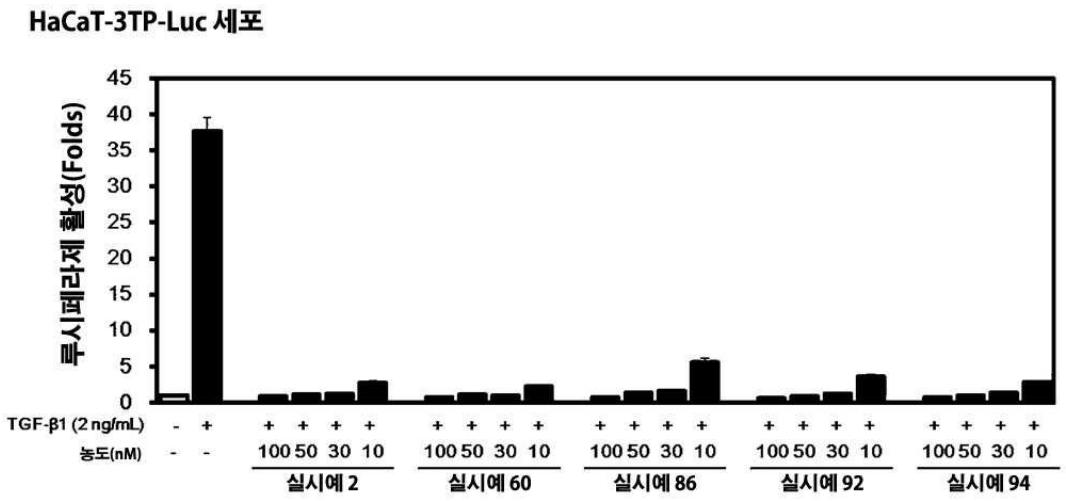
[0467] 6 주된 수컷 ICR 마우스를 오리엔트 바이오 인코포레이티드로부터 구입하였다. 31 내지 35 g 중량의 마우스를 5 개의 실험 그룹으로 무작위 분할하였다: 모의-실행된 대조용 래트(염수, n = 6), 블레오마이신(BLM)-처리된 마우스(n = 10), 5, 10 또는 20 mg/kg의 실시예 2로 처리된 BLM-처리된 마우스(n = 10). 폐 섬유증의 유도를 위해서, 마우스를 졸레틸(10 mg/kg) 및 자일라진(5 mg/kg)으로 마취시키고, 기관 내 적하를 통해 0일째에 염수 60 ㎕에 용해된 BLM(BLM 설페이트로서 제공됨, 1 mg/kg)(MBcell, 미국 캘리포니아주 로스 엔젤레스 소재)을 1회 제공하였다. 인공 위액 제형 중에 용해된 실시예 2를 제7일로부터 출발하여 2 주간 주당 5 회 경구로 마우

스에게 제공하였다. 동물들을 온도 조절된 방(21 ℃)에서 유지시키고 오토클레이브 처리된 먹이와 물을 공급하였다. 수술-후 3 주째에, 동물들을 죽이고, 폐를 제거하였다. 상기 폐를 여러 부분으로 시상으로 슬라이스하고, 액체 질소에서 급속 동결시키고, -70 ℃에서 보관하였다. 간의 일부를 조직병리학적 검사를 위해서 10% 중성 완충된-포르말린에 담갔다. 모든 실험 과정을 우리의 협회 지침에 따라 수행하였다. 폐 시편을 파라핀-매몰된 블록에서 통상적으로 처리하기 전에 10% 중성 완충된-포르말린 중에 고정시켰다. 섹션(5 ㎛ 두께)을 절단하고 헤마톡실린 및 에오신(H&E)을 사용하여 염색하고, 광 현미경검사에 의해 검사하였다. 폐 조직을 얼음 상에서 20 분간 RIPA 완충제[50 mM 트리스, pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.1% 나트륨 도데실 설페이트, 0.5% 나트륨 데옥시콜레이트, 1% NP-40, 50 mM NaF, 1 mM Na_3VO_4, 1 mM PMSF, 프로테아제 억제제 칵테일(롯슈 다이아그노스틱스 GmbH 프로테아제 억제제 칵테일/10 ㎖ 1 정)(롯슈)]에 용해시켰다. 용해물을 4 ℃에서 20 분간 13000 rpm에서 원심분리에 의해 등명화하였다. 상등액의 단백질 함량을 마이크로-BCA 단백질 분석 키트(써모 사이언티픽)를 사용하여 측정하였다. 20 내지 50 ㎍의 총 단백질을 함유하는 용해물을 6 내지 10% 나트륨 도데실 설페이트-폴리아크릴아미드 젤 상에서 전기영동에 의해 분리시키고 이어서 나이트로-셀룰로스(와트만(등록상표))로 이동시켰다. 멤브레인을 5% 무지방 분유 용액으로 1 시간 동안 차단하고 토끼 항-α-SMA(밀리포어) 또는 마우스 항-피브로넥틴(BD 바이오사이언스)과 함께 4 ℃에서 밤새 배양하였다. 멤브레인을 트리스-완충된 염수로 3 회 세척하고 실온에서 1 시간 동안 HRP-접합된 염소 항-마우스 항체 또는 HRP-접합된 염소 항-토끼 항체(산타크루즈 바이오테크놀로지)와 함께 배양하였다. 결합된 항체를 ECL 키트(GE 헬쓰케어)를 사용하여 검출하였다. 밴드 강도를 농도계 LAS-3000 영상장치(FUJIFILM)를 사용하여 분석하였다.

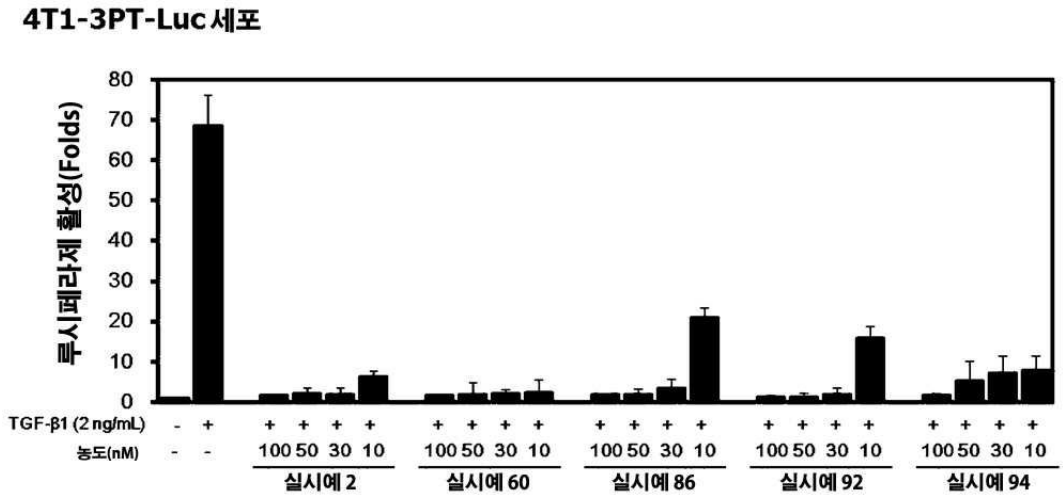
[0468] BLM-유발된 섬유증 폐는 모의-실행된 대조용 동물의 경우에 비해 상승된 수준의 α-SMA 및 피브로넥틴을 나타내었다. 실시예 2는 BLM-유발된 섬유증 폐에서 α-SMA 및 피브로넥틴을 억제하였다. 상기 BLM-처리된 마우스로부터의 폐 조직은, 폐 치조간중격이 두꺼워지고 상기 개시된 간질 중 콜라겐 침착과 함께 염증 세포에 의해 침윤된 대표적인 조직학을 나타내었다. 실시예 2는 시험된 모든 용량 수준에서 BLM-유발된 조직 변화를 크게 감소시켰다.

도면

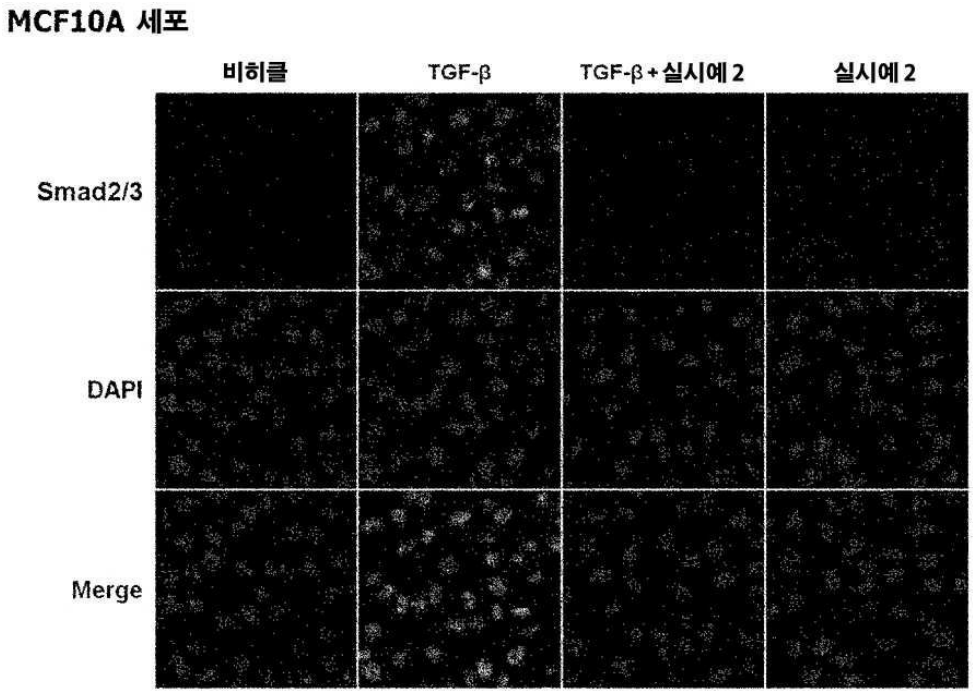
도면1



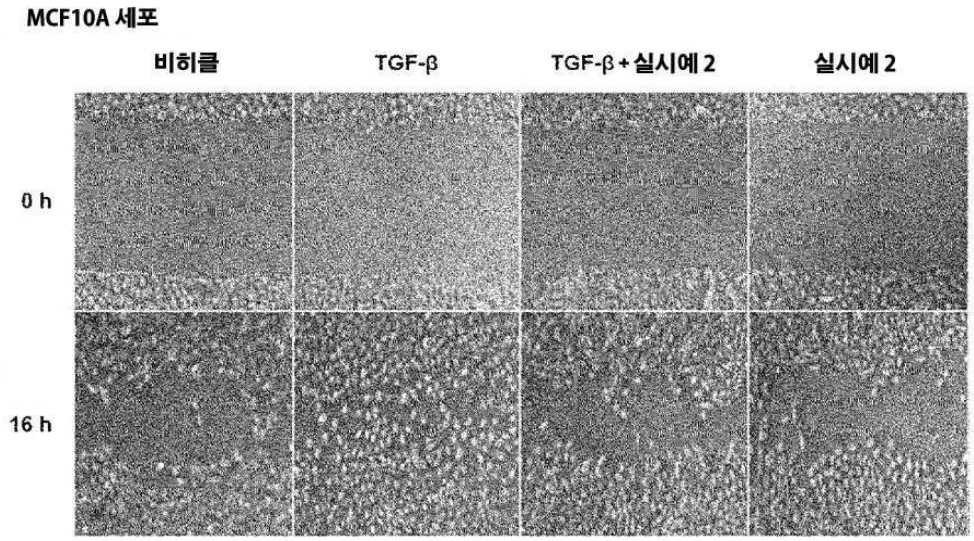
도면2


4T1-3PT-Luc세포
루시페라제 활성(Folds)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
TGF-β1 (2 ng/mL) - + + + + + + + + + + + + + + +
농도(nM) - - 100 50 30 10 100 50 30 10 100 50 30 10 100 50 30 10 100 50 30 10
실시예 2
실시예 60
실시예 86
실시예 92
실시예 94

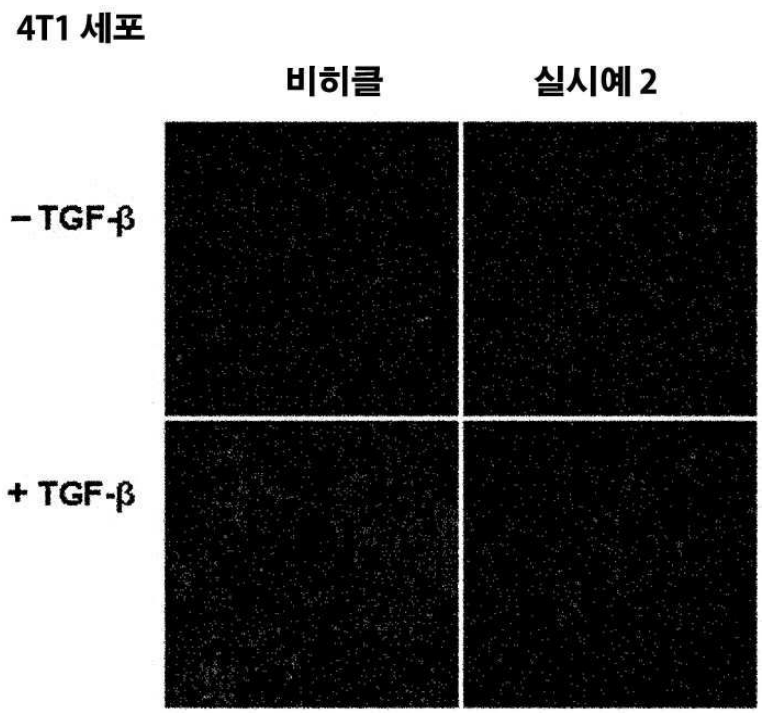
도면3


MCF10A 세포
비히클
TGF-β
TGF-β + 실시예 2
실시예 2
Smad2/3
DAPI
Merge

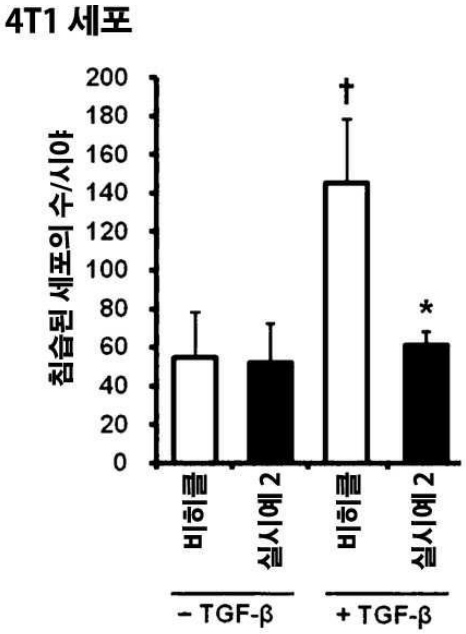
도면4


MCF10A 세포
비히클
TGF-β
TGF-β + 실시예 2
실시예 2
0 h
16 h

도면5a

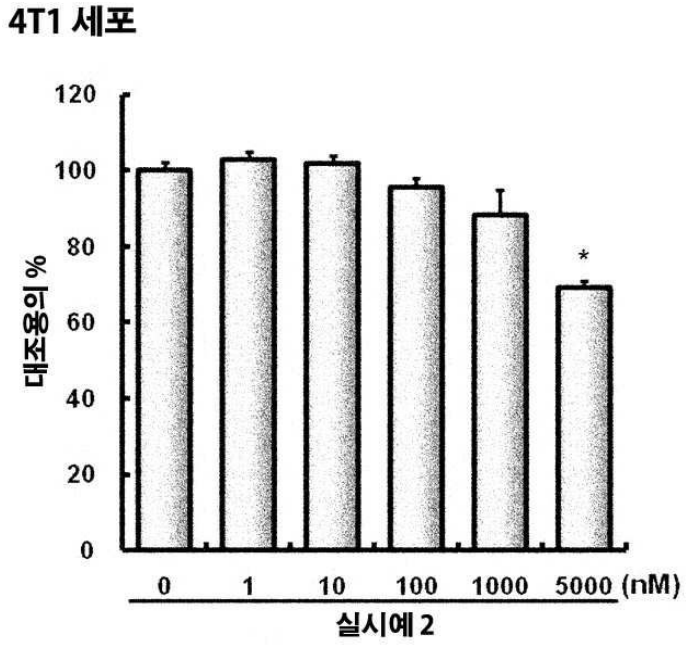

4T1 세포
비히클
실시예 2
- TGF-β
+ TGF-β

도면5b



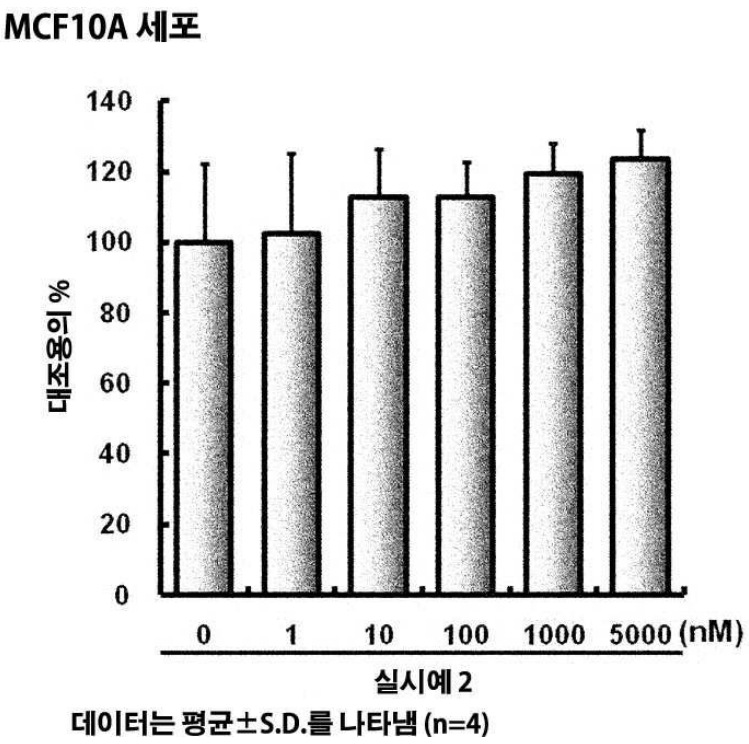
데이터는 시야당 침스비된 세포의 평균수 ±S.D.를 나타냄(n=3)
†: 비히클 그룹과 현저하게 상이함(P<0.05)
*: TGF-β 처리된 그룹과 현저하게 상이함(P<0.05)

도면6

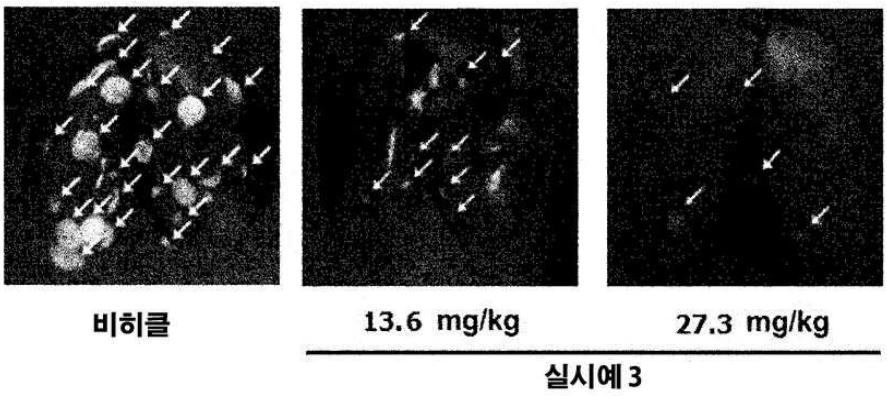


데이터는 평균±S.D.를 나타냄 (n=4)
*: 대조군과 현저하게 상이함 (P<0.05)

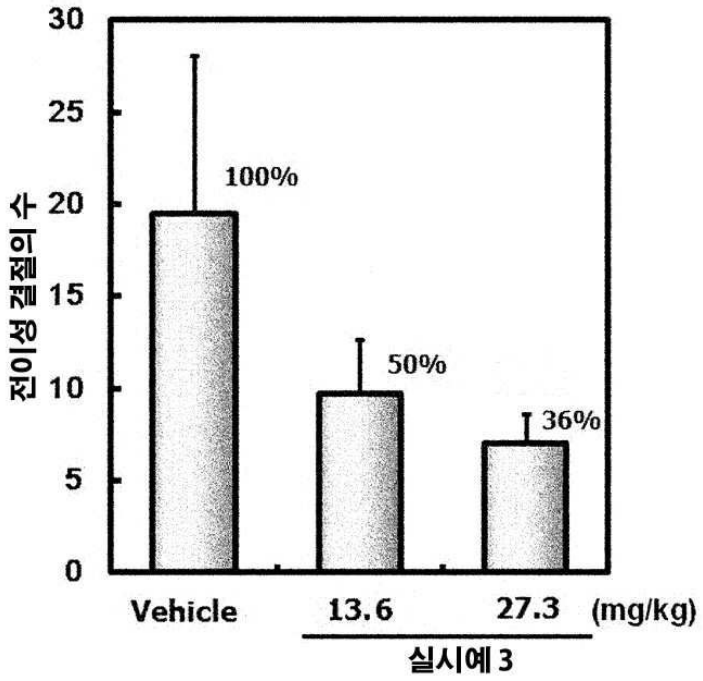
도면7


MCF10A 세포
대조용의 %
140
120
100
80
60
40
20
0
0
1
10
100
1000
5000
(nM)
실시예 2
데이터는 평균±S.D.를 나타냄 (n=4)

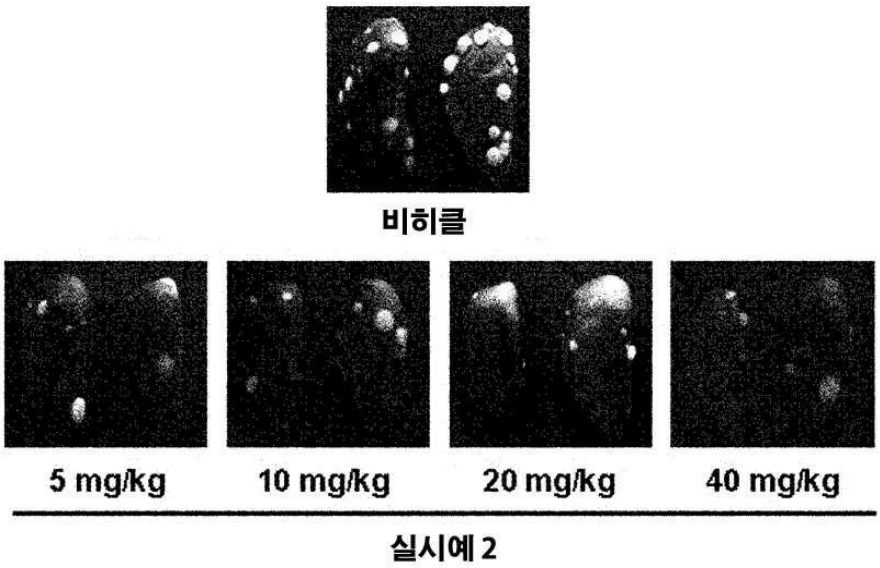
도면8a


비히클
13.6 mg/kg
27.3 mg/kg
실시예 3

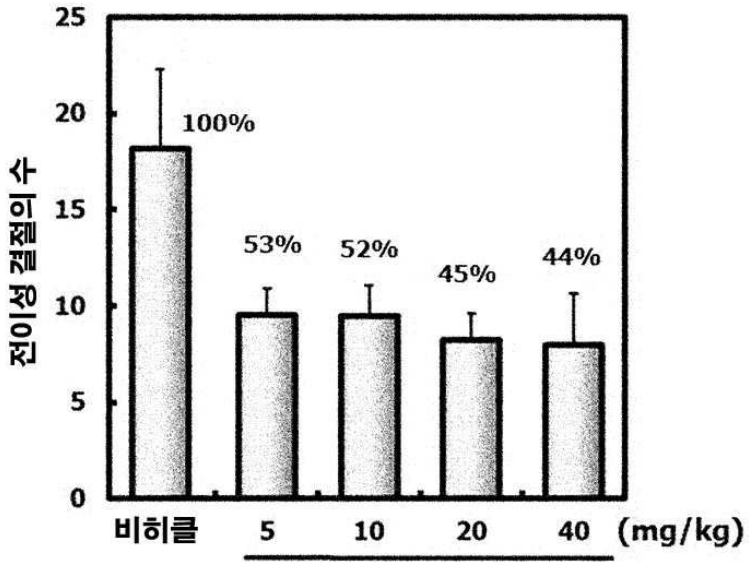
도면8b


30
25
20
15
10
5
0
전이성 결절의 수
100%
50%
36%
Vehicle
13.6
27.3
(mg/kg)
실시예 3

도면9a


비히클
5 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
40 mg/kg
실시예 2

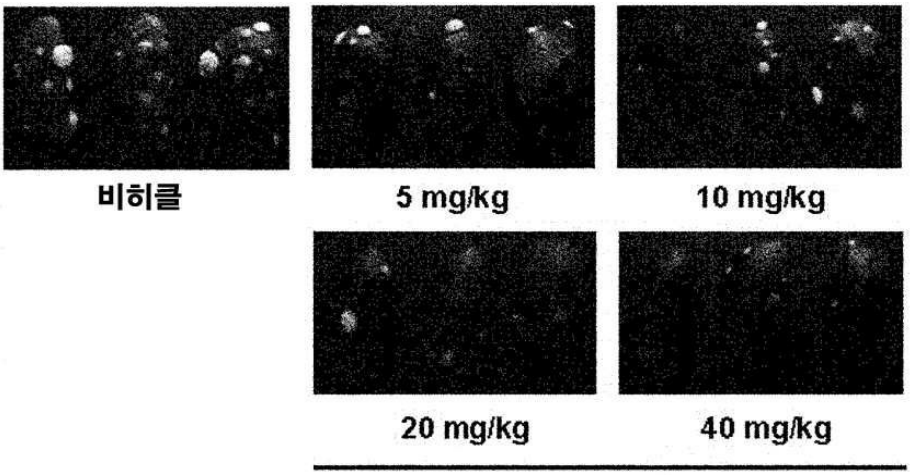
도면9b



실시예 2

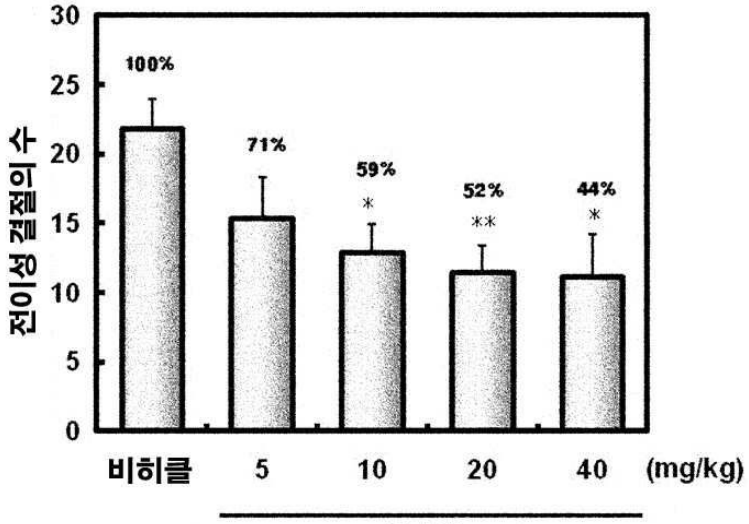
데이터는 평균±S.E.를 나타냄(n=7-10)

도면10a



실시예 2

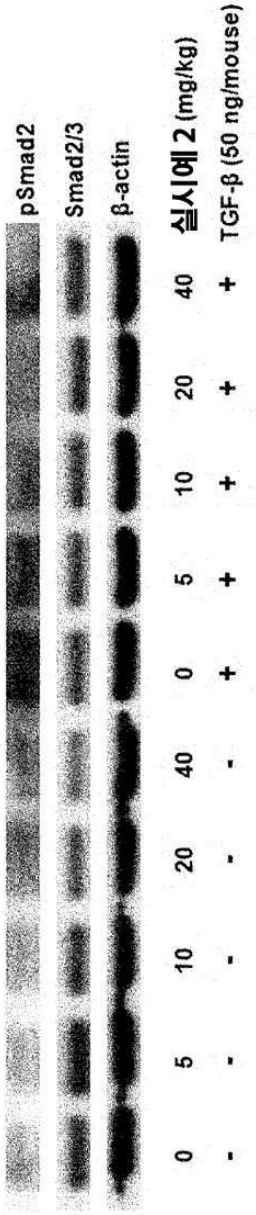
도면10b



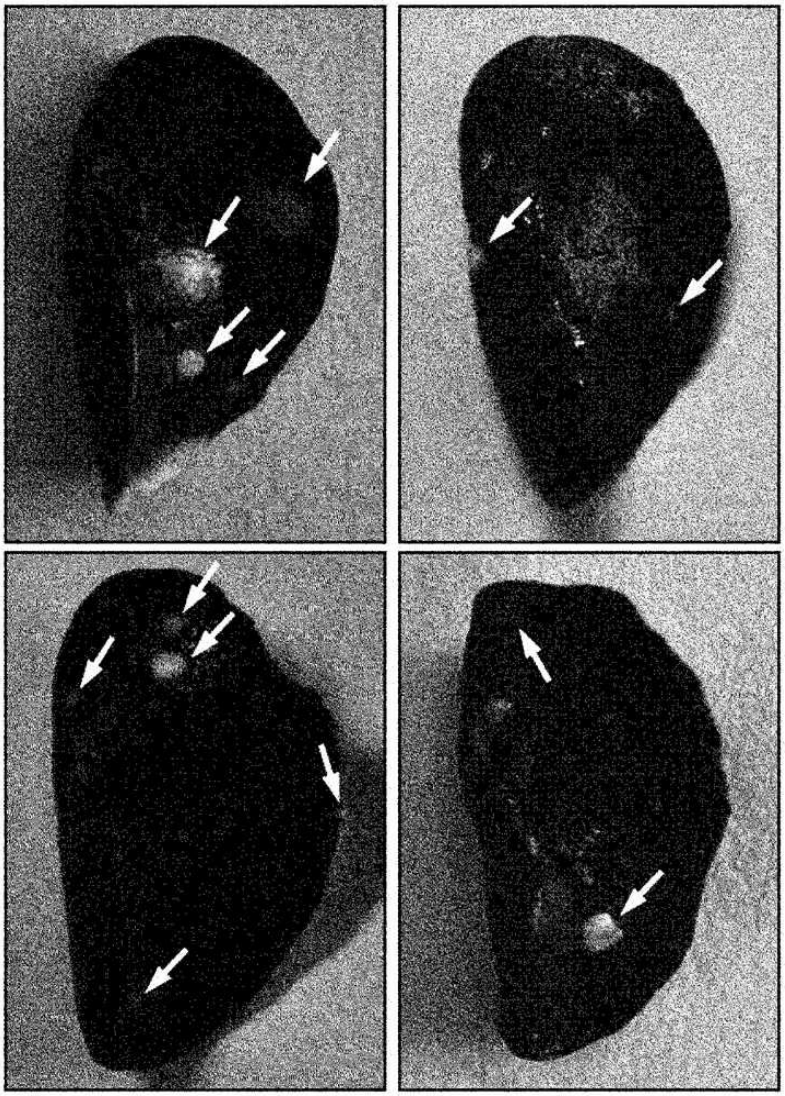
실시예 2

데이터는 평균±S.E.를 나타냄(n=9-10)
* : 비히클 군과 현저하게 상이함(P<0.05)
** : 비히클 군과 현저하게 상이함(P<0.01)

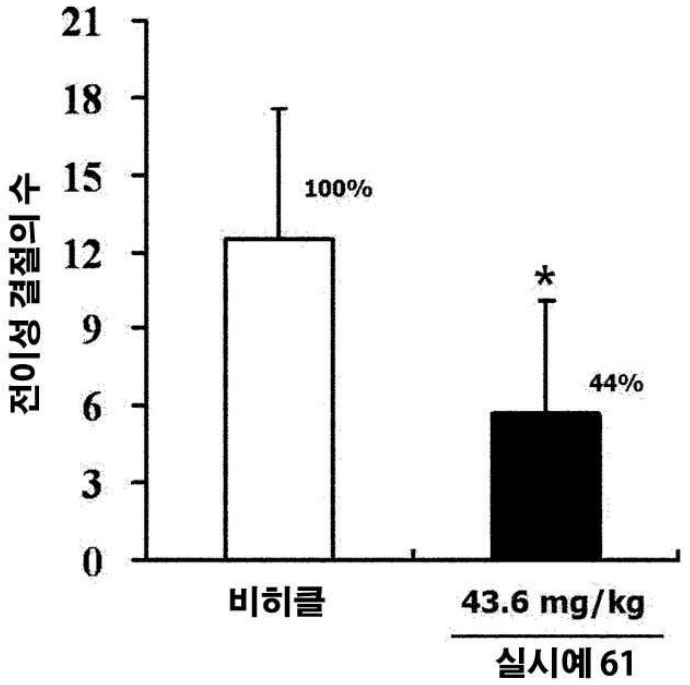
도면10c


pSmad2
Smad2/3
β-actin
실시예 2 (mg/kg)
TGF-β (50 ng/mouse)
0 5 10 20 40 0 5 10 20 40
- - - - - + + + + +

도면11a

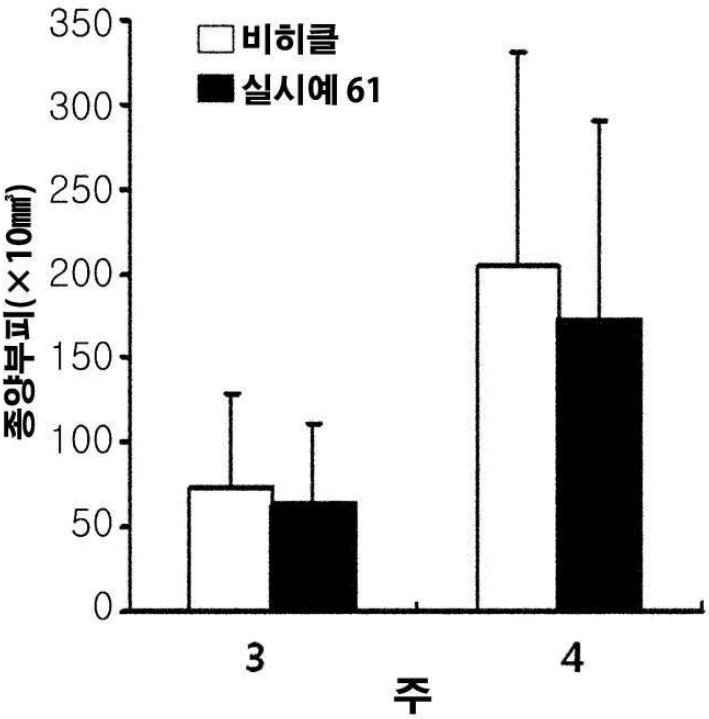


도면11b



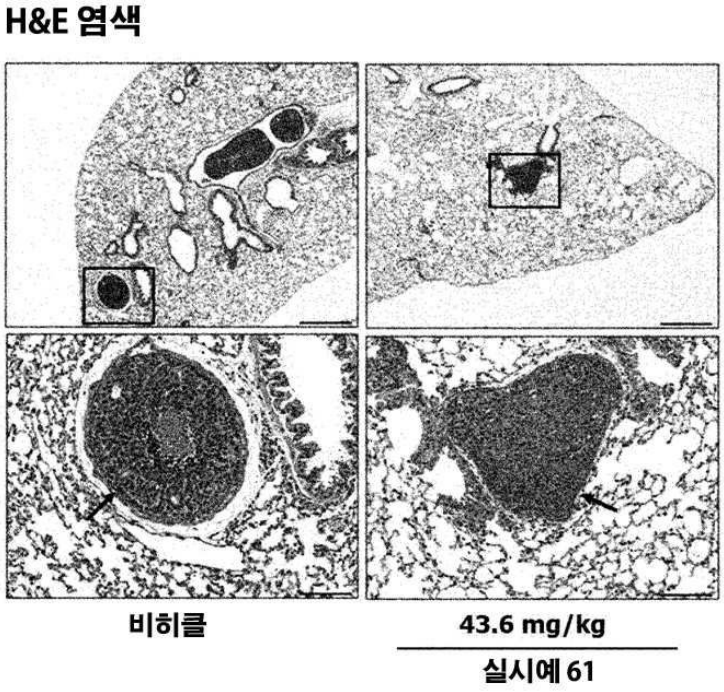
데이터는 평균 ± S.D.를 나타냄(n=8)
* : 비히클 군과 현저하게 상이함($p < 0.05$)

도면11c



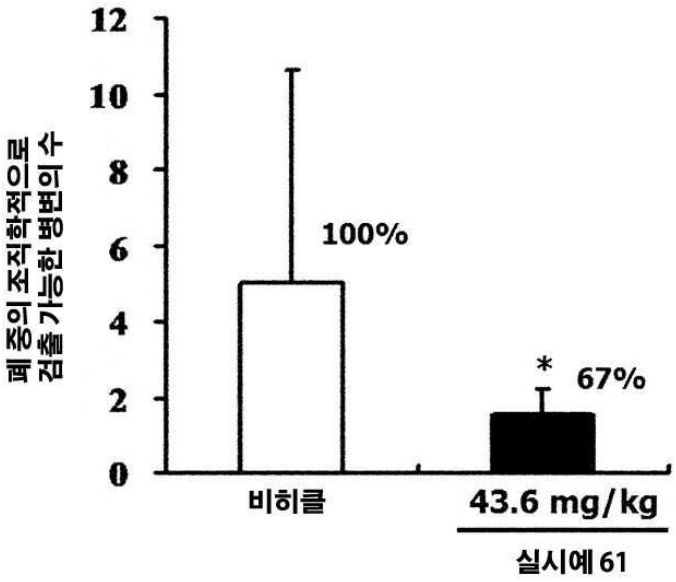
데이터는 평균 ± S.D.를 나타냄(n=6)

도면12a



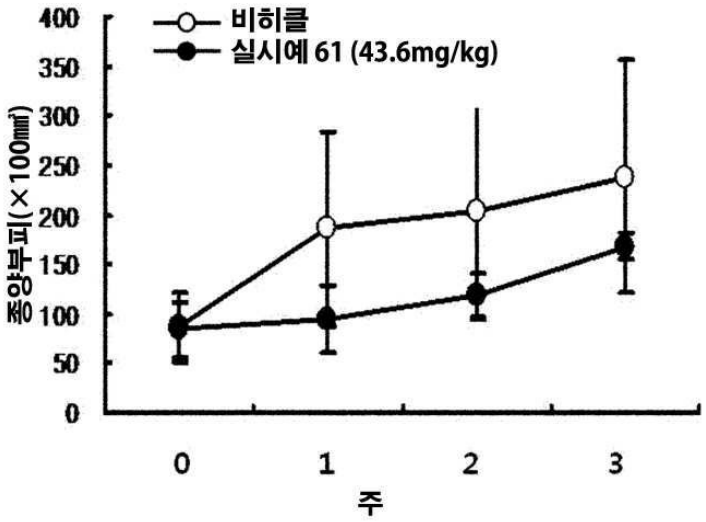
화살표는 폐 중의 전이성 병변을 가리킴

도면12b



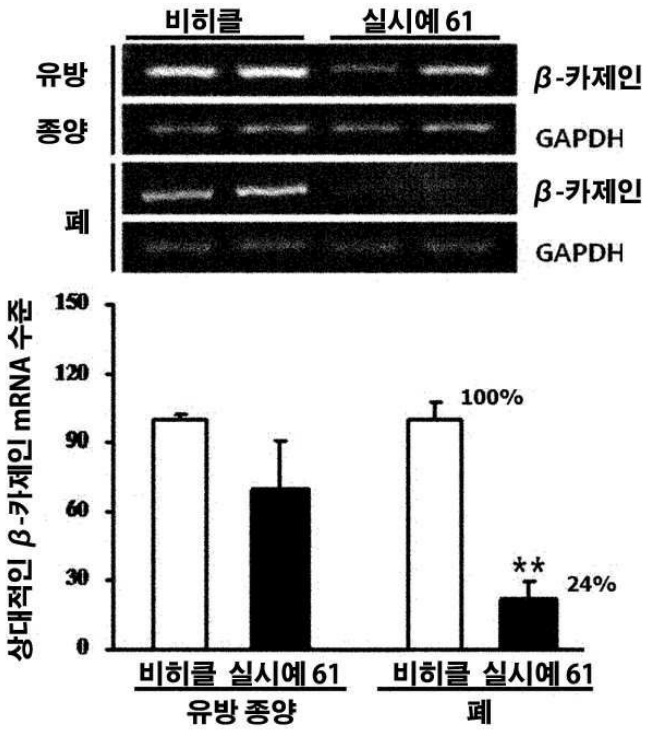
데이터는 평균 ± S.D.를 나타냄(n=3)
* : 비히클 군과 현저하게 상이함(P<0.05)

도면12c



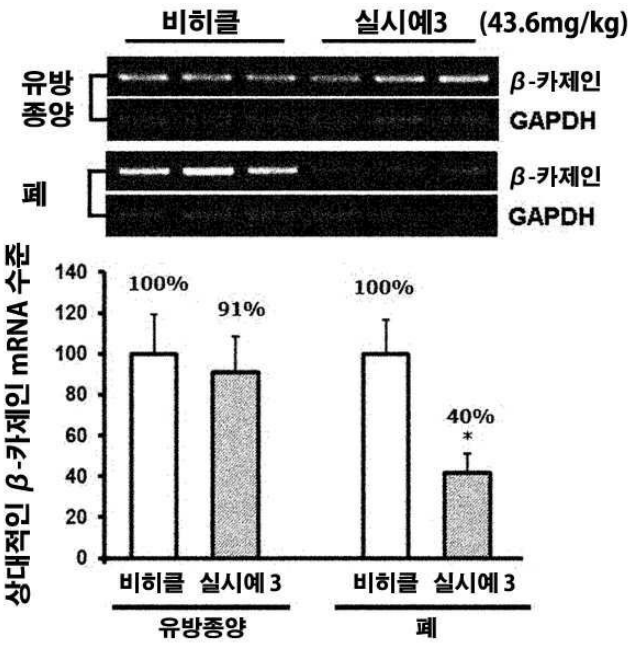
데이터는 평균 ± S.D.를 나타냄(n=3)

도면12d



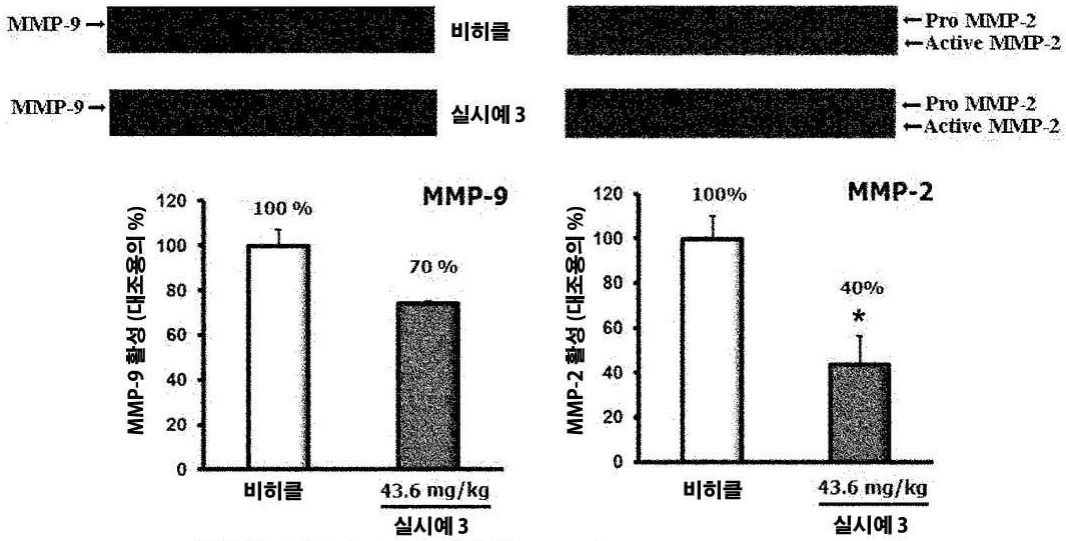
데이터는 평균 ± S.D.를 나타냄(n=6)
** : 폐 중에서 비히클 군과 현저하게 상이함(P<0.01)

도면13a



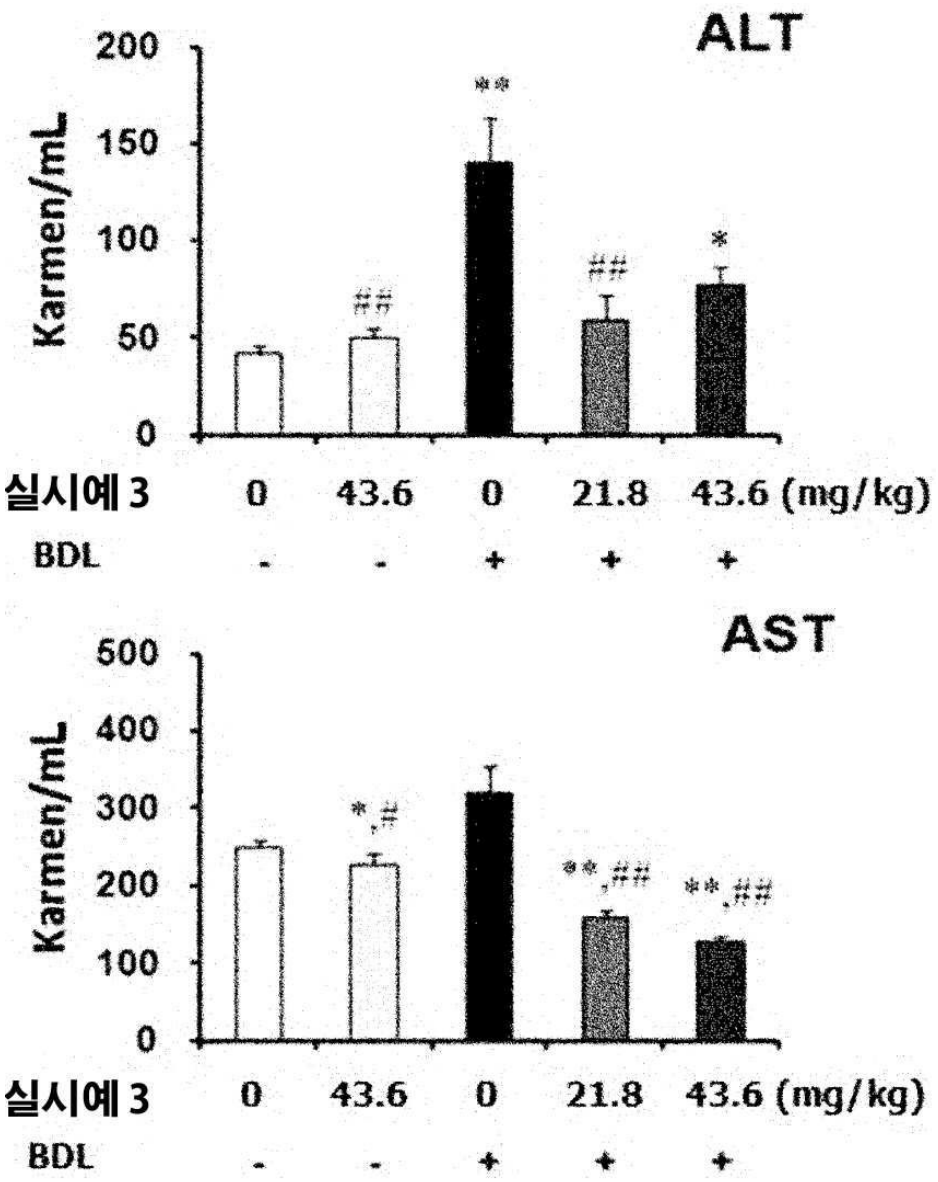
데이터는 평균 ± S.E.를 나타냄(n=7-10)
* : 폐 중에서 비히클 군과 현저하게 상이함(P<0.05)

도면13b



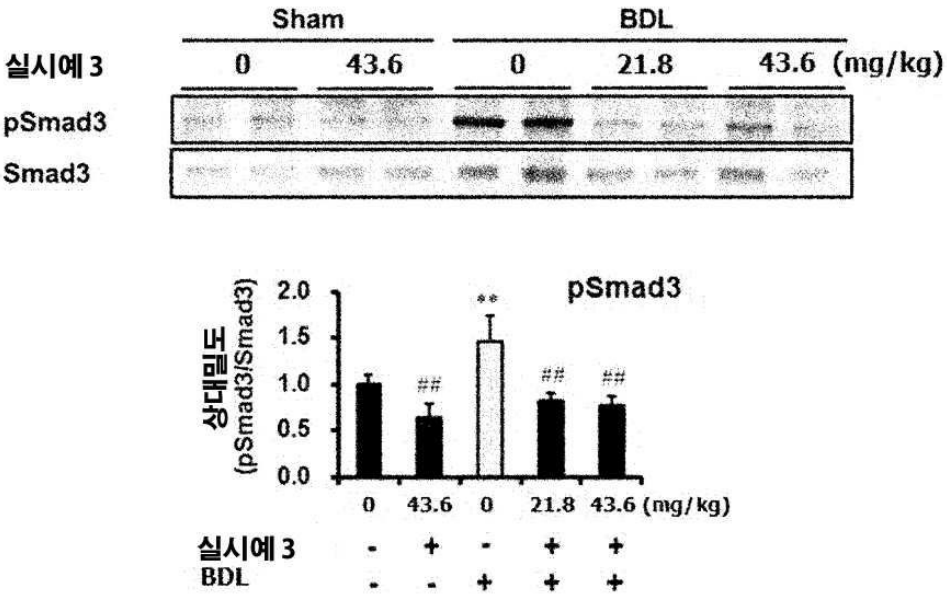
데이터는 평균 ± S.E.를 나타냄(n=5-10)
* : 비히클 군과 현저하게 상이함(P<0.05)

도면14a



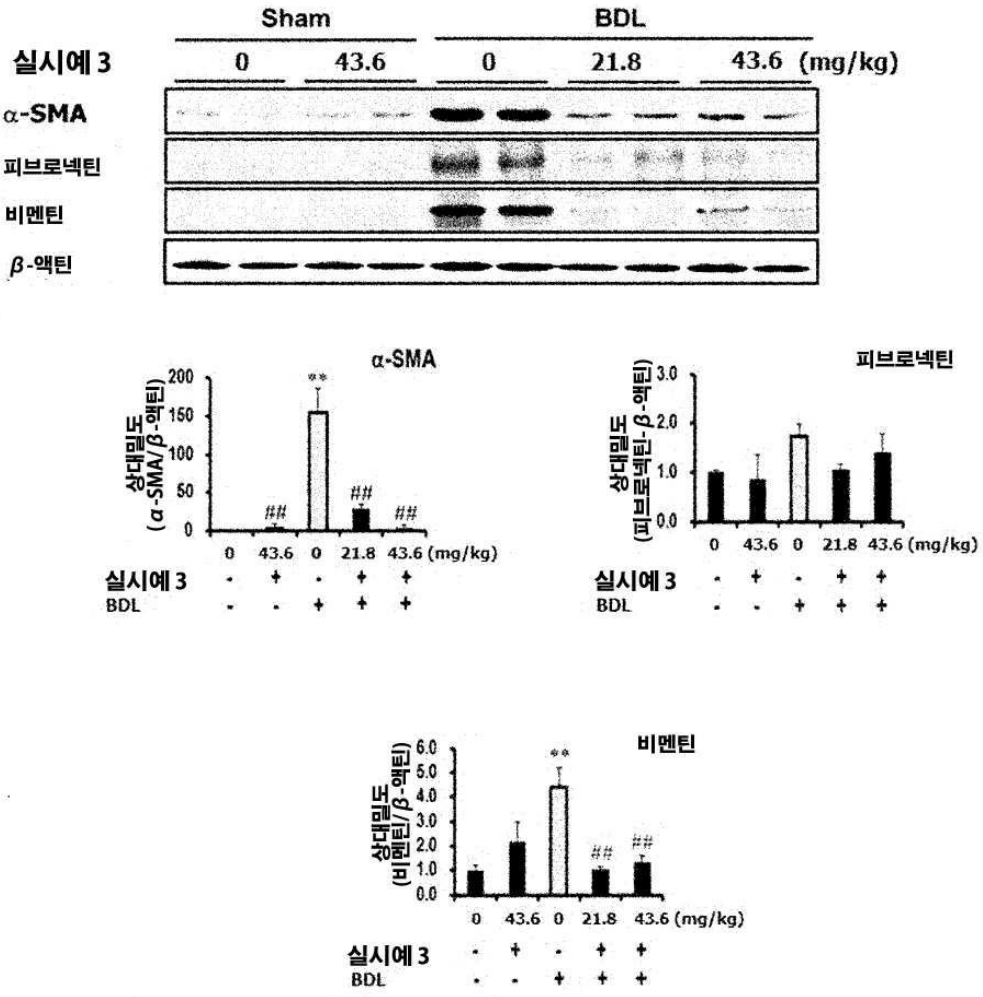
데이터는 평균 ± S.E.를 나타냄(n=5-8)
* : p < 0.05 vs. sham. ** : p < 0.01 vs. sham.
# : p < 0.05 vs. BDL. ## : p < 0.01 vs. BDL.

도면14b



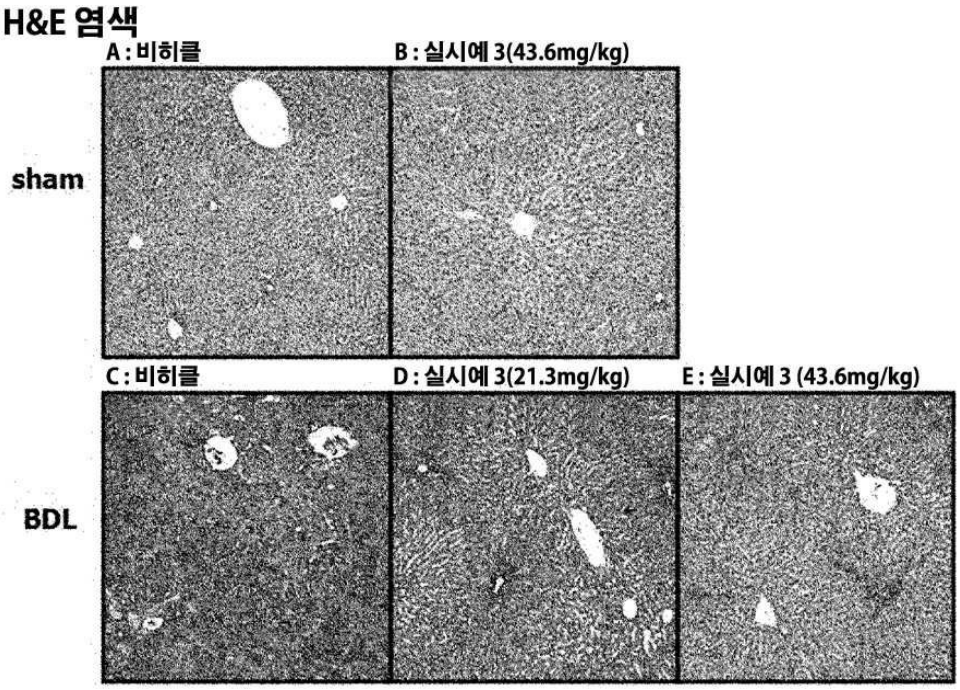
데이터는 평균 ± S.E.를 나타냄(n=5)
** : p < 0.01 vs. sham. ## : p < 0.01 vs. BDL.

도면14c

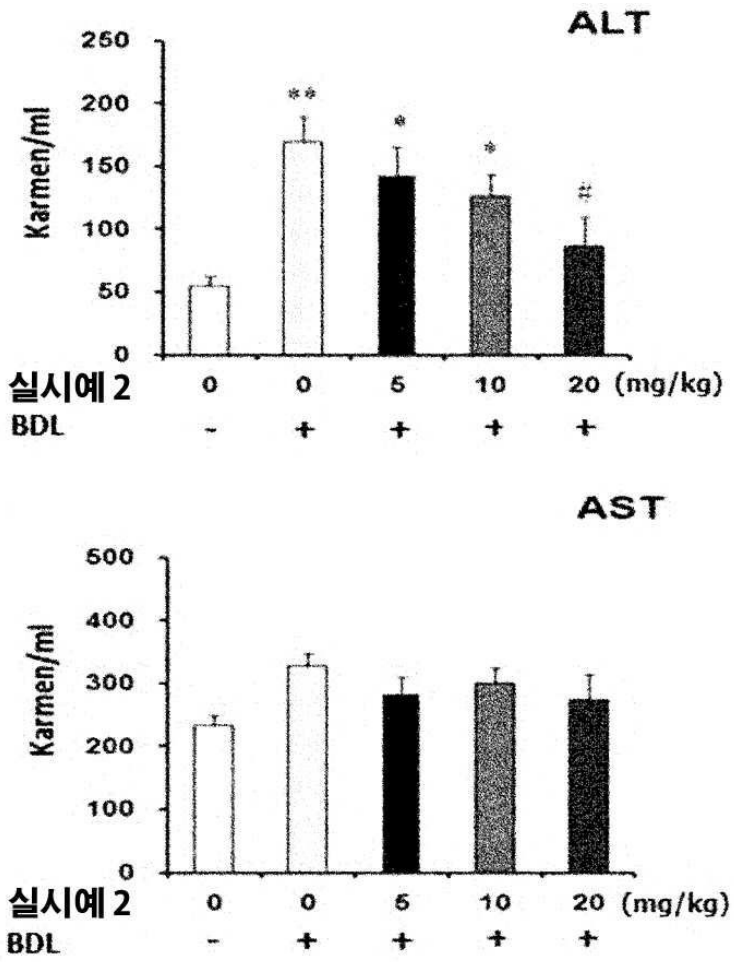


데이터는 평균 ± S.E.를 나타냄(n=5)
** : p < 0.01 vs. sham. ## : 0.01 vs. BDL.

도면14d

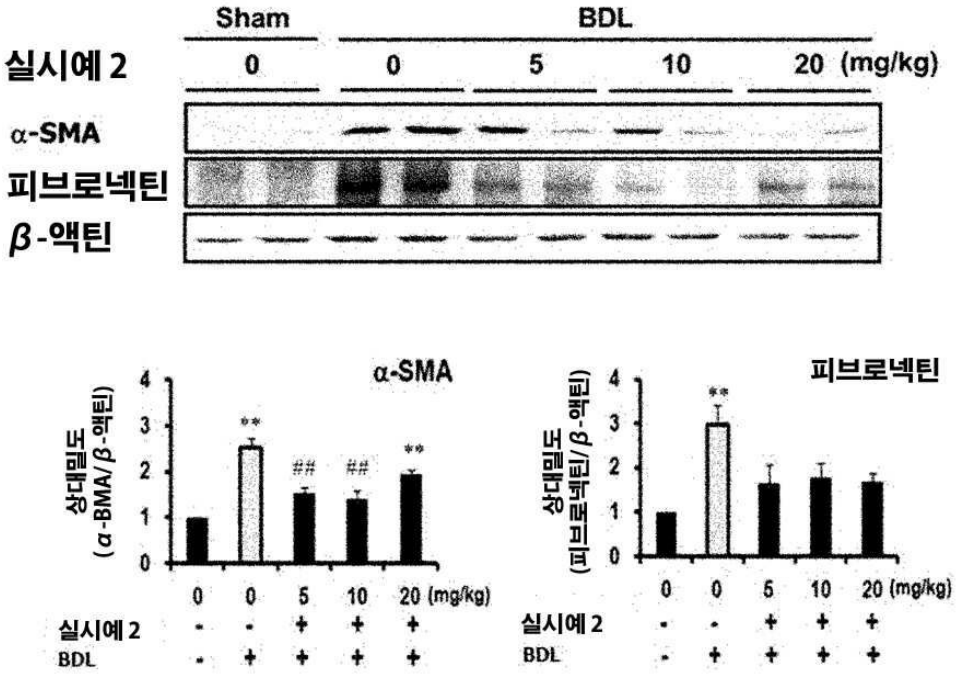

H&E 염색
A : 비히클
B : 실시예 3(43.6mg/kg)
sham
C : 비히클
D : 실시예 3(21.3mg/kg)
E : 실시예 3 (43.6mg/kg)
BDL

도면15a



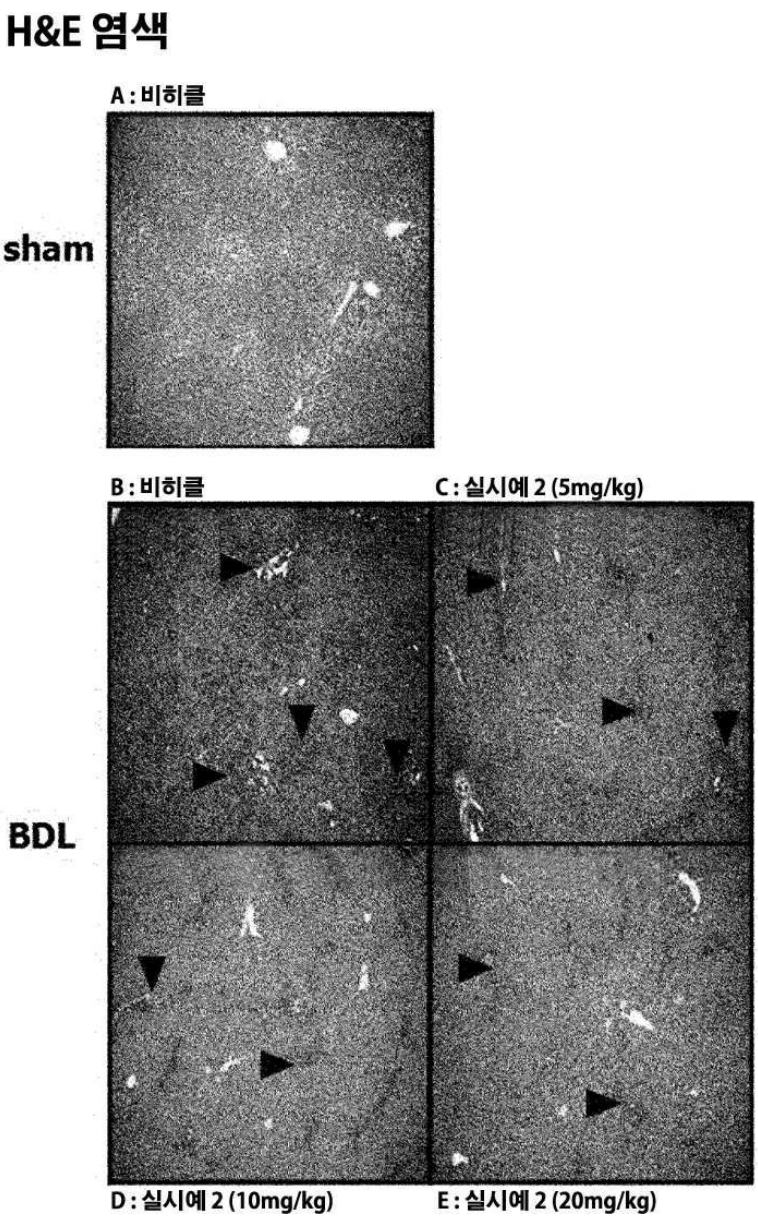
데이터는 평균 ± S.E.를 나타냄(n=5-8)
* : p < 0.05 vs. sham. ** : 0.01 vs. sham.
# : p < 0.05 vs. BDL.

도면15b

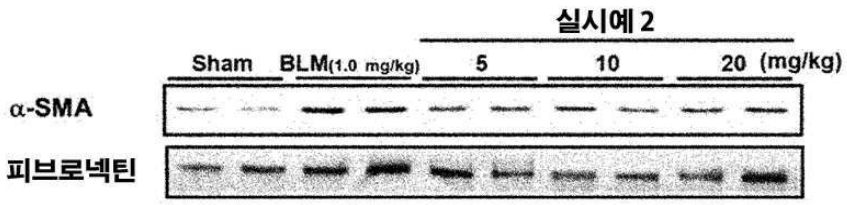


데이터는 평균 ± S.E.를 나타냄(n=5)
** : p < 0.01 vs. sham. ## : p < 0.01 vs. BDL.

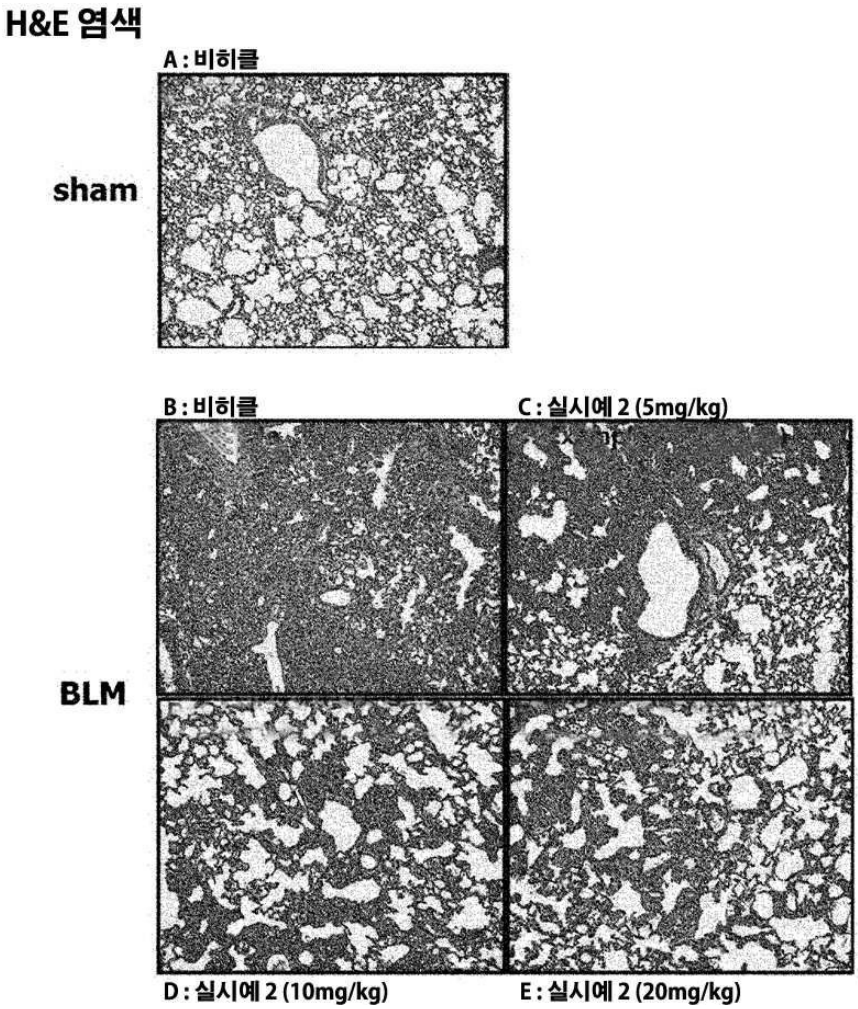
도면15c


H&E 염색
A : 비히클
sham
B : 비히클
C : 실시예 2 (5mg/kg)
BDL
D : 실시예 2 (10mg/kg)
E : 실시예 2 (20mg/kg)

도면16a


실시예 2
Sham
BLM(1.0 mg/kg)
5
10
20 (mg/kg)
α-SMA
피브로넥틴

도면16b


H&E 염색
A : 비히클
sham
B : 비히클
C : 실시예 2 (5mg/kg)
BLM
D : 실시예 2 (10mg/kg)
E : 실시예 2 (20mg/kg)