



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월18일
(11) 등록번호 10-2626982
(24) 등록일자 2024년01월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7037039
(22) 출원일자(국제) 2018년05월17일
심사청구일자 2021년05월10일
(85) 번역문제출일자 2019년12월13일
(65) 공개번호 10-2020-0007932
(43) 공개일자 2020년01월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/062844
(87) 국제공개번호 WO 2018/210988
국제공개일자 2018년11월22일
(30) 우선권주장
PCT/EP2017/061989 2017년05월18일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020150005645 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
이도르시아 파마슈티컬스 리미티드
스위스 4123 알슈빌 헤켄하이머마트백 91
(72) 발명자
보쓰 크리스토프
스위스 4123 알슈빌 헤켄하이머마트백 91 이도르
시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
코르망베프 올리비에
스위스 4123 알슈빌 헤켄하이머마트백 91 이도르
시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

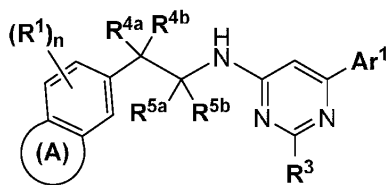
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 PGE2 수용체 조절제로서의 피리미딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I) 의 피리미딘 유도체;



화학식 (I)

(식 중, $(R^1)_n$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} 및 Ar^1 은 명세서에서 기재한 바와 같다) 및 종양에서의 면역 체계의 재활성화를 포함하는 면역 반응을 조절함에 의한 암의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 신규의 화학식 (II) 의 벤조푸란 및 벤조티오펜 유도체 및 의약품으로서의 이들의 용도, 이들의 제조, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 의약품으로서의 이들의 용도, 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 특히 프로스타글란딘 2 수용체 EP2 및/또는 EP4 의 조절제로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 409/04 (2013.01)
C07D 409/12 (2013.01)

(72) 발명자

프레츠 하인츠

스위스 3654 군텐 외어틸 40체

료띠에 이자벨

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

포치 다비데

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

리샤르-빌드스탱 실비아

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

시앙프 에르베

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

시페르랑 티에리

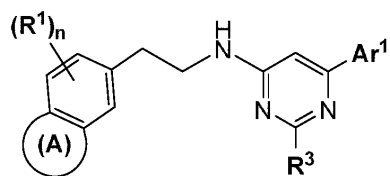
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

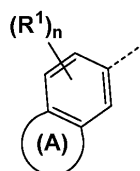
화학식 (II) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



화학식 (II)

화학식 (II) 의 화합물에서,

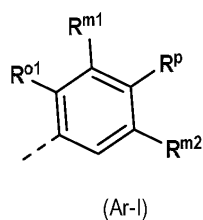
단편



에서의 고리 (A) 는 방향족 5- 또는 6-원 고리 또는 비-방향족 5- 내지 7-원 고리를 나타내고, 고리 (A) 는 페닐기에 융합되고, 상기 고리 (A) 는 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고; 상기 단편은 $(R^1)_n$ 으로 비치환되거나, 또는 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기를 나타내고, 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬, (C_{2-3}) 알케닐, (C_{2-3}) 알키닐, (C_{1-3}) 알콕시, 할로젠, $-S-(C_{1-3})$ 알킬, (C_{1-3}) 플루오로알킬, (C_{1-3}) 플루오로알콕시, 시아노, 옥소, $-NR^{N7}R^{N8}$ (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택되고;

R^3 은 수소, 또는 메틸을 나타내고;

Ar^1 은 구조 (Ar-I) 의 페닐기:



(식 중,

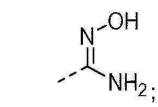
$-R^p$ 는

-- 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{4-6}) 시클로알킬 (상기 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{4-6}) 시클로알킬은 비치환되거나, 또는 히드록시로 일-치환된다);

-- 히드록시;

-- $-X^1-CO-R^{01}$ (X^1 은 직접 결합, (C_{1-3}) 알킬렌, $-O-(C_{1-3})$ 알킬렌-, $-NH-(C_{1-3})$ 알킬렌-, $-S-CH_2-$, $-CF_2-$,

-CH=CH-, 에텐-1,1-디일, -C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, 또는 (C₃₋₅)시클로알킬렌을 나타내고; 별표는 -CO-R⁰¹ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R⁰¹ 은 -OH; -O-(C₁₋₄)알킬; -NH-SO₂-R^{S3} (R^{S3} 는 (C₁₋₄)알킬, (C₃₋₆)시클로알킬 ((C₃₋₆)시클로알킬은 0 또는 1 개의 고리 산소 원자를 함유한다), (C₃₋₆)시클로알킬-(C₁₋₃)알킬렌 ((C₃₋₆)시클로알킬은 0 또는 1 개의 고리 산소 원자를 함유한다), (C₁₋₃)플루오로알킬, 또는 -NH₂ 를 나타낸다); -O-CH₂-CO-R⁰⁴ (R⁰⁴ 는 히드록시, 또는 (C₁₋₄)알콕시, 또는 -N[(C₁₋₄)알킬]₂ 를 나타낸다); -O-CH₂-O-CO-R⁰⁵ (R⁰⁵ 는 (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₄)알콕시를 나타낸다); -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)알킬]₂; 또는 (5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸옥시- 를 나타낸다);



-- 2-히드록시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐;

-- 히드록시-(C₁₋₄)알킬;

-- 히드록시-(C₂₋₄)알콕시;

-- -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4} (r 은 정수 0 또는 1 을 나타내고; R^{N3} 및 R^{N4} 는 독립적으로 수소, (C₁₋₄)알킬, 히드록시-(C₂₋₄)알킬, (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알킬, 또는 히드록시를 나타낸다);

-- -NR^{N1}R^{N2} (R^{N1} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타내고, R^{N2} 는 독립적으로 -CO-H, -CO-(C₁₋₃)알킬, 또는 -CO-(C₁₋₃)알킬렌-OH 를 나타낸다);

-- -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} (R^{N5} 및 R^{N6} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타낸다);

-- -SO₂-R^{S1} (R^{S1} 은 (C₁₋₄)알킬, 또는 -NR^{N7}R^{N8} (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₃)알킬을 나타낸다) 을 나타낸다);

-- -(CH₂)_q-HET¹ (q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타내고; HET¹ 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 또는 5-티옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 나타낸다);

-- -(CH₂)_p-HET (p 는 정수 0 또는 1 을 나타내고; HET 는 5-원 헤테로아릴을 나타내고, 상기 5-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 독립적으로 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, -COOH, 히드록시, 히드록시-(C₁₋₃)알킬, 0 또는 1 개의 고리 산소 원자를 함유하는 (C₃₋₅)시클로알킬, 또는 -NR^{N9}R^{N10} (R^{N9} 및 R^{N10} 은 독립적으로 수소, (C₁₋₃)알킬, 또는 히드록시-(C₂₋₄)알킬을 나타낸다) 에서 선택된다)

를 나타내고;

- R^{m1} 은

-- 수소;

-- (C₁₋₆)알킬;

-- (C₁₋₄)알콕시;

-- (C₁₋₃)플루오로알킬;

-- (C₁₋₃)플루오로알콕시;

-- 할로젠;

-- (C₃₋₆)시클로알킬;

-- (C₃₋₆)시클로알킬-옥시;

-- 히드록시;

-- 히드록시-(C₂₋₄)알콕시;

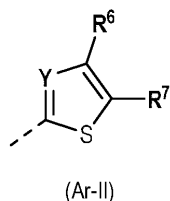
-- $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ (X^2 는 직접 결합을 나타내고; 또는 X^2 는 $-O-CH_2-CH_2-*$ 를 나타내고, 별표는 $-NR^{N1}R^{N2}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{N1} 및 R^{N2} 는 독립적으로 수소, (C₁₋₄)알킬, 또는 (C₃₋₆)시클로알킬을 나타낸다);

-- $-S-R^{S2}$ (R^{S2} 는 (C₁₋₄)알킬, 0 또는 1 개의 고리 산소 원자를 함유하는 (C₃₋₆)시클로알킬을 나타낸다)를 나타내고;

- R^{m2} 는 수소, 메틸, 플루오로, 또는 클로로를 나타내고;

- R^{o1} 은 수소를 나타내고; 또는 R^{m2} 가 수소를 나타내는 경우, R^{o1} 은 수소 또는 플루오로를 나타낸다)를 나타내고;

또는 Ar^1 은 구조 (Ar-II) 의 5-원 헤테로아릴기:



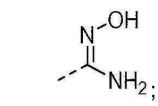
(식 중,

- Y 는 CR^8 (R^8 은 수소 또는 할로젠을 나타낸다) 을 나타내고; 또는 Y 는 N 을 나타내고;

- R^7 은

-- 고리 산소 원자를 함유하는 (C₄₋₆)시클로알킬 (상기 고리 산소 원자를 함유하는 (C₄₋₆)시클로알킬은 비치환되거나, 또는 히드록시로 일-치환된다);

-- $-X^1-CO-R^{o1}$ (X^1 은 직접 결합, (C₁₋₃)알킬렌, $-O-(C_{1-3})$ 알킬렌-, $-NH-(C_{1-3})$ 알킬렌-, $-S-CH_2-$, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NH-CO-$, $-CO-$, 또는 (C₃₋₅)시클로알킬렌을 나타내고; 별표는 $-CO-R^{o1}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{o1} 은 $-OH$; $-O-(C_{1-4})$ 알킬; $-NH-SO_2-R^{S3}$ (R^{S3} 는 (C₁₋₄)알킬, (C₃₋₆)시클로알킬 ((C₃₋₆)시클로알킬은 0 또는 1 개의 고리 산소 원자를 함유한다), (C₃₋₆)시클로알킬-(C₁₋₃)알킬렌 ((C₃₋₆)시클로알킬은 0 또는 1 개의 고리 산소 원자를 함유한다), (C₁₋₃)플루오로알킬, 또는 $-NH_2$ 를 나타낸다); $-O-CH_2-CO-R^{o4}$ (R^{o4} 는 히드록시, 또는 (C₁₋₄)알콕시, 또는 $-N[(C_{1-4})알킬]_2$ 를 나타낸다); $-O-CH_2-O-CO-R^{o5}$ (R^{o5} 는 (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₄)알콕시를 나타낸다); $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})알킬]_2$; 또는 (5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸옥시- 를 나타낸다);



-- 2-히드록시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐;

-- 히드록시-(C₁₋₄)알킬;

-- 히드록시-(C₂₋₄)알콕시;

-- -(CH₂)_r-CO-NR^{N3, N4} R^{N3} (r 은 정수 0 또는 1 을 나타내고; R^{N3} 및 R^{N4} 는 독립적으로 수소, (C₁₋₄)알킬, 히드록시-(C₂₋₄)알킬, (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알킬, 또는 히드록시를 나타낸다);

-- -NR^{N1, N2} R^{N1} (R^{N1} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타내고, R^{N2} 는 독립적으로 -CO-H, -CO-(C₁₋₃)알킬, 또는 -CO-(C₁₋₃)알킬렌-OH 를 나타낸다);

-- -NH-CO-NR^{N5, N6} R^{N5} (R^{N5} 및 R^{N6} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타낸다);

-- -SO₂-R^{S1} (R^{S1} 은 (C₁₋₄)알킬, 또는 -NR^{N7, N8} R^{N7} (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₃)알킬을 나타낸다) 을 나타낸다);

-- -(CH₂)_q-HET¹ (q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타내고; HET¹ 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 또는 5-티옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 나타낸다);

-- -(CH₂)_p-HET (p 는 정수 0 또는 1 을 나타내고; HET 는 5-원 헤테로아릴을 나타내고, 상기 5-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 독립적으로 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, -COOH, 히드록시, 히드록시-(C₁₋₃)알킬, 0 또는 1 개의 고리 산소 원자를 함유하는 (C₃₋₅)시클로알킬, 또는 -NR^{N9, N10} R^{N9} (R^{N9} 및 R^{N10} 은 독립적으로 수소, (C₁₋₃)알킬, 또는 히드록시-(C₂₋₄)알킬을 나타낸다) 에서 선택된다)

를 나타내고;

- R⁶ 은

-- (C₁₋₆)알킬;

-- (C₁₋₄)알콕시;

-- (C₁₋₃)플루오로알킬;

-- (C₁₋₃)플루오로알콕시;

-- 할로젠;

-- 히드록시;

-- (C₃₋₆)시클로알킬;

-- (C₃₋₆)시클로알킬-옥시;

-- 히드록시-(C₂₋₄)알콕시;

-- -X²-NR^{N1, N2} R^{N2} (X² 는 직접 결합을 나타내고; 또는 X² 는 -O-CH₂-CH₂-* 를 나타내고, 별표는 -NR^{N1, N2} R^{N2} 기에 연결되

는 결합을 나타내고; R^{N1} 및 R^{N2} 는 독립적으로 수소, (C_{1-4}) 알킬, 또는 (C_{3-6}) 시클로알킬을 나타낸다);

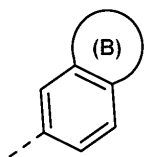
-- $-S-R^{S2}$ (R^{S2} 는 (C_{1-4}) 알킬, 0 또는 1 개의 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{3-6}) 시클로알킬을 나타낸다)

를 나타낸다)

를 나타내고;

또는 Ar^1 은 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴 (상기 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴은 독립적으로 $-(C_0-3)$ 알킬렌- $COOR^{02}$ (R^{02} 는 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타낸다) 로 일-치환된다) 을 나타내고;

또는 Ar^1 은 구조 (Ar-III) 의 기:

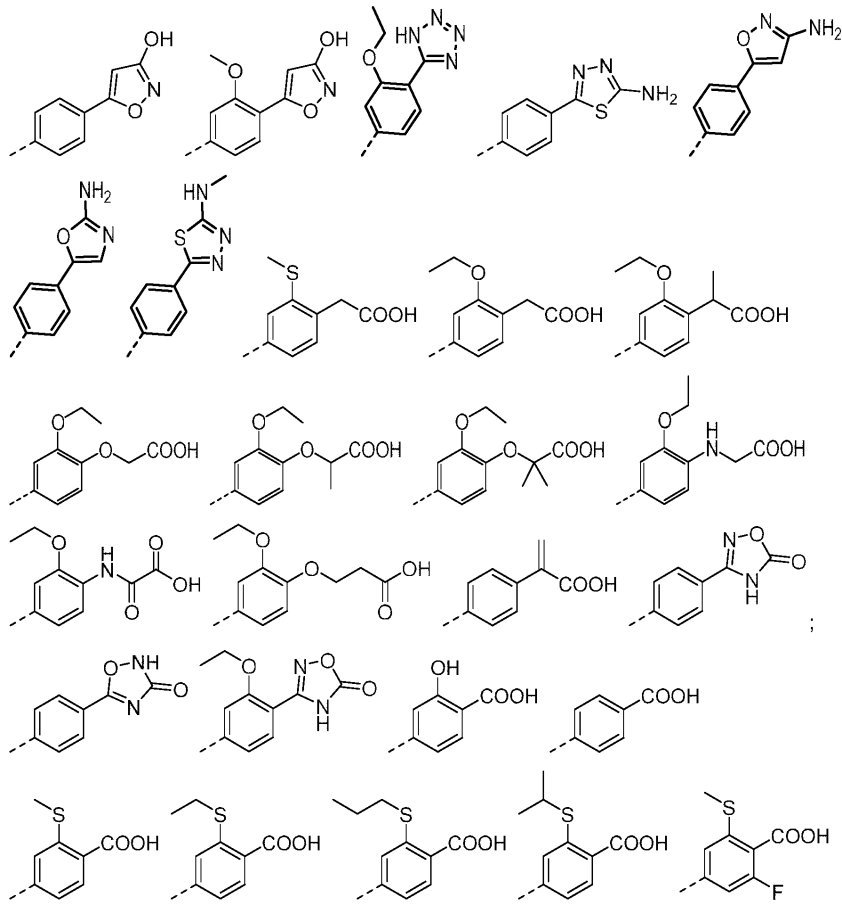


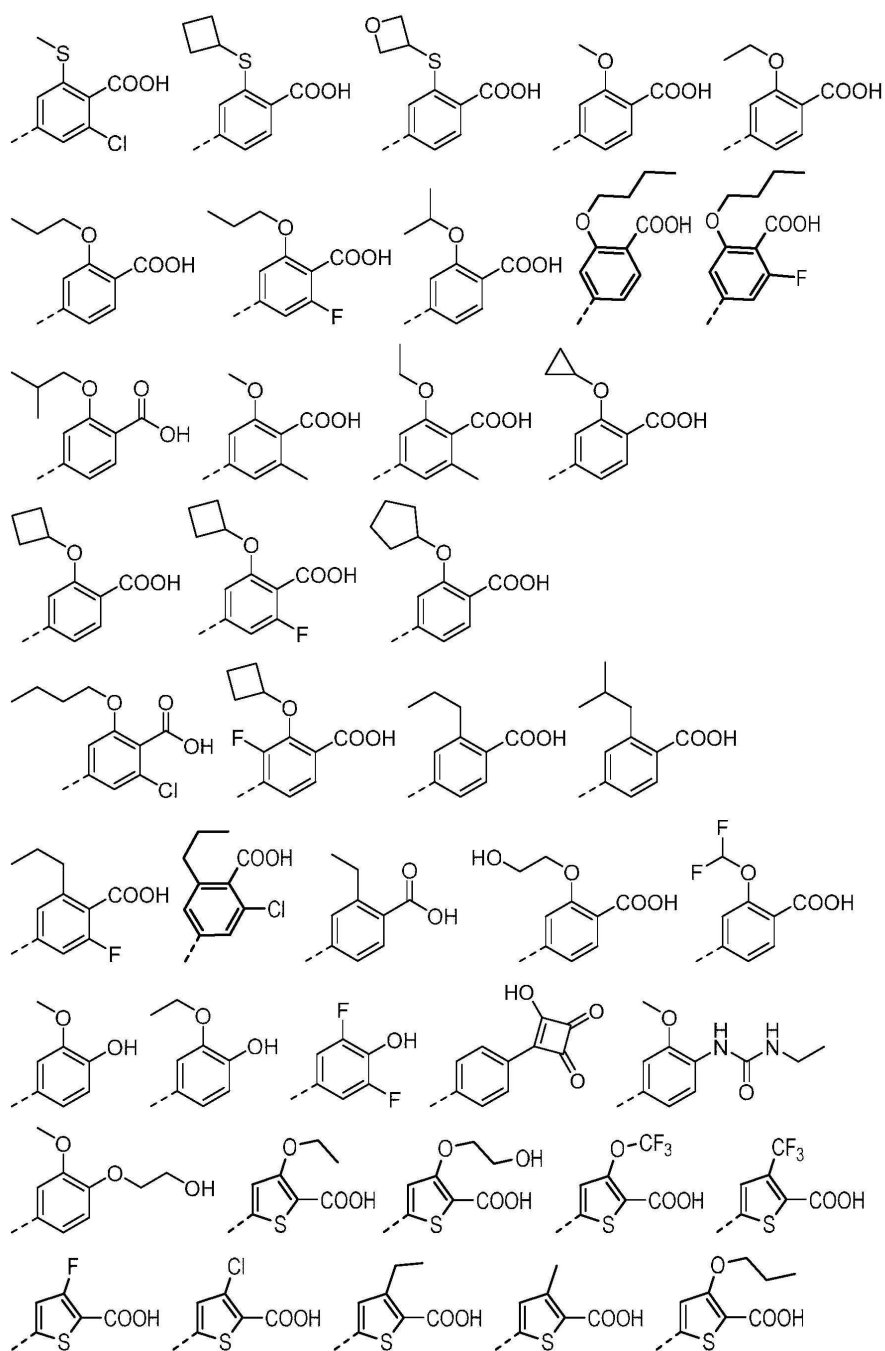
(Ar-III)

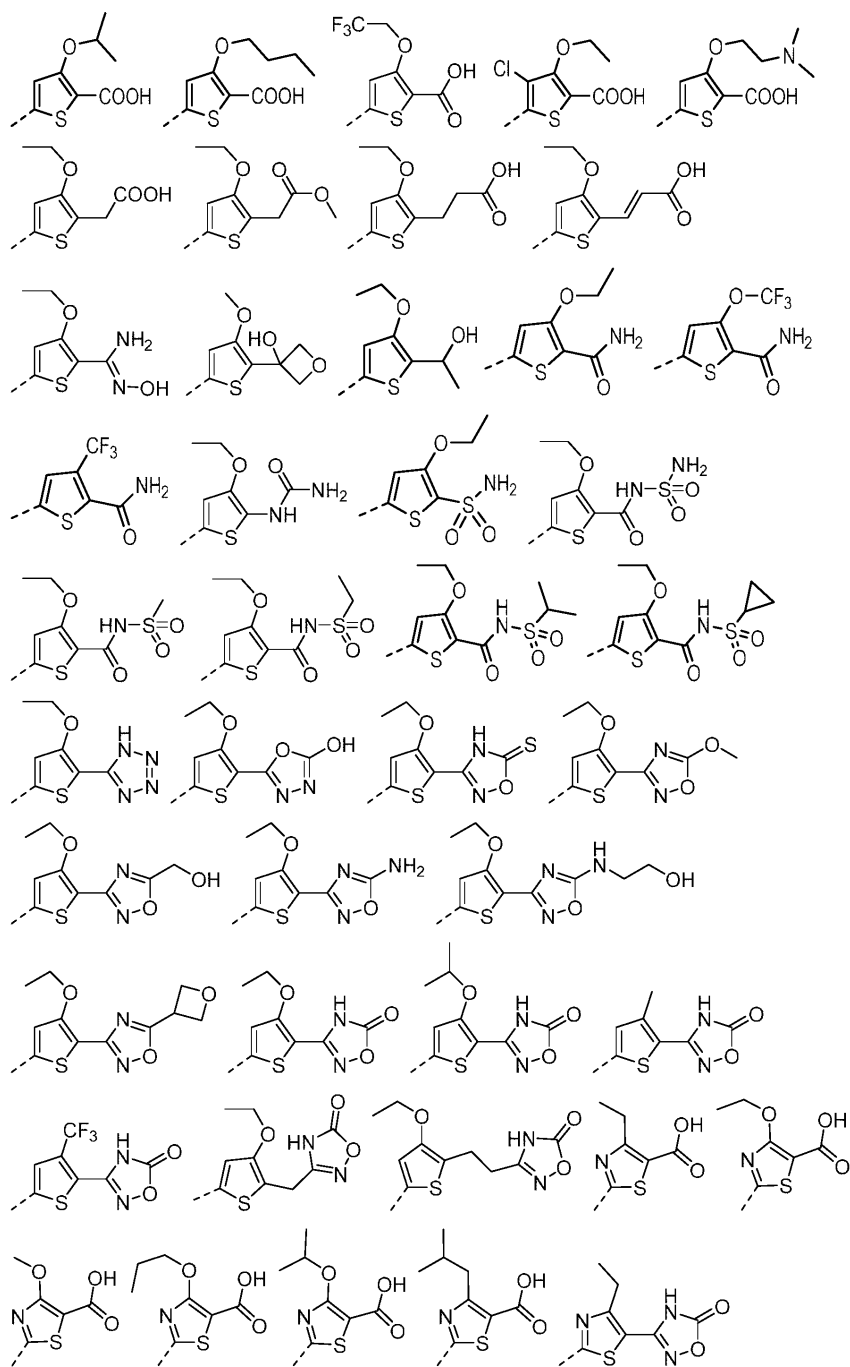
를 나타내고, 이것은 2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일, 3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일, 1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-7-일, 및 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일에서 선택된다.

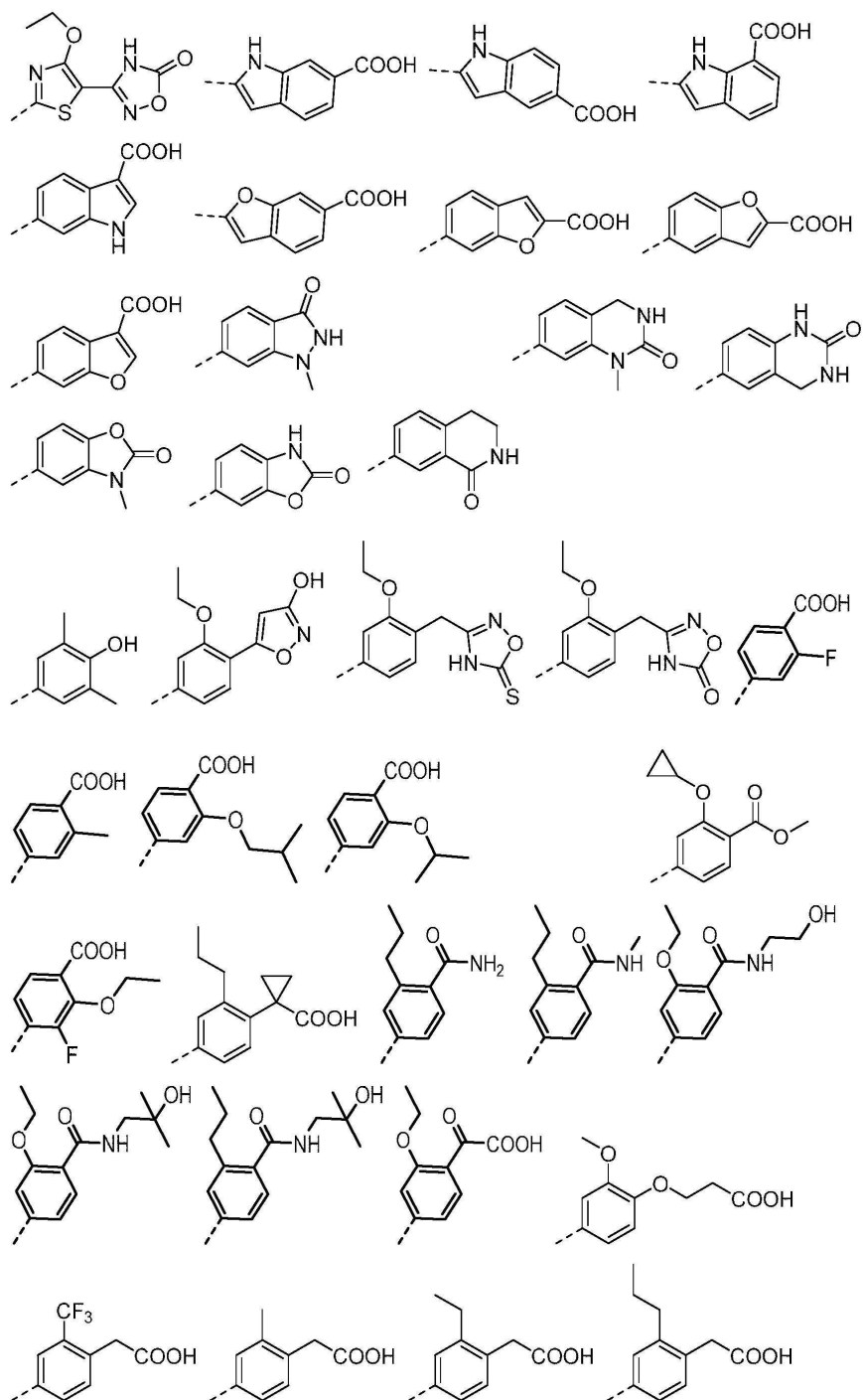
청구항 2

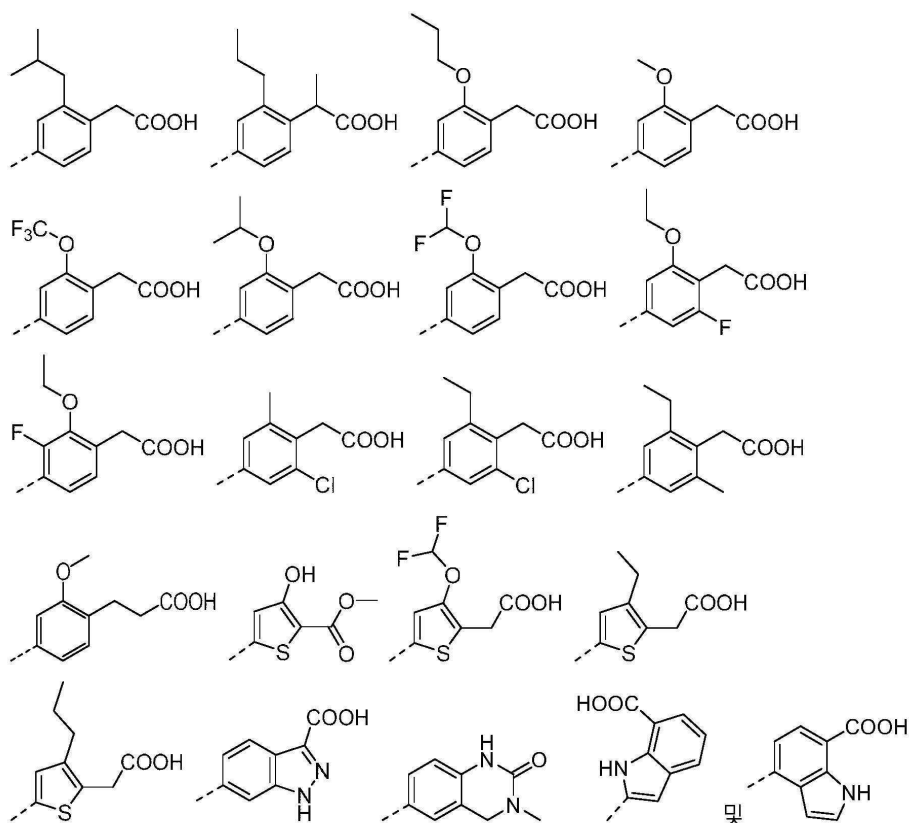
제 1 항에 있어서, Ar^1 이 하기에서 선택되는 기를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:





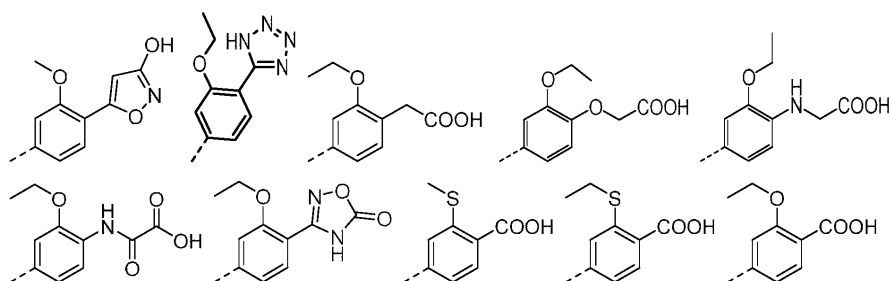


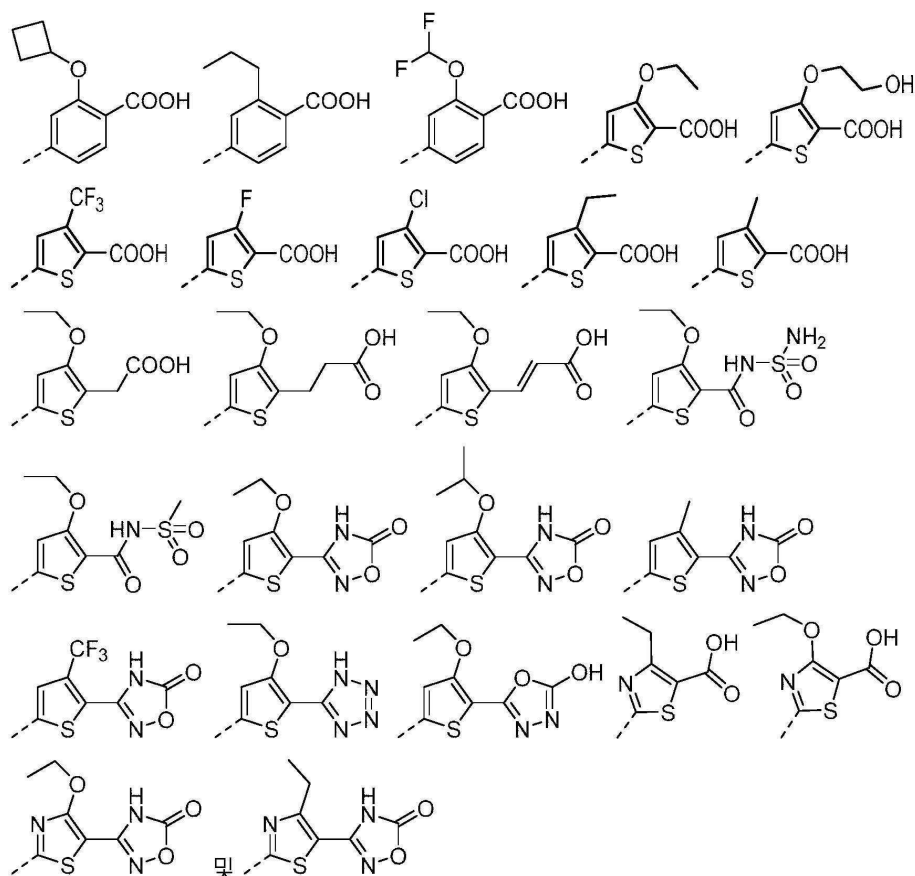




청구항 3

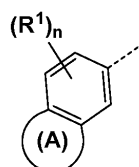
제 1 항에 있어서, Ar^1 이 하기에서 선택되는 기를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:





청구항 4

제 1 항에 있어서, 단편



이,

벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 나프틸, 퀴놀리닐, 및 이소퀴놀리닐에서 선택되는 기 (기는 독립적으로 비치환되거나, 또는 $(R^1)_n$ 으로 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기를 나타내고, 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬, (C_{2-3}) 알케닐, (C_{2-3}) 알키닐, (C_{1-3}) 알콕시, 할로젠, $-S-$ (C_{1-3}) 알킬, (C_{1-3}) 플루오로알킬, (C_{1-3}) 플루오로알콕시, 시아노, 또는 $-NR^{N7}R^{N8}$ (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택된다); 또는

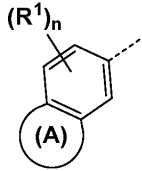
2,3-디히드로-벤조[b]티오펜, 벤조[1,3]디옥솔릴, 1,3-디히드로-이소벤조푸라닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 인다닐, 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈레닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 및 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세피닐에서 선택되는 기 (상기 기는 독립적으로 비치환되거나, 또는 $(R^1)_n$ 으로 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2 또는 3 개의 치환기를 나타내고, 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬, (C_{2-3}) 알케닐, (C_{2-3}) 알키닐, (C_{1-3}) 알콕시, 할로젠, $-S-$ (C_{1-3}) 알킬, (C_{1-3}) 플루오로알킬, (C_{1-3}) 플루오로알콕시, 시아노, 옥소, 또는 $-NR^{N7}R^{N8}$ (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택된다); 또는

4)알킬을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택된다)

를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제 2 항에 있어서, 단편



이, 하기의 군 a), b), c) 및 d), 또는 하기의 군 e), f) 및 g) 에서 선택되는 기를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

a) 벤조티오펜-5-일, 벤조티오펜-6-일, 6-메틸-벤조티오펜-5-일, 3-메틸-벤조티오펜-5-일, 4-메틸-벤조티오펜-5-일, 6-메톡시-벤조티오펜-5-일, 5-메톡시-벤조티오펜-6-일, 6-시아노-벤조티오펜-5-일, 3-시아노-벤조티오펜-5-일, 6-에톡시-벤조티오펜-5-일, 4-플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조티오펜-6-일, 벤조이소티아졸-5-일, 벤조티아졸-5-일, 벤조티아졸-6-일, 벤조푸란-5-일, 벤조푸란-6-일, 6-플루오로-벤조푸란-5-일, 6-메톡시-벤조푸란-5-일, 5-메톡시-벤조푸란-6-일, 2-플루오로-5-메톡시-벤조푸란-6-일, 6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일, 4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조푸란-6-일, 벤조옥사졸-6-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1-메틸-1H-인돌-6-일, 1-메틸-1H-인돌-5-일, 6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일, 1,3-디메틸-1H-인돌-5-일, 1-에틸-1H-인돌-6-일, 또는 5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일;

b) 나프탈렌-2-일, 3-클로로-나프탈렌-2-일, 1-클로로-나프탈렌-2-일, 8-플루오로-나프탈렌-2-일, 1-플루오로-나프탈렌-2-일, 3-메틸-나프탈렌-2-일, 1-메틸-나프탈렌-2-일, 1-아미노-나프탈렌-2-일, 3-에티닐-나프탈렌-2-일, 1-에티닐-나프탈렌-2-일, 1-비닐-나프탈렌-2-일, 1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일, 3-메톡시-나프탈렌-2-일, 3-시아노-나프탈렌-2-일, 1-시아노-나프탈렌-2-일, 3-메틸아미노-나프탈렌-2-일, 1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일, 4-클로로-3-메톡시-나프탈렌-2-일, 4-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일, 3-에톡시-나프탈렌-2-일, 3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일, 3-시아노-1-플루오로-나프탈렌-2-일, 3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일, 3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일, 또는 3-디플루오로메톡시-나프탈렌-2-일;

c) 퀴놀린-6-일, 6-플루오로-이소퀴놀린-7-일, 7-플루오로-이소퀴놀린-6-일, 5-플루오로-퀴놀린-6-일, 7-메틸-퀴놀린-6-일, 8-메틸-퀴놀린-7-일, 4-클로로-7-메틸-퀴놀린-6-일, 7-클로로-8-메틸-퀴놀린-6-일, 5,8-디플루오로-퀴놀린-6-일, 또는 7-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일, 5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일;

d) 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일, 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-시아노-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-클로로-2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-디플루오로메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일, 2,3-디히드로-벤조푸란-5-일, 2,3-디히드로-벤조푸란-6-일, 인단-5-일, 3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 8-클로로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 8-플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 8-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메틸솔파닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 크로만-7-일, 크로만-6-일, 6-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일, 7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-일, 7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일, 7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일, 7-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일, 또는 8-메톡시-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일;

e) 7-메틸-벤조티오펜-5-일, 7-메틸-벤조티오펜-6-일, 4-플루오로-벤조티오펜-5-일, 7-플루오로-벤조티오펜-5-일, 7-클로로-벤조티오펜-5-일, 3-클로로-벤조티오펜-5-일, 3-클로로-7-플루오로-벤조티오펜-5-일, 7-플루오로-6-메톡시-벤조티오펜-5-일, 7-트리플루오로메틸-벤조티오펜-5-일;

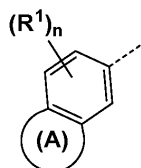
f) 3-에톡시-1-플루오로-나프탈렌-2-일, 3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일; 및

g) 7-플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-에티닐-

2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-디플루오로메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일.

청구항 6

제 3 항에 있어서, 단편



이, 하기의 군 a), b), c), 및 d) 에서 선택되는 기를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

a) 벤조티오펜-5-일, 6-메틸-벤조티오펜-5-일, 4-메틸-벤조티오펜-5-일, 6-메톡시-벤조티오펜-5-일, 5-메톡시-벤조티오펜-6-일, 3-시아노-벤조티오펜-5-일, 6-에톡시-벤조티오펜-5-일, 벤조티아졸-5-일, 벤조푸란-5-일, 6-플루오로-벤조푸란-5-일, 6-메톡시-벤조푸란-5-일, 5-메톡시-벤조푸란-6-일, 6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일, 1H-인돌-5-일, 또는 1H-인돌-6-일;

b) 1-메틸-나프탈렌-2-일, 1-에틸-나프탈렌-2-일, 3-메톡시-나프탈렌-2-일, 1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일, 3-에톡시-나프탈렌-2-일, 3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일, 또는 3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일;

c) 7-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일, 또는 5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일;

d) 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일, 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-시아노-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-디플루오로메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 또는 7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-일.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 하기로 이루어진 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

3-에톡시-5-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

5-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

5-{6-[2-(7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

5-[6-(2-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(5-메톡시-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(1-에틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 5-{6-[2-(3-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
 4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(8-플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-벤조푸란-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 5-{6-[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 5-{6-[2-(3-디플루오로메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 5-[6-(2-벤조푸란-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(3-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-(2-히드록시-에톡시)-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 5-[6-(2-벤조푸란-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 4-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(6-에톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 5-[6-(2-크로만-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-프로피온산;
 4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 5-{6-[2-(6-시아노-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

2-플루오로-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6-프로필-벤조산;
 4-{6-[2-(6-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 6-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조푸란-2-카르복실산;
 2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 6-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-벤조푸란-2-카르복실산;
 5-{6-[2-(7-클로로-8-메틸-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 5-[6-(2-벤조티아졸-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 5-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조푸란-2-카르복실산;
 5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-2-메틸-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 4-{6-[2-(7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(3-에틸닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(3-에틸닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-에틸술팜닐-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 5-[6-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 5-{6-[2-(7-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 5-{6-[2-(6-디플루오로메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(5-메톡시-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-시클로부톡시-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(6-에톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-1H-인돌-4-카르복실산;
 4-{6-[2-(6-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산;

4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술팜닐-벤조산;
 5-[6-(2-벤조[d]이소티아졸-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 4-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 5-[6-(2-벤조옥사졸-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 (3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 4-{6-[2-(5-메톡시-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-에톡시-벤조산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 2-에틸술팜닐-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(5-메톡시-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 5-{6-[2-(1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 2-부톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 5-{6-[2-(4-클로로-7-메틸-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-벤조산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;
 3-(5-(6-((2-(1H-인돌-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;
 3-{5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-일}-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;
 3-(5-(6-((2-(벤조[b]티오펜-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;
 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;
 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;
 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;
 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;

3-(3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;
 3-(5-(6-((2-(1H-인돌-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;
 3-{5-[6-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-일}-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;
 3-(5-(6-((2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;
 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;
 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;
 {6-[4-에톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)-티오펜-2-일]-피리미딘-4-일}-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸]-아민;
 4-에톡시-2-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티아졸-5-카르복실산;
 3-(4-에톡시-2-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;
 3-(4-에톡시-2-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;
 3-(4-에틸-2-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;
 3-(4-에틸-2-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;
 3-에톡시-5-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-N-술포모일티오펜-2-카르복사미드;
 N-(3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르보닐)-메탄술폰아미드;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 4-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 6-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조푸란-3-카르복실산;
 4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 4-{6-[2-(3-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 (4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-페닐)-아세트산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산;
 4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산;
 4-[6-(2-벤조푸란-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰아닐-벤조산;
 4-[6-(2-벤조푸란-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰아닐-벤조산;

2-에톡시-4-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 5-{6-[2-(4-클로로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(8-메톡시-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(8-메틸-퀴놀린-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 5-{6-[2-(1-시아노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-[6-(2-나프탈렌-2-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-티오펜-2-카르복실산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(3-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-[6-(2-인단-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-티오펜-2-카르복실산;
 5-{6-[2-(8-클로로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 4-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산;
 5-{6-[2-(4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 5-[6-(2-크로만-7-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 5-{6-[2-(3-클로로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(8-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(5-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메틸술팜닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 5-{6-[2-(1-아미노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

5-{6-[2-(7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르복실산;

4-{6-[2-(3-시아노-1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산;

3-에톡시-5-{6-[2-(1-비닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

2-이소부틸-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸술폰닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

(4-{6-[2-(6-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(3-시아노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)-아세트산;

5-{6-[2-(5,8-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

(2-에톡시-4-{6-[2-(3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;

5-{6-[2-(1-클로로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

5-[6-(2-벤조티아졸-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

4-{6-[2-(3-시아노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산;

3-에톡시-5-{6-[2-(4-플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(8-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

3-에톡시-5-{6-[2-(6-플루오로-이소퀴놀린-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

(4-{6-[2-(1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산;

5-{6-[2-(7-플루오로-이소퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르복실산;

4-{6-[2-(7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-시클로부톡시-벤조산;

5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

(4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰닐-페닐)-아세트산;

{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시}-아세트산;

(2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;

2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

5-{6-[2-(1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

3-{3-에톡시-5-[6-(2-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일}-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;

3-(3-에톡시-5-(6-((2-(퀴놀린-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;

3-{3-에톡시-5-[6-(2-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일}-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;

및

3-(3-에톡시-5-(6-((2-(나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 하기로 이루어진 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

5-{6-[2-(7-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

4-{6-[2-(7-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
 (2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 (2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
 4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
 4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
 4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
 (2-메톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 (4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산;
 (2-메톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 (2-메톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 (4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
 (4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
 (4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
 (4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 (4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-페닐)-아세트산;
 (4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-페닐)-아세트산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 (4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
 (2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-

아세트산;

4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;

(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;

(2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6-플루오로-페닐)-아세트산;

2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;

(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

(4-{6-[2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-페닐)-아세트산;

(2-이소부틸-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-페닐)-아세트산;

4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산;

4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산;

4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산;

2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

4-{6-[2-(3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;

(2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

3-(2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산;

3-(2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산;

(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소프로폭시-페닐)-아세트산;

(2-이소프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;

4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;

4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-시클로부톡시-벤조산;

(4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산;

2-이소프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

5-{6-[2-(7-디플루오로메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;

(2-메톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

2-에톡시-4-{6-[2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

3-(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페녹시)-프로피온산;

2-에톡시-4-{6-[2-(7-에틸닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

(4-{6-[2-(7-에틸닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;

(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

(2-에틸-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

(2-에틸-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

2-에틸-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

(4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;

3-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;

3-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;

{6-[3-에톡시-4-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸]-아민;

4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부톡시-벤조산;

(3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산;

4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤즈아미드;

4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;

3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

(4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;

2-(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-프로

피온산;

4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산;

4-{6-[2-(7-디플루오로메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰과닐-벤조산;

(4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(7-에틸닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;

(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

2-에틸-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

(3-디플루오로메톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산;

3-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-티온;

3-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-티올;

(4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-페닐)-아세트산;

2-부톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

2-에톡시-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

(4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에틸-페닐)-아세트산;

2-에틸-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에틸-벤조산;

2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

(4-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산;

(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

(2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

(2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

(2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;

(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-페닐)-아세트산;

4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산;
 2-이소부틸-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산;
 (4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소프로폭시-페닐)-아세트산;
 3-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페녹시)-프로피온산;
 3-에틸-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-N-(2-히드록시-에틸)-벤즈아미드;
 (4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산;
 2-{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐}-프로피온산;
 2-(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-프로피온산;
 3-에톡시-5-{6-[2-(7-트리플루오로메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
 3-(4-(6-((2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노)-피리미딘-4-일)-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온;
 3-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올;
 7-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-1-메틸-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온;
 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2,6-디메틸-페놀;
 2-에틸술파닐-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-프로피온산;
 3-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-4-히드록시-시클로부트-3-엔-1,2-디온;
 (2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-옥소-아세트산;
 2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 메틸 에스테르;
 (2-클로로-6-에틸-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
 (2-에틸-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6-메틸-페닐)-아세트산;
 (3-에틸-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산;
 5-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-이속사졸-3-올;
 5-(2-에톡시-4-(6-((2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노)-피리미딘-4-일)-페닐)-이속사졸-3(2H)-온;
 5-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-이속사졸-3-올;
 5-(4-(6-((2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노)-피리미딘-4-일)-2-메톡시페닐)-이속사졸-3(2H)-온; 및
 (5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-프로필-티오펜-2-일)-아세트산.

청구항 9

암; 통증; 자궁 내막증; 상염색체 우성 다낭성 신장 질환; 족상 동맥 경화증 환자에서의 급성 허혈성 증후군; 폐렴; 또는 신경 변성 질환의 예방 또는 치료를 위한; 또는 여성의 수정 능력의 조절을 위한 약학 조성물로서; 상기 약학 조성물은 활성 성분으로서, 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 치료학적으로 불활성인 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

암; 통증; 자궁 내막증; 상염색체 우성 다낭성 신장 질환; 죽상 동맥 경화증 환자에서의 급성 허혈성 증후군; 폐렴; 또는 신경 변성 질환의 예방 또는 치료를 위한; 또는 여성의 수정 능력의 조절을 위한 의약으로서; 상기 의약은 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 의약.

청구항 12

흑색종; 폐암; 방광암; 신장 암종; 위장암; 자궁 내막암; 난소암; 자궁 경부암; 및 신경 모세포종에서 선택되는 암의 예방 또는 치료를 위한 의약으로서; 상기 의약은 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 의약.

청구항 13

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 암; 통증; 자궁 내막증; 상염색체 우성 다낭성 신장 질환; 죽상 동맥 경화증 환자에서의 급성 허혈성 증후군; 폐렴; 및 신경 변성 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 질환의 예방 또는 치료를 위한; 또는 여성의 수정 능력의 조절을 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 종양을 갖는 대상체에서의 면역 반응의 조절 방법에서 사용하기 위한 것으로서, 상기 방법이 면역 체계를 재활성화시키는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

종양을 갖는 대상체에서의 면역 반응의 조절 방법에서 사용하기 위한, 활성 성분으로서, 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 치료학적으로 불활성인 부형제를 포함하는 약학 조성물로서, 상기 방법이 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량의 투여를 포함하고; 상기 유효량이 상기 대상체의 종양에서의 면역 체계를 재활성화시키는 약학 조성물.

청구항 16

암의 예방 또는 치료를 위한 의약으로서; 상기 의약은 단일 요법으로서, 또는 하나 이상의 화학 요법제 및/또는 방사선 요법 및/또는 표적 요법과 조합하여 사용되고, 상기 의약은 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 의약.

청구항 17

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 화학식 (I) 의 피리미딘 유도체 및 종양에서의 면역 체계의 재활성화를 포함하는 면역 반응을 조절함에 의한 암의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 신규의 화학식 (II) 의 피리미딘 유도체 및 의약품으로서의 이들의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법, 하나 이상의 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 PGE2 수용체 EP2 (별칭 PTGER2, 별칭 PGE2 수용체 EP2 하위 유형) 및/또는 EP4 (별칭 PTGER4, 별칭 EP4R, 별칭 PGE2 수용체 EP4 하위 유형) 의 조절제로서의 이들의 용도를 포함하는 관련 양태에 관한 것이다. 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 특히 암의 방지/예방 또는 치료; 특히 흑색종; 폐암; 방광암; 신장 암종; 위장암; 자궁 내막암; 난소암; 자궁

경부암; 및 신경 모세포종의 방지/예방 또는 치료에서, 단일 제제로서, 또는 하나 이상의 치료제 및/또는 화학 요법 및/또는 방사선 요법 및/또는 면역 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

배경 기술

- [0002] 프로스타글란딘 E2 (PGE2) 는 염증 및 암과 관련된 광범위한 생물학적 효과를 이끌어낼 수 있는 생리 활성 지질이다. PGE2 는 프로스타노이드 계열의 지질에 속한다. 시클로옥시게나아제 (COX) 는, 프로스타글란딘 PGD2, PGE2, PGF2 α , 프로스타사이클린 PGI2 및 트롬복산 TXA2 로 이루어진 프로스타노이드라고 불리는 생물학적 매개체의 합성에 있어서의 속도-제한 효소이다. 프로스타노이드는 7 막관통 G-단백질-연결 수용체 (GPCR) 의 활성화를 통해 기능을 하며, 특히 EP1, EP2, EP3 및 EP4 는 PGE2 에 대한 수용체이다. PGE2 에 의한 EP2 및 EP4 모두의 활성화는 아데닐레이트 시클라아제를 자극하여, 이의 프로토타입 이펙터인 단백질 키나아제 A 를 통해 복수의 다운스트림 이벤트를 개시하도록, 세포질 cAMP 수준의 상승을 초래한다. 또한, PGE2 는 PI3K/AKT 및 Ras-MAPK/ERK 신호 전달을 통해 신호를 보낼 수 있다.
- [0003] 암은 전세계의 주요 사망 원인 중 하나이다. 종양은 비정상적으로 증식하는 악성 암 세포 뿐만 아니라, 기능적으로 지원하는 미세 환경으로 구성된다. 이러한 종양 미세 환경은 복잡한 배열의 세포, 세포 외 매트릭스 성분 및 신호 전달 분자로 구성되며, 간질 세포와 종양 세포 사이의 변화된 소통에 의해 확립된다. 종양의 크기가 커짐에 따라, 이들은 혈관 형성 인자 (혈관의 성장 촉진) 와 같이 종양의 성장을 도울 수 있거나, 또는 숙주 면역 반응의 공격을 피하는데 도움을 줄 수 있는 다양한 인자의 생성을 이끌어낸다. PGE2 는 종양에서 생성되는 이러한 면역-조절 인자이다.
- [0004] 주로 PGE2 를 통한 COX2 는 종양의 전반적인 성장을 촉진하고, 높은 비율의 통상적인 암, 특히 대장암, 위암, 식도암, 췌장암, 유방암 및 난소암에서의 임상 결과에 의해 상향 조절되며, 이와 상관 관계가 있다는 것이 충분히 확립되어 있다. 높은 COX-2 및 PGE2 발현 수준은 신생물 변이, 세포 성장, 혈관 신생, 침입성, 전이 및 면역 회피와 관련이 있다.
- [0005] COX2 가 특히 식도암, 위암 및 대장암을 포함하는 위장관 (GI) 암에서 과발현되고, 발암에 중요한 역할을 한다는 발견은, 셀레코시브를 포함하는 COX-저해제 (Coxib), 및 아스피린을 포함하는 다른 비스테로이드성 항-염증 약물 (NSAID) 이, 현재 개발 중인 암 화학 예방제 중에서 가장 많이 연구되고 있다는 사실에 이르게 하였다 (검토를 위해서는, 예를 들어 Wang R et al, Curr Pharm Des. 2013;19(1):115-25; Garcia Rodriguez LA et al, Recent Results Cancer Res. 2013;191:67-93, Sahin IH et al, Cancer Lett. 2014 Apr 10;345(2):249-57; Drew DA et al, Nat Rev Cancer 2016, 16:173; Brotons C et al, Am J Cardiovasc Drugs. 2015 Apr; 15(2):113 참조).
- [0006] COX2 및 PGE2 외에도, 또한 EP 수용체, 특히 EP2 및 EP4 는 여러 유형의 암에서, 특히 위장관 (GI) 암 및 췌장암에서 비정상적으로 과발현된다. 또한, PGE2 및/또는 EP2 및/또는 EP4 의 과발현은 식도 편평 세포 암종 (Kuo KT et al, Ann Surg Onc 2009; 16(2), 352-60); 폐의 편평 세포 암종 (Alaa M et al, Int J Oncol 2009, 34(3); 805-12); 전립선암 (Miyata Y et al, Urology 2013, 81(1):136-42); Badawi AF and Badr MZ Int J Cancer. 2003, 103(1):84-90); 두경부 편평 세포 암종 (Gallo O et al, Hum Pathol. 2002, 33(7):708-14) 과 같은 일부 암 유형에서의 질환 진행과 상관 관계가 있다.
- [0007] 마우스에서 Coxib 를 사용하여 실시한 연구에 따르면, COX1, COX2, 마이크로솜 프로스타글란딘 E 신타아제 1 (mPTGES1), EP2 또는 EP4 의 녹아웃은 상이한 종양 모델에서 종양 발생 및 진행을 감소시켰다. 반대로, 형질 전환 마우스에서의 COX2 또는 mPTGES1 의 과발현은 종양 발생 및 종양 존재를 증가시켰다 (검토를 위해서는, Nakanishi M. and Rosenberg D.W., Seminars in Immunopathology 2013, 35: 123-137; Fischer SM et al Cancer Prev Res (Phila) 2011 Nov;4(11):1728-35; Fulton AM et al Cancer Res 2006; 66(20); 9794-97 참조).
- [0008] 상이한 종양 모델에서 EP 수용체 길항제 또는 COX2 저해제를 사용하여 종양 성장 및 진행을 저해하기 위한 여러 가지 약리학적 연구가 마우스에서 수행되었다. 그 중에서도, EP 길항제 및/또는 COX2 저해제는 대장암 (예를 들어 Yang L et al Cancer Res 2006, 66(19), 9665-9672; Pozzi A. et al JBC 279(28); 29797-29804), 폐암종 (Sharma S et al Cancer Res 2005 65(12), 5211-5220), 위장암 (Oshima H et al Gastroenterology 2011, 140(2); 596-607; Fu SL et al world J Gastroenterol 2004, 10(13); 1971-1974), 유방암 (Kundu N et al, Breast Cancer Res Treat 117, 2009; 235-242; Ma X et al, OncoImmunology 2013; Xin X et al Lab Investigation 2012, 1-14; Markosyan N et al; Breast Cancer Res 2013, 15:R75), 전립선암 (Xu S et al,

Cell Biochem Biophys 2014, Terada et al Cancer Res 70(4) 2010; 1606-1615), 웨장암 (Al-Wadei HA et al, PLOS One 2012, 7(8):e43376; Funahashi H et al, Cancer Res 2007, 67(15):7068-71) 의 실험 모델에서 종양 성장 및 전이를 감소시켰다. COX2 저해제는 대장암에 대한 유전적 소인 증후군인 가족성 선종성 용종증 (FAP) 의 치료를 위해 승인되었지만, 나중에 심혈관 부작용으로 인해 철회되었다.

[0009] 역학적으로, PGE2 신호 전달은 주로 종양 세포와 간질 세포 사이의 누화에 관여하여, 종양이 성장하는데 유리한 미세 환경을 조성한다. 특히, EP2 및 EP4 를 통한 PGE2 신호 전달은, 예를 들어 (i) 자연 킬러 세포의 세포 독성 및 사이토카인 생성을 억제할 수 있고, (ii) 종양-촉진 M2 대식 세포에 대한 종양-관련 대식 세포의 편향을 왜곡할 수 있으며 (예를 들어, Nakanishi Y et al Carcinogenesis 2011, 32:1333-39 참조), (iii) 환자 및 실험 동물 모델 모두에서의 종양에 축적되는 강력한 면역 억제 세포인 Treg (조절 T 세포) 및 MDSC (골수 유도된 억제 세포) 모두의 활성화, 확장 및 작동 인자 기능을 조절할 수 있고 (예를 들어, Sharma S et al, Cancer Res 2005, 5(12):5211-20; Sinha P et al Cancer Res 2007, 67(9), 4507-4513; Obermajer N et al, Blood 2011, 118(20):5498-5505 참조); (iv) 자연 킬러 세포, T-세포, 수지상 세포 및 대식 세포와 같은 면역 세포에서의 IFN- γ , TNF- α IL-12 및 IL-2 발현을 하향 조절함으로써, 종양 세포 세포 자멸을 유도하고 종양 형성을 억제하기 위한 이들 면역 세포의 능력을 손상시킬 수 있으며 (예를 들어, Bao YS et al, Int Immunopharmacol. 2011;11(10):1599-605; Kim JG and Hahn YS, Immunol Invest. 2000;29(3):257-69; Demeuere CE et al, Eur J Immunol. 1997;27(12):3526-31; Mitsuhashi M et al, J Leukoc Biol. 2004;76(2):322-32; Pockaj BA et al, Ann Surg Oncol. 2004;11(3):328-39 참조); (v) T-세포의 활성화, IL-2 반응성, 확장 및 세포 독성을 억제함으로써, 국소 면역 억제에 기여할 수 있고 (예를 들어, Specht C et al, Int J Cancer 2001;71:705-712 참조); (vi) 수지상 세포의 성숙, 항원을 제공하고 IL-12 를 생성하는 이들의 능력을 저해하여, 세포 독성 T-세포의 불완전한 활성화를 유도할 수 있으며 (예를 들어, Ahmadi M et al, Cancer Res 2008, 68(18):7250-9; Stolina M et al, J Immunol 2000, 164:361-70 참조); (vii) 내피 세포 운동성 및 생존을 향상시킬 뿐만 아니라, VEGF (혈관 내피 성장 인자) 의 발현을 증가시킴으로써, 종양 혈관 신생 (영양 및 산소 공급을 위한 새로운 혈관의 형성) 을 조절할 수 있고 (예를 들어, Zhang Y and Daaka Y, Blood 2011;118(19):5355-64; Jain S et al, Cancer Res. 2008; 68(19):7750-9; Wang and Klein, Molecular Carcinogenesis 2007, 46:912-923 참조); (viii) 종양 세포 생존을 향상시킬 수 있다 (PI3K/AKT 및 MAPK 신호 전달을 포함). 검토를 위해서는, 예를 들어 Kalinski P, J Immunol 2012, 188(1), 21-28; Obermajer N et al, Oncoimmunology 1(5), 762-4; Greenhough A et al, carcinogenesis 2009, 30(3), 377-86; Wang D and Dubois RN, Gut 2006, 55, 115-122; Harris SG et al Trends Immunol 2002, 22, 144-150 을 참조한다.

[0010] Coxib 는 종양 세포를 방사선 및 화학 요법에 대해 보다 민감하게 하였으며, Coxib 와 방사선- 및/또는 화학 요법을 조합한 여러가지 임상 시도가 수행되었거나 또는 진행중에 있다 (검토를 위해서는, 예를 들어 Ghosh N et al, Pharmacol Rep. 2010 Mar-Apr;62(2):233-44; Davis TW et al, Am J Clin Oncol. 2003, 26(4):S58-61 참조; 또한 Higgins JP et al, Cancer Biol Ther 2009, 8:1440-49 참조).

[0011] 또한, Coxib 와 상피 세포 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제 (예를 들어, Zhang X et al, Clin Cancer Res. 2005, 11(17):6261-9; Yamaguchi NH et al, J Gastrointest Oncol. 2014, 5(1):57-66 참조); 및 아로마타아제 저해제 (예를 들어, Generali D et al, Br J Cancer. 2014;111(1):46-54; Lustberg MB et al, Clin Breast Cancer. 2011 Aug;11(4):221-7; Falandry C et al, Breast Cancer Res Treat. 2009 Aug;116(3):501-8); Chow LW et al, J Steroid Biochem Mol Biol. 2008, 111(1-2):13-7 참조) 사이의 부가 효과 및/또는 상승 효과에 대한 몇가지 증거가 존재한다.

[0012] 또한, 아스피린 (COX1/2 저해제) 을 항-VEGF 항체 (Motz GT et al; Nat Med 2014 20(6):607) 와 조합하였을 때, 상이한 마우스 종양 모델에서 부가/상승 효과가 관찰되었으며, 이러한 조합은 현재 임상 시험에서 연구 중에 있다 (NCT02659384).

[0013] 최근에, 상이한 면역 요법 접근안을 조합하는 경우, 항-종양 효능이 향상될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 따라서, PGE2 의 면역-조절 특성으로 인해, Coxib 는 또한 상이한 면역 요법 접근안과 조합하여 사용되었다. 특히, Coxib 를, 래트 신경 교종 모델에서 및 마우스 증피종 또는 흑색종 모델에서 수지상 세포 백신 접종과 (Zhang H et al, Oncol Res. 2013;20(10):447-55; Veltman JD et al, BMC Cancer. 2010;10:464; Toomey D et al, Vaccine. 2008 Jun 25;26(27-28):3540-9); 마우스 뇌종양에서 과립구-대식 세포 콜로니-자극 인자 (GM-CSF) 와 (Eberstal S et al, Int J Cancer. 2014 Jun 1;134(11):2748-53); 뇌종양에서 인터페론 감마 (IFN- γ) 와 (Eberstal S et al, Cancer Immunol Immunother. 2012, 61(8):1191-9); 마우스 유방암 모델에서 수지상 세포 백신 접종과 또는 GM-CSF 와 (Hahn T et al, Int J Cancer. 2006,118(9):2220-31); 및 마우스 증피종 모델

에서 아데노바이러스 인터페론 베타 (IFN- β) 요법과 (DeLong P et al, Cancer Res. 2003 Nov 15;63(22):7845-52) 조합하였을 때, 부가 또는 심지어 상승 효과가 관찰될 수 있다. 이들 라인을 따라, 항-CTLA-4 항체; 항-TIM-3 항체; 항-Lag-3 항체; 항-TIGIT 항체와 같은 세포 독성 T-림프구-관련 단백질 4 (CTLA-4) 에 대해 작용하는 제제를 사용하여; 또는, 특히 항-PD1 또는 항-PDL1 (프로그래밍된 세포 사멸 리간드 1) 항체와 같은 프로그램된 세포 사멸 단백질 1 (PD1) 에 대해 작용하는 제제를 사용하여, Coxib 및/또는 EP2 및/또는 EP4 길항제의 부가 또는 심지어 상승 효과를 또한 예상할 수 있다 (Yongkui Li et al Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374; Zelenay S et al, Cell 2015, 162; 1-14; WO 2013/090552 (이는 PD1 에 대해 작용하는 제제와 함께 이중적 EP2 및 EP4 차단 효과의 상승 효과를 나타냄)).

[0014] 아데노신은, 조절 T 세포 (Treg) 를 포함하는 다양한 세포 유형에서 발견되는 외부 뉴클레오티다아제, CD39 및 CD73 의 활성을 통해 발생하는 항-염증 특성을 갖는 또다른 내인성 인자이다 (Mandapathil M et al, J Biol Chem. 2010; 285(10):7176-86). 면역 세포는 또한, 이들이 주로 A2a/A2b 유형 (Hoskin DW, et al, Int J Oncol 2008, 32:527-535) 인 ADO 에 대한 수용체를 가지고 있기 때문에, 아데노신에 반응한다. 아데노신 수용체 및 EP2/EP4 수용체를 통한 신호 전달은 세포질 아데닐릴 시클라아제에 대해 수렴하여, cAMP 의 상향 조절을 유도한다. 아데노신과 PGE2 는, 조절 T 세포에 의해 매개되는 면역 반응의 억제에서 협력한다는 것이 밝혀졌다 (Mandapathil M et al, J Biol Chem. 2010; 285(36):27571-80; Caiazza E et al, Biochem Pharmacol. 2016; 112:72-81).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 따라서, 본 발명의 EP2 및/또는 EP4 길항제는 단독으로, 또는 하나 이상의 치료제 및/또는 화학 요법 및/또는 방사선 요법 및/또는 면역 요법과 조합하여, 특히 화학 요법, 방사선 요법, EGFR 저해제, 아로마타아제 저해제, 항-혈관 신생 약물, 아데노신 저해제, 면역 요법, 예컨대 특히 PD1 및/또는 PDL1 차단, 또는 다른 표적 요법과 조합하여, 암의 방지/예방 또는 치료에, 특히 피부 암, 예컨대 흑색종, 예컨대 전이성 흑색종; 폐암, 예컨대 비-소세포 폐암; 방광암, 예컨대 방광암, 구상피 세포 암종; 신장 암종, 예컨대 신장 세포 암종, 전이성 신장 세포 암종, 전이성 신장 투명 세포 암종; 위장암, 예컨대 대장암, 전이성 대장암, 가족성 선종성 용종증 (FAP), 식도암, 위암, 담낭암, 담관 암종, 간세포 암종, 및 췌장암, 예컨대 췌장 선암종 또는 췌관 암종; 자궁 내막암; 난소암; 자궁 경부암; 신경 모세포종; 전립선암, 예컨대 거세-내성 전립선암; 뇌종양, 예컨대 뇌 전이, 악성 신경 교종, 다형성 아교모세포종, 수모세포종, 수막종; 유방암, 예컨대 삼중 악성 유방 암종; 구강 종양; 비인두 종양; 흉부암; 두경부암; 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병; 암종; 선암종; 갑상선 암종, 예컨대 유두 갑상선 암종; 융모막 암종; 유잉 (Ewing's) 육종; 골육종; 횡문근 육종; 카포시 (Kaposi's) 육종; 림프종, 예컨대 버킷 (Burkitt's) 림프종, 호지킨 (Hodgkin's) 림프종, 말트 (MALT) 림프종; 다발성 골수종; 및 바이러스로 유발되는 종양의 방지/예방 또는 치료에 유용할 수 있다.

[0016] 또한, 선택적 또는 이중적 EP2 및/또는 EP4 길항제는, 예를 들어 COX2 저해제에 의한 치료에 반응하는 여러가지 다른 질환 또는 장애에서 유용할 수 있으며, 또한 EP2 및/또는 EP4 길항제는, 주로 PGI2 및 TXA2 합성의 간섭에 기인하는, COX2 저해제에 의해 나타나는 잠재적인 심혈관 부작용을 갖지 않아야 하는 이점을 가진다 (예를 들어, Boyd MJ et al, bioorganic and medicinal chemistry letters 21, 484, 2011 참조). 예를 들어, COX 저해제에 의한 프로스타글란딘 생성의 차단은, 특히 염증성 통증 및 생리통을 포함하는 통증에 대한 선택적 치료이다. 따라서, EP2 및/또는 EP4 및/또는 이중적 EP2/EP4 길항제는 통증, 특히 염증성 통증의 치료에 유용할 수 있다. EP2 녹아웃 마우스로부터의 증거는, EP2 길항제가 염증성 통각 과민증의 치료에 사용될 수 있다는 것을 제안한다 (Reinold H et al, J Clin Invest 2005, 115(3):673-9). 또한, EP4 길항제는 염증성 통증 모델에서 생체 내 유의한 효과를 가진다 (예를 들어, Murase A, Eur J Pharmacol 2008; Clark P, J Pharmacol Exp Ther. 2008; Maubach KA Br J Pharmacol. 2009; Colucci J Bioorg Med Chem Lett. 2010, Boyd MJ et al, Bioorg Med Chem Lett 2011, Chn Q et al Br J Pharmacol 2010, Nakao K et al, J Pharmacol Exp Ther. 2007 Aug;322(2):686-94). EP4 길항제와 조합한 EP2 의 투여는, 마우스 콜라겐-유도된 관절염 모델에서 관절 염증의 유의한, 그러나 부분적인 저해를 나타냈다 (Honda T et al J Exp Med 2006, 203(2):325-35).

[0017] EP2 및/또는 이중적 EP2/EP4 길항제는 여성의 수정 능력을 감소시키는데 사용될 수 있으며, 즉, 이것은 마카크에서 피임약으로서 사용하는 경우 임신을 방지하는 것으로 나타났다 (Peluffo MC et al Hum Reprod 2014). EP2 녹아웃 마우스는 감소된 생식력, 보다 적은 한배 새끼수 및 감소된 누적 확장을 가진다 (Matsumoto et al, Biology of reproduction 2001, 64; 1557-65; Hitzaki et al, PNAS 1999, 96(18), 10501-10506; Tilley SL J

Clin Inves 1999, 103(11):1539-45; Kennedy CR et al, Nat Med 1999 5(2):217-20).

- [0018] 또한, EP2 및/또는 EP4 길항제는 자궁 내막증을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다는 이론적 근거도 있다: 예를 들어, EP2, EP3 및 EP4 및 COX2 는 자궁 내막증 세포주 및 조직에서 과발현된다 (예를 들어, Santulli P et al J Clin Endocrinol Metab 2014, 99(3):881-90); 길항제 치료는 생체 외에서 자궁 내막 세포의 유착을 저해하는 것으로 나타났다 (Lee J et al Biol Reprod 2013, 88(3):77; Lee J et al Fertil Steril 201, 93(8):2498-506); COX2 저해제는 EP2 를 통해 마우스에서의 자궁 내막 병변을 감소시키는 것으로 나타났다 (Chuang PC et al, Am J Pathol 2010, 176(2):850-60); 및 길항제 치료는 생체 외에서 자궁 내막 세포의 세포 자멸을 유도하는 것으로 나타났다 (Banu SK et al, Mol endocrinol 2009, 23(8) 1291-305).
- [0019] 이중적 EP2/EP4 길항제, 또는 선택적 EP2 길항제와 선택적 EP4 길항제의 조합은 자가 면역 장애에 잠재적으로 사용될 수 있다; 예를 들어, 이것은 다발성 경화증 (MS) 에 대한 마우스 모델에서 효과적인 것으로 나타났다 (Esaki Yet al PNAS 2010, 107(27):12233-8; Schiffmann S et al, Biochem Pharmacol. 2014, 87(4): 625-35; 또한 Kofler DM et al J Clin Invest 2014, 124(6):2513-22 참조). 생체 외에서 세포에서의 EP2/EP4 신호 전달의 활성화 (Kojima F et al Prostaglandins Other Lipid Mediat 2009, 89:26-33) 는 이중적 또는 선택적 EP2 및/또는 EP4 길항제를 류마티스 관절염의 치료에 연결시켰다. 또한, 골관절염 (OA) 환자의 활액 및 연골에서 상승된 수준의 PGE(2) 가 보고되었으며, 이것은 PGE2 가 EP4 수용체를 통해 골관절염 연골 세포에서 매트릭스 분해를 자극한다는 것을 나타냈다 (Attur M et al, J Immunol. 2008;181(7):5082-8).
- [0020] EP4 과발현은 죽상 동맥 경화증 환자에서의 증가된 염증 반응과 관련이 있으며 (Cipollone F et al, Artheroscler Thromb Vasc Biol 2005, 25(9): 1925-31), 따라서 EP4 및/또는 이중적 EP2/EP4 길항제의 사용은, 급성 허혈성 중후군의 플라크 안정화 및 방지/예방을 위해 지시될 수 있다. 또한, EP4 결핍은 대식 세포 생존을 손상시킴으로써, 초기 죽상 동맥 경화증을 억제한다 (Babaev VR et al, Cell Metab. 2008 Dec;8(6):492-501).
- [0021] EP2 및/또는 이중적 EP2/EP4 길항제는 또한 폐렴의 치료에 유용할 수 있다: 세포 자멸성 세포의 폐내 투여는, EP2 를 통한 PGE(2) 가 백혈구의 폐 점종의 후속 손상 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아에 (Streptococcus pneumoniae) 의 제거, 뿐만 아니라, 생체 내에서 IL-10 의 증가된 생성을 설명한다는 것을 입증하였다 (Medeiros AI et al J Exp Med 2009 206(1):61-8).
- [0022] EP2 및/또는 이중적 EP2/EP4 길항제는 또한 신경 변성 질환의 치료에 유용할 수 있다 (검토를 위해서는, Cimino PJ et al, Curr Med Chem. 2008;15(19):1863-9 참조). EP2 수용체는 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 의 마우스 모델에서 염증의 진행을 촉진시킨다 (Liang X et al, Ann Neurol 2008, 64(3):304-14); COX2 저해제는 뇌졸중, 파킨슨 병 및 ALS 의 설치류 모델에서 신경 보호 효과가 있는 것으로 나타났다 (검토를 위해서는, Liang X et al J Mol Neurosci 2007, 33(1):94-9 참조), 파킨슨 병 독소로 치료한 EP2 녹아웃 마우스에서 신경 독성의 감소가 관찰되었다 (Jin J et al, J Neuroinflammation 2007, 4:2), EP2 를 통한 PGE2 는 배양된 래트 세포에서 신경 변성을 악화시킨다 (Takadera T et al, Life Sci 2006, 78(16): 1878-83); 알츠하이머 병 마우스 모델에서, EP2 녹아웃 마우스와 교차하면, 감소된 아밀로이드 존재가 관찰되었다 (Liang X et al J Neurosci 2005, 25(44):10180-7; Keene CD et al, Am J Pathol. 2010, 177(1):346-54). EP2 null 마우스는 신경 변성 질환에서 CD14-의존적/선천적 면역력 매개된 신경 손상으로부터 보호된다 (Shie FS et al Glia 2005, 52(1):70-7); EP2 를 통한 PGE2 는 배양된 래트 미세교 세포에서 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 발현을 증가시킨다 (Pooler AM et al Neurosci. Lett. 2004, 362(2):127-30). EP2 길항제는 뇌에서의 선천적 면역력의 활성화로부터의 산화적 손상을 제한하며 (LPS 의 두개 내 주입), 알츠하이머 또는 HIV 연관 치매에 사용될 수 있다 (Montine TJ et al, J Neurochem 2002, 83(2):463-70). 알츠하이머 병 마우스 모델에 있어서, 인지 기능은 EP4 의 유전학적 및 약리학적 저해에 의해 향상될 수 있다 (Hoshino T et al, J Neurochem 2012, 120(5):795-805).
- [0023] EP2 및/또는 이중적 EP2/EP4 길항제는 또한 상염색체 우성 다낭성 신장 질환 (ADPKD) 을 치료하는데 유용할 수 있다: EP2 를 통한 PGE2 는 인간 신장 상피 세포의 낭포 형성을 유도한다; 및 EP2 는 환자 샘플에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다 (Elberg G et al, Am J Physiol Renal Physiol 2007, 293(5):F1622-32).
- [0024] EP4 및/또는 이중적 EP2/EP4 길항제는 또한 골다공증을 치료하는데 유용할 수 있다: PGE2 는 주로 EP4 를 통해 및 부분적으로 EP2 를 통해 골 흡수를 자극한다 (Suzawa T et al, Endocrinology. 2000 Apr;141(4):1554-9), EP4 녹아웃 마우스는 손상된 골 재흡수를 나타낸다 (Miyaura C et al, J Biol Chem 2000, 275(26): 19819-23) 및 EP4 길항제는 PGE(2)-자극된 파골 세포 형성 및 파골 세포 골 재흡수의 부분적인 저해를 나타냈다 (Tomita M et al, Bone. 2002 Jan;30(1):159-63).

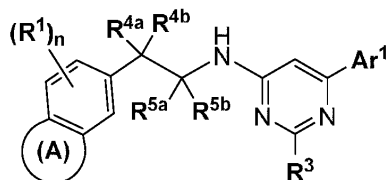
[0025] WO 2008/152093 은, 위치 3 에서 분자의 나머지에 연결된 인돌 고리, 및 그러나 직접 연결된 방향족 치환기로 치환되지 않은 피리미딘 부분을 포함하는 선택적 EP2 수용체 조절제를 개시한다. WO 2006/044732 는, 예를 들어 알레르기 질환의 치료에 유용하다고 주장되는 PGD2 의 조절제인 피리미딘 화합물을 개시한다; 그러나, 예를 들어 예시된 화합물 CAS 1001913-77-4 는 하기의 실험 부분에서 설명된 생체 외 분석에서 EP2 및 EP4 수용체 모두에 대해 불활성인 것으로 시험되었다. WO 2008/006583 은, ALK-5 저해제인 피리미딘 유도체를 개시한다. WO 2006/044732 및 WO 2008/039882 는, 프로스타글란딘 D2 수용체 길항제로서 특정한 피리미딘 유도체를 개시한다. 피리미딘-2-일 유도체는 WO 2013/020945, WO 2012/127032, WO 2011/144742, WO 2011/022348, WO 2009/105220, Bioorg. Med. Chem 2011, 21(13) 4108-4114 및 Bioorg. Med. Chem 2011, 21(1) 66-75 에 개시되어 있다. 항-암제로서 활성인 것으로 주장되는 또다른 화합물은 WO 2006/128129, WO 2008/008059 및 Bioorg. Med. Chem 2013, 21(2), 540-546 에 개시되어 있다. WO 2012/149528 은, 암 세포에서의 매우 높은 당분해 속도를 감소시켜 종양 성장을 감소시킴으로써 암의 치료에 유용한 것으로 생각되는, 포스포프록토오스-키나아제의 유도성 형태의 저해제로서의 2-메틸-피리미딘 유도체를 개시한다. WO 2018/013840, WO 2013/163190, WO 2015/058067 및 WO 2015/058031 은, DNA 수복 공정과 상호 작용하는 특정한 DNA-PK 저해제를 개시한다. 개시된 화합물은, 암 세포 증식을 직접 조절함으로써 암 세포를 감작시키고, 암 화학 요법 및 방사선 요법 모두의 효능을 향상시키는데 유용한 것으로 생각된다.

과제의 해결 수단

[0026] 본 발명은 프로스타글란딘 2 수용체 EP2 및/또는 EP4 의 조절제인, 신규의 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 피리미딘 유도체를 제공한다. 본 발명의 특정한 화합물은 EP2 및 EP4 수용체 모두의 이중적 길항제이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 EP2 수용체 및/또는 EP4 수용체의 차단에 반응하는 질환, 예컨대 특히 암 (특정한 양태는 종양에서의 면역 체계의 재활성화를 포함하는 면역 반응을 조절함에 의한 암의 치료이다); 뿐만 아니라, 특히 염증성 통증 및 생리통을 포함하는 통증; 자궁 내막증; 죽상 동맥 경화증 환자에서의 급성 허혈성 증후군; 폐렴; 근위축성 측삭 경화증, 뇌졸중을 포함하는 신경 변성 질환; 파킨슨 병, 알츠하이머 병 및 HIV 연관 치매; 상염색체 우성 다낭성 신장 질환의 방지/예방 또는 치료에; 및 여성의 수정 능력을 조절하는데 유용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 1) 본 발명의 제 1 양태는 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다:



화학식 (II)

[0028]

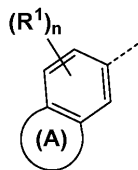
[0029] 상기 암은 종양에서의 면역 체계의 재활성화를 포함하는 면역 반응을 조절함으로써 치료되고;

[0030] 상기 암은 특히 흑색종, 예컨대 전이성 흑색종; 폐암, 예컨대 비-소세포 폐암; 방광암, 예컨대 요로 방광암, 구상피 세포 암종; 신장 암종, 예컨대 신장 세포 암종, 전이성 신장 세포 암종, 전이성 신장 투명 세포 암종; 위장암, 예컨대 대장암, 전이성 대장암, 가족성 선종성 용종증 (FAP), 식도암, 위암, 담낭암, 담관 암종, 간세포 암종, 및 췌장암, 예컨대 췌장 선암종 또는 췌관 암종; 자궁 내막암; 난소암; 자궁 경부암; 신경 모세포종; 전립선암, 예컨대 거세-내성 전립선암; 뇌종양, 예컨대 뇌 전이, 악성 신경 교종, 다형성 아교모세포종, 수모세포종, 수막종; 유방암, 예컨대 삼중 악성 유방 암종; 구강 종양; 비인두 종양; 흉부암; 두경부암; 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병; 암종; 선암종; 갑상선 암종, 예컨대 유두 갑상선 암종; 융모막 암종; 유잉 육종; 골육종; 횡문근 육종; 카포시 육종; 림프종, 예컨대 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 말트 림프종; 다발성 골수종; 및 바이러스로 유발되는 종양에서 선택되는 암이고 (특히 이러한 암은 흑색종; 폐암; 방광암; 신장 암종; 위장암; 자궁 내막암; 난소암; 자궁 경부암; 및 신경 모세포종에서 선택된다);

[0031] 상기 화합물은 임의로 하나 이상의 화학 요법제 및/또는 방사선 요법 및/또는 표적 요법과 조합하여 사용되고;

[0032] 화학식 (I) 의 화합물에서:

[0033] 단편:



[0034]

[0035] 에서의 고리 (A) 는 방향족 5- 또는 6-원 고리 또는 비-방향족 5- 내지 7-원 고리를 나타내고, 고리 (A) 는 페닐기에 융합되고, 독립적으로 상기 고리 (A) 는 임의로 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 (특히 이러한 융합된 기는 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 나프틸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜, 벤조[1,3]디옥솔릴, 1,3-디히드로-이소벤조푸라닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 인다닐, 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈레닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세피닐이다);

[0036] 상기 단편은 임의로 $(R^1)_n$ 으로 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2, 3 또는 4 개의 임의적인 치환기를 나타내고 (즉, 상기 단편은 비치환되거나, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 R^1 로 치환된다), 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), (C_{2-3}) 알케닐 (특히 비닐), (C_{2-3}) 알키닐 (특히 에티닐), (C_{1-3}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시), 할로젠 (특히 플루오로 또는 클로로), $-S-(C_{1-3})$ 알킬 (특히 메틸술팜), (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸), (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시), 시아노, 옥소, $-NR^{N7}R^{N8}$ (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택되고;

[0037] R^3 은 수소, 메틸 또는 트리플루오로메틸 (특히 수소) 을 나타내고;

[0038] R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 수소, 메틸을 나타내고, 또는 R^{4a} 및 R^{4b} 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 시클로프로프-1,1-디일기를 나타내고;

[0039] R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 수소, 메틸을 나타내고, 또는 R^{5a} 및 R^{5b} 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 시클로프로프-1,1-디일기를 나타내고;

[0040] Ar^1 은

[0041] - 페닐, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 (특히 5-원 헤테로아릴, 특히 티오펜 또는 티아졸릴) 을 나타내고; 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 치환기는

[0042] -- (C_{1-6}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 1-메틸-프로판-1-일, tert.-부틸, 3-메틸-부틸);

[0043] -- (C_{1-4}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시);

[0044] -- (C_{1-3}) 플루오로알킬 (상기 (C_{1-3}) 플루오로알킬은 임의로 히드록시로 치환된다) (특히 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-에틸);

[0045] -- (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시);

[0046] -- 할로젠 (특히 플루오로, 클로로, 브로모);

[0047] -- 시아노;

[0048] -- (C_{3-6}) 시클로알킬 (상기 (C_{3-6}) 시클로알킬은 비치환되거나, 또는 아미노로 일-치환된다) (특히 시클로프로필, 1-아미노-시클로프로필);

[0049] -- 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{4-6}) 시클로알킬 (상기 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{4-6}) 시클로알킬은 비치환되

거나, 또는 히드록시로 일-치환된다) (특히 3-히드록시-옥세탄-3-일);

[0050] -- (C₃₋₆)시클로알킬-옥시 (특히 시클로부틸-옥시, 시클로펜틸-옥시);

[0051] -- 히드록시;

[0052] -- $-X^1-CO-R^{01}$ (X^1 은 직접 결합, (C₁₋₃)알킬렌 (특히 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ 알킬렌-* (특히 $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ 알킬렌-* (특히 $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *, $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, 에텐-1,1-디일, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$, 또는 (C₃₋₅)시클로알킬렌을 나타내고; 별표는 $-CO-R^{01}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{01} 은 $-OH$; $-O-(C_{1-4})$ 알킬 (특히 에톡시, 메톡시); $-NH-SO_2-R^{S3}$ (R^{S3} 는 (C₁₋₄)알킬, (C₃₋₆)시클로알킬 ((C₃₋₆)시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C₃₋₆)시클로알킬-(C₁₋₃)알킬렌 ((C₃₋₆)시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C₁₋₃)플루오로알킬, 또는 $-NH_2$ 를 나타낸다); $-O-CH_2-CO-R^{04}$ (R^{04} 는 히드록시, 또는 (C₁₋₄)알콕시, 또는 $-N[(C_{1-4})알킬]_2$ 를 나타낸다); $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$ (R^{05} 는 (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₄)알콕시를 나타낸다); $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})알킬]_2$ (특히 $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$); 또는 (5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸옥시- 를 나타낸다) [특히 이러한 기 $-X^1-CO-R^{01}$ 은 $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -시클로프로필, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O-C_2H_5$, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -프로필, (5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸-O-CO-, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-CH\equiv CH-CO-O-C_2H_5$, $-CF_2-COOH$, $-NH-CO-COOH$, $-CO-COOH$, 1-카르복시-시클로프로판-1-일을 나타낸다];

[0053] -- $-CO-CH_2-OH$;



[0055] -- 2-히드록시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐;

[0056] -- 히드록시-(C₁₋₄)알킬 (특히 히드록시메틸, 1-히드록시-에틸);

[0057] -- 디히드록시-(C₂₋₄)알킬 (특히 1,2-디히드록시에틸);

[0058] -- 히드록시-(C₂₋₄)알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시);

[0059] -- (C₁₋₄)알콕시-(C₂₋₄)알콕시 (특히 2-메톡시-에톡시);

[0060] -- $-(CH_2)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}$ (r 은 정수 0 또는 1 을 나타내고; R^{N3} 및 R^{N4} 는 독립적으로 수소, (C₁₋₄)알킬, 히드록시-(C₂₋₄)알킬, (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알킬, 또는 히드록시를 나타낸다 (바람직하게는 R^{N3} 및 R^{N4} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다)) (특히 이러한 기 $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ 의 예는 $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-NH(C_2H_5)$, $-CH_2-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$, 또는 $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NH$ -이소프로필, 또는 $-CO-NH-OH$ 이다);

[0061] -- $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ (X^2 는 $-(CH_2)_m-$ (m 은 정수 0 또는 1 을 나타낸다) 을 나타내고; 또는 X^2 는 $-O-CH_2-CH_2-$ * 를 나타내고; 별표는 $-NR^{N1}R^{N2}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{N1} 및 R^{N2} 는 독립적으로 수소, (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕

시-(C₂₋₄)알킬, (C₃₋₆)시클로알킬, 또는 (C₂₋₃)플루오로알킬을 나타내고; 또는 R^{N1} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타내고, R^{N2} 는 독립적으로 -CO-H, -CO-(C₁₋₃)알킬, -CO-(C₁₋₃)알킬렌-OH, 또는 -CO-O-(C₁₋₃)알킬을 나타내고; 또는 R^{N1} 및 R^{N2} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 임의로 하나의 고리 산소 또는 고리 황 원자를 함유하는 4-, 5- 또는 6-원 포화 고리를 형성하고, 상기 고리는 비치환되거나, 또는 고리 탄소 원자 상의 옥소로 일-치환되거나, 또는 고리 황 원자 상의 옥소로 이-치환된다) (특히 이러한 기 -X²-NR^{N1}R^{N2} 는 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 아미노-메틸, 메틸아미노-메틸, 이소부틸아미노-메틸, 시클로프로필아미노-메틸, 시클로부틸아미노-메틸, (2-메톡시에틸)아미노-메틸, (2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노; 또는 -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; 또는 피롤리딘-1-일, 2-옥소-피롤리딘-1-일, 1,1-디옥소-이소티아졸리딘-2-일, 모르폴린-4-일, 아제티딘-1-일, 또는 피페리딘-1-일; 또는 2-(디메틸아미노)-에톡시를 나타낸다);

[0062] -- -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} (R^{N5} 및 R^{N6} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타낸다 (바람직하게는 R^{N5} 및 R^{N6} 중 하나는 수소를 나타낸다)) (특히 이러한 기 -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} 의 예는 -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅ 이다);

[0063] -- -SO₂-R^{S1} (R^{S1} 은 히드록시, (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸), 또는 -NR^{N7}R^{N8} (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₃)알킬을 나타낸다) (바람직하게는 R^{N7} 및 R^{N8} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다) 을 나타낸다) (특히 이러한 기 -SO₂-R^{S1} 의 예는 -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃ 이다);

[0064] -- -S-R^{S2} (R^{S2} 는 (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸), 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C₃₋₆)시클로알킬 (특히 시클로부틸, 옥세탄-3-일) 을 나타낸다);

[0065] -- -(CH₂)_q-HET¹ (q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타내고 (특히 q 는 0 이고, 즉, HET¹ 은 직접 결합에 의해 Ar¹ 에 연결된다); HET¹ 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함), 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 (이의 호변 이성질체 형태 3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 포함), 또는 5-티옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-메르캅토-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함) 을 나타낸다);

[0066] -- -(CH₂)_p-HET (p 는 정수 0 또는 1 을 나타내고 (특히 p 는 0 이고, 즉, HET 는 직접 결합에 의해 Ar¹ 에 연결된다); HET 는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 (특히 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 및 테트라졸릴에서 선택되는 5-원 헤테로아릴) 을 나타내고, 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 독립적으로 (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸), (C₁₋₄)알콕시 (특히 메톡시), -COOH, 히드록시, 히드록시-(C₁₋₃)알킬 (특히 히드록시메틸), 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C₃₋₅)시클로알킬 (특히 시클로프로필, 옥세탄-3-일), 또는 -NR^{N9}R^{N10} (R^{N9} 및 R^{N10} 은 독립적으로 수소, (C₁₋₃)알킬 (특히 메틸), 또는 히드록시-(C₂₋₄)알킬 (특히 2-히드록시-에틸) 을 나타낸다) 에서 선택된다) (특히 이러한 기 -(CH₂)_p-HET 는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일, 3-아미노-이속사졸-5-일, 2-아미노-옥사졸-5-일, 5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메틸아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메톡시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-[(2-히드록시-에틸)]-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-히드록시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-(옥세탄-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일이다)

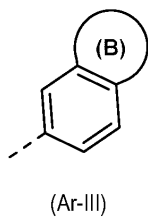
[0067] 에서 독립적으로 선택되고;

[0068] 또는 Ar¹ 은 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴 (특히 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴; 특히 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 퀴놀살리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 피롤

로피리디닐, 또는 이미다조피리디닐) (상기 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 독립적으로 (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸); (C₁₋₄)알콕시 (특히 메톡시); (C₁₋₃)플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸); (C₁₋₃)플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시); 할로젠; 시아노; 히드록시; 또는 -(C₀₋₃)알킬렌-COOR⁰² (R⁰² 는 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타낸다) (특히 이러한 기 -(C₀₋₃)알킬렌-COOR⁰² 는 -COOH 이다) 에서 선택된다) (특히 이러한 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴은, 비치환되는 경우, 1H-벤조이미다졸-5-일, 1H-인돌-6-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인다졸-5-일, 이소퀴놀린-7-일, 퀴놀린-6-일이고; 또는, 치환되는 경우, 3-카르복시-1H-인돌-6-일, 4-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-카르복시-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-1H-인돌-2-일, 7-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-벤조푸란-2-일, 3-카르복시-벤조푸란-6-일, 2-카르복시-벤조푸란-5-일, 또는 2-카르복시-벤조푸란-6-일이다)

[0069] 을 나타내고;

[0070] 또는 Ar¹ 은 구조 (Ar-III) 의 기를 나타낸다:



[0071]

[0072] (식 중, 고리 (B) 는 페닐기에 융합되는 비-방향족 5- 또는 6-원 고리를 나타내고, 고리 (B) 는 질소 및 산소에 서 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하고 (특히 이러한 기 (Ar-III) 은 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 2,3-디히드로-1H-인돌릴, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 2,3-디히드로-1H-인다졸릴, 2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸릴, 2,3-디히드로벤조[d]이소사졸릴, 2,3-디히드로-이소인돌릴, 2,3-디히드로-벤조옥사졸릴, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸리닐, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀리닐, 또는 1,2,3,4-테트라히드로-프탈라지닐 이다); 상기 고리 (B) 는 독립적으로 비치환되거나, 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 옥소, (C₁₋₆)알킬 (특히 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소부틸) 및 -(C₀₋₃)알킬렌-COOR⁰³ (R⁰³ 은 수소 또는 (C₁₋₃)알킬이다) 에서 독립적으로 선택된다 (특히 이러한 기 (Ar-III) 은 2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일, 3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일, 1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-7-일, 또는 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일이다)).

[0073] 하위-구현예에 있어서, Ar¹ 은 특히

[0074] - 페닐, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 나타내고; 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고 (특히 이-치환되고),

[0075] -- 상기 치환기 중 하나는 고리 산소 원자를 함유하는 (C₄₋₆)시클로알킬에서 선택되고, 상기 고리 산소 원자를

함유하는 (C₄₋₆)시클로알킬은 비치환되거나, 또는 히드록시; 히드록시; ; -X¹-CO-R⁰¹; 2-히드록시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐; 히드록시-(C₂₋₄)알콕시; -(CH₂)_f-CO-NR^{N3, N4} R^{N3, N4}; -NH-CO-NR^{N5, N6} R^{N5, N6}; -SO₂-R^{S1}; -(CH₂)_q-HET¹; -(CH₂)_p-HET 로 일치환되고;

[0076] -- 상기 치환기 중 나머지는, 존재하는 경우, (C₁₋₆)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; (C₃₋₆)시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 상기 (C₃₋₆)시클로알킬은 비치환되거나, 또는 아미노; (C₃₋₆)시클로알킬-옥시; 히드록시; 히드록시-(C₁₋₄)알킬; 디히드록시-(C₂₋₄)알킬; 히드록시-(C₂₋₄)알콕시;

(C₁₋₄)알콕시-(C₂₋₄)알콕시; $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$; $-S-R^{S2}$ 로 일-치환되고;

[0077] 상기 기 및 치환기는 구현예 1) 에서 정의한 바와 같고;

[0078] 또는 Ar^1 은 구현예 1) 에서 정의한 바와 같은 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴 (상기 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나, 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 (C₁₋₄)알킬; (C₁₋₄)알콕시; (C₁₋₃)플루오로알킬; (C₁₋₃)플루오로알콕시; 할로젠; 시아노; 히드록시; 또는 -(C₀₋₃)알킬렌-COOR⁰² (R^{02} 는 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택된다) 을 나타내고;

[0079] 또는 Ar^1 은 구현예 1) 에서 정의한 바와 같은 구조 (Ar-III) 의 기를 나타낸다.

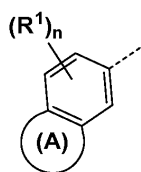
[0080] 2) 제 2 구현예는, R^3 이 수소를 나타내는, 구현예 1) 에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0081] 3) 또다른 구현예는, R^3 이 메틸을 나타내는, 구현예 1) 에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0082] 4) 또다른 구현예는, R^{4a} 및 R^{4b} 가 모두 수소를 나타내는, 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0083] 5) 또다른 구현예는, R^{5a} 및 R^{5b} 가 모두 수소를 나타내는, 구현예 1) 내지 4) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다. 특정한 화학식 (I) 의 화합물은, R^{4a} 및 R^{4b} 가 모두 수소를 나타내고; R^{5a} 및 R^{5b} 가 모두 수소를 나타내는 화합물이다.

[0084] 6) 또다른 구현예는, 하기 구현예 8) 또는 17) 내지 20) 에 따른 단편

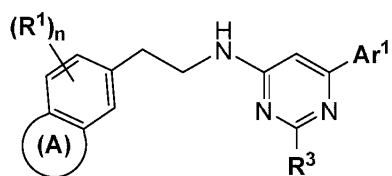


[0085]

[0086] 에 대해 정의된 특징이 준용되는, 구현예 1) 내지 5) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0087] 7) 또다른 구현예는, 하기 구현예 8) 또는 11) 내지 16) 에 따른 치환기 Ar^1 에 대해 정의된 특징이 준용되는, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0088] 8) 본 발명의 제 2 양태는 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것이다:

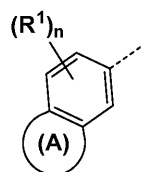


화학식 (II)

[0089]

[0090] 화학식 (II) 의 화합물에서,

[0091] 단편

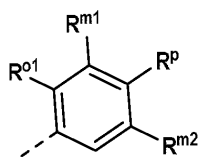


[0092]

[0093] 에서의 고리 (A) 는 방향족 5- 또는 6-원 고리 또는 비-방향족 5- 내지 7-원 고리를 나타내고, 고리 (A) 는 페닐기에 융합되고, 상기 고리 (A) 는 임의로 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 (특히 이러한 융합된 기는 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 나프틸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜, 벤조[1,3]디옥솔릴, 1,3-디히드로-이소벤조푸라닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 인다닐, 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈레닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세피닐이다); 상기 단편은 $(R^1)_n$ 으로 임의로 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2, 3 또는 4 개의 임의적인 치환기를 나타내고 (즉, 상기 단편은 비치환되거나, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 R^1 로 치환된다), 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), (C_{2-3}) 알케닐 (특히 비닐), (C_{2-3}) 알키닐 (특히 에티닐), (C_{1-3}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시), 할로젠 (특히 플루오로 또는 클로로), $-S-(C_{1-3})$ 알킬 (특히 메틸술폰과닐), (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸), (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시), 시아노, 옥소, $-NR^{N7}R^{N8}$ (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택되고;

[0094] R^3 은 수소, 또는 메틸 (특히 수소) 을 나타내고;

[0095] Ar^1 은 구조 (Ar-I) 의 페닐기:



(Ar-I)

[0096]

[0097] (식 중,

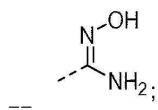
[0098] $-R^p$ 는

[0099] -- 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{4-6}) 시클로알킬 (상기 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{4-6}) 시클로알킬은 비치환되거나, 또는 히드록시로 일-치환된다 (특히 3-히드록시-옥세탄-3-일));

[0100] -- 히드록시;

[0101] -- $-X^1-CO-R^{01}$ (X^1 은 직접 결합, (C_{1-3}) 알킬렌 (특히 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ 알킬렌-* (특히 $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ 알킬렌-* (특히 $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *, $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, 에텐-1,1-디일, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$, 또는 (C_{3-5}) 시클로알킬렌을 나타내고; 별표는 $-CO-R^{01}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{01} 은 $-OH$; $-O-(C_{1-4})$ 알킬 (특히 에톡시, 메톡시); $-NH-SO_2-R^{S3}$ (R^{S3} 는 (C_{1-4}) 알킬, (C_{3-6}) 시클로알킬 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{3-6}) 시클로알킬- (C_{1-3}) 알킬렌 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{1-3}) 플루오로알킬, 또는 $-NH_2$ 를 나타낸다); $-O-CH_2-CO-R^{04}$ (R^{04} 는 히드록시, 또는 (C_{1-4}) 알콕시, 또는 $-N[(C_{1-4})알킬]_2$ 를 나타낸다); $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$ (R^{05} 는 (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-4}) 알콕시를 나타낸다); $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})알킬]_2$ (특히 $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$); 또는 (5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸옥시- 를 나타낸다) [특히 이러한 기 $-X^1-CO-R^{01}$ 은 $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -시클로프로필,

-CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅, -CO-O-CH₂-O-CO-프로필, (5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-C₂H₅, -CF₂-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, 1-카르복시-시클로프로판-1-일을 나타낸다];



[0102]

-- 2-히드록시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐;

[0103]

-- 히드록시-(C₁₋₄)알킬 (특히 히드록시메틸, 1-히드록시-에틸);

[0104]

-- 히드록시-(C₂₋₄)알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시);

[0105]

-- -(CH₂)_r-CO-NR^{N3, N4} (r 은 정수 0 또는 1 을 나타내고; R^{N3} 및 R^{N4} 는 독립적으로 수소, (C₁₋₄)알킬, 히드록시-(C₂₋₄)알킬, (C₁₋₃)알콕시-(C₂₋₄)알킬, 또는 히드록시를 나타낸다 (바람직하게는 R^{N3} 및 R^{N4} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다)) (특히 이러한 기 -CO-NR^{N3, N4} 의 예는 -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CH₂-CO-NH₂, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, 또는 -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-이소프로필, 또는 -CO-NH-OH 이다);

[0106]

-- -NR^{N1, N2} (R^{N1} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타내고, R^{N2} 는 독립적으로 -CO-H, -CO-(C₁₋₃)알킬, 또는 -CO-(C₁₋₃)알킬렌-OH 를 나타낸다) (특히 이러한 기 -(CH₂)_m-NR^{N1, N2} 는 -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, 또는 -NH-CO-CH₂-CH₂-OH 를 나타낸다);

[0107]

-- -NH-CO-NR^{N5, N6} (R^{N5} 및 R^{N6} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬을 나타낸다 (바람직하게는 R^{N5} 및 R^{N6} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다)) (특히 이러한 기 -NH-CO-NR^{N5, N6} 의 예는 -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅ 이다);

[0108]

-- -SO₂-R^{S1} (R^{S1} 은 (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸), 또는 -NR^{N7, N8} (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₃)알킬을 나타낸다) (바람직하게는 R^{N7} 및 R^{N8} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다) 을 나타낸다) (특히 이러한 기 -SO₂-R^{S1} 의 예는 -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-CH₃ 이다);

[0109]

-- -(CH₂)_q-HET¹ (q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타내고 (특히 q 는 0 이고, 즉, HET¹ 은 직접 결합에 의해 Ar¹ 에 연결된다); HET¹ 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함), 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 (이의 호변 이성질체 형태 3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 포함), 또는 5-티옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-메르캅토-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함) 을 나타낸다);

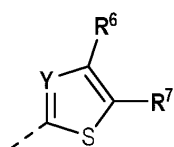
[0110]

-- -(CH₂)_p-HET (p 는 정수 0 또는 1 을 나타내고 (특히 p 는 0 이고, 즉, HET 는 직접 결합에 의해 Ar¹ 에 연결된다); HET 는 5-원 헤테로아릴 (특히 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴) 을 나타내고, 상기 5-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 독립적으로 (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸), (C₁₋₄)알콕시 (특히 메톡시), -COOH, 히드록시, 히드록시-(C₁₋₃)알킬 (특히 히드록시메틸), 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C₃₋₅)시클로알킬 (특히 시클로프로필, 옥세탄-3-일), 또는 -NR^{N9, N10} (R^{N9} 및 R^{N10} 은 독립적으로 수소, (C₁₋₃)알킬 (특히 메틸), 또는 히드록시-(C₂₋₄)알킬 (특히 2-히드록시-에틸) 을 나타낸다) 에서 선택된다) (특히 이러한 기 -(CH₂)_p-HET 는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일, 3-아미노-

[0111]

이속사졸-5-일, 2-아미노-옥사졸-5-일, 5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메틸아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메톡시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-[(2-히드록시-에틸)]-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-히드록시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-(옥세탄-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일이다)

- [0112] 를 나타내고;
- [0113] - R^{m1} 은
- [0114] -- 수소;
- [0115] -- (C₁₋₆)알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸);
- [0116] -- (C₁₋₄)알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시);
- [0117] -- (C₁₋₃)플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸);
- [0118] -- (C₁₋₃)플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시);
- [0119] -- 할로젠 (특히 플루오로 또는 클로로);
- [0120] -- (C₃₋₆)시클로알킬 (특히 시클로프로필);
- [0121] -- (C₃₋₆)시클로알킬-옥시 (특히 시클로프로필-옥시, 시클로부틸-옥시, 시클로펜틸-옥시);
- [0122] -- 히드록시;
- [0123] -- 히드록시-(C₂₋₄)알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시);
- [0124] -- $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ (X^2 는 직접 결합을 나타내고; 또는 X^2 는 -O-CH₂-CH₂-* 를 나타내고, 별표는 $-NR^{N1}R^{N2}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{N1} 및 R^{N2} 는 독립적으로 수소, (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸), 또는 (C₃₋₆)시클로알킬 (특히 시클로프로필) 을 나타낸다) (특히 이러한 기 $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ 는 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노; 또는 2-(디메틸아미노)-에톡시를 나타낸다);
- [0125] -- $-S-R^{S2}$ (R^{S2} 는 (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸), 또는 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C₃₋₆)시클로알킬 (특히 시클로부틸, 옥세탄-3-일) 을 나타낸다)
- [0126] 를 나타내고;
- [0127] 하위-구현예에 있어서, R^{m1} 은 특히 수소와 상이하고;
- [0128] - R^{m2} 는 수소, 메틸, 플루오로, 또는 클로로를 나타내고;
- [0129] - R^{o1} 은 수소를 나타내고; 또는 R^{m2} 가 수소를 나타내는 경우, R^{o1} 은 수소 또는 플루오로를 나타낸다)
- [0130] 를 나타내고;
- [0131] 또는 Ar^1 은 구조 (Ar-II) 의 5-원 헤테로아릴기:



(Ar-II)

- [0132]
- [0133] (식 중,

[0134] - Y 는 CR^8 (R^8 은 특히 수소, 또는 할로젠 (특히 플루오로, 클로로) 을 나타낸다) 을 나타내고; 또는 Y 는 N 을 나타내고;

[0135] - R^7 은

[0136] -- 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{4-6})시클로알킬 (상기 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{4-6})시클로알킬은 비치환되거나, 또는 히드록시로 일-치환된다 (특히 3-히드록시-옥세탄-3-일));

[0137] -- $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ (X^1 은 직접 결합, (C_{1-3})알킬렌 (특히 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), $-\text{O}-$ (C_{1-3})알킬렌-* (특히 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ *), $-\text{NH}-$ (C_{1-3})알킬렌-* (특히 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$ *, $-\text{CO}-$, 또는 (C_{3-5})시클로알킬렌을 나타내고; 별표는 $-\text{CO}-\text{R}^{01}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{01} 은 $-\text{OH}$; $-\text{O}-$ (C_{1-4})알킬 (특히 에톡시, 메톡시); $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S3}}$ (R^{S3} 는 (C_{1-4})알킬, (C_{3-6})시클로알킬 ((C_{3-6})시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{3-6})시클로알킬-(C_{1-3})알킬렌 ((C_{3-6})시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{1-3})플루오로알킬, 또는 $-\text{NH}_2$ 를 나타낸다); $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{04}$ (R^{04} 는 히드록시, 또는 (C_{1-4})알콕시, 또는 $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{알킬}]_2$ 를 나타낸다); $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{05}$ (R^{05} 는 (C_{1-4})알킬 또는 (C_{1-4})알콕시를 나타낸다); $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{알킬}]_2$ (특히 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 또는 (5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸옥시- 를 나타낸다) [특히 이러한 기 $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ 은 $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -시클로프로필, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$ -프로필, (5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸- $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CF}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{COOH}$, 1-카르복시-시클로프로판-1-일을 나타낸다];



[0139] -- 2-히드록시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐;

[0140] -- 히드록시-(C_{1-4})알킬 (특히 히드록시메틸, 1-히드록시-에틸);

[0141] -- 히드록시-(C_{2-4})알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시);

[0142] -- $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N3}}\text{R}^{\text{N4}}$ (r 은 정수 0 또는 1 을 나타내고; R^{N3} 및 R^{N4} 는 독립적으로 수소, (C_{1-4})알킬, 히드록시-(C_{2-4})알킬, (C_{1-3})알콕시-(C_{2-4})알킬, 또는 히드록시를 나타낸다 (바람직하게는 R^{N3} 및 R^{N4} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다)) (특히 이러한 기 $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N3}}\text{R}^{\text{N4}}$ 의 예는 $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}$ -이소프로필, 또는 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$ 이다);

[0143] -- $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$ (R^{N1} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4})알킬을 나타내고, R^{N2} 는 독립적으로 $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-$ (C_{1-3})알킬, 또는 $-\text{CO}-$ (C_{1-3})알킬렌- $-\text{OH}$ 를 나타낸다) (특히 이러한 기 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$ 는 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$, 또는 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 를 나타낸다);

[0144] -- $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N5}}\text{R}^{\text{N6}}$ (R^{N5} 및 R^{N6} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4})알킬을 나타낸다 (바람직하게는 R^{N5} 및 R^{N6} 중 하나

이상은 수소를 나타낸다)) (특히 이러한 기 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N5}, \text{N6}}$ 의 예는 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 이다);

[0145] -- $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S1}}$ (R^{S1} 은 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸), 또는 $-\text{NR}^{\text{N7}, \text{N8}}$ (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-3}) 알킬을 나타낸다) (바람직하게는 R^{N7} 및 R^{N8} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다) 을 나타낸다) (특히 이러한 기 $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S1}}$ 의 예는 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 이다);

[0146] -- $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$ (q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타내고 (특히 q 는 0 이고, 즉, HET^1 은 직접 결합에 의해 Ar^1 에 연결된다); HET^1 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함), 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 (이의 호변 이성질체 형태 3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 포함), 또는 5-티옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-메르캅토-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함) 을 나타낸다);

[0147] -- $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ (p 는 정수 0 또는 1 을 나타내고 (특히 p 는 0 이고, 즉, HET 는 직접 결합에 의해 Ar^1 에 연결된다); HET 는 5-원 헤테로아릴 (특히 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴) 을 나타내고, 상기 5-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 독립적으로 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸), (C_{1-4}) 알콕시 (특히 메톡시), $-\text{COOH}$, 히드록시, 히드록시- (C_{1-3}) 알킬 (특히 히드록시메틸), 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C_{3-5}) 시클로알킬 (특히 시클로프로필, 옥세탄-3-일), 또는 $-\text{NR}^{\text{N9}, \text{N10}}$ (R^{N9} 및 R^{N10} 은 독립적으로 수소, (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), 또는 히드록시- (C_{2-4}) 알킬 (특히 2-히드록시-에틸) 을 나타낸다) 에서 선택된다) (특히 이러한 기 $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ 는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일, 3-아미노-이속사졸-5-일, 2-아미노-옥사졸-5-일, 5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메틸아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메톡시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-[(2-히드록시-에틸)]-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-히드록시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-(옥세탄-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일이다)

[0148] 를 나타내고;

[0149] - R^6 은

[0150] -- (C_{1-6}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸);

[0151] -- (C_{1-4}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시);

[0152] -- (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸);

[0153] -- (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시);

[0154] -- 할로젠 (특히 플루오로 또는 클로로);

[0155] -- 히드록시;

[0156] -- (C_{3-6}) 시클로알킬 (특히 시클로프로필);

[0157] -- (C_{3-6}) 시클로알킬-옥시 (특히 시클로프로필-옥시, 시클로부틸-옥시, 시클로펜틸-옥시);

[0158] -- 히드록시- (C_{2-4}) 알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시);

[0159] -- $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N1}, \text{N2}}$ (X^2 는 직접 결합을 나타내고; 또는 X^2 는 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-*$ 를 나타내고, 별표는 $-\text{NR}^{\text{N1}, \text{N2}}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{N1} 및 R^{N2} 는 독립적으로 수소, (C_{1-4}) 알킬, 또는 (C_{3-6}) 시클로알킬을 나타낸다) (특히 이러한 기 $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N1}, \text{N2}}$ 는 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노; 또는 2-(디메틸아미노)-에톡시를

나타낸다);

[0160] -- $-S-R^{S2}$ (R^{S2} 는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸), 또는 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C_{3-6}) 시클로알킬 (특히 시클로부틸, 옥세탄-3-일) 을 나타낸다)

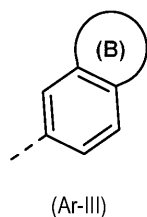
[0161] 를 나타낸다)

[0162] 를 나타내고;

[0163] 또는 Ar^1 은 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴 (특히 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴; 특히 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 퀴놀살리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 퀴놀리닐) (상기 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴은 독립적으로 $-(C_{0-3})$ 알킬렌- $COOR^{02}$ (R^{02} 는 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 로 일-치환된다 (특히 이러한 기 $-(C_{0-3})$ 알킬렌- $COOR^{02}$ 는 $-COOH$ 이다)) (특히 이러한 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴은 3-카르복시-1H-인돌-6-일, 4-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-카르복시-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-1H-인돌-2-일, 7-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-벤조푸란-2-일, 3-카르복시-벤조푸란-6-일, 2-카르복시-벤조푸란-5-일, 또는 2-카르복시-벤조푸란-6-일이다)

[0164] 을 나타내고;

[0165] 또는 Ar^1 은 구조 (Ar-III) 의 기:



[0166]

[0167] 를 나타내고, 이것은 2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일, 3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일, 1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-7-일, 및 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일에서 선택된다.

[0168] 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은, (R)- 뿐만 아니라 (S)-배치로 존재하는 것을 가능하게 하는 하나 이상의 비대칭 탄소 원자와 같은 하나 이상의 입체 또는 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은, 또한 Z- 뿐만 아니라 E-배치로 존재하는 것을 가능하게 하는 하나 이상의 이중 결합을 갖는 화합물, 및/또는 서로에 대해 시스- 뿐만 아니라 트랜스-배치로 존재하는 것을 가능하게 하는 치환기를 고리계에서 갖는 화합물을 포함할 수 있다. 따라서, 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 입체 이성질체의 혼합물로서, 또는 바람직하게는 순수한 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 입체 이성질체의 혼합물은 당업자에게 공지된 방식으로 분리될 수 있다.

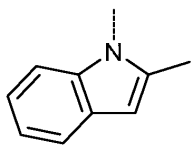
[0169] 특정한 화합물 (또는 일반적인 구조) 이 (R)- 또는 (S)-거울상 이성질체로서 지정되는 경우, 이러한 지정은 풍부한, 특히 본질적으로 순수한, 거울상 이성질체 형태의 각각의 화합물 (또는 일반적인 구조) 을 나타내는 것으로 이해해야 한다. 마찬가지로, 화합물에서의 특정한 비대칭 중심이 (R)- 또는 (S)-배치에, 또는 특정한 상대적인 배치에 존재하는 것으로 지정되는 경우, 이러한 지정은 상기 비대칭 중심의 각각의 배치에 대해 풍부한, 특히 본질적으로 순수한 형태의 화합물을 나타내는 것으로 이해해야 한다. 유사하게, 시스- 또는 트랜스-지정은 풍부한, 특히 본질적으로 순수한 형태의 각각의 상대적인 배치의 각각의 입체 이성질체를 나타내는 것으로 이해해야 한다. 마찬가지로, 특정한 화합물 (또는 일반적인 구조) 이 Z- 또는 E-입체 이성질체로서 지정되는 경우 (또는 화합물에서의 특정한 이중 결합이 Z- 또는 E-배치에 존재하는 것으로 지정되는 경우), 이러한 지정은 풍부한, 특히 본질적으로 순수한, 입체 이성질체 형태의 각각의 화합물 (또는 일반적인 구조) (또는 이중 결합의 각각의 배치에 대해 풍부한, 특히 본질적으로 순수한 형태의 화합물) 을 나타내는 것으로 이해해야 한다.

[0170] 용어 "풍부한" 은, 입체 이성질체와 관련하여 사용되는 경우, 본 발명의 문맥에서, 각각의 입체 이성질체가 각각의 다른 입체 이성질체 / 각각의 다른 입체 이성질체의 전체에 대해서, 70:30 이상, 특히 90:10 이상의 비율로 (즉, 70 중량% 이상, 특히 90 중량% 이상의 순도로) 존재하는 것을 의미하는 것으로 이해해야 한다.

[0171] 용어 "본질적으로 순수한" 은, 입체 이성질체와 관련하여 사용되는 경우, 본 발명의 문맥에서, 각각의 입체 이성질체가 각각의 다른 입체 이성질체 / 각각의 다른 입체 이성질체의 전체에 대해서, 95 중량% 이상, 특히 99 중량% 이상의 순도로 존재하는 것을 의미하는 것으로 이해해야 한다.

[0172] 본 발명은 또한 구현예 1) 내지 29) 에 따른, 동위 원소 표지된, 특히 ^2H (중수소) 표지된 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물을 포함하며, 이 화합물은, 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만, 통상적으로 자연에서 발견되는 원자량과 상이한 원자량을 갖는 원자로 대체된 것 외에는, 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물과 동일하다. 동위 원소 표지된, 특히 ^2H (중수소) 표지된 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물 및 이의 염은 본 발명의 범위 내에 있다. 수소를 보다 무거운 동위 원소 ^2H (중수소) 로 치환하면, 보다 양호한 대사 안정성, 따라서 예를 들어 생체 내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소를 유도할 수 있거나, 또는 시토크롬 P450 효소 저해의 감소, 따라서 예를 들어 안전성 프로파일의 향상을 유도할 수 있다. 본 발명의 하나의 구현예에 있어서, 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 동위 원소 표지되지 않거나, 또는 이들은 하나 이상의 중수소 원자로만 표지된다. 하위-구현예에 있어서, 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 전혀 동위 원소 표지되지 않는다. 동위 원소 표지된 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 하기에서 기술하는 방법과 유사하게, 그러나 적합한 시약 또는 출발 물질의 적절한 동위 원소 변형을 이용하여 제조될 수 있다.

[0173] 본 특허 출원에 있어서, 점선으로 표시된 결합은 표시되는 라디칼의 부착점을 나타낸다. 예를 들어, 하기에 표시한 라디칼



[0174]

[0175] 은 2-메틸-1H-인돌-1-일 기이다.

[0176] 일부 경우에 있어서, 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 호변 이성질체 형태를 함유할 수 있다. 이러한 호변 이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 특정한 잔기의 호변 이성질체 형태가 존재하고, 이러한 잔기의 하나의 형태 만이 개시되거나 정의되는 경우, 다른 호변 이성질체 형태(들)은 이러한 개시된 잔기에 포함되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일 기는 또한 이의 호변 이성질체 형태인 2-히드록시-1H-벤조[d]이미다졸-5-일 및 2-히드록시-3H-벤조[d]이미다졸-5-일을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 유사하게, 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (대안적으로 5-옥소-4H-[1,2,4]옥사디아졸-3-일로 명명됨) 은 이의 호변 이성질체 형태인 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함하며, 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 (대안적으로 3-옥소-2H-[1,2,4]옥사디아졸-5-일로 명명됨) 은 이의 호변 이성질체 형태인 3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 포함한다.

[0177] 화합물, 염, 약학 조성물, 질환 등에 대해 복수 형태가 사용되는 경우, 이것은 또한 단일 화합물, 염 등을 의미하는 것으로 의도된다.

[0178] 구현예 1) 내지 29) 에 따른 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물에 대한 임의의 언급은, 또한 적절히 및 편의상, 이러한 화합물의 염 (및 특히 약학적으로 허용 가능한 염) 을 나타내는 것으로 이해해야 한다.

[0179] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염" 은, 목적 화합물의 원하는 생물학적 활성을 보유하고, 원하지 않는 독성학적 효과를 최소로 발휘하는 염을 나타낸다. 이러한 염은, 목적 화합물에서의 염기성 및/또는 산성 기의 존재에 따라, 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가 염을 포함한다. 참고로, 예를 들어 "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; and "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quere (Eds.), RSC Publishing, 2012 를 참조한다.

[0180] 본원에서 제공되는 정의는, 구현예 1) 내지 22) 중 어느 하나에서 정의하는 바와 같은 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물에 균일하게 적용되며, 달리 명시적으로 제시된 정의가 보다 넓거나 보다 좁은 정의를 제공하지

않는 한, 발명의 설명 및 청구범위 전체에 걸쳐서 준용되는 것으로 의도된다. 용어의 정의 또는 바람직한 정의는, 본원에서 정의하는 바와 같은 임의의 또는 모든 다른 용어의 임의의 정의 또는 바람직한 정의와 독립적으로 (및 조합하여), 각각의 용어를 정의하고, 대체할 수 있다는 것은 충분히 이해된다. 기 Ar^1 또는 이의 치환기가 추가로 정의될 때마다, 이러한 정의는 기 (Ar-I), (Ar-II) 및 (Ar-III), 및 이들의 각각의 치환기에 대해서도 준용되는 것으로 의도된다.

[0181] 치환기가 임의적인 것으로서 표시될 때마다, 이러한 치환기는 부재할 수 있으며 (즉, 각각의 잔기는 이러한 임의적인 치환기와 관련하여 비치환된다), 이 경우, 자유 원자가를 갖는 모든 위치 (이러한 임의적인 치환기가 부착될 수 있는 곳; 예를 들어 방향족 고리에서, 자유 원자가를 갖는 고리 질소 원자 및/또는 고리 탄소 원자)는, 적절한 경우 수소로 치환되는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 용어 "임의로"가 (고리) 헤테로원자의 문맥에서 사용되는 경우, 이 용어는, 각각의 임의적인 헤테로원자 등이 부재하고 (즉, 특정한 부분은 헤테로원자를 함유하지 않으며 / 카르보사이클 / 등이다), 또는 각각의 임의적인 헤테로원자 등은 명시적으로 정의한 바와 같이 존재한다.

[0182] 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드; 특히 불소, 염소 또는 브롬; 바람직하게는 불소 또는 염소를 의미한다.

[0183] 단독으로 또는 조합하여 사용되는, 용어 "알킬"은, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 나타낸다. 용어 "(C_{x-y})알킬" (x 및 y 는 각각 정수이다)은, x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는, 상기에서 정의한 바와 같은 알킬기를 나타낸다. 예를 들어, (C_{1-6})알킬기는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert.-부틸, 3-메틸-부틸, 2,2-디메틸-프로필 및 3,3-디메틸-부틸이다. 의심의 여지를 피하기 위해, 기가 예를 들어 프로필 또는 부틸로서 나타내어지는 경우, 이것은 각각 n-프로필, n-부틸인 것을 의미한다. 바람직한 것은 메틸 및 에틸이다. 가장 바람직한 것은 메틸이다. 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 Ar^1 의 치환기에 대해 바람직한 것은 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, 1-메틸-프로판-1-일, tert.-부틸, 3-메틸-부틸이다.

[0184] 단독으로 또는 조합하여 사용되는, 용어 "-(C_{x-y})알킬렌-"은, x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는, 상기에서 정의한 바와 같은 2가 결합된 알킬기를 나타낸다. 바람직하게는, -(C_{1-y})알킬렌기의 부착점은 1,1-디일, 1,2-디일 또는 1,3-디일 배열 내에 있다. (C_{0-y})알킬렌기가 다른 치환기와 조합하여 사용되는 경우, 상기 용어는, 상기 치환기가 (C_{1-y})알킬렌기를 통해 분자의 나머지에 연결되거나, 또는 이것이 분자의 나머지에 직접 부착되는 것 (즉, (C_0)알킬렌기는 상기 치환기를 분자의 나머지에 연결시키는 직접 결합을 나타낸다)을 의미한다.

알킬렌기 $-C_2H_4-$ 는 달리 명시적으로 나타내지 않는 한, $-CH_2-CH_2-$ 를 의미한다. 링커 X^1 에 대해, (C_{1-3})알킬렌기의 예는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$, 특히 $-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$ 이다. 치환기 -(C_{0-3})알킬렌-COOR⁰² 및 (C_{0-3})알킬렌-COOR⁰³에서 각각 사용되는 바와 같은 (C_{0-3})알킬렌기의 예는 각각 (C_0)알킬렌 및 메틸렌이다.

[0185] 단독으로 또는 조합하여 사용되는, 용어 "알콕시"는, 알킬기가 상기에서 정의한 바와 같은, 알킬-O-기를 나타낸다. 용어 "(C_{x-y})알콕시" (x 및 y 는 각각 정수이다)는 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는, 상기에서 정의한 바와 같은 알콕시기를 나타낸다. 예를 들어, (C_{1-4})알콕시기는 화학식 (C_{1-4})알킬-O- (용어 "(C_{1-4})알킬"은 상기에서 제시한 의미를 가진다)의 기를 의미한다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec.-부톡시 및 tert.-부톡시이다. 바람직한 것은 에톡시 및 특히 메톡시이다. 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 Ar^1 의 치환기에 대해 바람직한 것은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 이소부톡시이다.

[0186] 단독으로 또는 조합하여 사용되는, 용어 "플루오로알킬"은, 하나 이상의 (및 가능하게는 모든) 수소 원자가 불소로 대체된, 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하는, 상기에서 정의한 바와 같은 알킬기를 나타낸다. 용어 "(C_{x-y})플루오로알킬" (x 및 y 는 각각 정수이다)은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는, 상기에서 정의한 바와 같은 플루오로알킬기를 나타낸다. 예를 들어, (C_{1-3})플루오로알킬기는 1 내지 7 개의 수소 원자가 불소로 대체된, 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다. 플루오로알킬기의 대표적인 예는 트리플루오로메틸, 2-플루

오로에틸, 2,2-디플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸을 포함한다. 바람직한 것은 트리플루오로메틸과 같은 (C₁)플루오로알킬기이다. "(C₁₋₃)플루오로알킬 (상기 (C₁₋₃)플루오로알킬은 히드록시로 임의로 치환된다)" 의 예는 2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-에틸이다.

[0187] 단독으로 또는 조합하여 사용되는, 용어 "플루오로알콕시" 는, 하나 이상의 (및 가능하게는 모든) 수소 원자가 불소로 대체된, 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하는, 상기에서 정의한 바와 같은 알콕시기를 나타낸다. 용어 "(C_{x-y})플루오로알콕시" (x 및 y 는 각각 정수이다) 는 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는, 상기에서 정의한 바와 같은 플루오로알콕시기를 나타낸다. 예를 들어, (C₁₋₃)플루오로알콕시기는 1 내지 7 개의 수소 원자가 불소로 대체된, 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다. 플루오로알콕시기의 대표적인 예는 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 2-플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시를 포함한다. 바람직한 것은 (C₁)플루오로알콕시기, 예컨대 트리플루오로메톡시 및 디플루오로메톡시, 뿐만 아니라 2,2,2-트리플루오로에톡시이다.

[0188] 단독으로 또는 조합하여 사용되는, 용어 "시클로알킬" 은, 3 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 모노시클릭 탄화수소 고리를 나타낸다. 용어 "(C_{x-y})시클로알킬" (x 및 y 는 각각 정수이다) 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는, 상기에서 정의한 바와 같은 시클로알킬기를 나타낸다. 예를 들어, (C₃₋₆)시클로알킬기는 3 내지 6 개의 탄소 원자를 함유한다. 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸이다. 바람직한 것은 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸; 특히 시클로프로필이다. 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 시클로알킬기의 예는 특히 옥세타닐이다. (C₃₋₆)시클로알킬이 아미노로 임의로 일-치환되는 (C₃₋₆)시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 1-아미노-시클로프로필이다. (C₃₋₆)시클로알킬이 -COOH 로 일-치환되는 (C₃₋₆)시클로알킬기의 예는 1-카르복시-시클로프로필, 1-카르복시-시클로펜틸이다.

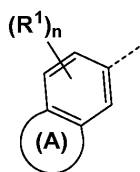
[0189] 단독으로 또는 조합하여 사용되는, 용어 "-(C_{x-y})시클로알킬렌-" 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는, 상기에서 정의한 바와 같은 2 가 결합된 시클로알킬기를 나타낸다. 바람직하게는, 임의의 2 가 결합된 시클로알킬기의 부착점은 1,1-디일 또는 1,2-디일 배열 내에 있다. 그 예는 시클로프로판-1,1-디일, 시클로프로판-1,2-디일 및 시클로펜탄-1,1-디일이며; 바람직한 것은 시클로프로판-1,1-디일이다.

[0190] (C₃₋₆)시클로알킬-옥시의 예는 시클로부틸-옥시 및 시클로펜틸-옥시이다.

[0191] 기 -X¹-CO-R⁰¹ (R⁰¹ 은 -O-CH₂-CO-R⁰⁴ 를 나타내고, R⁰⁴ 는 -N[(C₁₋₄)알킬]₂ 를 나타내거나, 또는 R⁰¹ 은 -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)알킬]₂ 를 나타낸다) 에서 사용되는 바와 같은, 알킬화된 아미노기 -N[(C₁₋₄)알킬]₂ 는, 2 개의 각각의 (C₁₋₄)알킬기가 독립적으로 선택된다. 이러한 아미노기 -N[(C₁₋₄)알킬]₂ 의 바람직한 예는 -N(CH₃)₂ 이다.

[0192] 단독으로 또는 조합하여 사용되는, 용어 "헤테로사이클" 은, 보다 넓거나 보다 좁은 방식으로 명시적으로 정의되지 않는 경우, 질소, 황 및 산소에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 (특히 하나의) 고리 헤테로원자 (특히 하나의 질소 원자, 2 개의 질소 원자, 하나의 질소 원자 및 하나의 산소 원자, 또는 하나의 질소 원자 및 하나의 황 원자) 를 함유하는 포화 모노시클릭 탄화수소 고리를 나타낸다. 용어 "(C_{x-y})헤테로사이클" 은 x 내지 y 개의 고리 원자를 함유하는 이러한 헤테로사이클을 나타낸다. 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 명시적으로 정의한 바와 같이 치환된다.

[0193] 단편:

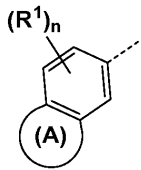


[0194]

[0195] (식 중, 고리 (A) 는 방향족 5- 또는 6-원 고리를 나타내고, 고리 (A) 는 페닐기에 융합되며, 상기 고리 (A) 는 임의로 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유한다) 의 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티오펜릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이소사졸

릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 및 프탈라지닐; 특히 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 나프틸, 퀴놀리닐, 및 이소퀴놀리닐이다. 상기 기는 비치환되거나 또는 명시적으로 정의한 바와 같이 치환된다.

[0196] 단편:



[0197] (식 중, 고리 (A) 는 비-방향족 5- 내지 7-원 고리를 나타내고, 고리 (A) 는 페닐기에 융합되며, 독립적으로 상기 고리 (A) 는 임의로 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유한다) 의 예는 2,3-디히드로-벤조[b]티오페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 1,3-디히드로-이소벤조푸라닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 인다닐, 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈레닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 및 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세피닐이다. 상기 기는 비치환되거나 또는 명시적으로 정의한 바와 같이 치환된다.

[0199] (Ar-III) 에 대해 사용되는 바와 같은, "고리 (B) 가 질소 및 산소에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는, 페닐기에 융합되는 비-방향족 5- 또는 6-원 고리" 로 구성된 기는, 상기에서 정의한 바와 같은 (C_{5-6}) 헤테로사이클에 융합되는 페닐기를 나타낸다. 이의 예는 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 2,3-디히드로-1H-인돌릴, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 2,3-디히드로-1H-인다졸릴, 2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸릴, 2,3-디히드로벤조[d]이속사졸릴, 2,3-디히드로-이소인돌릴, 3-디히드로-벤조옥사졸-6-일, 2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-7-일, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일, 및 1,2,3,4-테트라히드로-프탈라진-6-일이다. 상기 기는 비치환되거나, 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 옥소, (C_{1-6}) 알킬, 및 $-(C_{0-3})$ 알킬렌- $COOR^{03}$ (R^{03} 은 수소 또는 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택되고; 특히 치환기는 옥소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소부틸, 또는 $-COOH$ 에서 독립적으로 선택되고; 치환기는 융합된 5- 또는 6-원 비-방향족 고리에 부착된다. 옥소 치환기는 바람직하게는 고리 질소 원자에 대해 알파 위치에 있는 고리 탄소 원자에 부착된다. 이러한 기의 바람직한 예는 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 2,3-디히드로-1H-인돌릴, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐; 뿐만 아니라, 옥소-치환된 헤테로시클릴기 3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸릴, 2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸릴, 3-옥소-2,3-디히드로벤조[d]이속사졸릴, 2-옥소-1,3-디히드로-인돌릴, 1-옥소-2,3-디히드로-이소인돌릴, 2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸릴, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸리닐, 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀리닐, 1,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-프탈라지닐이고; 상기 기는 임의로 (C_{1-6}) 알킬, 및 $-(C_{0-3})$ 알킬렌- $COOR^{03}$ (R^{03} 은 수소 또는 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택되는 하나의 (추가)의 치환기를 가질 수 있다.

특정한 예는 2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일, 3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일, 1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-7-일, 및 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일이다.

[0200] 의심의 여지를 피하기 위해, 예를 들어 2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸릴기와 같이 주로 비-방향족으로 간주되는 호변 이성질체 형태를 갖는 특정한 기는, 이들의 상응하는 호변 이성질체 형태 (2-히드록시-1H-벤조[d]이미다졸릴) 가 또한 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴기로서 간주될 수 있음에도 불구하고, 본원에서 8- 내지 10-원 부분 방향족 융합된 비시클릭 헤테로시클릴기로서 정의된다.

[0201] 단독으로 또는 조합하여 사용되는, 용어 "아릴" 은 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐을 의미한다. 상기 언급한 아릴기는 비치환되거나 또는 명시적으로 정의한 바와 같이 치환된다.

[0202] 페닐을 나타내는 치환기 Ar^1 의 예는, 특히 분자의 나머지의 부착점에 대해 파라 위치에서 적어도 일-치환되는 것이다. 또한, 페닐을 나타내는 이러한 기 Ar^1 은, 특히 분자의 나머지의 부착점에 대해 메타 위치의 하나 또는 둘 모두에서 1 또는 2 개의 또다른 치환기를 가질 수 있다. 이러한 페닐기의 각각의 치환기는 명시적

으로 정의한 바와 같다.

[0203]

단독으로 또는 조합하여 사용되는, 용어 "헤테로아릴" 은, 각각 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1 개 내지 최대 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리를 의미한다.

이러한 헤테로아릴기의 예는 5-원 헤테로아릴기, 예컨대 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴; 6-원 헤테로아릴기, 예컨대 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐; 및 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴기, 예컨대 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티오펜, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 티에노피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 피롤로피리디닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸로피리미디닐, 피롤로피라지닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐 및 이미다조티아졸릴이다. 상기 언급한 헤테로아릴기는 비치환되거나 또는 명시적으로 정의한 바와 같이 치환된다.

[0204]

"5- 또는 6-원 헤테로아릴" 을 나타내는 치환기 Ar^1 에 대해, 상기 용어는 상기 언급한 5- 또는 6-원 기, 예컨대 특히 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 또는 티오펜을 의미한다. 특히, 상기 용어는 5-원 기, 예컨대 특히 티아졸릴 또는 티오펜; 특히 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일을 나타낸다. 바람직한 것은 티오펜, 특히 티오펜-2-일; 또는 티아졸릴, 특히 티아졸-2-일이다. 상기 기는 명시적으로 정의한 바와 같이 치환된다. 티오펜-2-일 또는 티아졸-2-일은 특히 위치 5 에 있는 하나의 치환기, 및 위치 4 에서의 제 2 치환기 (및, 티오펜-2-일의 경우, 임의로 위치 3 에서의 할로겐 치환기) 로 이-치환된다.

[0205]

"8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴" 을 나타내는 치환기 Ar^1 에 대해, 상기 용어는 상기에서 언급한 8- 내지 10-원 헤테로아릴기를 의미한다. 특히, 상기 용어는 9- 또는 10-원 헤테로아릴기, 예컨대 특히 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴녹살리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 피롤로피리디닐, 및 이미다조피리디닐, 뿐만 아니라, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 및 벤조티아졸릴을 나타낸다.

상기 기는 비치환되거나 또는 명시적으로 정의한 바와 같이 치환된다. 특정한 예는 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1-메틸-1H-인돌-5-일, 1H-인다졸-5-일, 1H-인다졸-6-일, 1-메틸-1H-인다졸-6-일, 3-메틸-1H-인다졸-6-일, 3-메톡시-1H-인다졸-6-일, 6-메톡시-1H-인다졸-5-일, 1H-벤조이미다졸-5-일, 2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일, 2-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일, 1H-벤조트리아졸-5-일, 2-메틸-벤조옥사졸-5-일, 2-메틸-벤조옥사졸-6-일, 퀴녹살린-6-일, 이소퀴놀린-7-일, 퀴놀린-6-일, 1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일, 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 2-카르복시-1H-인돌-5-일, 3-카르복시-1H-인돌-6-일, 4-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-카르복시-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-1H-인돌-2-일, 7-카르복시-1H-인돌-2-일, 7-카르복시-1H-인돌-4-일, 7-카르복시-1-메틸-1H-인돌-4-일, 5-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-벤조푸란-2-일, 3-카르복시-벤조푸란-6-일, 2-카르복시-벤조푸란-5-일, 및 2-카르복시-벤조푸란-6-일이다. 바람직한 예는 1H-벤조이미다졸-5-일, 1H-인돌-6-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인다졸-5-일, 뿐만 아니라, $-(C_{0-3})$ 알킬렌-COOR⁰² 로 일-치환되는 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴, 예컨대 3-카르복시-1H-인돌-6-일, 4-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-카르복시-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-1H-인돌-2-일, 7-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-벤조푸란-2-일, 3-카르복시-벤조푸란-6-일, 2-카르복시-벤조푸란-5-일, 및 2-카르복시-벤조푸란-6-일, 및, 또한, 3-카르복시-1H-인다졸-6-일, 및 7-카르복시-1H-인돌-4-일이다.

[0206]

치환기 $-(CH_2)_p$ -HET (p 는 정수 0 또는 1 을 나타내고, HET 는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 나타낸다) 에 대해, 이러한 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 상기에서 정의한 바와 같으며; 특히 질소 함유 5-원 헤테로아릴, 예컨대, 특히 테트라졸릴, 또는 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 또는 트리아졸릴이다. 상기 기는 비치환되거나, 또는 명시적으로 정의된 바와 같은 치환기로 치환된다. 기 $-(CH_2)_p$ - 는 바람직하게는 존재하지 않으며, 즉, p 는 정수 0 을 나타내고, 기 HET 는

Ar^1 에 직접 결합된다. $-(CH_2)_p$ -HET 의 특정한 예는 특히 $-(CH_2)_0$ -HET 기 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일이고; 또다른 예는 3-아미노-이속사졸-5-일, 2-아미노-옥사졸-5-일, 5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메틸아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메톡시-[1,2,4]옥사디아졸-

3-일, 5-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-[(2-히드록시-에틸)]-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-히드록시 메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-(옥세탄-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-1H-이미다 졸-4-일, 및 2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일; 뿐만 아니라, 1H-피라졸-1-일, 1H-피라졸-3-일, 3-메틸-피라졸-1-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 5-메틸-1H-피라졸-3-일, 3,5-디메틸-피라졸-1-일, 4-카르복시- 1H-피라졸-3-일, 1H-이미다졸-2-일, 3-메틸-3H-이미다졸-4-일, 2-메틸-1H-이미다졸-4-일, 1,5-디메틸-1H-이미 다졸-2-일, 1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일, 1,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-시클로프로필-1H-이미다졸-4-일, 2- 시클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-4-일, [1,2,4]옥사디아졸-5-일, 5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 3-메틸- [1,2,4]옥사디아졸-5-일, 5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일, 이소티아졸-5-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 4-메틸 -티아졸-2-일, 2-메틸-티아졸-4-일, 2-아미노-5-메틸-티아졸-4-일, 4,5-디메틸-티아졸-2-일, 4-카르복시-티아졸 -2-일, 2-카르복시-티아졸-4-일, 2-히드록시-티아졸-4-일, 2-아미노-2-옥소에틸)티아졸-4-일, 이속사졸-3-일, 이속사졸-5-일, 3-메틸-이속사졸-5-일, 4-메틸-이속사졸-5-일, 4-카르복시-3-메틸-이속사졸-5-일, 옥사졸-5-일, 2-메틸-옥사졸-5-일, 2-(2-카르복시에틸)-옥사졸-5-일, 2-(2-카르복시에틸)-4-메틸-옥사졸-5-일, 4H-[1,2,4]트 리아졸-3-일, 1H-[1,2,4]트리아졸-1-일, 2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일, 피리딘-2-일, 4-플루오로-피리딘-2- 일, 피리미딘-2-일, 5-플루오로-피리미딘-2-일, 5-메톡시-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리미딘-2-일, 6-메톡시-피 리미딘-4-일, 6-디메틸아미노-피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 6-메톡시-피라진-2-일, 6-메톡시-피리다진-3-일, 3H-이미다졸-4-일, 3H-[1,2,3]트리아졸-4-일, 옥사졸-2-일, 및 4,5-디메틸-옥사졸-2-일이다. 의심의 여지를 피하기 위해, 주로 방향족으로 간주될 수 있는 호변 이성질체 형태를 갖는 특정한 기 (예를 들어, 3-히드록시- 이속사졸릴 또는 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸릴)는, 이들의 상응하는 호변 이성질체 형태 (각각 3-옥소- 2,3-디히드로-2H-이속사졸릴, 2-옥소-2,3-디히드로-3H-[1,3,4]옥사디아졸릴)가 또한 비-방향족 기로서 간주될 수 있음에도 불구하고, 헤테로아릴기 HET로서 본원에서 정의된다. 마찬가지로, 치환기 HET¹에 대해 정의 되는 바와 같은, 주로 비-방향족으로 간주될 수 있는 호변 이성질체 형태를 갖는 특정한 기 (예컨대, 5-옥소- 4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 또는 5-티옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)는, 이들의 상응하 는 호변 이성질체 형태 (각각 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸릴, 5-메르캅토-[1,2,4]옥사디아졸릴)가 또한 헤테 로아릴기로서 간주될 수 있음에도 불구하고, HET에 대해 정의되는 바와 같은 치환된 헤테로아릴기의 일부가 아 닌 것으로 본원에서 정의된다. 상응하는 호변 이성질체는, 정의되는 바와 같은 각각의 범위에 포함되는 것 으로 이해된다.

[0207] 용어 "시아노"는 기 -CN을 나타낸다.

[0208] 용어 "옥소"는 바람직하게는, 예를 들어 카르보닐기 -(CO)- 또는 술포닐기 -(SO₂)-에서와 같이, 사슬 또는 고 리 탄소 또는 황 원자에 부착되는 기 =O를 나타낸다.

[0209] 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 Ar¹의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, "-X²-NR^{N1}R^{N2}"의 예는 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 아미노-메틸, 메틸아미노-메틸, 이소부틸아미노-메틸, 시클로프로필아 미노-메틸, 시클로부틸아미노-메틸, (2-메톡시에틸)아미노-메틸, (2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노; 또는 -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; 또는 피롤리딘-1-일, 2-옥소-피롤리딘-1-일, 1,1-디옥소-이소티아졸리딘-2-일, 모르폴린-4-일, 아제티딘-1-일, 또는 피페리딘-1-일; 및 2-(디메틸아미노)-에톡시이다.

[0210] 기 Ar¹의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, 기 "-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}"의 예는 우레이도 (-NH-CO-NH₂) 및 3-에틸우 레이도 (-NH-CO-NH-C₂H₅)이다.

[0211] 기 Ar¹의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, 기 "-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4} (r은 정수 0 또는 1을 나타낸다)"의 예 는, 바람직하게는 r이 정수 0을 나타내고, R^{N3} 및 R^{N4} 중 하나 이상이 수소를 나타내는 기 (또는 덜 바람직하 게는, 메틸)이다. 이러한 기 -CO-NR^{N3}R^{N4}의 특정한 예는 -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-메틸, -CO-NH-O-에틸, -CO-NH-O-이소프로필, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂ 및 -CO-NH-O-벤질이다. 또다른 예는 -CO-NH-이소프로필 및 -CO-NH-OH, 뿐만 아니라 -CO-N(CH₃)₂이다.

- [0212] 기 Ar^1 의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, 기 " $-X^1-CO-R^{01}$ "의 예는 특히 하기의 기이다:
- [0213] a) X^1 은 직접 결합을 나타내고; R^{01} 은 -OH를 나타낸다 (즉, $-X^1-CO-R^{01}$ 은 -COOH를 나타낸다); 또는
- [0214] b) X^1 은 직접 결합을 나타내고; R^{01} 은 -O-(C₁₋₄)알킬 (특히 에톡시 또는 메톡시)을 나타낸다 (즉, $-X^1-CO-R^{01}$ 은 -CO-(C₁₋₄)알콕시 (특히 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐)를 나타낸다); 또는
- [0215] c) X^1 은 직접 결합을 나타내고; R^{01} 은 -NH-SO₂-R^{S3} (R^{S3} 는 (C₁₋₄)알킬; (C₃₋₆)시클로알킬 ((C₃₋₆)시클로알킬은 고리 산소 원자를 임의로 함유한다); (C₃₋₆)시클로알킬-(C₁₋₃)알킬렌 ((C₃₋₆)시클로알킬은 고리 산소 원자를 임의로 함유한다); (C₁₋₃)플루오로알킬; 페닐; 또는 -NH₂를 나타낸다)를 나타낸다 (즉, $-X^1-CO-R^{01}$ 은 -CO-NH-SO₂-R^{S3} (R^{S3} 는 상기에서 언급한 기; 특히 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필, 트리플루오로메틸, 아미노를 나타낸다)를 나타내고; 특히 $-X^1-CO-R^{01}$ 은 -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-시클로프로필, -CO-NH-SO₂-에틸 또는 -CO-NH-SO₂-NH₂를 나타낸다); 또는
- [0216] d) X^1 은 (C₁₋₃)알킬렌 (특히 -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)알킬렌-* (특히 -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)알킬렌-* (특히 -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH- 또는 -CH≡CH-를 나타내고 [하위-구현예에 있어서, X^1 은 특히 -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -S-CH₂- 또는 (C₁₋₃)알킬렌을 나타낸다]; 별표는 -CO-R⁰¹기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{01} 은 -OH를 나타낸다 (즉, $-X^1-CO-R^{01}$ 은 $-X^1-COOH$ (X^1 은 상기에서 언급한 기를 나타낸다)를 나타내고; 특히 $-X^1-CO-R^{01}$ 은 -O-CH₂-COOH 또는 -NH-CH₂-COOH; 뿐만 아니라 -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH 또는 -NH-CH(CH₃)-COOH를 나타낸다); 또는
- [0217] e) X^1 은 -NH-CO-* 또는 -CO-를 나타내고; 별표는 -CO-R⁰¹기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{01} 은 -OH를 나타낸다 (즉, $-X^1-CO-R^{01}$ 은 $-X^1-COOH$ (X^1 은 상기 언급한 기를 나타낸다)를 나타내고; 특히 $-X^1-CO-R^{01}$ 은 -NH-CO-COOH, -CO-COOH를 나타낸다); 또는
- [0218] f) X^1 은 (C₃₋₅)시클로알킬렌을 나타내고; R^{01} 은 -OH를 나타낸다 (즉, $-X^1-CO-R^{01}$ 은 COOH로 일-치환되는 (C₃₋₆)시클로알킬을 나타내고; 특히 $-X^1-CO-R^{01}$ 은 1-카르복시-시클로프로판-1-일 또는 1-카르복시-시클로펜탄-1-일을 나타낸다); 또는
- [0219] g) X^1 은 직접 결합을 나타내고; R^{01} 은 -O-CH₂-CO-R⁰⁴ (R^{04} 는 히드록시, 또는 (C₁₋₄)알콕시, 또는 -N[(C₁₋₄)알킬]₂를 나타낸다)를 나타낸다 (특히 $-X^1-CO-R^{01}$ 은 -CO-O-CH₂-COOH를 나타낸다); 또는
- [0220] 각각의 기 a), b), c), d), e), f) 및 g)는 특정한 하위-구현예를 형성한다.
- [0221] 기 " $-X^1-CO-R^{01}$ " (X^1 은 -CH=CH-를 나타낸다)을 함유하는 화학식 (I) / 화학식 (II)의 화합물은 E- 또는 Z-배치에 있을 수 있다. 바람직하게는, 이러한 기는 E-배치에 있다.
- [0222] 기 Ar^1 이 카르복실산기 -COOH를 포함하는 치환기 (예컨대, 치환기 -(C₀₋₃)알킬렌-COOR⁰² (R^{02} 는 수소를 나타낸다); -(C₀₋₃)알킬렌-COOR⁰³ (R^{03} 은 수소를 나타낸다)에서; 또는 치환기 $-X^1-CO-R^{01}$ (R^{01} 은 -OH를 나타낸다)에서, 특히 상기 $-X^1-CO-R^{01}$ 기 a), d), e) 및 f)에서)로 치환될 때마다, 이러한 카르복실산기는 프로드러그 기의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 프로드러그는 본 발명의 범위에 포함된다. 특정한 경우에 있어서, 이러한 카르복실산 프로드러그 기를 포함하는 화합물은 그대로 EP2 및/또는 EP4 수용체에 대해 생물학적 활성을 나타낼 수 있는 반면, 다른 경우에 있어서, 이러한 카르복실산 프로드러그 기를 포함하는 이러한 화합물은 EP2

및/또는 EP4 수용체에 대해 생물학적 활성을 나타내기 위해서는, 프로드러그의 (예를 들어 효소적) 절단을 필요로 한다. 카복실산 관능기의 프로드러그는 당업계에서 충분히 공지되어 있다 (예를 들어, J. Rautio (Ed.) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, Volume 47, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag in Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. (Eds.) Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3 참조).

- [0223] 예를 들어, $-X^1-COOH$ 기에 적합한 프로드러그의 특정한 예는 하기와 같다:
- [0224] - 에스테르기 $-X^1-CO-O-P^1$ (P^1 은 예를 들어 (C_{1-4}) 알킬; (C_{3-6}) 시클로알킬 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 고리 산소 원자를 임의로 함유한다); (C_{3-6}) 시클로알킬- (C_{1-3}) 알킬 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 고리 산소 원자를 임의로 함유한다); (C_{1-3}) 플루오로알킬; 히드록시- (C_{2-4}) 알킬; 또는 (C_{1-4}) 알콕시- (C_{2-4}) 알킬이다) (특히 P^1 은 (C_{1-4}) 알킬, 특히 메틸 또는 에틸이다);
- [0225] - 기 $-X^1-CO-NH-SO_2-R^{S3}$ (R^{S3} 는 (C_{1-4}) 알킬, (C_{3-6}) 시클로알킬 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 고리 산소 원자를 임의로 함유한다); (C_{3-6}) 시클로알킬- (C_{1-3}) 알킬 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 고리 산소 원자를 임의로 함유한다); (C_{1-3}) 플루오로알킬, $-NH_2$ 를 나타낸다) (특히 R^{S3} 는 (C_{1-4}) 알킬, (C_{3-6}) 시클로알킬; 특히 메틸이다);
- [0226] - 기 $-X^1-CO-R^{O1}$ (R^{O1} 은 $-O-CH_2-CO-R^{O4}$ (R^{O4} 는 히드록시, 또는 (C_{1-4}) 알콕시, 또는 $-N[(C_{1-4})알킬]_2$ 를 나타낸다) 를 나타낸다) (특히 $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$);
- [0227] - 기 $-X^1-CO-R^{O1}$ (R^{O1} 은 $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$ (R^{O5} 는 (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-4}) 알콕시를 나타낸다) 를 나타낸다) (특히 $-CO-O-CH_2-O-CO-O$ -에틸, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -프로필);
- [0228] - 기 $-X^1-CO-R^{O1}$ (R^{O1} 은 $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})알킬]_2$ 를 나타낸다) (특히 $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$); 및
- [0229] - 기 $-X^1-CO-R^{O1}$ (R^{O1} 은 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸옥시- 를 나타낸다).
- [0230] 기 Ar^1 의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, "히드록시- (C_{1-4}) 알킬" 기의 예는 히드록시메틸 및 1-히드록시-에틸이다.
- [0231] 기 Ar^1 의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, "디히드록시- (C_{2-4}) 알킬" 기의 예는 1,2-디히드록시에틸이다.
- [0232] 기 Ar^1 의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, "히드록시- (C_{2-4}) 알콕시" 기의 예는 2-히드록시-에톡시이다.
- [0233] 기 Ar^1 의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, " (C_{1-4}) 알콕시- (C_{2-4}) 알콕시" 기의 예는 2-메톡시-에톡시이다.
- [0234] 기 Ar^1 의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, 기 " $-SO_2-R^{S1}$ " 의 예는 $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-CH_3$ 이다.
- [0235] 기 Ar^1 의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, 기 " $S-R^{S2}$ " 의 예는 메틸술폰, 에틸술폰, n-프로필술폰, 이소프로필술폰, 이소부틸술폰, 시클로부틸술폰, 및 (옥세탄-3-일)-술폰이다.
- [0236] " (C_{1-4}) 알콕시- (C_{2-4}) 알킬" 기의 예는 2-메톡시에틸이다.
- [0237] "히드록시- (C_{2-4}) 알콕시" 기의 예는 2-히드록시-에톡시이다.
- [0238] "히드록시- (C_{2-4}) 알킬" 기의 예는 2-히드록시-에틸이다.
- [0239] 기 Ar^1 의 치환기에 대해 사용되는 바와 같은, " $-CO-(C_{1-4})$ 알콕시" 기의 예는 에톡시카르보닐이다. 이러한 기는 또한 각각의 $-COOH$ 치환기의 프로드러그로서 유용할 수 있다.

[0240] 단어 "내지" 를 사용하여 수치 범위를 설명할 때마다, 이것은 표시된 범위의 경계점이 명백히 범위내에 포함되는 것으로 이해해야 한다. 예를 들어, 온도 범위가 40 °C 내지 80 °C 인 것으로 기재되는 경우, 이것은 경계점 40 °C 및 80 °C 가 범위내에 포함되는 것을 의미하며; 또는 변수가 1 내지 4 의 정수인 것으로 정의되는 경우, 이것은 변수가 정수 1, 2, 3 또는 4 인 것을 의미한다.

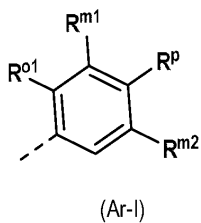
[0241] 온도와 관련하여 사용되지 않는 한, 본 명세서에서 수치 "X" 앞에 붙인 용어 "약" 은, X - X 의 10 % 에서 X + X 의 10 % 까지 연장되는 간격, 및 바람직하게는 X - X 의 5 % 에서 X + X 의 5 % 까지 연장되는 간격을 의미한다. 온도의 특정한 경우에 있어서, 본 명세서에서 온도 "Y" 앞에 붙인 용어 "약" 은, 온도 Y - 10 °C 에서 Y + 10 °C 까지 연장되는 간격, 및 바람직하게는 Y - 5 °C 에서 Y + 5 °C 까지 연장되는 간격을 의미한다. 또한, 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "실온" 은 약 25 °C 의 온도를 의미한다.

[0242] 이하에서, 본 발명의 또다른 구현예를 제시한다:

[0243] 9) 또다른 구현예는, R^3 이 수소를 나타내는, 구현예 8) 에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것이다.

[0244] 10) 또다른 구현예는, R^3 이 메틸을 나타내는, 구현예 8) 에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것이다.

[0245] 11) 또다른 구현예는, Ar^1 이 구조 (Ar-I) 의 페닐기:

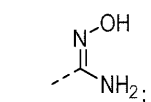


[0246]

[0247] (식 중,

[0248] - R^p 는

[0249] -- $-X^1-CO-R^{01}$ (X^1 은 직접 결합, (C_{1-3}) 알킬렌 (특히 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ 알킬렌-* (특히 $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ 알킬렌-* (특히 $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *, $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ *, 또는 (C_{3-5}) 시클로알킬렌을 나타내고; 별표는 $-CO-R^{01}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{01} 은 $-OH$; $-O-(C_{1-4})$ 알킬 (특히 에톡시, 메톡시); $-NH-SO_2-R^{S3}$ (R^{S3} 은 (C_{1-4}) 알킬, (C_{3-6}) 시클로알킬 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{3-6}) 시클로알킬- (C_{1-3}) 알킬렌 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), 또는 $-NH_2$ 를 나타낸다); $-O-CH_2-CO-R^{04}$ (R^{04} 는 히드록시, 또는 (C_{1-4}) 알콕시, 또는 $-N[(C_{1-4})알킬]_2$ 를 나타낸다); $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$ (R^{05} 는 (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-4}) 알콕시를 나타낸다); $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})알킬]_2$ (특히 $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$); 또는 (5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸옥시- 를 나타낸다) [특히 이러한 기 $-X^1-CO-R^{01}$ 은 $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -시클로프로필, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O-C_2H_5$, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -프로필, (5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸-O-CO-, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, 1-카르복시-시클로프로판-1-일을 나타낸다];



[0250]

- [0251] -- 2-히드록시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐;
- [0252] -- $\text{-CO-NR}^{\text{N3,N4}} \text{R}^{\text{N3}}$ 및 R^{N4} 는 독립적으로 수소, 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타낸다 (바람직하게는 R^{N3} 및 R^{N4} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다) (특히 이러한 기 $\text{-CO-NR}^{\text{N3,N4}}$ 의 예는 -CO-NH_2 , $\text{-CO-NH(CH}_3\text{)}$, 또는 $\text{-CO-NH(C}_2\text{H}_5\text{)}$ 이다);
- [0253] -- $\text{-NH-CO-NR}^{\text{N5,N6}} \text{R}^{\text{N5}}$ 및 R^{N6} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타낸다 (바람직하게는 R^{N5} 및 R^{N6} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다) (특히 이러한 기 $\text{-NH-CO-NR}^{\text{N5,N6}}$ 의 예는 -NH-CO-NH_2 , $\text{-NH-CO-NH-C}_2\text{H}_5$ 이다);
- [0254] -- $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-HET}^1$ (q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타내고 (특히 q 는 0 이고, 즉, HET^1 은 직접 결합에 의해 Ar^1 에 연결된다); HET^1 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함), 또는 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 (이의 호변 이성질체 형태 3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 포함) 을 나타낸다);
- [0255] -- $\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-HET}$ (p 는 정수 0 또는 1 을 나타내고 (특히 p 는 0 이고, 즉, HET 는 직접 결합에 의해 Ar^1 에 연결된다); HET 는 5-원 헤테로아릴 (특히 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴) 을 나타내고, 상기 5-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 독립적으로 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸), (C_{1-4}) 알콕시 (특히 메톡시), -COOH , 히드록시, 히드록시- (C_{1-3}) 알킬 (특히 히드록시메틸), 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C_{3-5}) 시클로알킬 (특히 시클로프로필, 옥세탄-3-일), 또는 $\text{-NR}^{\text{N9,N10}} \text{R}^{\text{N9}}$ 및 R^{N10} 은 독립적으로 수소, (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), 또는 히드록시- (C_{2-4}) 알킬 (특히 2-히드록시-에틸) 을 나타낸다) 에서 선택된다) (특히 이러한 기 $\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-HET}$ 는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일, 3-아미노-이속사졸-5-일, 2-아미노-옥사졸-5-일, 5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메틸아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메톡시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-[(2-히드록시-에틸)]-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-히드록시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-(옥세탄-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일이다) [특히 HET 는 비치환되거나, 또는 히드록시로 일-치환되고; 특히 HET 는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 또는 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일이다]
- [0256] 를 나타내고;
- [0257] -- R^{m1} 은
- [0258] -- 수소;
- [0259] -- (C_{1-6}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸);
- [0260] -- (C_{1-4}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시);
- [0261] -- (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸);
- [0262] -- (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시);
- [0263] -- 할로겐 (특히 플루오로 또는 클로로);
- [0264] -- (C_{3-6}) 시클로알킬 (특히 시클로프로필);
- [0265] -- (C_{3-6}) 시클로알킬-옥시 (특히 시클로프로필-옥시, 시클로부틸-옥시, 시클로펜틸-옥시);
- [0266] -- 히드록시;
- [0267] -- 히드록시- (C_{2-4}) 알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시);

[0268] -- $-S-R^{S2}$ (R^{S2} 는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸), 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C_{3-6}) 시클로알킬 (특히 시클로부틸, 옥세탄-3-일) 을 나타낸다)

[0269] 를 나타내고;

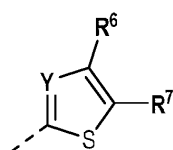
[0270] 하위-구현예에 있어서, R^{m1} 은 특히 수소와 상이하고;

[0271] - R^{m2} 는 수소, 메틸, 플루오로, 또는 클로로를 나타내고;

[0272] - R^{o1} 은 수소를 나타낸다)

[0273] 를 나타내고;

[0274] 또는 Ar^1 이 구조 (Ar-II) 의 5-원 헤테로아릴기:



(Ar-II)

[0275]

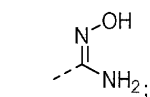
[0276] (식 중,

[0277] - Y 는 CH 또는 N 을 나타내고;

[0278] - R^7 은

[0279] -- $-X^1-CO-R^{o1}$ (X^1 은 직접 결합, (C_{1-3}) 알킬렌 (특히 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ 알킬렌-* (특히 $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ 알킬렌-* (특히 $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *, $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ *, 또는 (C_{3-5}) 시클로알킬렌을 나타내고; 별표는 $-CO-R^{o1}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{o1} 은 $-OH$; $-O-(C_{1-4})$ 알킬 (특히 에톡시, 메톡시); $-NH-SO_2-R^{S3}$ (R^{S3} 은 (C_{1-4}) 알킬, (C_{3-6}) 시클로알킬 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{3-6}) 시클로알킬- (C_{1-3}) 알킬렌 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{1-3}) 플루오로알킬, 또는 $-NH_2$ 를 나타낸다) [특히 이러한 기 $-X^1-CO-R^{o1}$ 은 $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -시클로프로필, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-COOH$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, 1-카르복시-시클로프로판-1-일을 나타낸다];

[0280]



[0281] -- 2-히드록시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐;

[0282] -- $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ (R^{N3} 및 R^{N4} 는 독립적으로 수소, 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타낸다 (바람직하게는 R^{N3} 및 R^{N4} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다)) (특히 이러한 기 $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ 의 예는 $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, 또는 $-CO-NH(C_2H_5)$ 이다);

[0283] -- $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$ (R^{N5} 및 R^{N6} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타낸다 (바람직하게는 R^{N5} 및 R^{N6} 중 하나

이상은 수소를 나타낸다)) (특히 이러한 기 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N5}, \text{N6}}$ 의 예는 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 이다);

[0284] -- $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$ (q 는 정수 0, 1 또는 2 를 나타내고 (특히 q 는 0 이고, 즉, HET^1 은 직접 결합에 의해 Ar^1 에 연결된다); HET^1 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함), 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 (이의 호변 이성질체 형태 3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 포함) 을 나타낸다);

[0285] -- $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ (p 는 정수 0 또는 1 을 나타내고 (특히 p 는 0 이고, 즉, HET 는 직접 결합에 의해 Ar^1 에 연결된다); HET 는 5-원 헤테로아릴 (특히 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴) 을 나타내고, 상기 5-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 일- 또는 이-치환되고, 치환기는 독립적으로 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸), (C_{1-4}) 알콕시 (특히 메톡시), $-\text{COOH}$, 히드록시, 히드록시- (C_{1-3}) 알킬 (특히 히드록시메틸), 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C_{3-5}) 시클로알킬 (특히 시클로프로필, 옥세탄-3-일), 또는 $-\text{NR}^{\text{N9}, \text{N10}} \text{R}^{\text{N9}}$ 및 R^{N10} 은 독립적으로 수소, (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), 또는 히드록시- (C_{2-4}) 알킬 (특히 2-히드록시-에틸) 을 나타낸다) 에서 선택된다) (특히 이러한 기 $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ 는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일, 3-아미노-이속사졸-5-일, 2-아미노-옥사졸-5-일, 5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메틸아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일, 5-메톡시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-[(2-히드록시-에틸)]-아미노-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-히드록시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 5-(옥세탄-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일이다) [특히 HET 는 비치환되거나, 또는 히드록시로 일-치환되고; 특히 HET 는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 또는 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일이다]

[0286] 를 나타내고;

[0287] - R^6 은

[0288] -- (C_{1-6}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸);

[0289] -- (C_{1-4}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시);

[0290] -- (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸);

[0291] -- (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시);

[0292] -- 할로젠 (특히 플루오로 또는 클로로);

[0293] -- 히드록시;

[0294] -- (C_{3-6}) 시클로알킬 (특히 시클로프로필);

[0295] -- (C_{3-6}) 시클로알킬-옥시 (특히 시클로프로필-옥시, 시클로부틸-옥시, 시클로펜틸-옥시);

[0296] -- 히드록시- (C_{2-4}) 알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시);

[0297] -- $-\text{S}-\text{R}^{\text{S2}} (\text{R}^{\text{S2}}$ 는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸), 또는 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C_{3-6}) 시클로알킬 (특히 시클로부틸, 옥세탄-3-일) 을 나타낸다)

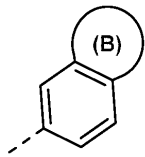
[0298] 를 나타낸다)

[0299] 를 나타내고;

[0300] 또는 Ar^1 이 3-카르복시-1H-인돌-6-일, 4-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-카르복시-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-1H-인돌-2-일, 7-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-카

르복시-벤조푸란-2-일, 3-카르복시-벤조푸란-6-일, 2-카르복시-벤조푸란-5-일, 또는 2-카르복시-벤조푸란-6-일을 나타내고;

[0301] 또는 Ar^1 이 구조 (Ar-III) 의 기:



(Ar-III)

[0302]

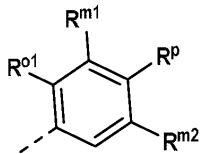
[0303] (식 중,

[0304] 고리 (B) 는 2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일, 3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일, 1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-7-일, 또는 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일을 나타낸다)

[0305] 를 나타내고;

[0306] 하위-구현예에 있어서, Ar^1 이 특히 상기 본원에서 정의한 바와 같은, 구조 (Ar-I) 의 페닐기 (특히 R^{m1} 은 특히 수소와 상이하다), 또는 구조 (Ar-II) 의 5-원 헤테로아릴기인, 구현예 8) 내지 10) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0307] 12) 또다른 구현예는, Ar^1 이 구조 (Ar-I) 의 페닐기:



(Ar-I)

[0308]

[0309] (식 중,

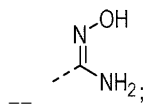
[0310] - R^p 는

[0311] -- 고리 산소 원자를 함유하는 (C₄₋₆)시클로알킬 (상기 고리 산소 원자를 함유하는 (C₄₋₆)시클로알킬은 비치환되거나, 또는 히드록시로 일-치환된다 (특히 3-히드록시-옥세탄-3-일));

[0312] -- 히드록시;

[0313] -- $-X^1-CO-R^{01}$ (X^1 은 직접 결합, (C₁₋₃)알킬렌 (특히 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ 알킬렌-* (특히 $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ 알킬렌-* (특히 $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2-$ 시클로프로필, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-$

COOH, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOH}$ 를 나타낸다];



-- 2-히드록시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐;

-- $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N3}} \text{R}^{\text{N4}}$ (R^{N3} 및 R^{N4} 는 독립적으로 수소, 또는 (C_{1-4}) 알킬을 나타낸다 (바람직하게는 R^{N3} 및 R^{N4} 중 하나 이상은 수소를 나타낸다)) (특히 이러한 기 $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N3}} \text{R}^{\text{N4}}$ 의 예는 $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, 또는 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 이다);

-- HET^1 (HET^1 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함), 또는 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 (이의 호변 이성질체 형태 3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 포함) 을 나타낸다); 또는

-- **HET** (**HET** 는 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 및 테트라졸릴에서 선택되는 5-원 헤테로아릴을 나타내고, 상기 5-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 일-치환되고, 치환기는 독립적으로 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸), (C_{1-4}) 알콕시 (특히 메톡시), $-\text{COOH}$, 히드록시, 히드록시- (C_{1-3}) 알킬 (특히 히드록시메틸), 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C_{3-5}) 시클로알킬 (특히 시클로프로필, 옥세탄-3-일), 또는 $-\text{NR}^{\text{N9}} \text{R}^{\text{N10}}$ (R^{N9} 및 R^{N10} 은 독립적으로 수소, (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), 또는 히드록시- (C_{2-4}) 알킬 (특히 2-히드록시-에틸) 을 나타낸다) 에서 선택된다) (특히 이러한 기 **HET** 는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일이다)

를 나타내고;

-- R^{m1} 은

-- 수소;

-- (C_{1-6}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸);

-- (C_{1-4}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시);

-- (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸);

-- (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시);

-- 할로겐 (특히 플루오로 또는 클로로);

-- (C_{3-6}) 시클로알킬-옥시 (특히 시클로프로필-옥시, 시클로부틸-옥시, 시클로펜틸-옥시);

-- 히드록시;

-- 히드록시- (C_{2-4}) 알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시);

-- $-\text{S}-\text{R}^{\text{S2}}$ (R^{S2} 는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸), 또는 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C_{3-6}) 시클로알킬 (특히 시클로부틸, 옥세탄-3-일) 을 나타낸다)

를 나타내고;

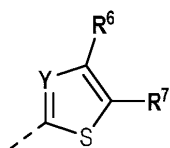
하위-구현예에 있어서, R^{m1} 은 특히 수소와 상이하고;

-- R^{m2} 는 수소, 메틸, 플루오로, 또는 클로로를 나타내고;

-- R^{o1} 은 수소를 나타낸다)

[0335] 를 나타내고;

[0336] 또는 Ar^1 이 구조 (Ar-II) 의 5-원 헤테로아릴기:



(Ar-II)

[0337]

(식 중,

[0338]

- Y 는 CH 또는 N 을 나타내고;

[0339]

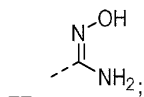
- R^7 은

[0340]

-- 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{4-6})시클로알킬 (상기 고리 산소 원자를 함유하는 (C_{4-6})시클로알킬은 비치환되거나, 또는 히드록시로 일-치환된다 (특히 3-히드록시-옥세탄-3-일));

[0341]

-- $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ (X^1 은 직접 결합, (C_{1-3})알킬렌 (특히 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), $-\text{O}-$ (C_{1-3})알킬렌-* (특히 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ *), $-\text{NH}-$ (C_{1-3})알킬렌-* (특히 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *, $-\text{CH}=\text{CH}-$, 또는 $-\text{NH}-\text{CO}-$ * 를 나타내고; 별표는 $-\text{CO}-\text{R}^{01}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{01} 은 -OH; $-\text{O}-$ (C_{1-4})알킬 (특히 에톡시, 메톡시); $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$ ($\text{R}^{\text{S}3}$ 은 (C_{1-4})알킬, (C_{3-6})시클로알킬 ((C_{3-6})시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{3-6})시클로알킬-(C_{1-3})알킬렌 ((C_{3-6})시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{1-3})플루오로알킬, 또는 $-\text{NH}_2$ 를 나타낸다) 을 나타낸다) [특히 이러한 기 $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ 은 $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -시클로프로필, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOH}$ 를 나타낸다];



[0343]

-- 2-히드록시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐;

[0344]

-- $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ ($\text{R}^{\text{N}3}$ 및 $\text{R}^{\text{N}4}$ 는 독립적으로 수소, 또는 (C_{1-4})알킬을 나타낸다 (바람직하게는 $\text{R}^{\text{N}3}$ 및 $\text{R}^{\text{N}4}$ 중 하나 이상은 수소를 나타낸다)) (특히 이러한 기 $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ 의 예는 $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 이다);

[0345]

-- HET^1 (HET^1 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함), 또는 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 (이의 호변 이성질체 형태 3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 포함) 을 나타낸다);

[0346]

-- HET (HET 는 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 및 테트라졸릴에서 선택되는 5-원 헤테로아릴을 나타내고, 상기 5-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 일-치환되고, 치환기는 독립적으로 (C_{1-4})알킬 (특히 메틸), (C_{1-4})알콕시 (특히 메톡시), $-\text{COOH}$, 히드록시, 히드록시-(C_{1-3})알킬 (특히 히드록시메틸), 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C_{3-5})시클로알킬 (특히 시클로프로필, 옥세탄-3-일), 또는 $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$ ($\text{R}^{\text{N}9}$ 및 $\text{R}^{\text{N}10}$ 은 독립적으로 수소, (C_{1-3})알킬 (특히 메틸),

[0347]

또는 히드록시-(C₂₋₄)알킬 (특히 2-히드록시-에틸) 을 나타낸다) 에서 선택된다) (특히 이러한 기 **HET** 는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일이다)

[0348] 를 나타내고;

[0349] - R⁶ 은

[0350] -- (C₁₋₆)알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸);

[0351] -- (C₁₋₄)알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시);

[0352] -- (C₁₋₃)플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸);

[0353] -- (C₁₋₃)플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시);

[0354] -- 할로젠 (특히 플루오로 또는 클로로);

[0355] -- 히드록시;

[0356] -- (C₃₋₆)시클로알킬-옥시 (특히 시클로프로필-옥시, 시클로부틸-옥시, 시클로펜틸-옥시);

[0357] -- 히드록시-(C₂₋₄)알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시);

[0358] -- -S-R^{S2} (R^{S2} 는 (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸), 또는 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C₃₋₆)시클로알킬 (특히 시클로부틸, 옥세탄-3-일) 을 나타낸다)

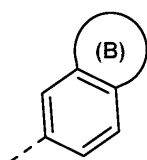
[0359] 를 나타낸다)

[0360] 를 나타내고;

[0361] 또는 Ar¹ 이 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 퀴놀살리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 퀴놀리닐에서 선택되는 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴 (상기 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴은 독립적으로 -(C₀₋₃)알킬렌-COOR⁰² (R⁰² 는 수소 또는 (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 로 일-치환된다 (특히 이러한 기 -(C₀₋₃)알킬렌-COOR⁰² 는 -COOH 이다)) (특히 이러한 8- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴은 3-카르복시-1H-인돌-6-일, 4-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-카르복시-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-1H-인돌-2-일, 7-카르복시-1H-인돌-2-일, 5-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-(메톡시카르보닐)-1H-인돌-2-일, 6-카르복시-벤조푸란-2-일, 3-카르복시-벤조푸란-6-일, 2-카르복시-벤조푸란-5-일, 또는 2-카르복시-벤조푸란-6-일이다)

[0362] 을 나타내고;

[0363] 또는 Ar¹ 이 구조 (Ar-III) 의 기:



[0364]

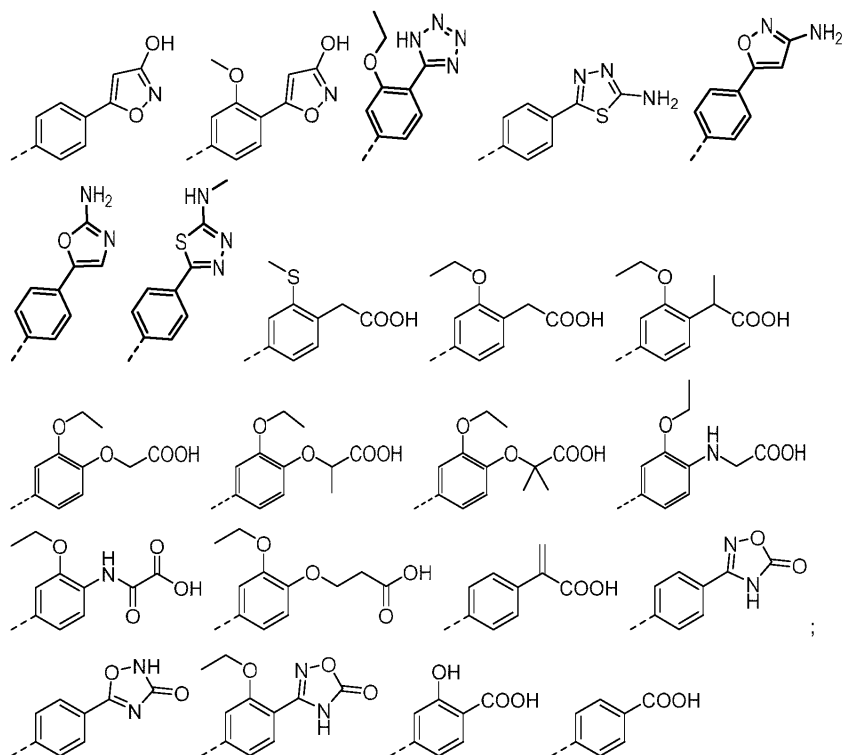
[0365] 를 나타내고, 이것은 2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일, 3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일, 1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-6-일, 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸린-7-일, 및 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일에서 선택되고 (특히 이러한 기 (Ar-III) 은 1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일이다);

[0366] 하위-구현예에 있어서, Ar¹ 이 특히 상기 본원에서 정의한 바와 같은, 구조 (Ar-I) 의 페닐기 (특히 R^{m1} 은 특히 수소와 상이하다), 또는 구조 (Ar-II) 의 5-원 헤테로아릴기인, 구현예 8) 내지 10) 중 어느 하나에 따른 화합

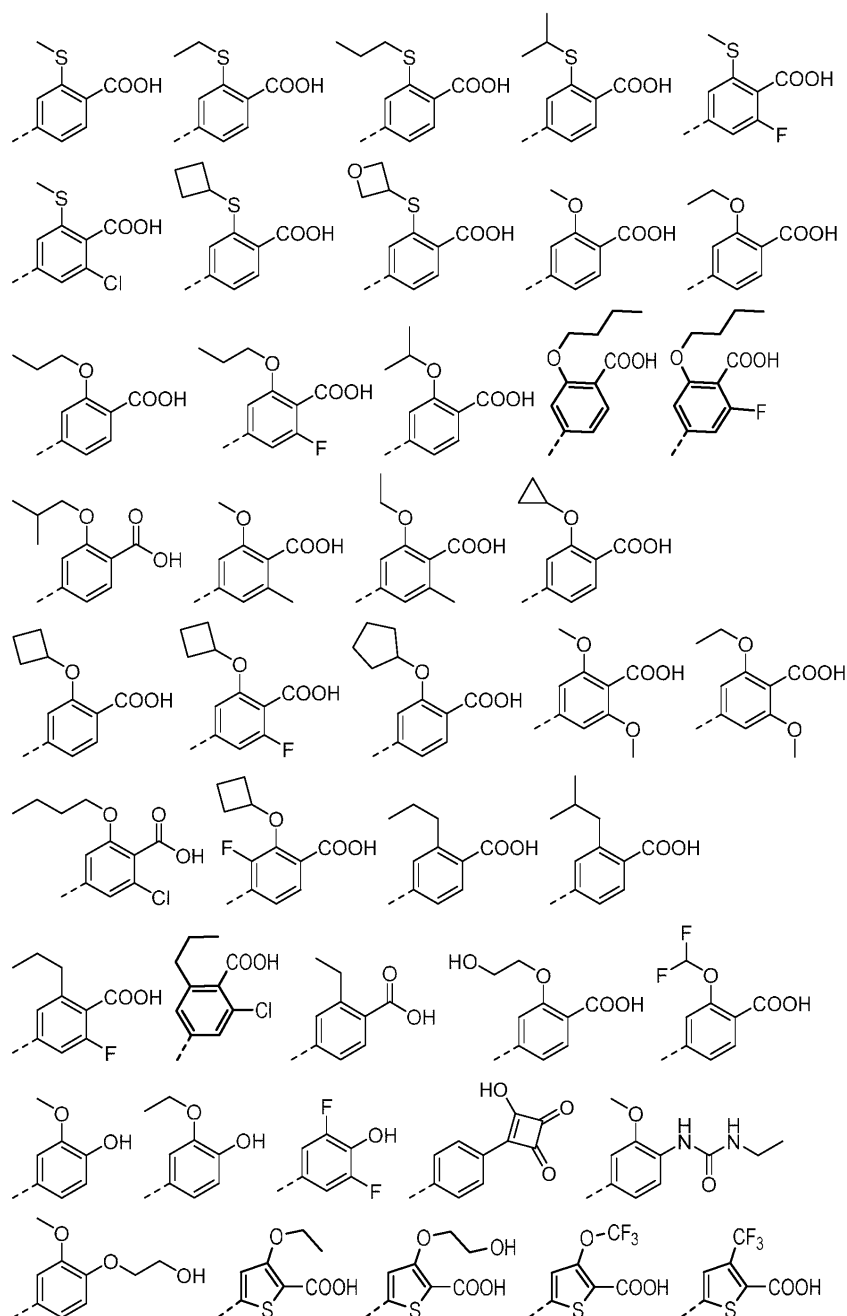
물에 관한 것이다.

[0367] 13) 또다른 구현에는, Ar^1 이

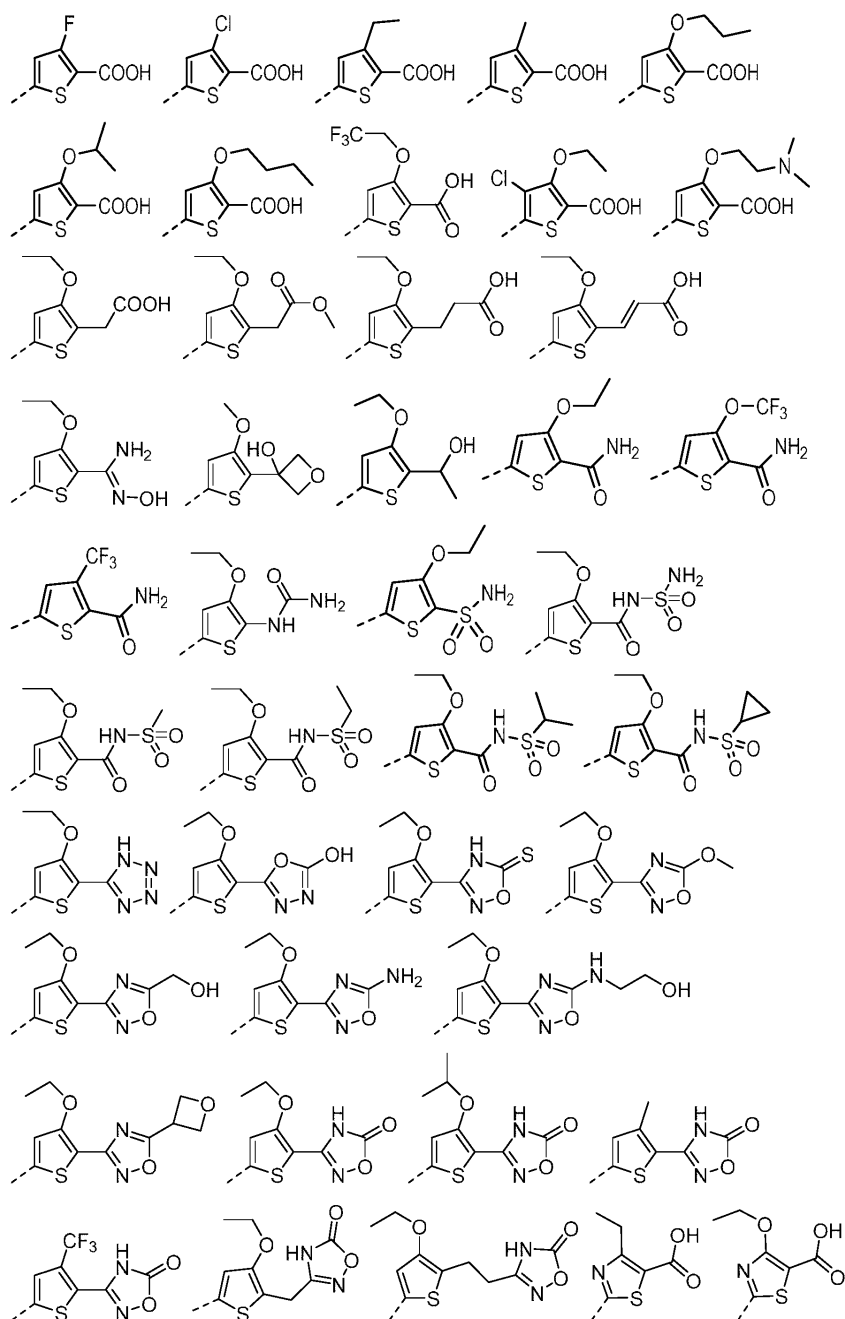
[0368] A)



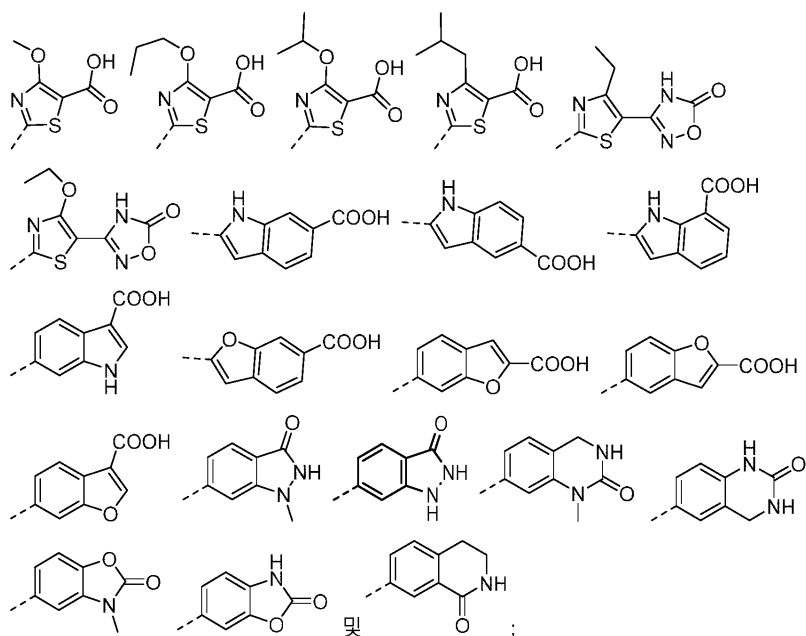
[0369]



[0370]



[0371]



[0372]

[0373]

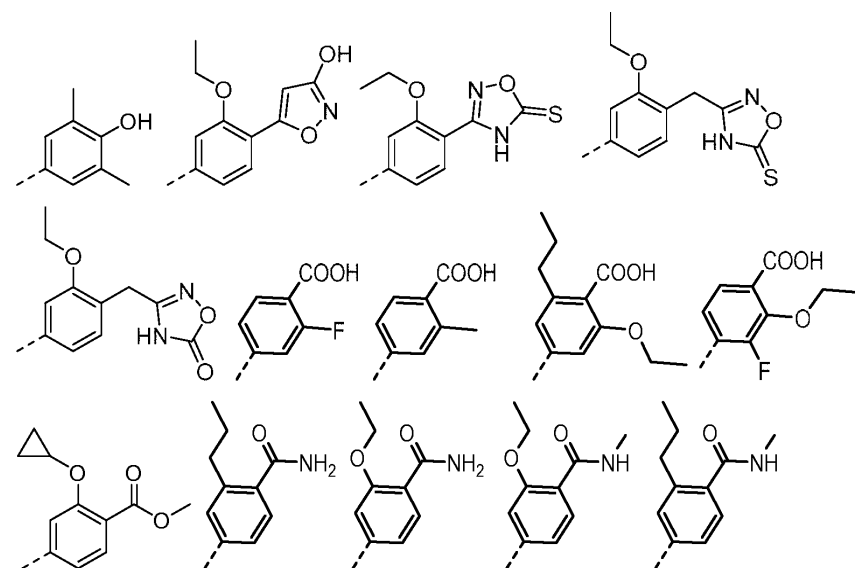
에서 선택되는 기를 나타내고;

[0374]

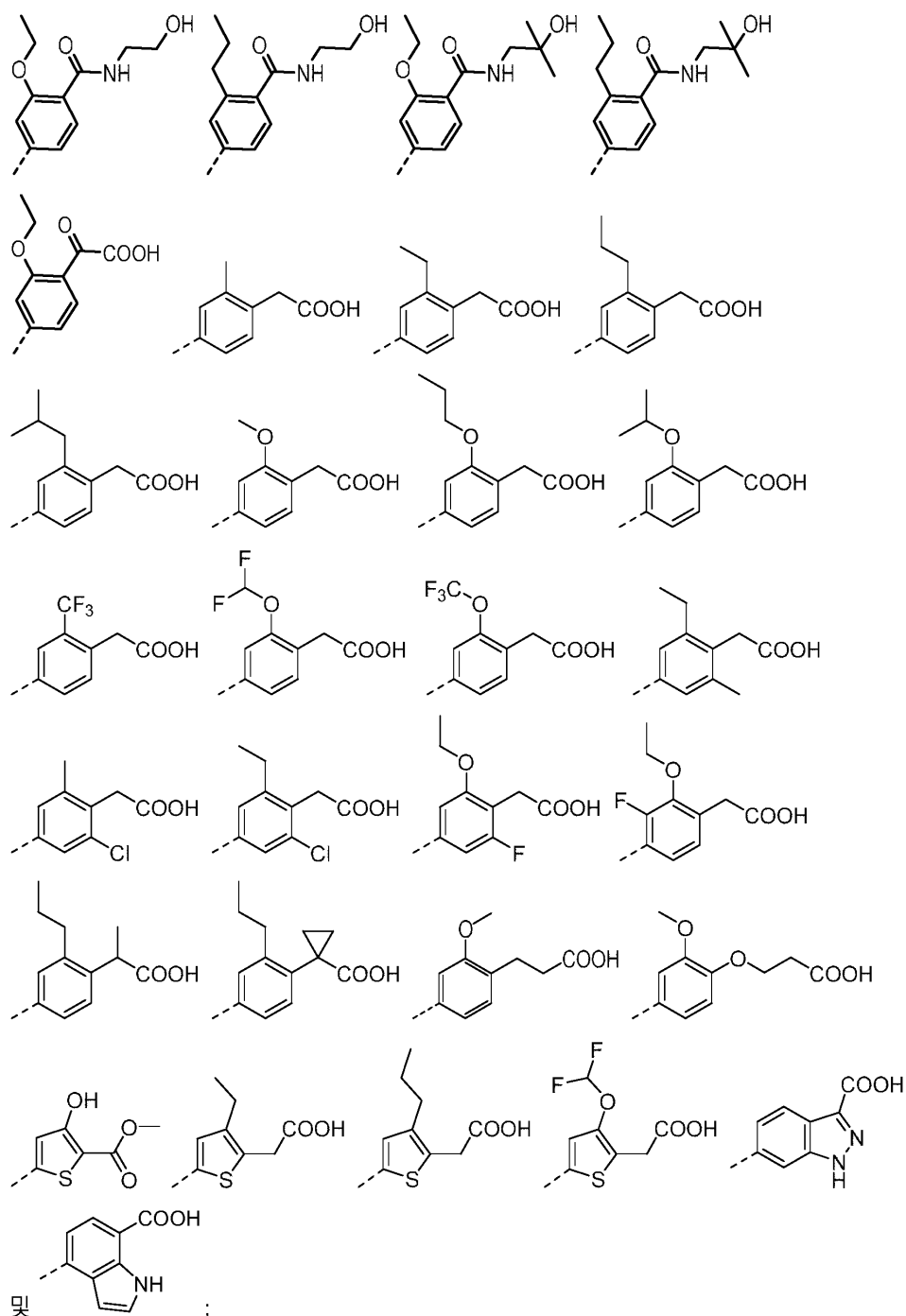
또는, 또한, Ar^1 이

[0375]

B)



[0376]



및  ;

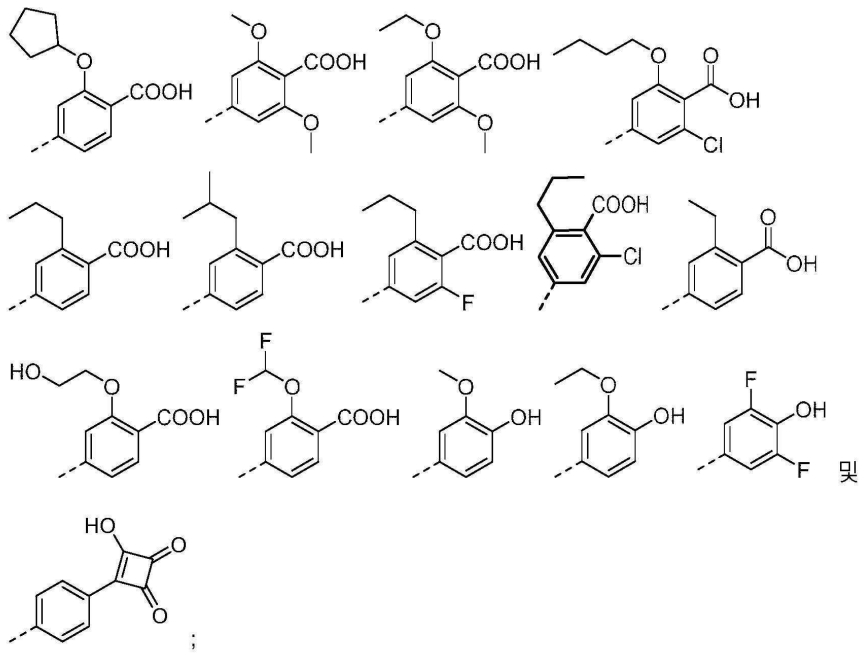
에서 선택되는 기를 나타내고;

장기 기 A) 및 B) 가 각각 특정한 하위-구현예를 형성하고;

Ar¹ 이 특히 상기 본원에서의 기 A) 및/또는 B) 에서 정의한 바와 같은, 페닐기 (특히 이-치환된 페닐기), 또는 티오펜일기, 또는 티아졸릴기인, 구현예 8) 내지 10) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

4) 또다른 구현예는,

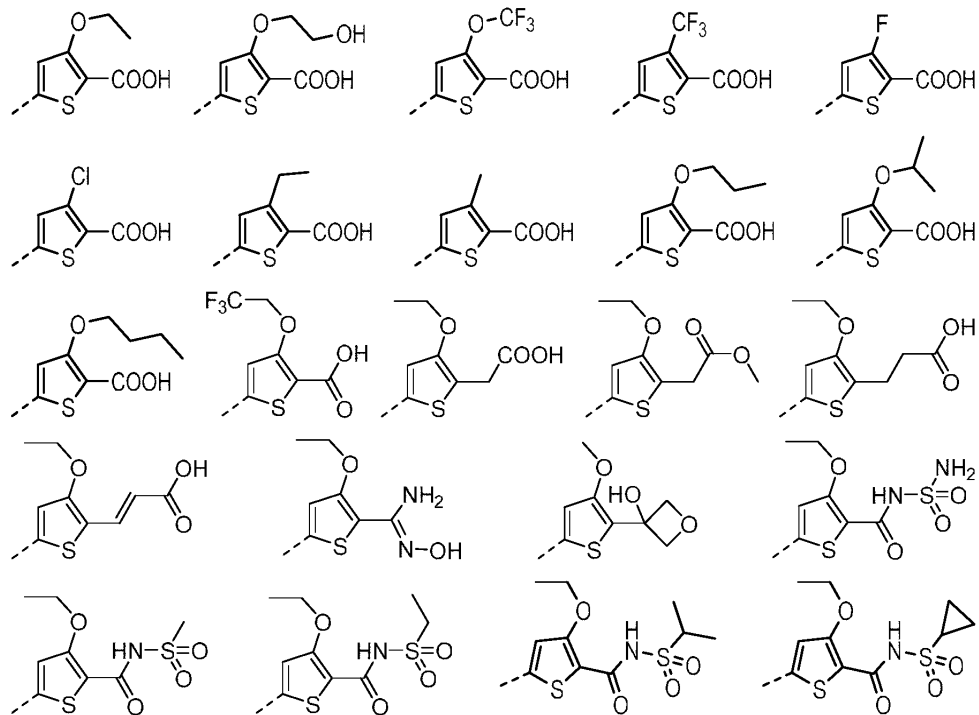
[illegible]



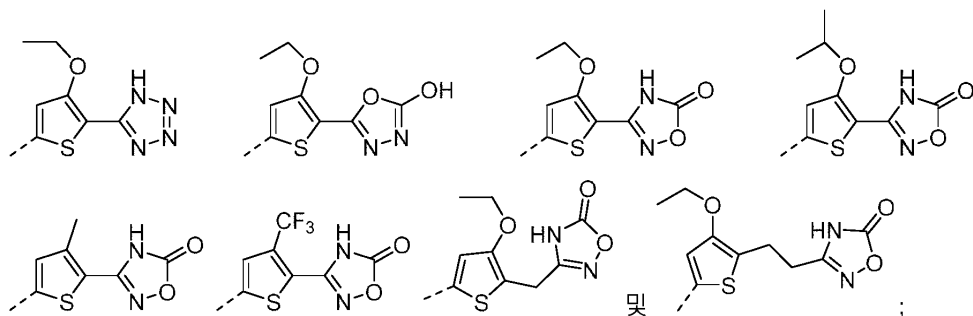
[0384]

[0385] 에서 선택되는 페닐기를 나타내고;

[0386] (ii) 또는 Ar^1 이



[0387]



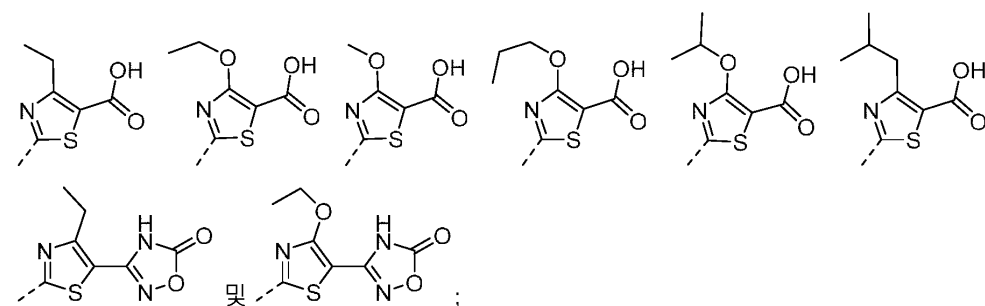
[0388]

[0389]

에서 선택되는 티오펜닐기를 나타내고;

[0390]

(iii) 또는 Ar^1 이



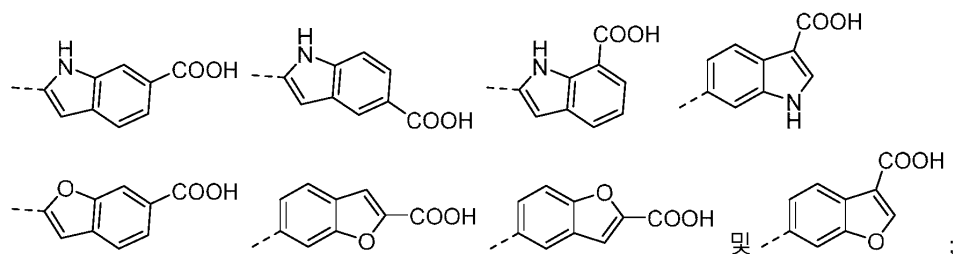
[0391]

[0392]

에서 선택되는 티아졸릴기를 나타내고;

[0393]

(iv) 또는 Ar^1 이



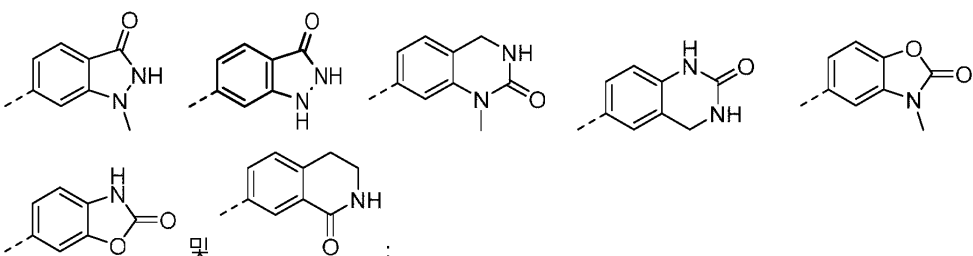
[0394]

[0395]

에서 선택되는 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴을 나타내고;

[0396]

(v) 또는 Ar^1 이



[0397]

[0398]

에서 선택되는 기를 나타내고;

[0399]

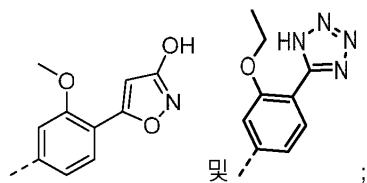
하위-구현예에 있어서, Ar^1 이 특히 상기 본원에서 정의한 바와 같은, 페닐기 (특히 이-치환된 페닐기), 또는 티오펜닐기, 또는 티아졸릴기인, 구현예 8) 내지 10) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0400]

15) 또다른 구현예는,

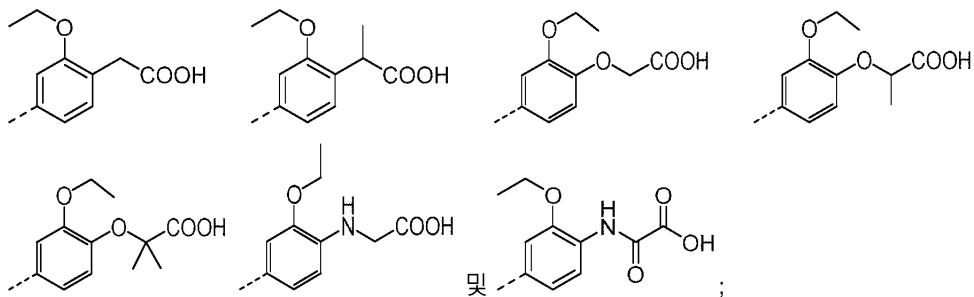
[0401] (i) Ar^1 o]

[0402] a)



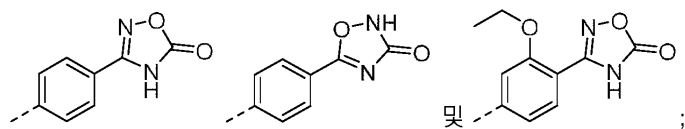
[0403]

[0404] b)



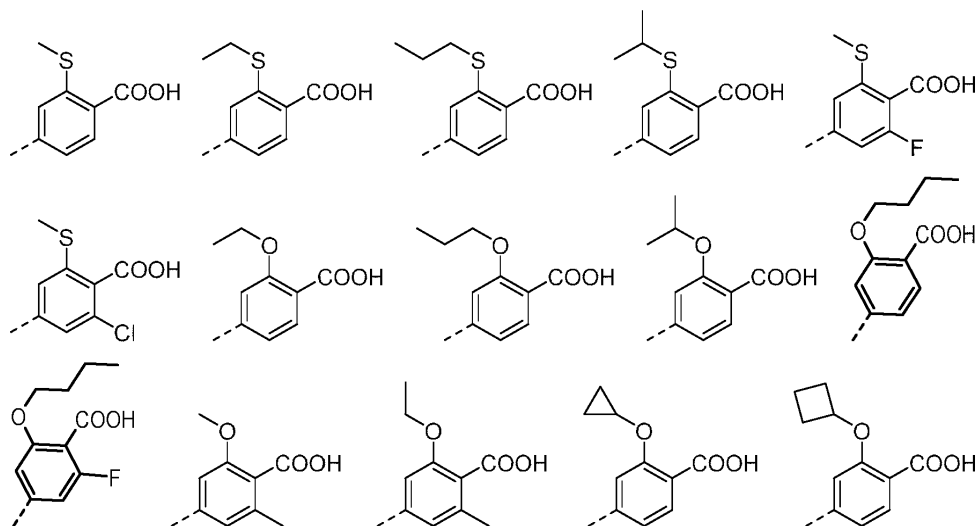
[0405]

[0406] c)

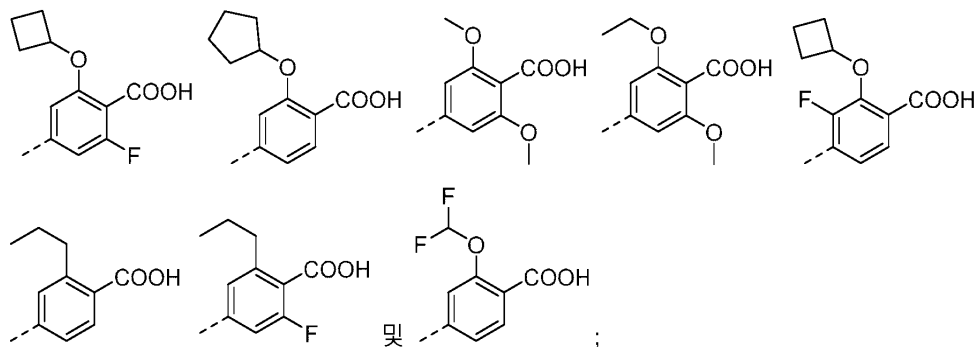


[0407]

[0408] d)



[0409]



[0410]

[0411]

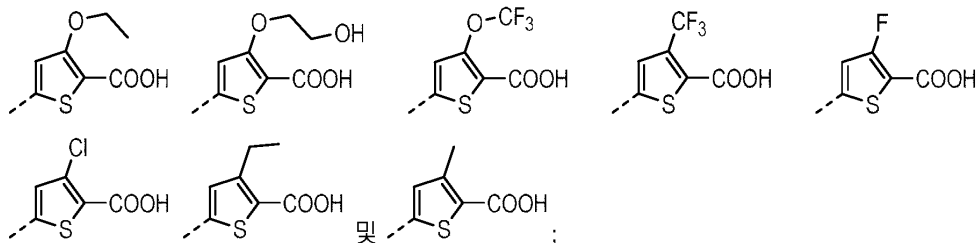
에서 선택되는 페닐기를 나타내고;

[0412]

(ii) 또는 Ar^1 이

[0413]

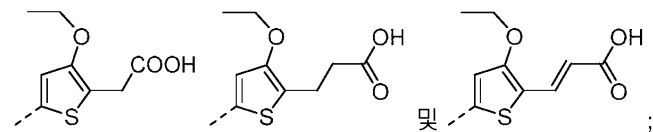
a)



[0414]

[0415]

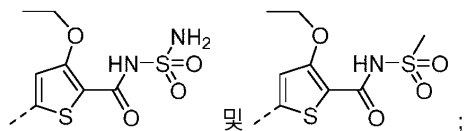
b)



[0416]

[0417]

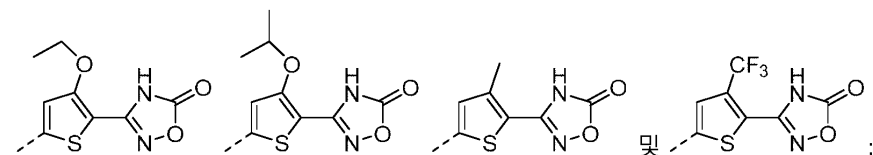
c)



[0418]

[0419]

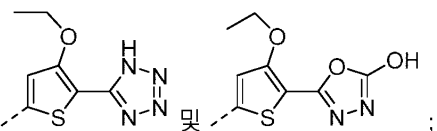
d)



[0420]

[0421]

e)



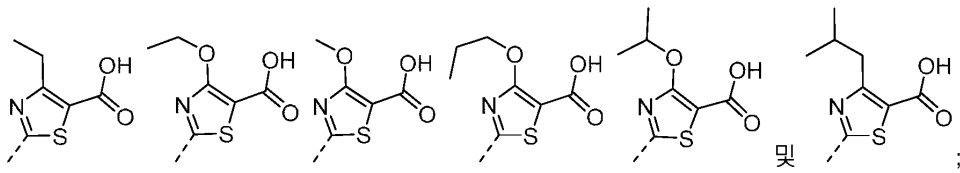
[0422]

[0423]

에서 선택되는 티오펜일을 나타내고;

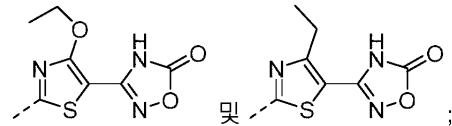
[0424] (iii) 또는 Ar^1 이

[0425] a)



[0426]

[0427] b)

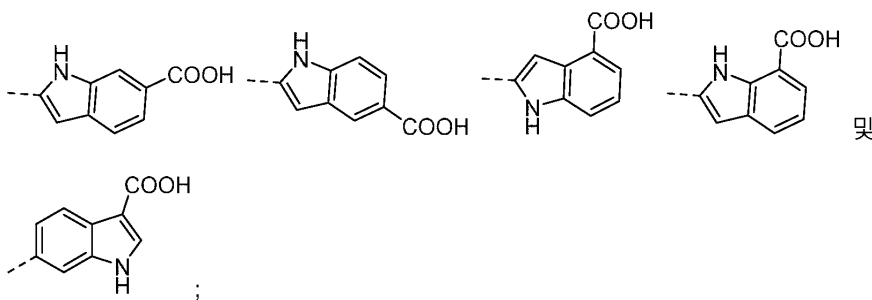


[0428]

[0429] 에서 선택되는 티아졸릴기를 나타내고;

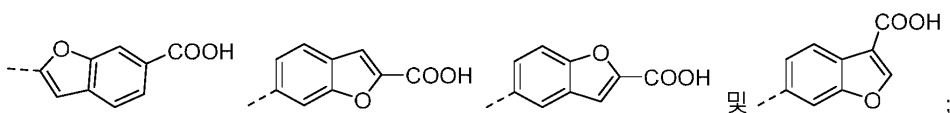
[0430] (iv) 또는 Ar^1 이

[0431] a)



[0432]

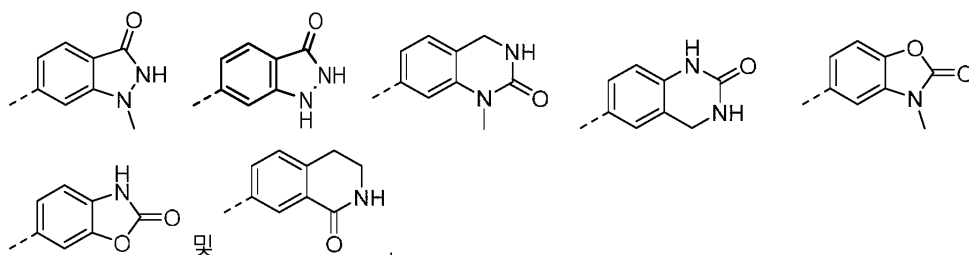
[0433] b)



[0434]

[0435] 에서 선택되는 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴을 나타내고;

[0436] (v) 또는 Ar^1 이



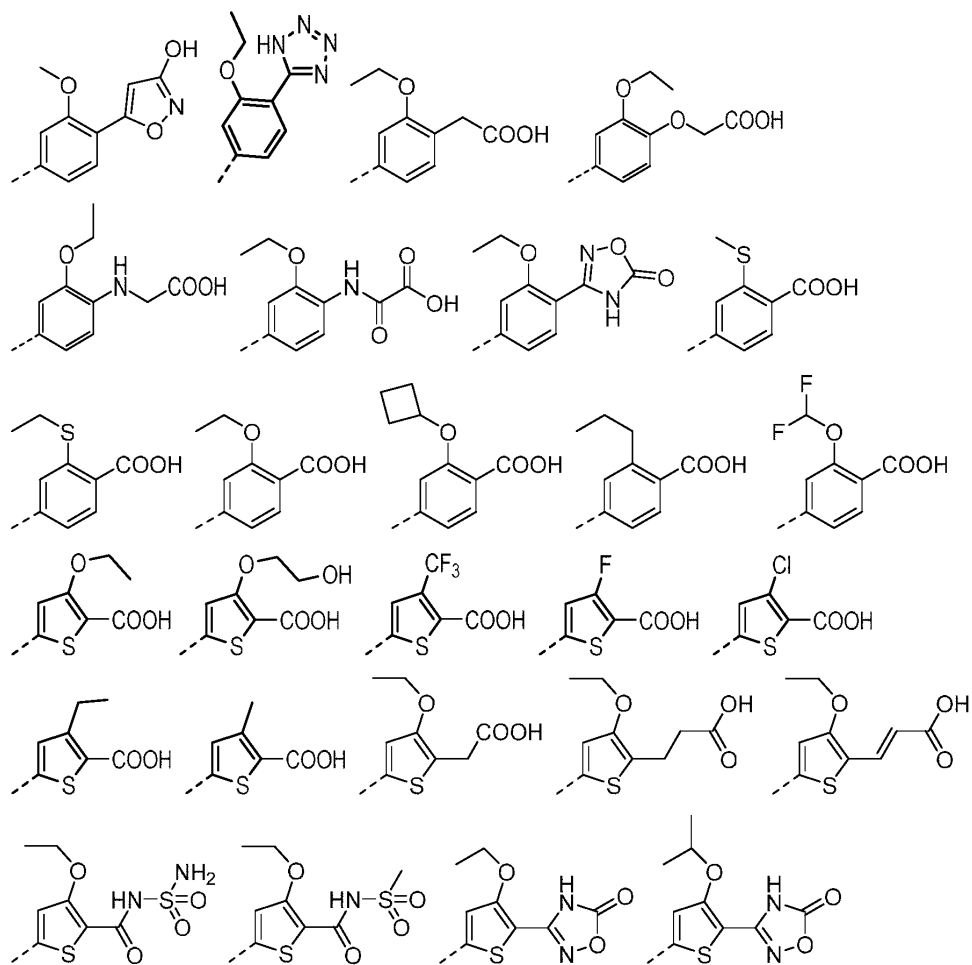
[0437]

[0438] 에서 선택되는 기를 나타내고;

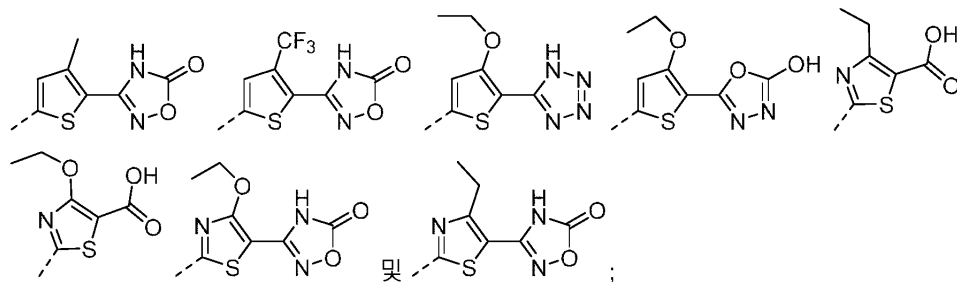
[0439] 하위-구현예에 있어서, Ar^1 이 특히 상기 본원에서 정의한 바와 같은, 페닐기 (특히 이-치환된 페닐기), 또는 티오펜릴기, 또는 티아졸릴기인, 구현예 8) 내지 10) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0440] 16) 또다른 구현에는, Ar^1 이

[0441] A)



[0442]

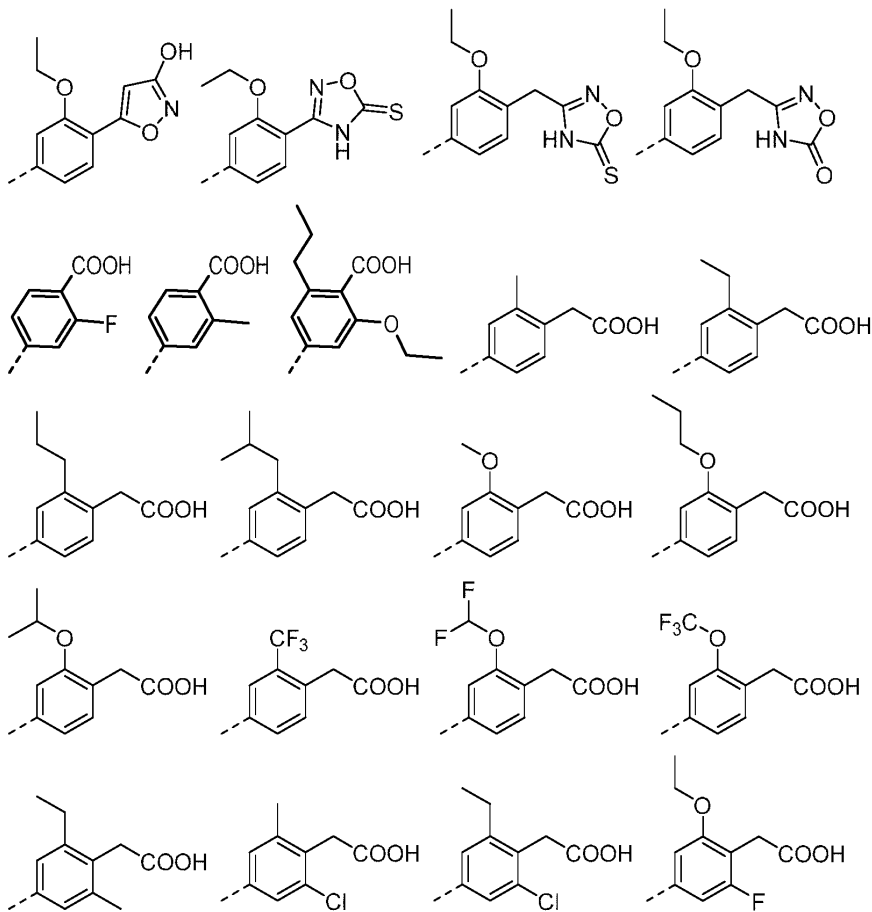


[0443]

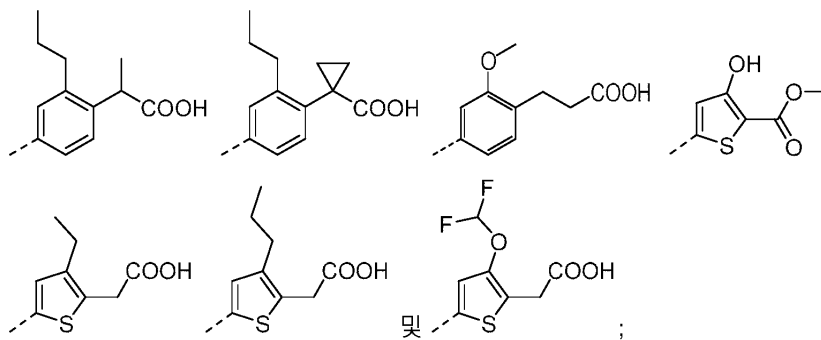
[0444] 에서 선택되는 기를 나타내고;

[0445] 또는, 또한, Ar^1 이

[0446] B)



[0447]

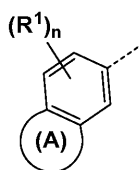


[0448]

[0449] 에서 선택되는 기를 나타내고;

[0450] 상기 기 A) 및 B) 가 각각 특정한 하위-구현예를 형성하는, 구현예 8) 내지 10) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0451] 17) 또다른 구현예는, 단편



[0452]

[0453] 에서,

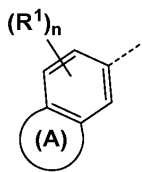
[0454] 고리 (A) 가 페닐기에 융합된 방향족 5- 또는 6-원 고리를 나타내고, 상기 고리 (A) 는 임의로 질소, 산소 및

황에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 (특히 이러한 융합된 기는 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 나프틸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐이다); 상기 단편은 $(R^1)_n$ 으로 임의로 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2, 3 또는 4 개의 임의적인 치환기를 나타내고 (즉, 상기 단편은 비치환되거나, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 R^1 로 치환된다), 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), (C_{2-3}) 알케닐 (특히 비닐), (C_{2-3}) 알키닐 (특히 에티닐), (C_{1-3}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시), 할로젠 (특히 플루오로, 또는 클로로), (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸), (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시), 시아노, 또는 $-NR^{N7}R^{N8}$ (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택되고;

[0455] 또는 고리 (A) 가 페닐기에 융합된 비-방향족 5- 내지 7-원 고리를 나타내고, 상기 고리 (A) 는 임의로 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 (특히 이러한 융합된 기는 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜, 벤조[1,3]디옥솔릴, 1,3-디히드로-이소벤조푸라닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 인다닐, 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈레닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세피닐이다); 상기 단편은 $(R^1)_n$ 으로 임의로 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2, 3 또는 4 개의 임의적인 치환기를 나타내고 (즉, 상기 단편은 비치환되거나, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 R^1 로 치환된다), 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), (C_{1-3}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시), 할로젠 (특히 플루오로, 또는 클로로), $-S-(C_{1-3})$ 알킬 (특히 메틸술파닐), (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸), (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시), 시아노, 또는 옥소에서 독립적으로 선택되는,

[0456] 구현예 8) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0457] 18) 또다른 구현예는, 단편



[0458]

[0459] 이,

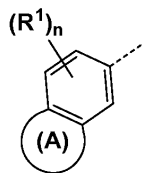
[0460] 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 나프틸, 퀴놀리닐, 및 이소퀴놀리닐에서 선택되는 기 (상기 기는 독립적으로 비치환되거나, 또는 $(R^1)_n$ 으로 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기를 나타내고, 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), (C_{2-3}) 알케닐 (특히 비닐), (C_{2-3}) 알키닐 (특히 에티닐), (C_{1-3}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시), 할로젠 (특히 플루오로, 또는 클로로), $-S-(C_{1-3})$ 알킬 (특히 메틸술파닐), (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸), (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시), 시아노, 또는 $-NR^{N7}R^{N8}$ (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택된다); [특히 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), (C_{2-3}) 알케닐 (특히 비닐), (C_{2-3}) 알키닐 (특히 에티닐), (C_{1-3}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시), 할로젠 (특히 플루오로, 또는 클로로), (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸), (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시), 시아노, 또는 $-NR^{N7}R^{N8}$ (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택된다]; 또는

[0461] 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜, 벤조[1,3]디옥솔릴, 1,3-디히드로-이소벤조푸라닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 인다닐, 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈레닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 3,4-디히드로-2H-벤조

[1,4]옥사지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 및 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세피닐에서 선택되는 기 (상기 기는 독립적으로 비치환되거나, 또는 $(R^1)_n$ 으로 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2 또는 3 개의 치환기를 나타내고, 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), (C_{2-3}) 알케닐 (특히 비닐), (C_{2-3}) 알키닐 (특히 에티닐), (C_{1-3}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시), 할로젠 (특히 플루오로, 또는 클로로), $-S-(C_{1-3})$ 알킬 (특히 메틸술팜), (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸), (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시), 시아노, 옥소, 또는 $-NR^{N7,N8}R^{N7}$ 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택된다); [특히 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), (C_{1-3}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시), 할로젠 (특히 플루오로, 또는 클로로), $-S-(C_{1-3})$ 알킬 (특히 메틸술팜), (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸), (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시), 시아노, 또는 옥소에서 독립적으로 선택된다]

[0462] 를 나타내는, 구현예 8) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0463] 19) 또다른 구현예는, 단편



[0464]

[0465] 이, 하기의 기 a), b), c), 및 d):

[0466] a) 벤조티오펜-5-일, 벤조티오펜-6-일, 6-메틸-벤조티오펜-5-일, 3-메틸-벤조티오펜-5-일, 4-메틸-벤조티오펜-5-일, 6-메톡시-벤조티오펜-5-일, 5-메톡시-벤조티오펜-6-일, 6-시아노-벤조티오펜-5-일, 3-시아노-벤조티오펜-5-일, 6-에톡시-벤조티오펜-5-일, 4-플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조티오펜-6-일, 벤조이소티아졸-5-일, 벤조티아졸-5-일, 벤조티아졸-6-일, 벤조푸란-5-일, 벤조푸란-6-일, 6-플루오로-벤조푸란-5-일, 6-메톡시-벤조푸란-5-일, 5-메톡시-벤조푸란-6-일, 2-플루오로-5-메톡시-벤조푸란-6-일, 6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일, 4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조푸란-6-일, 벤조옥사졸-6-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1-메틸-1H-인돌-6-일, 1-메틸-1H-인돌-5-일, 6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일, 1,3-디메틸-1H-인돌-5-일, 1-에틸-1H-인돌-6-일, 또는 5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일;

[0467] b) 나프탈렌-2-일, 3-클로로-나프탈렌-2-일, 1-클로로-나프탈렌-2-일, 8-플루오로-나프탈렌-2-일, 1-플루오로-나프탈렌-2-일, 3-메틸-나프탈렌-2-일, 1-메틸-나프탈렌-2-일, 1-아미노-나프탈렌-2-일, 3-에티닐-나프탈렌-2-일, 1-에티닐-나프탈렌-2-일, 1-비닐-나프탈렌-2-일, 1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일, 3-메톡시-나프탈렌-2-일, 3-시아노-나프탈렌-2-일, 1-시아노-나프탈렌-2-일, 3-메틸아미노-나프탈렌-2-일, 1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일, 4-클로로-3-메톡시-나프탈렌-2-일, 4-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일, 3-에톡시-나프탈렌-2-일, 3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일, 3-시아노-1-플루오로-나프탈렌-2-일, 3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일, 3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일, 또는 3-디플루오로메톡시-나프탈렌-2-일;

[0468] c) 퀴놀린-6-일, 6-플루오로-이소퀴놀린-7-일, 7-플루오로-이소퀴놀린-6-일, 5-플루오로-퀴놀린-6-일, 7-메틸-퀴놀린-6-일, 8-메틸-퀴놀린-7-일, 4-클로로-7-메틸-퀴놀린-6-일, 7-클로로-8-메틸-퀴놀린-6-일, 5,8-디플루오로-퀴놀린-6-일, 또는 7-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일, 5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일; 및

[0469] d) 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일, 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-시아노-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-클로로-2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-디플루오로메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일, 2,3-디히드로-벤조푸란-5-일, 2,3-디히드로-벤조푸란-6-일, 인단-5-일, 3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 8-클로로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 8-플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 8-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메틸술팜-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 크로만-7-일, 크로만-6-일, 6-클로로-3,4-디히드

로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일, 7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-일, 7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일, 7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일, 7-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일, 또는 8-메톡시-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일

에서 선택되는 기를 나타내고;

또는 상기 단편이 하기의 기 e), f) 및 g):

e) 7-메틸-벤조티오펜-5-일, 7-메틸-벤조티오펜-6-일, 4-플루오로-벤조티오펜-5-일, 7-플루오로-벤조티오펜-5-일, 7-클로로-벤조티오펜-5-일, 3-클로로-벤조티오펜-5-일, 3-클로로-7-플루오로-벤조티오펜-5-일, 7-플루오로-6-메톡시-벤조티오펜-5-일, 7-트리플루오로메틸-벤조티오펜-5-일;

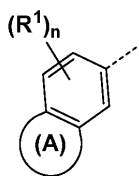
f) 3-에톡시-1-플루오로-나프탈렌-2-일, 3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일; 및

g) 7-플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-에티닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-디플루오로메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일

에서 선택되는 기를 나타내고;

상기 기 a) 내지 d), 및 상기 기 e) 내지 g) 가 각각 특정한 하위-구현예를 형성하는, 구현예 8) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

20) 또다른 구현예는, 단편



이, 하기의 기 a), b), c), 및 d):

a) 벤조티오펜-5-일, 6-메틸-벤조티오펜-5-일, 4-메틸-벤조티오펜-5-일, 6-메톡시-벤조티오펜-5-일, 5-메톡시-벤조티오펜-6-일, 3-시아노-벤조티오펜-5-일, 6-에톡시-벤조티오펜-5-일, 벤조티아졸-5-일, 벤조푸란-5-일, 6-플루오로-벤조푸란-5-일, 6-메톡시-벤조푸란-5-일, 5-메톡시-벤조푸란-6-일, 6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일, 1H-인돌-5-일, 또는 1H-인돌-6-일;

b) 1-메틸-나프탈렌-2-일, 1-에티닐-나프탈렌-2-일, 3-메톡시-나프탈렌-2-일, 1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일, 3-에톡시-나프탈렌-2-일, 3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일, 또는 3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일;

c) 7-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일, 또는 5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일; 및

d) 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일, 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-시아노-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-디플루오로메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 또는 7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-일

에서 선택되는 기를 나타내고;

또는 상기 단편이 하기의 기 e) 및 f):

e) 7-메틸-벤조티오펜-6-일, 4-플루오로-벤조티오펜-5-일, 7-클로로-벤조티오펜-5-일, 또는 7-플루오로-6-메톡시-벤조티오펜-5-일; 및

f) 7-에티닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일, 또는 7-디플루오로메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일

에서 선택되는 기를 나타내고;

상기 기 a) 내지 d), 및 상기 기 e) 및 f) 가 각각 특정한 하위-구현예를 형성하는, 구현예 8) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0490] 21) 따라서, 본 발명은 구현예 1)에 따라서 사용하기 위한, 구현예 1)에서 정의한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 구현예 2) 내지 20) 중 어느 하나의 특징에 의해, 이들의 각각의 의존성을 고려하여, 추가로 한정되는 이러한 화합물; 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 구현예 1)에 따른, 및 하기 본원에서 추가로 기술하는 바와 같은 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 따라서, 의심의 여지를 피하기 위해, 특히 화학식 (I)의 화합물에 관한 하기의 구현예가 가능하고, 의도되며, 여기에서 개별화된 형태로 구체적으로 개시된다:

1, 2+1, 12+1, 12+2+1, 15+1, 15+2+1, 16+1, 16+2+1, 19+1, 19+2+1, 19+15+1, 19+15+2+1, 19+16+1, 19+16+2+1, 20+1, 20+2+1, 20+15+1, 20+15+2+1, 20+16+1, 20+16+2+1

[0491]

[0492] 상기 목록에 있어서, 숫자는 상기 본원에서 제공된 이들의 번호 부여에 따른 구현예를 나타내며, "+"는 또다른 구현예로부터의 의존성을 나타낸다. 상이한 개별화된 구현예는 쉼표에 의해 구분된다. 다시 말해서, "20+16+2+1"은, 예를 들어 구현예 1)을 인용하는 구현예 2)를 인용하는 구현예 16)을 인용하는 구현예 20)을 나타내며, 즉, 구현예 "20+16+2+1"은 구현예 2), 16) 및 20)의 모든 구조적 특징에 의해 추가로 한정되는, 구현예 1)에 따라서 사용하기 위한, 구현예 1)에서 정의한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 상응한다.

[0493]

22) 따라서, 본 발명은 또한 구현예 8)에서 정의한 바와 같은 화학식 (II)의 화합물, 또는 구현예 9) 내지 20) 중 어느 하나의 특징에 의해, 이들의 각각의 의존성을 고려하여, 추가로 한정되는 이러한 화합물; 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 하기 본원에서 기술하는 바와 같은 EP2 수용체 및/또는 EP4 수용체의 차단에 반응하는 질환의 방지/예방 또는 치료에서 특히 의약으로서의 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 따라서, 의심의 여지를 피하기 위해, 특히 화학식 (II)의 화합물에 관한 하기의 구현예가 가능하고, 의도되며, 여기에서 개별화된 형태로 구체적으로 개시된다:

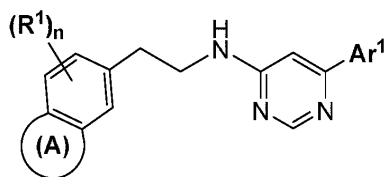
8, 9+8, 11+8, 11+9+8, 12+8, 12+9+8, 13+8, 13+9+8, 14+8, 14+9+8, 15+8, 15+9+8, 16+8, 16+9+8, 17+8, 17+9+8, 17+11+8, 17+11+9+8, 17+12+8, 17+12+9+8, 17+13+8, 17+13+9+8, 17+14+8, 17+14+9+8, 18+8, 18+9+8, 18+11+8, 18+11+9+8, 18+12+8, 18+12+9+8, 18+13+8, 18+13+9+8, 18+14+8, 18+14+9+8, 19+8, 19+9+8, 19+15+8, 19+15+9+8, 19+16+8, 19+16+9+8, 20+8, 20+9+8, 20+15+8, 20+15+9+8, 20+16+8, 20+16+9+8.

[0494]

[0495] 상기 목록에 있어서, 숫자는 상기 본원에서 제공된 이들의 번호 부여에 따른 구현예를 나타내며, "+"는 또다른 구현예로부터의 의존성을 나타낸다. 상이한 개별화된 구현예는 쉼표에 의해 구분된다. 다시 말해서, "20+16+9+8"은, 예를 들어 구현예 8)을 인용하는 구현예 9)를 인용하는 구현예 16)을 인용하는 구현예 20)을 나타내며, 즉, 구현예 "20+16+9+8"은 구현예 9), 16) 및 20)의 모든 특징에 의해 추가로 한정되는, 구현예 8)에 따른 화학식 (II)의 화합물에 상응한다.

[0496]

23) 본 발명의 제 3 양태는 화학식 (III)의 화합물에 관한 것이다:

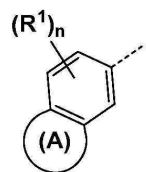


화학식 (III)

[0497]

[0498] 화학식 (III)의 화합물에서,

[0499] 단편



[0500]

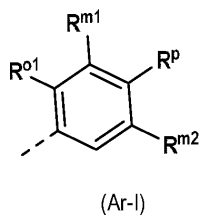
[0501] 은,

[0502] 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 나프틸, 퀴놀리닐, 및 이소퀴놀리닐에서 선택되는 기 (상기 기는 독립적으로 비치환되거나, 또는 $(R^1)_n$ 으로 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기를 나타내고, 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), (C_{2-3}) 알케닐 (특히 비닐), (C_{2-3}) 알킬 (특히 에틸), (C_{1-3}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시), 할로젠 (특히 플루오로, 또는 클로로), (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸), (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시), 시아노, 또는 $-NR^{N7}R^{N8}$ (R^{N7} 및 R^{N8} 은 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸) 을 나타낸다) 에서 독립적으로 선택된다); 또는

[0503] 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜, 벤조[1,3]디옥솔릴, 1,3-디히드로-이소벤조푸라닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 인다닐, 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈레닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 및 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세피닐에서 선택되는 기 (상기 기는 독립적으로 비치환되거나, 또는 $(R^1)_n$ 으로 치환되고; $(R^1)_n$ 은 1, 2 또는 3 개의 치환기를 나타내고, 상기 치환기 R^1 은 (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), (C_{1-3}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시), 할로젠 (특히 플루오로, 또는 클로로), $-S-(C_{1-3})$ 알킬 (특히 메틸술팜), (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸), (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시), 시아노, 또는 옥소에서 독립적으로 선택된다)

[0504] 를 나타내고;

[0505] Ar^1 은 구조 (Ar-I) 의 페닐기:



[0506]

[0507] (식 중,

[0508] $-R^p$ 는

[0509] $-X^1-CO-R^{01}$ (X^1 은 직접 결합, (C_{1-3}) 알킬렌 (특히 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ 알킬렌- $*$ (특히 $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, $-O-C(CH_3)_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$), $-NH-(C_{1-3})$ 알킬렌- $*$ (특히 $-NH-CH_2-$, $-NH-CH(CH_3)-$, $-CH=CH-$, $-NH-CO-$, 또는 (C_{3-5}) 시클로알킬렌을 나타내고; 별표는 $-CO-R^{01}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{01} 은 $-OH$; $-O-(C_{1-4})$ 알킬 (특히 에톡시, 메톡시); $-NH-SO_2-R^{S3}$ (R^{S3} 은 (C_{1-4}) 알킬, (C_{3-6}) 시클로알킬 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{3-6}) 시클로알킬- (C_{1-3}) 알킬렌 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{1-3}) 플루오로알킬, 또는 $-NH_2$ 를 나타낸다) 를 나타낸다) [특히 이러한 기 $-X^1-CO-R^{01}$ 은 $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -시클로프로필, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, 1-카르복시-시클로프로판-1-일을 나타낸다];

[0510] $-HET^1$ (HET^1 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함), 또는 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 (이의 호변 이성질체 형태

3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 포함)을 나타낸다); 또는

[0511] -- **HET** (**HET**는 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴; 특히 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 및 테트라졸릴에서 선택되는 5-원 헤테로아릴을 나타내고, 상기 5-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 -COOH, 히드록시, 히드록시-(C₁₋₃)알킬 (특히 히드록시메틸), 또는 -NR^{N9}R^{N10} (R^{N9} 및 R^{N10}은 독립적으로 수소, (C₁₋₃)알킬 (특히 메틸), 또는 히드록시-(C₂₋₄)알킬 (특히 2-히드록시-에틸)을 나타낸다)으로 일-치환된다) [특히 **HET**는 비치환되거나, 또는 히드록시로 일-치환되고; 특히 **HET**는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 또는 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일이다]

[0512] 를 나타내고;

[0513] - R^{m1}은

[0514] -- (C₁₋₆)알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸);

[0515] -- (C₁₋₄)알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시);

[0516] -- (C₁₋₃)플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸);

[0517] -- (C₁₋₃)플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시);

[0518] -- 할로젠 (특히 플루오로 또는 클로로);

[0519] -- (C₃₋₆)시클로알킬 (특히 시클로프로필);

[0520] -- (C₃₋₆)시클로알킬-옥시 (특히 시클로프로필-옥시, 시클로부틸-옥시, 시클로펜틸-옥시);

[0521] -- 히드록시-(C₂₋₄)알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시); 또는

[0522] -- -S-R^{S2} (R^{S2}는 (C₁₋₄)알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸), 또는 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C₃₋₆)시클로알킬 (특히 시클로부틸, 옥세탄-3-일)을 나타낸다)

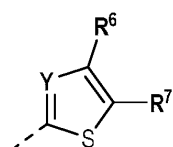
[0523] 를 나타내고;

[0524] - R^{m2}는 수소, 메틸, 플루오로, 또는 클로로를 나타내고;

[0525] - R^{o1}은 수소를 나타낸다)

[0526] 를 나타내고;

[0527] 또는 Ar¹은 구조 (Ar-II)의 5-원 헤테로아릴기:



(Ar-II)

[0528]

[0529] (식 중,

[0530] - Y는 CH 또는 N을 나타내고;

[0531] - R⁷은

[0532] -- -X¹-CO-R^{o1} (X¹은 직접 결합, (C₁₋₃)알킬렌 (특히 -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)알킬렌-*

(특히 $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, $-O-C(CH_3)_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$), $-NH-(C_{1-3})$ 알킬렌- (특히 $-NH-CH_2-$, $-NH-CH(CH_3)-$), $-S-CH_2-$, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$, $-CO-$, 또는 (C_{3-5}) 시클로알킬렌을 나타내고; 별표는 $-CO-R^{01}$ 기에 연결되는 결합을 나타내고; R^{01} 은 $-OH$; $-O-(C_{1-4})$ 알킬 (특히 에톡시, 메톡시); $-NH-SO_2-R^{S3}$ (R^{S3} 은 (C_{1-4}) 알킬, (C_{3-6}) 시클로알킬 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{3-6}) 시클로알킬- (C_{1-3}) 알킬렌 ((C_{3-6}) 시클로알킬은 임의로 고리 산소 원자를 함유한다), (C_{1-3}) 플루오로알킬, 또는 $-NH_2$ 를 나타낸다) 을 나타낸다) [특히 이러한 기 $-X^1-CO-R^{01}$ 은 $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -시클로프로필, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, 1-카르복시-시클로프로판-1-일을 나타낸다];

[0533] -- HET^1 (HET^1 은 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 (이의 호변 이성질체 형태 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함), 또는 3-옥소-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 (이의 호변 이성질체 형태 3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 포함) 을 나타낸다); 또는

[0534] -- HET (HET 는 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴; 특히 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 및 테트라졸릴에서 선택되는 5-원 헤테로아릴을 나타내고, 상기 5-원 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 $-COOH$, 히드록시, 히드록시- (C_{1-3}) 알킬 (특히 히드록시메틸), 또는 $-NR^{N9}R^{N10}$ (R^{N9} 및 R^{N10} 은 독립적으로 수소, (C_{1-3}) 알킬 (특히 메틸), 또는 히드록시- (C_{2-4}) 알킬 (특히 2-히드록시-에틸) 을 나타낸다) 으로 일-치환된다) [특히 HET 는 비치환되거나, 또는 히드록시로 일-치환되고; 특히 HET 는 1H-테트라졸-5-일, 3-히드록시-이속사졸-5-일, 또는 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-4-일 이다]

[0535] 를 나타내고;

[0536] - R^6 은

[0537] -- (C_{1-6}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸);

[0538] -- (C_{1-4}) 알콕시 (특히 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시);

[0539] -- (C_{1-3}) 플루오로알킬 (특히 트리플루오로메틸);

[0540] -- (C_{1-3}) 플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시);

[0541] -- 할로젠 (특히 플루오로 또는 클로로);

[0542] -- (C_{3-6}) 시클로알킬 (특히 시클로프로필);

[0543] -- (C_{3-6}) 시클로알킬-옥시 (특히 시클로프로필-옥시, 시클로부틸-옥시, 시클로펜틸-옥시);

[0544] -- 히드록시- (C_{2-4}) 알콕시 (특히 2-히드록시-에톡시); 또는

[0545] -- $-S-R^{S2}$ (R^{S2} 는 (C_{1-4}) 알킬 (특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸), 또는 하나의 고리 산소 원자를 임의로 함유하는 (C_{3-6}) 시클로알킬 (특히 시클로부틸, 옥세탄-3-일) 을 나타낸다)

[0546] 를 나타낸다)

[0547] 를 나타낸다.

[0548] 24) 또다른 구현예는, 하기의 화합물에서 선택되는, 구현예 1) 에 따라서 사용하기 위한, 구현예 1) 에서 정의한 바와 같은 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다:

[0549] [2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸]-(6-퀴놀린-6-일-피리미딘-4-일)-아민;

- [0550] [2-(1H-인돌-6-일)-에틸]-[6-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-4-일]-아민;
- [0551] [2-(1H-인돌-6-일)-에틸]-[6-(1H-인돌-6-일)-피리미딘-4-일]-아민;
- [0552] 5-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 아마이드;
- [0553] [2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸]-[6-이소퀴놀린-6-일-피리미딘-4-일]-아민; 및
- [0554] [2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸]-[6-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-4-일]-아민.
- [0555] 25) 또다른 구현에는, 하기의 화합물에서 선택되는, 구현예 8)에 따른 화학식 (II)의 화합물에 관한 것이다:
- [0556] 3-에톡시-5-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0557] 5-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0558] 3-에톡시-5-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0559] 3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0560] 5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0561] 5-{6-[2-(7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0562] 3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0563] 3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0564] 3-에톡시-5-{6-[2-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0565] 5-[6-(2-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0566] 3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0567] 3-에톡시-5-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0568] 3-에톡시-5-{6-[2-(5-메톡시-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0569] 5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0570] 3-에톡시-5-{6-[2-(1-에틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0571] 4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0572] 3-에톡시-5-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0573] 3-에톡시-5-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0574] 3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0575] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0576] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0577] 5-{6-[2-(3-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0578] 4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
- [0579] 4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0580] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0581] 3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0582] 3-에톡시-5-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0583] 3-에톡시-5-{6-[2-(8-플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카

르복실산;

- [0584] 5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-벤조푸란-2-카르복실산;
- [0585] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0586] 5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0587] 3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0588] 5-{6-[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0589] 5-{6-[2-(3-디플루오로메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0590] 5-[6-(2-벤조푸란-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0591] 3-에톡시-5-{6-[2-(3-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0592] 3-(2-히드록시-에톡시)-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0593] 3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0594] 5-[6-(2-벤조푸란-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0595] 4-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0596] (2-에톡시-4-{6-[2-(6-에톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0597] 5-[6-(2-크로만-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0598] 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-프로피온산;
- [0599] 4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0600] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0601] 5-{6-[2-(6-시아노-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0602] 5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0603] 2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0604] 2-플루오로-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6-프로필-벤조산;
- [0605] 4-{6-[2-(6-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0606] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0607] (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0608] 6-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조푸란-2-카르복실산;
- [0609] 2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0610] 6-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-벤조푸란-2-카르복실산;
- [0611] 5-{6-[2-(7-클로로-8-메틸-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0612] 5-[6-(2-벤조티아졸-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0613] 5-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조푸란-2-카르복실산;
- [0614] 5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-2-메틸-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0615] 4-{6-[2-(7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0616] (2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;

- [0617] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0618] 2-에톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0619] (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0620] (2-에톡시-4-{6-[2-(3-에티닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0621] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0622] 2-에톡시-4-{6-[2-(3-에티닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0623] 2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0624] 2-에틸술폰아닐-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0625] 5-[6-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0626] (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0627] 4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산;
- [0628] 5-{6-[2-(7-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0629] (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0630] 5-{6-[2-(6-디플루오로메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0631] (2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0632] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(5-메톡시-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0633] 4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-시클로부톡시-벤조산;
- [0634] 2-에톡시-4-{6-[2-(6-에톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0635] 2-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-1H-인돌-4-카르복실산;
- [0636] 4-{6-[2-(6-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산;
- [0637] 4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰아닐-벤조산;
- [0638] 5-[6-(2-벤조[d]이소티아졸-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0639] 4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산;
- [0640] 4-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산;
- [0641] (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0642] (2-에톡시-4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0643] 5-[6-(2-벤조옥사졸-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0644] (3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산;
- [0645] 2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0646] 4-{6-[2-(5-메톡시-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산;
- [0647] 4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-에톡시-벤조산;
- [0648] (2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0649] 2-에틸술폰아닐-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;

- [0650] (2-에톡시-4-{6-[2-(5-메톡시-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0651] (2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0652] 5-{6-[2-(1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0653] 2-부톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0654] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0655] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0656] 2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0657] 5-{6-[2-(4-클로로-7-메틸-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0658] 4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-벤조산;
- [0659] (2-에톡시-4-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0660] 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(5-(6-((2-(1H-인돌-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];
- [0661] 3-{5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(5-(6-((2-(벤조[b]티오펜-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];
- [0662] 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];
- [0663] 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];
- [0664] 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(5-(6-((2-(1H-인돌-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];
- [0665] 3-{5-[6-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(5-(6-((2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];
- [0666] 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];
- [0667] {6-[4-에톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)-티오펜-2-일]-피리미딘-4-일}-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸]-아민;
- [0668] 4-에톡시-2-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티아졸-5-카르복실산;
- [0669] 3-(4-에톡시-2-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(4-에톡시-2-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];
- [0670] 3-(4-에틸-2-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(4-에틸-2-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];
- [0671] 3-에톡시-5-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-N-술포모일티오펜-2-카르복스아미드; 및

- [0672] N-(3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르보닐)-메탄술폰아미드.
- [0673] 26) 구현예 25) 에서 나열한 화합물 이외에, 구현예 8) 에 따른 화학식 (II) 의 또다른 화합물은 하기의 화합물에서 선택된다:
- [0674] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0675] 4-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0676] (2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0677] 4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0678] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0679] 6-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조푸란-3-카르복실산;
- [0680] 4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0681] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0682] 4-{6-[2-(3-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0683] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0684] 2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0685] (4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-페닐)-아세트산;
- [0686] 2-에톡시-4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0687] 2-(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산;
- [0688] 4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0689] 4-[6-(2-벤조푸란-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0690] 4-[6-(2-벤조푸란-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0691] 2-에톡시-4-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0692] 2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0693] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0694] 4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0695] 4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0696] 2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0697] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0698] 2-에톡시-4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산; 및
- [0699] 2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산.
- [0700] 27) 구현예 25) 및 26) 에서 나열한 화합물 이외에, 구현예 8) 에 따른 화학식 (II) 의 또다른 화합물은 하기의 화합물에서 선택된다:
- [0701] 3-에톡시-5-{6-[2-(1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0702] 3-에톡시-5-{6-[2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0703] 5-{6-[2-(4-클로로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0704] 3-에톡시-5-{6-[2-(8-메톡시-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;

- [0705] 3-에톡시-5-{6-[2-(8-메틸-퀴놀린-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0706] 3-에톡시-5-{6-[2-(3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0707] 5-{6-[2-(1-시아노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0708] 3-에톡시-5-{6-[2-(나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0709] (2-에톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0710] 3-에톡시-5-{6-[2-(3-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0711] 3-에톡시-5-{6-[2-(인단-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0712] 5-{6-[2-(8-클로로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0713] 4-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산;
- [0714] 5-{6-[2-(4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0715] 5-{6-[2-(크로만-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0716] 3-에톡시-5-{6-[2-(3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0717] (2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0718] 5-{6-[2-(3-클로로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0719] 3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0720] 3-에톡시-5-{6-[2-(8-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0721] 3-에톡시-5-{6-[2-(5-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0722] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메틸술파닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0723] 5-{6-[2-(1-아미노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0724] 5-{6-[2-(7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르복실산;
- [0725] 4-{6-[2-(3-시아노-1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산;
- [0726] 3-에톡시-5-{6-[2-(1-비닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0727] 2-이소부틸-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0728] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸술파닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0729] (4-{6-[2-(6-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산;
- [0730] (4-{6-[2-(3-시아노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)-아세트산;
- [0731] 5-{6-[2-(5,8-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0732] (2-에톡시-4-{6-[2-(3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0733] 5-{6-[2-(1-클로로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0734] 5-{6-[2-(벤조티아졸-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0735] 4-{6-[2-(3-시아노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산;
- [0736] 3-에톡시-5-{6-[2-(4-플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카

르복실산;

- [0737] 3-에톡시-5-{6-[2-(8-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0738] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0739] 3-에톡시-5-{6-[2-(6-플루오로-이소퀴놀린-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0740] (4-{6-[2-(1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산;
- [0741] 5-{6-[2-(7-플루오로-이소퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르복실산;
- [0742] 4-{6-[2-(7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-시클로부톡시-벤조산;
- [0743] 5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0744] (4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-페닐)-아세트산;
- [0745] {4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시}-아세트산;
- [0746] (2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0747] 2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0748] 5-{6-[2-(1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0749] 3-{3-에톡시-5-[6-(2-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일}-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(3-에톡시-5-(6-((2-퀴놀린-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]; 및
- [0750] 3-{3-에톡시-5-[6-(2-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일}-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(3-에톡시-5-(6-((2-나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올].
- [0751] 27) 구현예 25) 및 26) 에서 나열한 화합물 이외에, 구현예 8) 에 따른 화학식 (II) 의 또다른 화합물은 하기의 화합물에서 선택된다:
- [0752] 5-{6-[2-(7-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0753] 4-{6-[2-(7-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0754] 2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0755] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0756] 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0757] 2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0758] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0759] 3-에톡시-5-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0760] 4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0761] (2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0762] (2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0763] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0764] 4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
- [0765] 4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
- [0766] 4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;

- [0767] 4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
- [0768] (2-메톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0769] (4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산;
- [0770] (2-메톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0771] (2-메톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0772] (4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0773] (4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0774] (4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0775] (4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0776] 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
- [0777] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0778] (4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-페닐)-아세트산;
- [0779] (4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-페닐)-아세트산;
- [0780] 2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0781] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0782] (4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0783] (2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0784] (2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0785] 4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술파닐-벤조산;
- [0786] (4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0787] (2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6-플루오로-페닐)-아세트산;
- [0788] 2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0789] 4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술파닐-벤조산;
- [0790] (2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0791] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0792] (4-{6-[2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0793] (4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-페닐)-아세트산;
- [0794] (2-이소부틸-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

- [0795] (4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-페닐)-아세트산;
- [0796] 4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산;
- [0797] 4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산;
- [0798] 4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산;
- [0799] 2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0800] 4-{6-[2-(3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0801] (2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0802] 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산;
- [0803] 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산;
- [0804] (4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소프로폭시-페닐)-아세트산;
- [0805] (2-이소프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0806] (4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;
- [0807] (4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;
- [0808] 4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산;
- [0809] 4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-시클로부톡시-벤조산;
- [0810] (4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산;
- [0811] 2-이소프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0812] 5-{6-[2-(7-디플루오로메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산;
- [0813] (2-메톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0814] 2-에톡시-4-{6-[2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0815] 2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0816] 3-(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페녹시)-프로피온산;
- [0817] 2-에톡시-4-{6-[2-(7-에틸닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0818] (4-{6-[2-(7-에틸닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0819] (2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0820] (2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0821] (2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;

- [0822] (2-에틸-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0823] (2-에틸-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0824] 2-에틸-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0825] 2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0826] 2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0827] 2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0828] (4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;
- [0829] 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];
- [0830] {6-[3-에톡시-4-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸]-아민;
- [0831] 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부톡시-벤조산;
- [0832] (3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산;
- [0833] 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤즈아미드;
- [0834] 4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산;
- [0835] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0836] (4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산;
- [0837] (4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0838] 2-(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-프로피온산;
- [0839] 4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산;
- [0840] 4-{6-[2-(7-디플루오로메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산;
- [0841] (4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0842] (4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;
- [0843] (4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;
- [0844] (4-{6-[2-(7-에틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산;
- [0845] (4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0846] (2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0847] 2-에틸-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0848] 2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0849] 2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0850] (3-디플루오로메톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산; 및

- [0851] 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-티온 [호변 이성질체 형태: 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-티올].
- [0852] 28) 구현예 25), 26) 및 27) 에서 나열한 화합물 이외에, 구현예 8) 에 따른 화학식 (II) 의 또다른 화합물은 하기의 화합물에서 선택된다:
- [0853] (4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-페닐)-아세트산;
- [0854] 2-부톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0855] 2-에톡시-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0856] (4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산;
- [0857] (4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에틸-페닐)-아세트산;
- [0858] 2-에틸-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0859] 4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에틸-벤조산;
- [0860] 2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산; 및
- [0861] (4-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산.
- [0862] 29) 구현예 25), 26), 27) 및 28) 에서 나열한 화합물 이외에, 구현예 8) 에 따른 화학식 (II) 의 또다른 화합물은 하기의 화합물에서 선택된다:
- [0863] (4-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산;
- [0864] (2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0865] (2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0866] (2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0867] (2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0868] (4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산;
- [0869] (4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-페닐)-아세트산;
- [0870] 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산;
- [0871] 2-이소부틸-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0872] 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산;
- [0873] (4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소프로폭시-페닐)-아세트산;
- [0874] 3-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페녹시)-프로피온산;
- [0875] 3-에틸-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0876] 2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-N-(2-히드록시-에틸)-벤즈아미드;
- [0877] (4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산;
- [0878] 2-{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐}-프로피온산;
- [0879] 2-(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-프로피온산;
- [0880] 3-에톡시-5-{6-[2-(7-트리플루오로메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산;
- [0881] 3-(4-(6-((2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온

[호변 이성질체 형태: 3-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올];

- [0882] 7-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-1-메틸-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- [0883] 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2,6-디메틸-페놀;
- [0884] 2-에틸솔파닐-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0885] 2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산;
- [0886] 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-프로피온산;
- [0887] 3-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-4-히드록시-시클로부트-3-엔-1,2-디온;
- [0888] (2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-옥소-아세트산;
- [0889] 2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 메틸 에스테르;
- [0890] (2-클로로-6-에틸-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산;
- [0891] (2-에틸-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6-메틸-페닐)-아세트산;
- [0892] (3-에틸-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산;
- [0893] 5-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-이속사졸-3-올 [호변 이성질체 형태: 5-(2-에톡시-4-(6-((2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온];
- [0894] 5-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-이속사졸-3-올 [호변 이성질체 형태: 5-(4-(6-((2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-2-메톡시페닐)이속사졸-3(2H)-온]; 및
- [0895] (5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-프로필-티오펜-2-일)-아세트산.
- [0896] 구현예 1) 내지 29) 에 따른 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염은 의약 으로서, 예를 들어 장 투여용 (특히 경구, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태) 또는 비경구 투여용 (국소 적용 또는 흡입을 포함) 약학 조성물의 형태로 사용될 수 있다.
- [0897] 약학 조성물의 제조는, 상기 기술한 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을, 임의로 다른 치료적으로 유용한 물질과 조합하여, 적합한, 비-독성, 불활성, 치료적으로 호환 가능한 고 체 또는 액체 담체 물질 및, 원하는 경우, 통상적인 약학적 보조제와 함께, 생약 투여 형태로 유도함으로써, 임 의의 당업자에게 익숙한 방식으로 수행될 수 있다 (예를 들어, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins] 참조).
- [0898] 본 발명은 또한 구현예 1) 내지 29) 에 따른 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물의 약학적 활성량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에서 언급되는 질환 또는 장애의 방지/예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0899] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 투여량은 1 일 1 mg 내지 2000 mg, 특히 1 일 5 mg 내지 1000 mg, 보다 특히 1 일 25 mg 내지 500 mg, 특히 1 일 50 mg 내지 200 mg 에 포함된다.
- [0900] 단어 "내지" 를 사용하여 수치 범위를 설명할 때마다, 이것은 표시된 범위의 경계점이 명백히 범위내에 포함되 는 것으로 이해해야 한다. 예를 들어, 온도 범위가 40 °C 내지 80 °C 인 것으로 기재되는 경우, 이것은 경 계점 40 °C 및 80 °C 가 범위내에 포함되는 것을 의미하며; 또는 변수가 1 내지 4 의 정수인 것으로 정의되는 경우, 이것은 변수가 정수 1, 2, 3 또는 4 인 것을 의미한다.
- [0901] 온도와 관련하여 사용되지 않는 한, 본 명세서에서 수치 "X" 앞에 놓인 용어 "약" 은, X - X 의 10 % 에서 X + X 의 10 % 까지 연장되는 간격, 및 바람직하게는 X - X 의 5 % 에서 X + X 의 5 % 까지 연장되는 간격을 의미한 다. 온도의 특정한 경우에 있어서, 본 명세서에서 온도 "Y" 앞에 놓인 용어 "약" 은, 온도 Y - 10 °C 에서

$Y + 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 까지 연장되는 간격, 및 바람직하게는 $Y - 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 $Y + 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 까지 연장되는 간격을 의미한다.

- [0902] 의심의 여지를 피하기 위해, 화합물이 특정한 질환의 방지/예방 또는 치료에 유용하다고 기술되는 경우, 이러한 화합물은 마찬가지로 상기 질환의 방지/예방 또는 치료용 의약의 제조에 사용하는데 적합하다. 마찬가지로, 이러한 화합물은 또한 이러한 화합물의 유효량을, 이를 필요로 하는 대상 (포유 동물, 특히 인간) 에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 질환의 방지/예방 또는 치료 방법에 적합하다.
- [0903] 구현예 1) 내지 29) 에 따른 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 EP2 및/또는 EP4 수용체와 관련한 장애의 방지/예방 또는 치료에 유용하다.
- [0904] 구현예 1) 내지 29) 에 따른 특정한 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 생물학적 환경에서 (즉, 카르보닐기에 연결된 공유 결합을 파괴할 수 있는 하나 이상의 효소, 예컨대 아미다아제, 에스테라아제 또는 카르복실산기로부터 프로드러그 기를 제거할 수 있는 이의 임의의 적합한 동등물의 존재하에서) 프로스타글란딘 2 수용체 EP2 및/또는 EP4 의 조절체로서 이들의 생물학적 활성을 나타낸다.
- [0905] EP2 및/또는 EP4 수용체와 관련한 질환 또는 장애는 특히:
- [0906] - 암 (특히 흑색종, 예컨대 전이성 흑색종; 폐암, 예컨대 비-소세포 폐암; 방광암, 예컨대 방광암, 구상피 세포암; 신장 암종, 예컨대 신장 세포 암종, 전이성 신장 세포 암종, 전이성 신장 투명 세포 암종; 위장암, 예컨대 대장암, 전이성 대장암, 가족성 선종성 용종증 (FAP), 식도암, 위암, 담낭암, 담관 암종, 간세포 암종, 및 췌장암, 예컨대 췌장 선암종 또는 췌관 암종; 자궁 내막암; 난소암; 자궁 경부암; 신경 모세포종; 전립선암, 예컨대 거세-내성 전립선암; 뇌종양, 예컨대 뇌 전이, 악성 신경 교종, 다형성 아교모세포종, 수모세포종, 수막종; 유방암, 예컨대 삼중 악성 유방 암종; 구강 종양; 비인두 종양; 흉부암; 두경부암; 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병; 암종; 선암종; 갑상선 암종, 예컨대 유두 갑상선 암종; 용모막 암종; 유잉 육종; 골육종; 횡문근 육종; 카포시 육종; 림프종, 예컨대 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 말트 림프종; 다발성 골수종; 및 바이러스로 유발되는 종양; 특히 흑색종; 폐암; 방광암; 신장 암종; 위장암; 자궁 내막암; 난소암; 자궁 경부암; 및 신경 모세포종);
- [0907] 뿐만 아니라, 하기와 같은 EP2 및/또는 EP4 수용체와 관련한 또다른 질환 또는 장애이다:
- [0908] - 통증 (특히 염증성 통증 및 생리통);
- [0909] - 자궁 내막증;
- [0910] - 상염색체 우성 다낭성 신장 질환;
- [0911] - 죽상 동맥 경화증 환자에서의 급성 허혈성 증후군;
- [0912] - 폐렴; 및
- [0913] - 신경 변성 질환, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 뇌졸중; 파킨슨 병, 알츠하이머 병 및 HIV 연관 치매;
- [0914] - 및 EP2 및/또는 EP4 길항제는 또한 여성의 수정 능력을 제어하는데 사용될 수 있다.
- [0915] 구현예 1) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 특히 암의 방지/예방 또는 치료를 위한 치료제로서 유용하다. 이들은 단일 치료제로서, 또는 하나 이상의 화학 요법제 및/또는 방사선 요법 및/또는 표적 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 병용 치료는 동시에, 개별적으로, 또는 일정 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.
- [0916] 따라서, 본 발명은 또한 약학적으로 허용 가능한 담체 물질, 및
- [0917] - 구현예 1) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물;
- [0918] - 및 하나 이상의 세포 독성 화학 요법제
- [0919] 를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0920] 따라서, 본 발명은 또한
- [0921] - 약학적으로 허용 가능한 담체 물질, 및 구현예 1) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물을 포함하는 약학 조성물;
- [0922] - 및 화학 요법 및/또는 방사선 요법 및/또는 표적 요법과 조합되는, 암의 방지/예방 또는 치료를 위한 상기 약

학 조성물의 사용 방법 설명서

- [0923] 를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0924] 용어 "방사선 요법" 또는 "방사선 요법" 또는 "방사선 종양학" 은, 외부 및 내부 방사선 요법을 포함하는, 암의 방지/예방 (보조 요법) 및/또는 치료에서 이온화 방사선의 의학적 사용을 의미한다.
- [0925] 용어 "표적 요법" 은, 특정한 유형의 암 세포 또는 간질 세포에 작용하는 소분자 또는 항체와 같은 하나 이상의 항-신생물제를 이용한 암의 방지/예방 (보조 요법) 및/또는 치료를 의미한다. 일부 표적 요법은 특정한 효소, 단백질, 또는 암 세포의 성장 및 전파에 관여하는 다른 분자의 작용을 차단한다. 다른 유형의 표적 요법은 면역 체계가 암 세포를 사멸시키는데 일조하고 (면역 요법); 또는 혈관 신생, 종양에서의 새로운 혈관의 성장 및 형성을 억제하며; 또는 독성 물질을 암 세포에 직접 전달하여 사멸시킨다. 본 발명의 화합물과 조합하는데 특히 적합한 표적 요법의 예는 면역 요법, 특히 프로그램된 세포 사멸 수용체 1 (PD-1 수용체) 또는 이의 리간드 PD-L1 을 표적으로 하는 면역 요법이다 (Zelenay et al., 2015, Cell 162, 1-14; Yongkui Li et al., Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374).
- [0926] 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물과 조합하여 사용되는 경우, 용어 "표적 요법" 은 특히 하기와 같은 제제를 의미한다:
- [0927] a) 상피 세포 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제 또는 차단 항체 (예를 들어 게피티닙, 에를로티닙, 아파티닙, 이코티닙, 라파티닙, 파니투무맙, 잘루투무맙, 니모투주맙, 마투주맙 및 세툽시맙);
- [0928] b) RAS/RAF/MEK 경로 저해제 (예를 들어 베무라페닙, 소라페닙, 다브라페닙, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, 트라메티닙 (GSK1120212), 코비메티닙 (GDC-0973/XL518), 비니메티닙 (MEK162, ARRY-162), 셀루메티닙 (AZD6244));
- [0929] c) 아로마타아제 저해제 (예를 들어 엑세메스탄, 레트로졸, 아나스트로졸, 보로졸, 포르메스탄, 파드로졸);
- [0930] d) 혈관 신생 저해제, 특히 VEGF 신호 전달 저해제, 예컨대 베바쿠지맙 (아바스틴), 라무시루맙, 소라페닙 또는 약시티닙;
- [0931] e) 면역 체크포인트 저해제 (예를 들어: 항-PD1 항체, 예컨대 펌브롤리주맙 (람브롤리주맙, MK-3475), 니볼루맙, 피딜리주맙 (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; PD-1 을 표적으로 하는 융합 단백질, 예컨대 AMP-224; 소분자 항-PD1 제, 예컨대 WO 2015/033299, WO 2015/044900 및 WO 2015/034820 에 개시된 화합물; 항-PD1L 항체, 예컨대 BMS-936559, 아테졸리주맙 (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, 아벨루맙 (MSB0010718C), 두르발루맙 (MEDI4736); 항-PDL2 항체, 예컨대 AMP224; 항-CTLA-4 항체, 예컨대 이필리무맙, 트레밀루맙; 항-림프구-활성화 유전자 3 (LAG-3) 항체, 예컨대 BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; 항 T 세포 면역글로불린 뮤신-3 (TIM-3) 항체, 예컨대 MBG453; 항-CD137/4-1BB 항체, 예컨대 BMS-663513 / 우렐루맙, PF-05082566; Ig 및 ITIM 도메인 (TIGIT) 항체를 갖는 항 T 세포 면역수용체, 예컨대 RG6058 (항-TIGIT, MTIG7192A));
- [0932] f) 백신 접종 접근법 (예를 들어 수지상 세포 백신 접종, 펩티드 또는 단백질 백신 접종 (예를 들어 gp100 펩티드 또는 MAGE-A3 펩티드 이용));
- [0933] g) 과립구 단핵구 콜로니 자극 인자 (GM-CSF) 유전자-형질 감염된 종양 세포 백신 (GVAX) 또는 Fms-관련된 티로신 키나아제 3 (Flt-3) 리간드 유전자-형질 감염된 종양 세포 백신 (FVAX), 또는 톨 유사 수용체 향상된 GM-CSF 종양 기반의 백신 (TEGVAX) 과 같은 면역 조절 인자를 분비하도록 유전자 변형된, 환자 유래된 또는 동종 (비-세포) 의 암 세포의 재-도입;
- [0934] h) 키메라 항원 수용체 (CAR) 조작된 T-세포 (예를 들어 CTL019) 를 포함하는, T-세포 기반의 입양 면역 요법;
- [0935] i) 사이토카인 또는 면역사이토카인 기반의 요법 (예를 들어 인터페론 알파, 인터페론 베타, 인터페론 감마, 인터류킨 2, 인터류킨 15);
- [0936] j) 톨-유사 수용체 (TLR) 작용제 (예를 들어 레시퀴모드, 이미퀴모드, 글루코피라노실 지질 A, CpG 올리고데옥시뉴클레오타이드);
- [0937] k) 탈리도미드 유사체 (예를 들어 레날리도미드, 포말리도미드);
- [0938] l) 인돌아민-2,3-디옥시게나아제 (IDO) 및/또는 트립토판-2,3-디옥시게나아제 (TDO) 저해제 (예를 들어 RG6078

/ NLG919 / GDC-0919; 인독시모드 / 1MT (1-메틸트립토판), INCB024360 / 에파카도스타트, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

- [0939] m) T-세포 공동-자극 수용체의 활성화제 (예를 들어 항-OX40/CD134 (종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 멤버 4, 예컨대 RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), 항 OX40-리간드/CD252; 항-글루코코르티코이드-유도된 TNFR 패밀리 관련 유전자 (GITR) (예컨대 TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), 항-CD40 (TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 5) 항체 (예컨대 다세투주맙 (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); 항-CD40-리간드 항체 (예컨대 BG9588); 항-CD27 항체, 예컨대 바르틸루맙);
- [0940] n) 종양 특이적 항원, 뿐만 아니라, T-세포 표면 마커, 예컨대 이중특이적 항체 (예를 들어 CEA 및 CD3 을 표적으로 하는 RG7802) 또는 항체 단편, 항체 모방 단백질, 예컨대 디자인된 안키린 반복 단백질 (DARPINS), 이중특이적 T-세포 관여 항체 (BITE, 예를 들어 AMG103, AMG330) 를 결합시키는 분자;
- [0941] o) 콜로니-자극 인자-1 수용체 (CSF-1R) (예를 들어 에막투주맙 (RG7155), 카비칼리주맙 (FPA-008), PLX3397) 를 표적으로 하는 항체 또는 소분자량 저해제;
- [0942] p) 킬러 세포 면역글로불린-유사 수용체 (KIR), 예를 들어 리틸루맙 (IPH2102/BMS-986015) 에 대한 항체와 같은 자연 킬러 세포 상의 면역 세포 체크 포인트를 표적으로 하는 제제;
- [0943] q) MEDI9447 (항-CD73 항체), PBF-509; CPI-444 (아데노신 A2a 수용체 길항제) 와 같은, ATP 를 아데노신으로 전환시키는 아데노신 수용체 또는 엑토뉴클레아제 CD39 및 CD73 을 표적으로 하는 제제.
- [0944] 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물과 조합하여 사용되는 경우, 면역 체크포인트 저해제, 예컨대 d) 에서 나열한 것, 및 특히 프로그램된 세포 사멸 수용체 1 (PD-1 수용체) 또는 이의 리간드 PD-L1 을 표적으로 하는 것이 바람직하다.
- [0945] 용어 "화학 요법" 은 하나 이상의 세포 독성 항-신생물제 ("세포 독성 화학 요법제") 를 이용한 암의 치료를 의미한다. 화학 요법은 종종 다른 암 치료, 예컨대 방사선 요법 또는 수술과 함께 사용된다. 상기 용어는 특히 대부분의 암 세포의 주요 특성 중 하나인, 급속하게 분열하는 세포를 사멸시킴으로써 작용하는 통상적인 세포 독성 화학 요법제를 의미한다. 화학 요법은 한번에 하나의 약물 (단일-제제 화학 요법) 또는 한번에 여러가지 약물 (병용 화학 요법 또는 다중 화학 요법) 을 사용할 수 있다. 광 노출시에만 세포 독성 활성화로 변환하는 약물을 사용하는 화학 요법은 광화학 요법 또는 광역학 요법이라고 한다.
- [0946] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "세포 독성 화학 요법제" 또는 "화학 요법제" 는 세포 자멸 또는 괴사성 세포 사멸을 유도하는 활성 항-신생물제를 의미한다. 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물과 조합하여 사용되는 경우, 상기 용어는 특히 하기와 같은 통상적인 세포 독성 화학 요법제를 의미한다:
- [0947] a) 알킬화제 (예를 들어 메클로레타민, 클로람부실, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 스트렙토조신, 카르무스틴, 로무스틴, 멜팔란, 다카르바진, 테모졸로미드, 포테무스틴, 티오테파 또는 알트레타민; 특히 시클로포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란, 다카르바진 또는 테모졸로미드);
- [0948] b) 백금 약물 (특히 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴);
- [0949] c) 항대사 약물 (예를 들어 5-플루오로우라실, 엽산/류코보린, 카페시타빈, 6-메르캅토프린, 메토틱렉세이트, 젬시타빈, 시타라빈, 플루다라빈 또는 페메트렉세드; 특히 5-플루오로우라실, 엽산/류코보린, 카페시타빈, 메토틱렉세이트, 젬시타빈 또는 페메트렉세드);
- [0950] d) 항-종양 항생제 (예를 들어 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 악티노마이신-D, 블레오마이신, 미토마이신-C 또는 미톡산트론; 특히 독소루비신);
- [0951] e) 유사분열 저해제 (예를 들어 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신 또는 에스트라무스틴; 특히 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론 또는 빈크리스틴); 또는
- [0952] f) 토포이소머라아제 저해제 (예를 들어 에토포시드, 테니포시드, 토포테칸, 이리노테칸, 디플로모테칸 또는 엘로모테칸; 특히 에토포시드 또는 이리노테칸).
- [0953] 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물과 조합하여 사용되는 경우, 바람직한 세포 독성 화학 요법제는 상기 언급한 알킬화제 (특히 포테무스틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 다카르바진 및 이의 프로드러그, 예컨대 특히 테모졸로미드 또는 이들 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염; 특히 테모졸로미드); 유사분열 저해

제 (특히 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론; 또는 이들 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염; 특히 파클리탁셀); 백금 약물 (특히 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴); 뿐만 아니라, 에토포시드 및 잼시타빈이다.

- [0954] 화학 요법은 치유 목적으로 제공될 수 있거나, 또는 생명을 연장시키는 것 또는 증상을 완화시키는 것을 목적으로 할 수 있다.
- [0955] - 병용 화학 요법은 방사선 요법 또는 수술과 같은 다른 암 치료와 함께, 약물의 사용이다.
- [0956] - 유도 화학 요법은 화학 요법 약물에 의한 암의 첫번째 치료이다. 이러한 유형의 화학 요법은 치유 목적으로 사용된다.
- [0957] - 통합 화학 요법은 전반적인 무병 기간을 연장시키고, 전반적인 생존율을 향상시키기 위해서, 경감 후에 주어진다. 투여되는 약물은 경감을 달성한 약물과 동일하다.
- [0958] - 강화 화학 요법은 통합 화학 요법과 동일하지만, 유도 화학 요법과는 상이한 약물이 사용된다.
- [0959] - 병용 화학 요법은 여러 개의 상이한 약물로 동시에 환자를 치료하는 것을 포함한다. 약물은 이들의 메커니즘 및 부작용이 상이하다. 가장 큰 이점은, 임의의 하나의 제제에 대한 내성 발생의 기회를 최소화시키는 것이다. 또한, 약물은 종종 낮은 투여량으로 사용되어, 독성을 감소시킬 수 있다.
- [0960] - 신보강 화학 요법은 수술과 같은 국소 치료 전에 주어지며, 원발성 종양을 줄이도록 고안된다. 이것은 또한 고 위험의 미세전이성 질환을 갖는 암에 대해 주어진다.
- [0961] - 보조 화학 요법은 국소 치료 (방사선 요법 또는 수술) 후에 주어진다. 이것은, 존재하는 암의 증거가 거의 없지만 재발의 위험이 있을 때, 사용될 수 있다. 이것은 또한 신체의 다른 부위로 전파된 임의의 암 세포를 사멸시키는데 유용하다. 이들 미세전이는 보조 화학 요법으로 치료할 수 있으며, 이들 전파된 세포에 의한 재발율을 감소시킬 수 있다.
- [0962] - 보전 화학 요법은 완화를 연장시키기 위한 반복된 낮은 투여량 치료이다.
- [0963] - 구제 화학 요법 또는 완화 화학 요법은 치유 목적이 없지만, 단순히 종양 부하를 감소시키고 기대 수명을 증가시키기 위해서 주어진다. 이러한 처방에 대해, 일반적으로 보다 양호한 독성 프로파일이 기대된다.
- [0964] 투여 유형을 언급할 때, "동시에" 는, 당해 투여 유형이 2 이상의 활성 성분 및/또는 치료제를 거의 동시에 투여하는 것으로 이루어진다는 것을 본 명세서에서 의미하며; 여기에서 동시 투여는 대상을 2 이상의 활성 성분 및/또는 치료제에 동시에 노출시키는 것으로 이해된다. 동시에 투여할 때, 상기 2 이상의 활성 성분은 고정 투여량 조합으로, 또는 동등한 비-고정 투여량 조합으로 (예를 들어, 동일한 투여 경로에 의해 거의 동시에 투여되는 2 이상의 상이한 약학 조성물을 사용하여), 또는 2 이상의 상이한 투여 경로를 이용하여 비-고정 투여량 조합으로 투여될 수 있으며; 여기에서 상기 투여는 대상을 2 이상의 활성 성분 및/또는 치료제에 본질적으로 동시에 노출시킨다. 예를 들어, 화학 요법 및/또는 적합한 표적 요법과 조합하여 사용되는 경우, 본 발명의 EP2/EP4 길항제는 가능하게는 "동시에" 사용될 것이다.
- [0965] 투여 유형을 언급할 때, "고정 투여량 조합" 은, 당해 투여 유형이 2 이상의 활성 성분을 포함하는 하나의 단일 약학 조성물의 투여로 이루어진다는 것을 본 명세서에서 의미한다.
- [0966] 투여 유형을 언급할 때, "개별적으로" 는, 당해 투여 유형이 2 이상의 활성 성분 및/또는 치료제를 상이한 시점에서 투여하는 것으로 이루어진다는 것을 본 명세서에서 의미하며; 여기에서 개별적인 투여는 대상을 2 이상의 활성 성분 및/또는 치료제에 동시에 노출시키는 치료 단계 (예를 들어 1 시간 이상, 특히 6 시간 이상, 특히 12 시간 이상) 를 유도할 것이지만; 개별적인 투여는 또한 특정한 기간 동안 (예를 들어 12 시간 이상, 특히 1 일 이상) 대상을 2 이상의 활성 성분 및/또는 치료제 중 하나에만 노출시키는 치료 단계를 유도할 수 있는 것으로 이해된다. 개별적인 투여는 특히 활성 성분 및/또는 치료제 중 하나 이상이 매일 주기적으로 실질적으로 상이한 (예컨대 1 일 1 회 또는 2 회) 투여로 제공되는 (예를 들어, 하나의 활성 성분 및/또는 치료제가 예를 들어 1 일 1 회 또는 2 회 제공되며, 다른 하나가 예를 들어 격일, 또는 1 주일에 1 회 또는 훨씬 긴 간격으로 제공되는) 상황을 의미한다. 예를 들어, 방사선 요법과 조합하여 사용되는 경우, 본 발명의 EP2/EP4 길항제는 가능하게는 "개별적으로" 사용될 것이다.
- [0967] "일정 기간에 걸쳐" 투여란, 2 이상의 활성 성분 및/또는 치료제를 상이한 시간에 후속 투여한다는 것을 본 명세서에서 의미한다. 상기 용어는 특히 활성 성분 및/또는 치료제 중 하나의 전체 투여를 완료한 후에, 다른

하나를 투여하는 / 다른 투여를 시작하는 투여 방법을 지칭한다. 이러한 방식으로, 활성 성분 및/또는 치료제 중 하나를 수개월 동안 투여한 후, 다른 활성 성분 및/또는 치료제를 투여하는 것이 가능하다.

[0968] "일정 기간에 걸쳐" 투여는, 또한 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물이 초기 화학 요법 (예를 들어 유도 화학 요법) 및/또는 방사선 요법 치료 및/또는 표적 요법 치료의 종료 후에 시작하는 치료에 사용되는 상황을 포함하고, 여기에서 임의로 상기 치료는 또다른 / 진행중인 화학 요법 및/또는 방사선 요법 치료 및/또는 표적 요법 치료와 조합 (예를 들어, 통합 화학 요법, 강화 화학 요법, 보조 화학 요법, 또는 보전 화학 요법; 또는 이의 방사선 요법 동등물과 조합) 될 것이며; 여기에서 이러한 또다른 / 진행중인 화학 요법 및/또는 방사선 요법 치료 및/또는 표적 요법 치료는 "동일한 주기성으로 제공되지 않는다" 는 의미에서, 동시에, 개별적으로, 또는 일정 기간에 걸쳐 일 것이다.

[0969] 구현예 1) 내지 29) 에서 정의한 바와 같은 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 또한 유효량의 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물을 투여하는 [특히 상기 유효량의 상기 투여는 EP2 수용체, 또는 EP4 수용체, 또는 EP2 및 EP4 수용체 모두의 약리학적 활성 차단을 초래한다] 것을 포함하는, 종양을 갖는 대상에서의 면역 반응의 조절 방법에 유용하며; 상기 유효량은 상기 대상의 종양에서의 면역 체계를 재활성화시키고; 특히 상기 유효량을 하기를 나타낸다:

[0970] - 종양-촉진 M2 대식 세포를 향한 종양-관련 대식 세포의 양극화에 대응한다; 및/또는

[0971] - 종양에서 축적된 면역 억제 세포 (특히 조절 T 세포 (Treg) 및/또는 골수 유도된 억제 세포 (MDSC)) 의 활성화, 확장 및/또는 작동 인자 기능을 하향 조절한다; 및/또는

[0972] - 자연 킬러 세포, T-세포, 수지상 세포 및 대식 세포와 같은 면역 세포에서의 IFN- γ 및/또는 TNF- α 및/또는 IL-12 및/또는 IL-2 발현을 상향 조절한다 (종양 세포 세포 자멸 및/또는 억제된 종양 형성의 유도로 이어진다); 및/또는

[0973] - 세포 독성 T-세포의 억제된 활성화, IL-2 반응성 및 확장에 직접적으로 또는 간접적으로 대응한다 (이로써 국소적 면역 억제를 감소시킨다).

[0974] 구현예 1) 내지 29) 에서 정의한 바와 같은 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 또한 유효량의 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물을 투여하는 [특히 상기 유효량의 상기 투여는 EP2 수용체, 또는 EP4 수용체, 또는 EP2 및 EP4 수용체 모두의 약리학적 활성 차단을 초래한다] 것을 포함하는, 종양을 갖는 대상에서의 종양 성장의 감소 및/또는 종양 크기의 감소 방법에 유용하며; 상기 유효량은 종양 혈관 신생을 하향 조절하고 (특히 내피 세포 운동성 및/또는 생존을 감소시킴으로써, 및/또는 VEGF (혈관 내피 성장 인자) 의 발현을 감소시킴으로써); 및/또는 상기 유효량은 종양 세포 생존을 감소시키고 및/또는 종양 세포 세포 자멸을 유도한다 (특히 PI3K/AKT 및 MAPK 신호 전달의 저해를 통해).

[0975] 구현예 1) 내지 29) 에서 정의한 바와 같은 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 또한 유효량의 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물을 투여하는 [특히 상기 유효량의 상기 투여는 EP2 수용체, 또는 EP4 수용체, 또는 EP2 및 EP4 수용체 모두의 약리학적 활성 차단을 초래한다] 것을 포함하는, 종양을 갖는 대상에서의 면역 반응의 조절 방법에 유용하며; 상기 유효량은 상기 대상의 종양에서의 면역 체계를 재활성화시키고; 상기 유효량은 자연 킬러 세포 및/또는 세포 독성 T-세포의 세포 독성 및 사이토카인 생성을 활성화시킨다.

[0976] 또한, 화학식 (II) 의 화합물 (화합물 그 자체, 이의 염, 화합물 또는 이의 염을 함유하는 조성물, 또는 화합물 또는 이의 염의 용도 등에 상관 없이) 에 대해 제시된 임의의 선호도 및 (하위-)구현예는 화학식 (I) 의 화합물에 대해서도 준용된다.

[0977] **화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물의 제조:**

[0978] 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 충분히 공지된 문헌 방법, 하기에 주어진 방법, 하기 실험 부분에 주어진 방법 또는 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 최적 반응 조건은 사용되는 특정한 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 일상적인 최적화 절차에 의해, 당업자에 의해 결정될 수 있다. 일부 경우에 있어서, 하기 반응식 및/또는 반응 단계를 수행하는 순서는, 반응을 촉진시키거나 또는 원하지 않는 반응 생성물을 회피하기 위해서 변화될 수 있다. 하기에 요약된 일반적인 반응 순서에 있어서, 일반적인 기 R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} 및 Ar^1 은 화학식 (I) / 화학식 (II) 에 대해 정의한 바와 같다. 본원에서 사용되는 다른 약어는 명확하게 정의되거나, 또는 실험 부분에서 정의하는 바와 같다. 일부 경우에 있어서, 일반

적인 기 R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} 및 Ar^1 은 하기 반응식에서 설명하는 조합과 양립할 수 없으며, 따라서 보호기 (PG) 의 사용을 필요로 할 것이다. 보호기의 사용은 당업계에 충분히 공지되어 있다 (예를 들어, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999 참조).

이 논의의 목적을 위해, 이러한 보호기는 필요에 따라 존재한다고 가정될 것이다. 일부 경우에 있어서, 최종 생성물은, 예를 들어 새로운 최종 생성물을 제공하기 위해서, 치환기의 조작에 의해 추가로 변형될 수 있다.

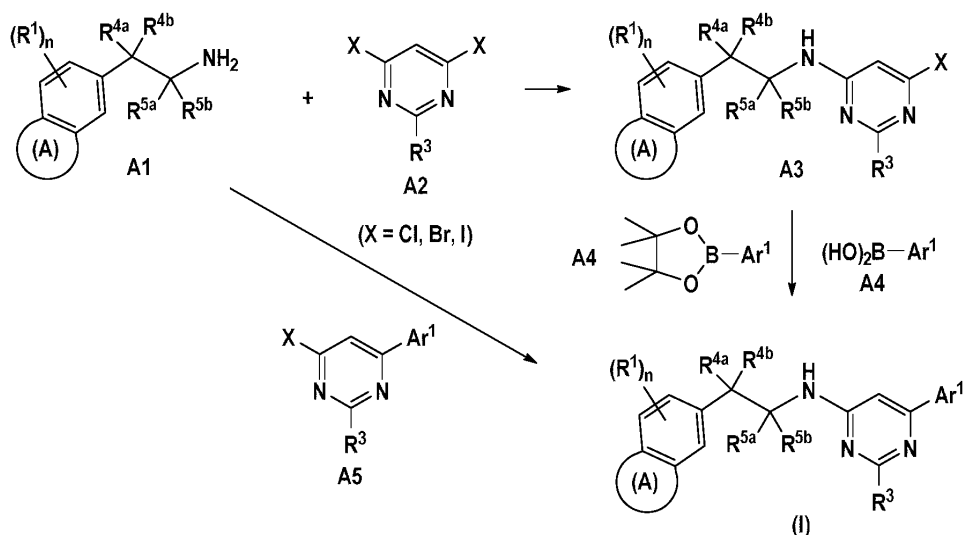
이들 조작은, 비제한적으로, 당업자에게 통상적으로 공지된 환원, 산화, 알킬화, 아실화, 가수분해 및 전이 금속 촉매된 교차-커플링 반응을 포함할 수 있다. 수득된 화합물은 또한 자체 공지의 방식으로, 염, 특히 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환될 수 있다.

[0979] 본 발명의 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물은 하기에 요약된 일반적인 반응 순서에 따라서 제조될 수 있다.

[0980] 화학식 (I) / 화학식 (II) 의 화합물의 제조를 가능하게 하는 일반적인 합성 경로는 반응식 1 에 제시되어 있다. 따라서, 전구체 **A3** 는 TEA, DIPEA 또는 K_2CO_3 와 같은 염기의 존재하에서, 이소프로판올, 부탄올, DMF 또는 THF 와 같은 용매 중, RT 에서 또는 고온에서, 1 차 아민 **A1** 과 피리미딘 **A2** (X 는 염소, 브롬 또는 요오드이다) 사이의 친핵성 방향족 치환에 의해 수득될 수 있다. 화학식 (I) 의 화합물은 피리미딘 할라이드 유도체 **A3** 와 보론산 또는 보로네이트 에스테르 **A4** 의 스즈키 교차-커플링 반응을 통해 제조될 수 있다.

전형적인 스즈키 교차-커플링 반응은 K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 또는 CsF 와 같은 염기 및 $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ 또는 $Pd(OAc)_2$ 와 같은 촉매의 존재하에서, 에탄올, THF, 물, 또는 이의 혼합물과 같은 용매 중, 전형적으로 고온에서 수행될 수 있다. 보론산 또는 보로네이트 에스테르 **A4** 는 상업적 공급원으로부터 입수할 수 있거나, 또는 문헌에 기재된 방법에 의해, 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다. 보론산 유도체는 칼륨 아세테이트와 같은 염기 및 $Pd(dppf)Cl_2$ 와 같은 촉매의 존재하에서, 비스(피나콜레이트)디보론과 아릴 할라이드 또는 트리플레이트의 교차-커플링에 의한, 미야우라 보릴화 반응에 의해 형성될 수 있다.

대안적으로, 보론산 유도체는 부틸리튬 또는 리튬 디이소프로필아미드를 염기로서, 및 트리-이소프로필보레이트 또는 이소프로폭시보론산 피나콜 에스테르를 사용하여, 디에틸 에테르 또는 THF 와 같은 용매 중, 전형적으로 저온에서 리튬화/보릴화 순서에 의해 형성될 수 있다. 변형에 있어서, 화학식 (I) 의 화합물은 1 차 아민 **A1** 과 치환된 피리미딘 할라이드 **A5** (X 는 염소, 브롬 또는 요오드이다) 사이의 친핵성 방향족 치환을 통해 제조될 수 있다 (반응식 1).



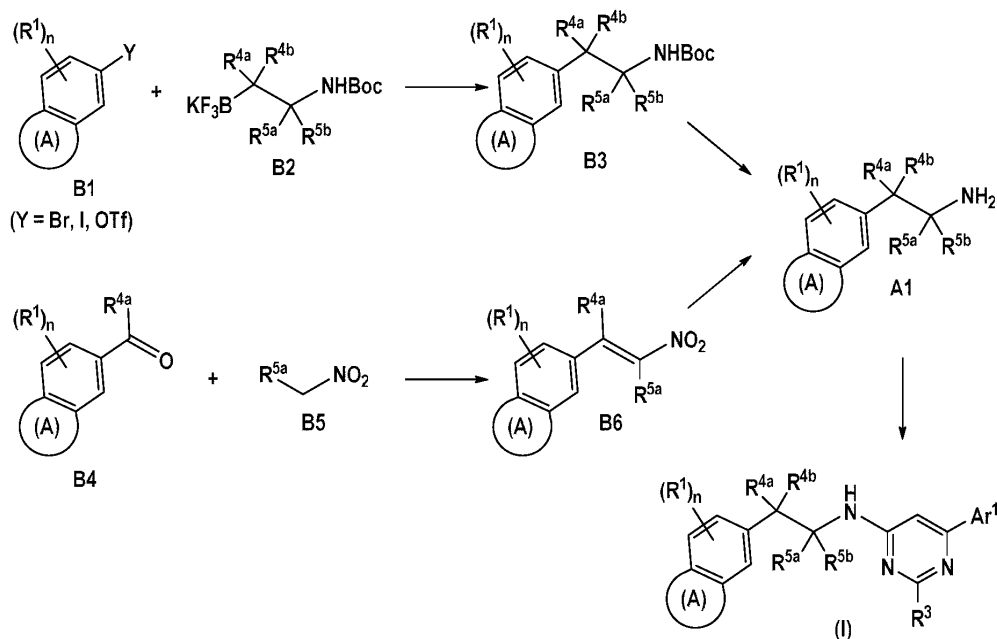
[0981] 반응식 1. 화학식 (I) 의 화합물의 일반적인 제조; 반응식 1 에서, X 는 Cl, Br 또는 I 를 나타낸다.

[0982] 대안적으로, 화학식 (I) 의 화합물은 (벤조트리아졸-1-일옥시)-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP), (벤조트리아졸-1-일-옥시)-트리피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP) 또는 헥사클로로시클로트리포스파젠과 같은 커플링제의 존재하에서, DBU, DIPEA 또는 TEA 와 같은 염기의 존재하에, THF, MeCN 또는 DMF 와 같은 용매 중, 저온에서 또는 RT 에서 또는 고온에서, 화학식 **A1** 의 화합물을 화학식 **A5** (X 는 OH 를 나타낸다) 의 화합물과 반응시킴으로써 합성될 수 있다.

[0984] 필요한 1 차 아민 **A1** 의 제조는 반응식 2 에 기재되어 있다. 아미노에틸화된 방향족 또는 헤테로방향족 **B3**

는 상응하는 방향족 또는 헤테로방향족 친전자체 **B1** (브로마이드, 요오다이드 또는 트리플레이트) 과 Boc-보호된 칼륨 β-아미노에틸트리플루오로보레이트 **B2** 의 스즈키-미야우라 교차-커플링 반응을 통해 제조될 수 있다.

이러한 교차-커플링 반응은 기재된 조건 [촉매계로서 Pd(dppf)Cl₂, 또는 Pd(OAc)₂ 와 RuPhos 의 조합, 염기로서 Cs₂CO₃, 톨루엔/H₂O 의 혼합물 중, 고온에서] 을 사용하여 수행될 수 있다. 상응하는 1 차 아민 **A1** 은 산성 조건하에서 유도체 **B3** 의 Boc-탈보호 후에 취득될 수 있으며, 반응식 1 에 기재된 합성 순서에 의해 화학식 (I) 의 화합물로 전환될 수 있다. 반응식 2 에 제시된 변형에 있어서, 1 차 아민 **A1** 은 카르보닐 전구체 **B4** 및 니트로 화합물 **B5** 로부터 출발하여, 헨리 반응 (부틸아민/아세트산/분자 체/90 °C) 및 생성된 니트로알켄 **B6** 의 후속 환원 (수소화 리튬 알루미늄/THF/80 °C) 을 통해 제조될 수 있다.



[0985]

[0986]

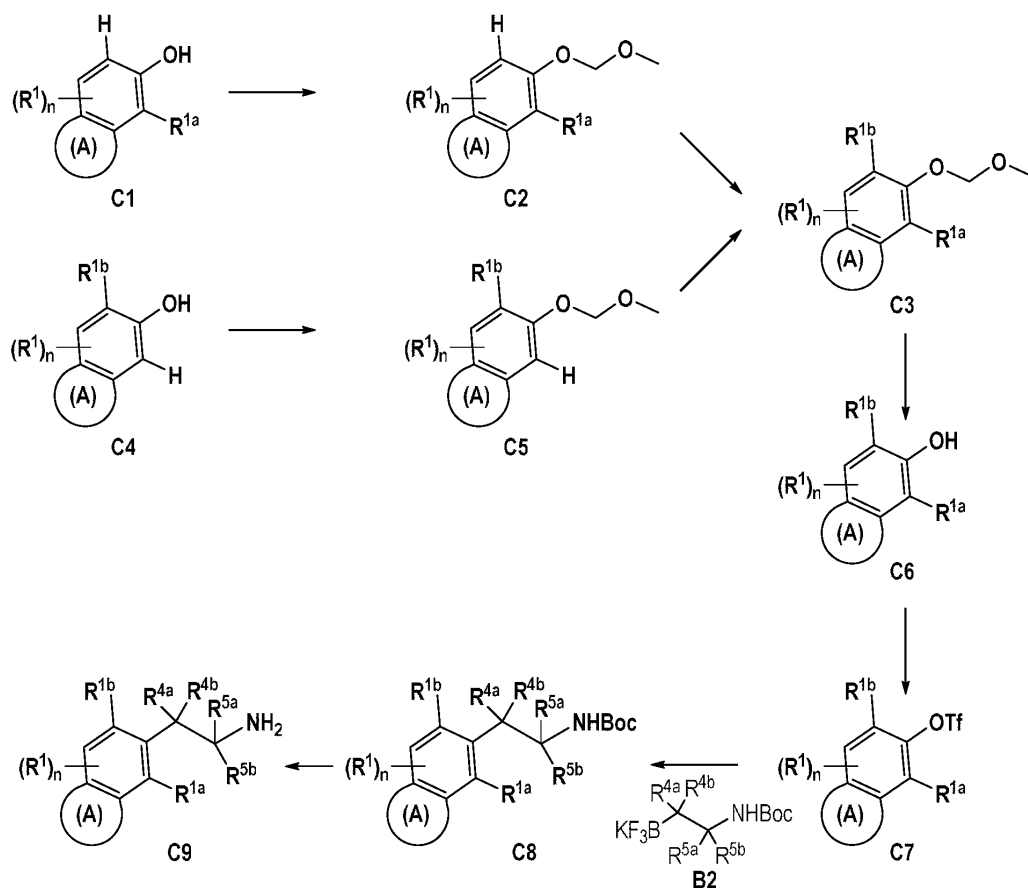
반응식 2. 치환된 β-아미노에틸 방향족 및 헤테로방향족 **A1** 의 제조; 반응식 2 에서, Y 는 Br, I 또는 OTf 를 나타낸다.

[0987]

2 개의 오르토-치환기 (R^{1a} 및 R^{1b}) 를 가지는 β-아미노에틸 방향족/헤테로방향족 **C9** 의 구체적인 제조는 반응식 3 에 기재되어 있다. 유도체 **C9** 는 오르토-지향성 기로서 메톡시메틸 (MOM) 부분을 사용하여, 유도된-금속화 기반 접근법에 의해 합성될 수 있다. MOM-보호된 유도체 (**C2/C5**) 는 상응하는 히드록시-방향족/헤테로방향족 **C1** 및 **C4** (NaH/MeOCH₂Cl/DMF) 로부터 접근할 수 있으며, 오르토-리튬화 (n-BuLi/THF/-78 °C) 및 적절한 친전자성 시약에 의한 후속 급냉을 통해, 상응하는 유도체 **C3** 로 위치 선택적으로 전환될 수 있다. **C3** 에서의 메톡시메틸기는 원만한 산성 조건하에서 제거되어 유도체 **C6** 를 제공할 수 있으며, 이것은 Boc-보호된 칼륨 β-아미노에틸트리플루오로보레이트 **B2** 와의 후속 커플링을 위해, 상응하는 트리플레이트 **C7** 로 전환될 수 있다. 생성된 생성물 **C8** 의 Boc-탈보호는 상응하는 1 차 아민 **C9** 를 전달할 수 있으며, 이것은 반응식 1 에 기재된 순서에 따라서 화학식 (I) 의 화합물로 전환될 수 있다.

[0988]

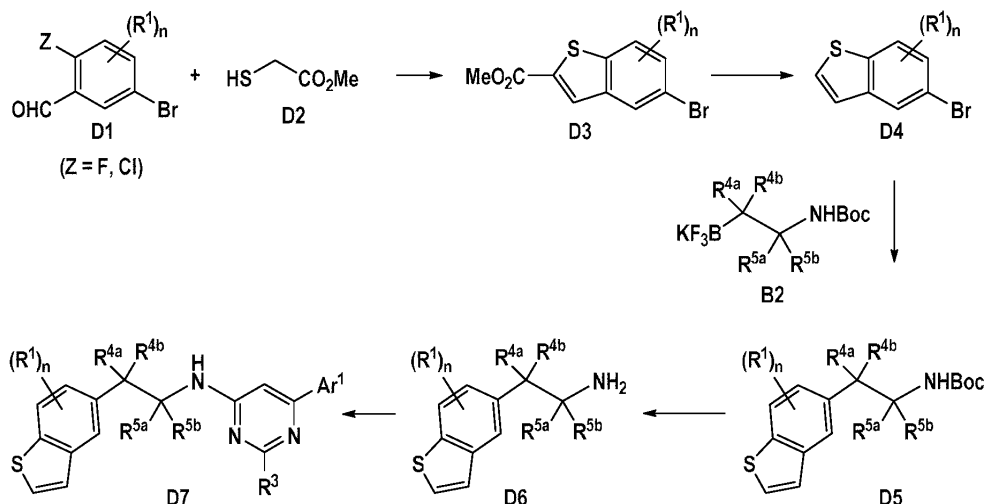
화학식 (I) 의 화합물에 상응하는 치환된 벤조티오펜은 반응식 4 에 기재된 합성 경로에 따라서 제조될 수 있다. 오르토-플루오로벤즈알데히드 또는 오르토-클로로벤즈알데히드 **D1** 은 염기 (K₂CO₃/DMF) 의 존재하에서 메틸 티오글리콜레이트 **D2** 로 처리함으로써 방향족 친핵성 치환될 수 있으며, 고온에서의 후속 폐환에 의해 벤조티오펜 유도체 **D3** 이 생성될 수 있다. **D3** 에서의 에스테르 관능기의 알칼리 가수 분해, 이어서 생성된 벤조티오펜-2-카르복실산의 구리-매개 탈카르복실화 (CuO/DMF/140 °C) 는 유도체 **D4** 를 제공할 수 있다. Boc-보호된 칼륨 β-아미노에틸트리플루오로보레이트 **B2** 를 사용한 브로모벤조티오펜 **D4** 의 후속 스즈키-미야우라 아미노에틸화는 유도체 **D5** 를 제공할 수 있으며, 이것은 산성 조건하에서 Boc-탈보호 후에 1 차 아민 **D6** 로 전환될 수 있다. 마지막으로, 화학식 (I) 의 화합물에 상응하는 표적 생성물 **D7** 은 반응식 1 에 기재된 순서에 의해 취득될 수 있다.



[0989]

[0990]

반응식 3. 오르토-치환기 R^{1a} 및 R^{1b} 를 가지는 치환된 β -아미노에틸 방향족/헤테로방향족 C9 의 제조; 반응식 3 에서, 치환기 R^{1a} 및 R^{1b} 는 치환기 R^1 에 대해 정의한 바와 같다.



[0991]

[0992]

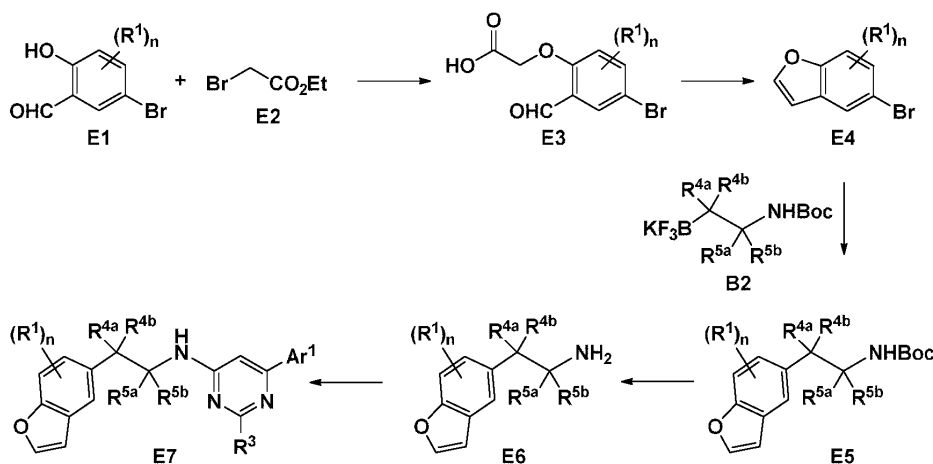
반응식 4. 화학식 (I) 의 화합물에 상응하는 치환된 벤조티오펜 D7 의 제조; 반응식 4 에서, Z 는 F 또는 Cl 을 나타낸다.

[0993]

화학식 (I) 의 화합물에 상응하는 치환된 벤조푸란은 반응식 5 에 나타난 합성 경로에 따라서 제조될 수 있다.

오르토-히드록시벤즈알데히드 E1 은 에틸 브로모아세테이트 E2 에 의한 O-알킬화, 이어서 에스테르 관능기의 비누화를 통해, 상응하는 페녹시아세트산 E3 로 전환될 수 있다. 아세트산 무수물 중에서 나트륨 아세테이트와 함께, 생성된 카르복실산 E3 의 후속 가열은 치환된 벤조푸란 E4 를 전달할 수 있다. 이어서, Boc-보호된 칼륨 β -아미노에틸트리플루오로보레이트 B2 를 사용한 브로모벤조푸란 E4 의 스즈키-미야우라 아미노에틸

화는 유도체 **E5** 를 제공할 수 있으며, 이것은 산성 조건하에서 Boc-탈보호 후에 1 차 아민 **E6** 로 전환될 수 있다. 마지막으로, 화학식 (I) 의 화합물에 상응하는 표적 생성물 **E7** 은 반응식 1 에 기재된 제조에 의해 **E6** 로부터 수득될 수 있다.



반응식 5. 화학식 (I) 의 화합물에 상응하는 치환된 벤조푸란 **E7** 의 제조.

하기의 실시예는 본 발명을 설명하기 위해서 제공된다. 이들 실시예는 단지 예시적인 것이며, 본 발명을 임의의 방식으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실험 부분

I. 화학

모든 온도는 $^{\circ}\text{C}$ 로 표시된다. 상업적으로 입수 가능한 출발 물질은 추가의 정제없이, 수령한 그대로 사용하였다. 달리 명시하지 않는 한, 모든 반응은 질소 분위기 하에서, 오븐-건조 유리 기구에서 수행하였다. 화합물은 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피로, 또는 분취용 HPLC 로 정제하였다. 본 발명에서 기술한 화합물은 하기에 나열한 조건을 사용하여, LC-MS 데이터 (체류 시간 t_R 은 min 으로 나타내고; 질량 스펙트럼으로부터 수득되는 분자량은 g/mol 로 나타낸다) 에 의해 특성화된다. 본 발명의 화합물이, 특히 이들의 LC-MS 스펙트럼에서 볼 수 있는, 형태 이성질체의 혼합물로서 나타나는 경우, 가장 풍부한 형태 이성질체의 체류 시간이 주어진다. 일부 경우에 있어서, 화합물은 정제 후에, 상응하는 암모늄염 (^{*}1), 또는 각각의 포름산염 (^{*}2) 의 형태로 단리되며; 이에 따라, 이러한 화합물이 표시된다.

분석용 LC-MS 장비:

HPLC 펌프: 바이너리 구매 펌프, Agilent G4220A 또는 동급 제품

오토샘플러: Gilson LH215 (Gilson 845z 주입기 장착) 또는 동급 제품

컬럼 구획: Dionex TCC-3000RS 또는 동급 제품

탈기 장치: Dionex SRD-3200 또는 동급 제품

메이크-업 펌프: Dionex HPG-3200SD 또는 동급 제품

DAD 검출기: Agilent G4212A 또는 동급 제품

MS 검출기: 단일 사중 극자 질량 분석기, Thermo Finnigan MSQPlus 또는 동급 제품

ELS 검출기: Sedere SEDEX 90 또는 동급 제품

산성 조건을 갖는 LC-MS

방법 A: 컬럼: Zorbax SB-aq (3.5 μm , 4.6 $\times$ 50 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.04 % TFA [용리액 B]. 구매: 1.5 min 에 걸쳐 95 % B $\rightarrow$ 5 % B (유속: 4.5 mL/min). 검출: UV/Vis + MS.

방법 B: 컬럼: Zorbax RRHD SB-aq (1.8 μm , 2.1 $\times$ 50 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.04 % TFA [용

리액 B]. 구배: 2.0 min 에 걸쳐 95 % B → 5 % B (유속: 0.8 mL/min). 검출: UV/Vis + MS.

[1012] **방법 C:** 컬럼: Waters XBridge C18 (2.5 μ m, 4.6 $\times$ 30 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.04 % TFA [용리액 B]. 구배: 1.5 min 에 걸쳐 95 % B → 5 % B (유속: 4.5 mL/min). 검출: UV/Vis + MS.

[1013] **방법 D:** Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MS: Waters SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Waters 로부터의 Column ACQUITY UPLC CSH C18 1.7 μ m 2.1 $\times$ 50 mm, Acquity UPLC Column Manager 에서 60 $^{\circ}$ C 로 온도 조절. 용리액: A: H₂O + 0.05 % 포름산; B: MeCN + 0.045 % 포름산. 방법: 구배: 2.0 min 에 걸쳐 2 % B → 98 % B. 유속: 1.0 mL/min. 검출: UV 214 nm 및 ELSD, 및 MS, t_R 은 min 로 제공된다.

[1014] 염기성 조건을 갖는 LC-MS

[1015] **방법 E:** 컬럼: Waters BEH C₁₈ (3.0 $\times$ 50 mm, 2.5 μ m). 용리액: A: 물/NH₃ [c(NH₃) = 13 mmol/l], B: MeCN, 방법: 2 min 내에 5 % B → 95 % B, 유속 1.6 mL/min, 검출 UV: 214 nm.

[1016] 분취용 HPLC 장비:

[1017] Gilson LH215, Dionex SRD-3200 탈기 장치가 장착된 Gilson 333/334 HPLC 펌프, Dionex ISO-3100A 메이크-업 펌프, Dionex DAD-3000 DAD 검출기, 단일 사중 극자 질량 분석기 MS 검출기, Thermo Finnigan MSQ Plus, MRA100-000 유량 분배기, Polymer Laboratories PL-ELS1000 ELS 검출기

[1018] 염기성 조건을 갖는 분취용 HPLC

[1019] 컬럼: Waters XBridge (10 μ m, 75 $\times$ 30 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.5 % NH₄OH (25 % aq.) [용리액 B]; 구배는 표 1 참조 (유속: 75 mL/min), 용리액 A 의 출발 백분율 (x) 은 정제할 화합물의 극성에 따라 결정된다. 검출: UV/Vis + MS

[1020] **표 1**

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
용리액 A (%)	x	x	95	95	x	x
용리액 B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

[1021]

[1022] 산성 조건을 갖는 분취용 HPLC

[1023] 컬럼: Waters Atlantis T3 (10 μ m, 75 $\times$ 30 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.5 % HCO₂H [용리액 B]; 구배는 표 2 참조 (유속: 75 mL/min), 용리액 A 의 출발 백분율 (x) 은 정제할 화합물의 극성에 따라 결정된다. 검출: UV/Vis + MS

[1024] **표 2**

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
용리액 A (%)	x	x	95	95	x	x
용리액 B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

[1025]

[1026] 약어 (상기 또는 하기에서 사용됨):

[1027] AcOH 아세트산

[1028] anh. 무수

[1029] aq. 수성

[1030] atm 분위기

[1031]	Boc	tert-부톡시카르보닐
[1032]	BOP	(벤조트리아졸-1-일옥시)-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[1033]	BuLi	n-부틸리튬
[1034]	d	일
[1035]	DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔
[1036]	DCM	디클로로메탄
[1037]	DIBAL/DIBAL-H	다이소부틸알루미늄 하이드라이드
[1038]	DIPEA	다이소프로필-에틸아민, 후니그 염기 (Hunig's base)
[1039]	DMAP	4-디메틸아미노피리딘
[1040]	DMF	디메틸포름아미드
[1041]	DMSO	디메틸설폭시드
[1042]	dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
[1043]	EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
[1044]	Et	에틸
[1045]	Et ₂ O	디에틸에테르
[1046]	EtOAc	에틸 아세테이트
[1047]	EtOH	에탄올
[1048]	Ex.	실시예
[1049]	FC	실리카 겔 플래시 크로마토그래피
[1050]	h	시간
[1051]	HATU	(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
[1052]	hept	헵탄
[1053]	HCl	염산 또는 염화 수소
[1054]	HOBT	1-히드록시벤조트리아졸
[1055]	HPLC	고속 액체 크로마토그래피
[1056]	H ₂ SO ₄	황산
[1057]	HV	고진공 조건
[1058]	ⁱ Bu	이소부틸
[1059]	ⁱ Pr	이소프로필
[1060]	LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드
[1061]	LC-MS	액체 크로마토그래피 - 질량 분석법
[1062]	Lit.	문헌
[1063]	M	mol/l
[1064]	Me	메틸

[1065]	MeCN	아세토니트릴
[1066]	MeOH	메탄올
[1067]	MgSO ₄	황산 마그네슘
[1068]	mL	밀리리터
[1069]	min	분
[1070]	MOM	메톡시메틸
[1071]	MW	마이크로파
[1072]	NaHCO ₃	탄산수소 나트륨
[1073]	NaOH	수산화 나트륨
[1074]	NMP	N-메틸-2-피롤리돈
[1075]	ⁿ Pr	n-프로필
[1076]	OAc	아세테이트
[1077]	Pd(OAc) ₂	팔라듐(II) 아세테이트
[1078]	Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
[1079]	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드
[1080]	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
[1081]	Pd(dppf)Cl ₂ · DCM	[1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) - 디클로로메탄 착물
[1082]	Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
[1083]	Ph	페닐
[1084]	PPh ₃	트리페닐 포스핀
[1085]	prep.	분취용
[1086]	PTFE	폴리테트라플루오로에틸렌
[1087]	PyBOP	(벤조트리아졸-1-일-옥시)-트리피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[1088]	rac	라세미
[1089]	RM	반응 혼합물
[1090]	RT	실온
[1091]	RuPhos	2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐
[1092]	s	초
[1093]	sat.	포화 (달리 나타내지 않는 한: sat. aq.)
[1094]	Selectfluor 레이트)	1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보
[1095]	tBu	tert-부틸 = 3차 부틸
[1096]	TEA	트리에틸아민
[1097]	Tf	트리플루오로메탄술포닐

- [1098] TFA 트리플루오로아세트산
- [1099] THF 테트라히드로푸란
- [1100] TLC 박층 크로마토그래피
- [1101] TMEDA N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민
- [1102] tosyl p-톨루엔-술포닐
- [1103] t_R 체류 시간
- [1104] triflate 트리플루오로메탄술포네이트
- [1105] Xantphos 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐
- [1106] A- 전구체 및 중간체의 제조
- [1107] A.1. 화학식 (A3) 의 피리미딘 할라이드 유도체의 합성
- [1108] A.1.1. 6-클로로-N-(2-(3-에톡시나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민
- [1109] 2-프로판올 (22 mL) 중의 2-(3-에톡시나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (560 mg, 2.16 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (1.05 mL, 7.54 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (398 mg, 2.67 mmol) 을 첨가한다. RM 을 질소하에서 1.5 h 동안 환류시키고 (90 °C), 이어서 RT 로 냉각시킨다. DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 이어서 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(3-에톡시나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민을 회백색 고체 (570 mg, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.99 min; $[M+H]^+$ = 328.09.
- [1110] A.1.1.1. 2-(3-에톡시나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드
- [1111] DCM (20 mL) 중의 tert-부틸 (2-(3-에톡시나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트 (680 mg, 2.16 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (4.30 mL, 17.20 mmol) 을 첨가하고, RM 을 RT 에서 밤새 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축시켜, 2-(3-에톡시나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 얻은 황색 고체 (560 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.62 min; $[M+H]^+$ = 216.16.
- [1112] A.1.1.2. Tert-부틸 (2-(3-에톡시나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트
- [1113] 톨루엔 (15 mL) 및 물 (5 mL) 중의 2-브로모-3-에톡시나프탈렌 (682 mg, 2.66 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (751 mg, 2.99 mmol) 및 탄산 세슘 (2.658 g, 8.15 mmol) 의 혼합물을 3 회 탈기시킨다. 이어서, 팔라듐 (II) 아세테이트 (30.6 mg, 0.13 mmol) 및 RuPhos (134 mg, 0.27 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시킨다. 물을 첨가하고, RM 을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(3-에톡시나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 회백색 고체 (680 mg, 81 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.99 min; $[M+H]^+$ = 316.19.
- [1114] A.1.1.3. 2-브로모-3-에톡시나프탈렌
- [1115] 무수 DMF (14 mL) 중의 3-브로모나프탈렌-2-올 (600 mg, 2.66 mmol) 의 용액을, RT 에서 탄산 세슘 (868 mg, 2.66 mmol) 및 요오도에탄 (0.235 mL, 2.92 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 1.25 h 동안 RT 에서 교반한다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et_2O 로 3 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 물로 2 회 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2-브로모-3-에톡시나프탈렌을 무색 고체 (682 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.97 min; 이온화 없음.
- [1116] A.1.2. 6-클로로-N-(2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민

- [1117] 표제 화합물은 2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 298.08$.
- [1118] **A.1.2.1. 2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1119] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.58$ min; $[M+H]^+ = 186.21$.
- [1120] **A.1.2.2. Tert-부틸 (2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**
- [1121] 톨루엔 (30 mL) 및 물 (10 mL) 중의 2-브로모-1-메틸나프탈렌 (1.000 g, 4.52 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (1.147 g, 4.56 mmol) 및 탄산 세슘 (4.421 g, 13.56 mmol) 의 혼합물을 3 회 탈기시킨다. 이어서, Pd(dppf)Cl₂ (185 mg, 0.22 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시킨다. 물을 첨가하고, RM 을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 얻은 황색 고체 (933 mg, 72 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.97$ min; 이온화 없음.
- [1122] **A.1.3. 6-클로로-N-(2-(8-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1123] 표제 화합물은 2-(8-플루오로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 302.23$.
- [1124] **A.1.3.1. 2-(8-플루오로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1125] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(8-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+ = 190.22$.
- [1126] **A.1.3.2. Tert-부틸 (2-(8-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**
- [1127] 표제 화합물은 8-플루오로나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; 이온화 없음.
- [1128] **A.1.3.3. 8-플루오로나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트**
- [1129] 무수 DCM (38 mL) 중의 8-플루오로나프탈렌-2-올 (640 mg, 3.87 mmol) 및 TEA (1.40 mL, 10.04 mmol) 의 용액을, RT 에서 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드 (1.678 g, 4.65 mmol) 로 부분적으로 처리하고, RM 을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 8-플루오로나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 황색 오일 (1.33 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; 이온화 없음.
- [1130] **A.1.4. 6-클로로-N-(2-(3-메톡시나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1131] 표제 화합물은 2-(3-메톡시나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 314.08$.
- [1132] **A.1.4.1. 2-(3-메톡시나프탈렌-2-일)에탄-1-아민**
- [1133] 니트로메탄 (20 mL) 중의 3-메톡시-2-나프탈알데히드 (2.00 g, 10.74 mmol) 의 용액에, 4 Å 분자 체 (100 mg), 부틸아민 (0.126 mL, 1.27 mmol) 및 아세트산 (0.125 mL, 2.18 mmol) 을 연속적으로 첨가한다. RM 을 질소하에서 30 min 동안 90 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/DCM = 1/1) 로 정제하여, 2-메톡시-3-(2-니트로비닐)나프탈렌을 황색 고체 (1.49 g, 61 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; 이온화 없음.
- [1134] 무수 THF (10 mL) 중의 2-메톡시-3-(2-니트로비닐)나프탈렌 (1.49 g, 6.49 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 수소화 리튬 알루미늄의 용액 (THF 중 2 M, 11.4 mL, 22.8 mmol) 을 적하한다. 이어서, 혼합물을 질소하에서

15 min 동안 환류하에서 (80 °C) 가열한다. 냉각 (0 °C) RM 을 물 (0.9 mL), 15 % aq. NaOH (0.9 mL) 및 물 (2.6 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 생성된 불균질 혼합물을 여과하고, 분리된 고체를 Et₂O 로 세정한다. 여과액의 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O 로 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2-(3-메톡시나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 황색 오일 (1.30 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.58 min; [M+H]⁺ = 202.20.

[1135] **A.1.5. 6-클로로-N-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1136] 표제 화합물은 2-(나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.91 min; [M+H]⁺ = 283.93.

[1137] **A.1.5.1. 2-(나프탈렌-2-일)에탄-1-아민**

[1138] 표제 화합물은 2-나프탈알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.55 min; [M+H]⁺ = 172.12.

[1139] **A.1.6. 6-클로로-N-(2-(3-메틸나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1140] 표제 화합물은 2-(3-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.95 min; [M+H]⁺ = 298.11.

[1141] **A.1.6.1. 2-(3-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민**

[1142] 표제 화합물은 3-메틸-2-나프탈알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.59 min; [M+H]⁺ = 186.28.

[1143] **A.1.6.2. 3-메틸-2-나프탈알데히드**

[1144] 무수 THF (44 mL) 중의 2-브로모-3-메틸나프탈렌 (733 mg, 3.31 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 1.6 M, 2.10 mL, 3.36 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 2 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, 무수 THF (3 mL) 중의 무수 DMF (363 mg, 4.97 mmol) 의 용액을 상기 혼합물에 첨가하고, -78 °C 에서 교반을 45 min 동안 계속한다. 이어서, RM 을 sat. aq. NH₄Cl (10 mL) 로 적하 처리하고, RT 로 예열시킨다. 이어서, 물 (40 mL) 및 Et₂O (100 mL) 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 추가로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/DCM = 1/1) 로 정제하여, 3-메틸-2-나프탈알데히드를 무색 고체 (0.42 g, 74 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.87 min; 이온화 없음.

[1145] **A.1.7. 6-클로로-N-(2-(1-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1146] 표제 화합물은 2-(1-플루오로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.93 min; [M+H]⁺ = 302.04.

[1147] **A.1.7.1. 2-(1-플루오로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1148] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.56 min; [M+H]⁺ = 190.16.

[1149] **A.1.7.2. Tert-부틸 (2-(1-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**

[1150] 표제 화합물은 2-브로모-1-플루오로나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.2.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.95 min; 이온화 없음.

[1151] **A.1.8. 6-클로로-N-(2-(3-(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1152] 표제 화합물은 2-(3-(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기

A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+ = 350.11$.

[1153] A.1.8.1. 2-(3-(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[1154] 표제 화합물은 tert-부틸 2-(3-(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)에틸카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.63$ min; $[M+H]^+ = 238.17$.

[1155] A.1.8.2. Tert-부틸 2-(3-(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)에틸카르바메이트

[1156] 표제 화합물은 2-브로모-3-(디플루오로메톡시)나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.97$ min; 이온화 없음.

[1157] A.1.8.3. 2-브로모-3-(디플루오로메톡시)나프탈렌

[1158] MeCN (13 mL) 및 물 (13 mL) 중의 3-브로모나프탈렌-2-올 (515 mg, 2.29 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 수산화 칼륨 (2.56 g, 45.62 mmol) 을 첨가한다. 혼합물을 RT 에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 -78 °C 로 냉각 시킨다. 냉각 혼합물에, 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트 (1.24 g, 4.57 mmol) 를 한번에 첨가 하고, 이어서 교반을 RT 에서 밤새 계속한다. Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O 로 추가로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 1 M aq. NaOH, 물 및 염수로 연속적으로 세정하고, 이어서 무수 MgSO₄ 로 건조 시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/7) 로 정제하여, 2-브로모-3-(디 플루오로메톡시)나프탈렌을 얻은 황색 오일 (432 mg, 69 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; 이온 화 없음.

[1159] A.1.9. 6-클로로-N-(2-(3-클로로나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민

[1160] 표제 화합물은 2-(3-클로로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제 조한다. LC-MS A: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 317.99$.

[1161] A.1.9.1. 2-(3-클로로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민

[1162] 표제 화합물은 3-클로로-2-나프탈알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+ = 206.27$.

[1163] A.1.9.2. 3-클로로-2-나프탈알데히드

[1164] DCM (10 mL) 중의 피리디늄 클로로크로메이트 (906 mg, 4.20 mmol) 의 냉각 (0 °C) 현탁액에, DCM (25 mL) 중 의 (3-클로로나프탈렌-2-일)메탄올 (540 mg, 2.80 mmol) 의 용액을 첨가한다. 생성된 검정색 현탁액을 질소 하에서 15 min 동안 0 °C 에서, 및 이어서 밤새 RT 에서 추가로 교반한다. 이어서, RM 을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시킨다. FC (DCM) 로 정제하여, 3-클로로-2-나프탈알데히드를 얻은 황 색 고체 (504 mg, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; 이온화 없음.

[1165] A.1.9.3. (3-클로로나프탈렌-2-일)메탄올

[1166] 무수 톨루엔 (20 mL) 중의 메틸 3-클로로-2-나프토에이트 (660 mg, 2.99 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, DIBAL-H 의 용액 (톨루엔 중 1 M, 9.0 mL, 9.0 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 °C 로 예열시킨다. 0 °C 에서 교반을 30 min 동안 계속하고, 냉각 RM 을 물 (8 mL) 및 1 N aq. NaOH (16 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 RT 로 예열시키고, EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정 하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, (3-클로로나프탈렌-2-일)메탄올을 얻은 분홍 색 고체 (540 mg, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.79$ min; 이온화 없음.

[1167] A.1.9.4. 메틸 3-클로로-2-나프토에이트

[1168] 무수 DMF (18 mL) 중의 3-클로로-2-나프토산 (770 mg, 3.18 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (1.457 g, 4.47 mmol) 및 요오도메탄 (0.469 mL, 7.46 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 30 min 동안 RT 에서 교반한

다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 3-클로로-2-나프토에이트를 오렌지색 고체 (660 mg, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.90 min; [M+H]⁺ = 221.20.

[1169] **A.1.9.5. 3-클로로-2-나프토산**

[1170] MeCN (16 mL), 물 (8 mL) 및 12 M aq. HCl (2.15 mL) 중의 3-아미노-2-나프토산 (700 mg, 3.18 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 물 (2.5 mL) 중의 아질산 나트륨 (241 mg, 3.50 mmol) 의 용액을 적하한다. RM 을 0 °C 에서 1 h 동안 추가로 교반하고, 이어서 냉각 혼합물에, 2 M aq. HCl (5 mL) 중의 염화 구리 (I) (1.888 g, 19.10 mmol) 의 용액을 적하한다. 0 °C 에서 교반을 10 min 동안 계속하고, 이어서 혼합물을 50 °C 로 45 min 동안 가열한다. 이어서, 생성된 RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음/물에 붓는다. 혼합물을 EtOAc 로 3 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 3-클로로-2-나프토산을 갈색 고체 (770 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.77 min; 이온화 없음.

[1171] **A.1.10. 6-클로로-N-(2-(3-이소프로폭시나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1172] 표제 화합물은 2-(3-이소프로폭시나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 342.16.

[1173] **A.1.10.1. 2-(3-이소프로폭시나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1174] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(3-이소프로폭시나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.68 min; [M+H]⁺ = 230.20.

[1175] **A.1.10.2. Tert-부틸 (2-(3-이소프로폭시나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**

[1176] 표제 화합물은 2-브로모-3-이소프로폭시나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 330.19.

[1177] **A.1.10.3. 2-브로모-3-이소프로폭시나프탈렌**

[1178] 무수 DMF (14 mL) 중의 3-브로모나프탈렌-2-올 (600 mg, 2.66 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (954 mg, 2.93 mmol) 및 2-요오도프로판 (0.292 mL, 2.93 mmol) 을 첨가하고, RM 을 60 °C 로 6 h 동안 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2-브로모-3-이소프로폭시나프탈렌을 오렌지색 오일 (749 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 1.00 min; 이온화 없음.

[1179] **A.1.11. 6-클로로-N-(2-(3-(메틸아미노)나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1180] 표제 화합물은 3-(2-아미노에틸)-N-메틸나프탈렌-2-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.94 min; [M+H]⁺ = 313.18.

[1181] **A.1.11.1. 3-(2-아미노에틸)-N-메틸나프탈렌-2-아민 하이드로클로라이드**

[1182] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(3-(메틸아미노)나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.58 min; [M+H]⁺ = 201.17.

[1183] **A.1.11.2. Tert-부틸 (2-(3-(메틸아미노)나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**

[1184] 표제 화합물은 3-요오도-N-메틸나프탈렌-2-아민을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.97 min; [M+H]⁺ = 301.22.

[1185] **A.1.11.3. 3-요오도-N-메틸나프탈렌-2-아민**

[1186] 무수 DMF (4 mL) 중의 3-요오도나프탈렌-2-아민 (800 mg, 2.97 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 칼륨 (616 mg, 4.46 mmol) 및 요오도메탄 (0.374 mL, 5.95 mmol) 을 첨가하고, RM 을 RT 에서 5.5 h 동안 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 3-요오도-N-메틸나프탈렌-2-아민을 황색 오일로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; [M+H]⁺ = 284.05.

[1187] **A.1.12. 6-클로로-N-(2-(1-클로로나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1188] 표제 화합물은 2-(1-클로로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.96 min; [M+H]⁺ = 317.99.

[1189] **A.1.12.1. 2-(1-클로로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

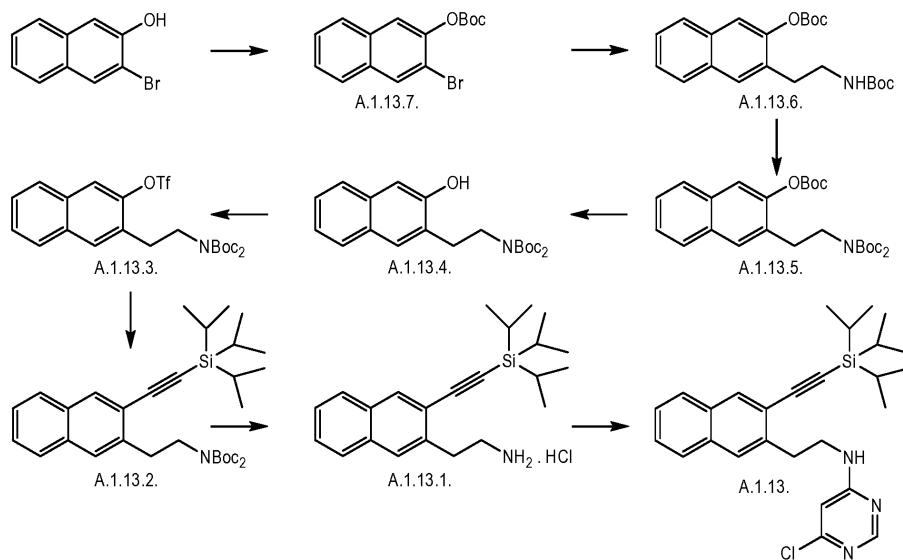
[1190] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1-클로로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.59 min; [M+H]⁺ = 206.13.

[1191] **A.1.12.2. Tert-부틸 (2-(1-클로로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**

[1192] 표제 화합물은 2-브로모-1-클로로나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.2.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.98 min; 이온화 없음.

[1193] **A.1.13. 6-클로로-N-(2-(3-((트리이소프로필실릴)에틸)나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1194] 표제 화합물은 2-(3-((트리이소프로필실릴)에틸)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 1.20 min; [M+H]⁺ = 464.16.



[1195] **A.1.13.1. 2-(3-((트리이소프로필실릴)에틸)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1196] 표제 화합물은 중간체 A.1.13.2. 를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.90 min; [M+H]⁺ = 352.17.

[1198] **A.1.13.2. 중간체 A.1.13.2. 의 제조**

[1199] TEA (7 mL) 중의 중간체 A.1.13.3. (412 mg, 0.79 mmol) 의 용액에, 요오드화 구리 (I) (21 mg, 0.11 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (28 mg, 0.039 mmol) 를 연속적으로 첨가한다. 이어서, 혼합물을 질소로 탈기시키고, (트리이소프로필실릴)아세틸렌 (0.356 mL, 1.59 mmol) 을 첨가한다. RM 을 질소하에서 밤새 50 °C 로 가열한다.

이어서, RM 을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 중간체 A.1.13.2. 를 갈색 오일 (361 mg, 83 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 1.27 min; 이온화 없음.

[1200] **A.1.13.3. 중간체 A.1.13.3. 의 제조**

[1201] 무수 DCM (10 mL) 중의 중간체 A.1.13.4. (390 mg, 1.01 mmol) 및 TEA (0.365 mL, 2.62 mmol) 의 용액을, RT 에서 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드 (617 mg, 1.71 mmol) 로 부분적으로 처리하고, RM 을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 9/1) 로 정제하여, 중간체 A.1.13.3. 을 무색 고체 (411 mg, 79 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 1.12 min; 이온화 없음.

[1202] **A.1.13.4. 중간체 A.1.13.4. 의 제조**

[1203] MeOH (11 mL) 중의 중간체 A.1.13.5. (528 mg, 1.08 mmol) 의 현탁액을, RT 에서 2.8 M aq. NaOH (3.85 mL, 10.78 mmol) 로 처리하고, RM 을 55 °C 로 20 min 동안 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, MeOH 를 감압하에서 제거한다. sat. aq. NH₄Cl 을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 DCM 으로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 중간체 A.1.13.4. 를 회백색 고체 (390 mg, 93 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.99 min; 이온화 없음.

[1204] **A.1.13.5. 중간체 A.1.13.5. 의 제조**

[1205] MeCN (12 mL) 중의 중간체 A.1.13.6. (456 mg, 1.18 mmol) 의 용액을, RT 에서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (337 mg, 1.53 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (14 mg, 0.11 mmol) 으로 처리하고, RM 을 60 °C 로 1.5 h 동안 가열한다. 이어서, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (128 mg, 0.58 mmol) 의 제 2 첨가를 수행하고, 60 °C 에서 가열을 30 min 동안 계속한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, sat. aq. NH₄Cl 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 중간체 A.1.13.5. 를 무색 오일 (528 mg, 92 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 1.11 min; 이온화 없음.

[1206] **A.1.13.6. Tert-부틸 (2-(3-((tert-부톡시카르보닐)옥시)나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**

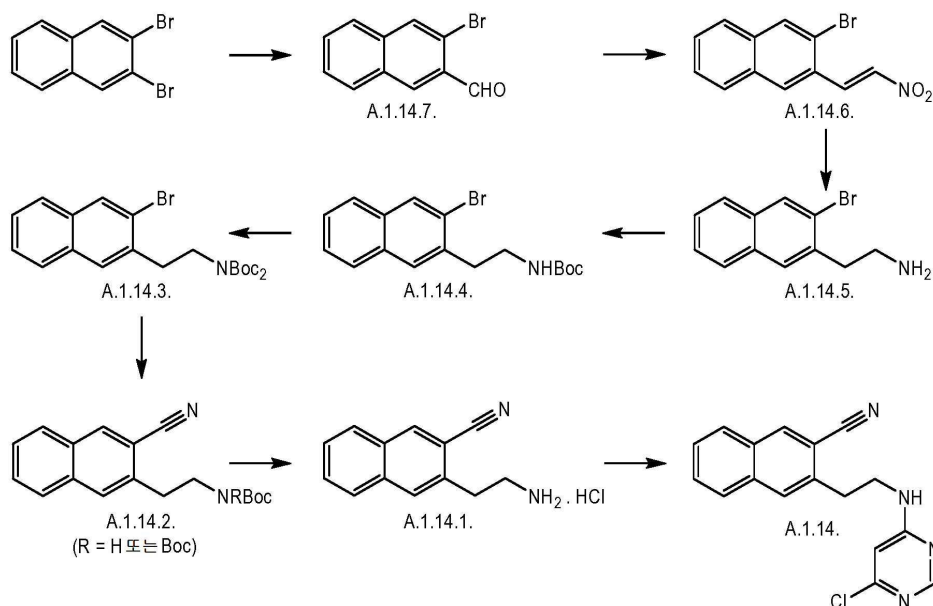
[1207] 표제 화합물은 3-브로모나프탈렌-2-일 tert-부틸 카르보네이트를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 1.01 min; $[M+H]^+$ = 388.30.

[1208] **A.1.13.7. 3-브로모나프탈렌-2-일 tert-부틸 카르보네이트**

[1209] MeCN (18 mL) 중의 3-브로모나프탈렌-2-올 (410 mg, 1.82 mmol) 의 용액을, RT 에서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (521 mg, 2.37 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (22 mg, 0.18 mmol) 으로 처리한다. 이어서, RM 을 50 °C 로 45 min 동안 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, sat. aq. NH₄Cl 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 3-브로모나프탈렌-2-일 tert-부틸 카르보네이트 를 무색 고체 (643 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 1.00 min; 이온화 없음.

[1210] **A.1.14. 3-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)-2-나프토니트릴**

[1211] 표제 화합물은 3-(2-아미노에틸)-2-나프토니트릴 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.89 min; $[M+H]^+$ = 309.06.



A.1.14.1. 3-(2-아미노에틸)-2-나프토니트릴 하이드로클로라이드

표제 화합물은 중간체 A.1.14.2. (R = H, Boc) 를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 197.22$.

A.1.14.2. 중간체 A.1.14.2. 의 제조

무수 DMF (6 mL) 중의 중간체 A.1.14.3. (500 mg, 1.11 mmol) 의 용액에, 시안화 아연 (160 mg, 1.33 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52 mg, 0.055 mmol), Xantphos (66 mg, 0.11 mmol) 및 TMEDA (33 μL , 0.22 mmol) 를 연속적으로 첨가한다. RM 을 140 $^\circ\text{C}$ 로 20 min 동안 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 이어서 셀라이트 상에서 여과한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 85/15) 로 정제하여, 중간체 A.1.14.2. (R = Boc) 를 얻은 황색 고체 (211 mg, 48 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 1.05 \text{ min}$; 이온화 없음. 또한, 중간체 A.1.14.2. (R = H) 를 무색 고체 (81 mg) 로서 분리시킨다. LC-MS A: $t_R = 0.92 \text{ min}$; 이온화 없음.

A.1.14.3. 중간체 A.1.14.3. 의 제조

MeCN (20 mL) 중의 tert-부틸 (2-(3-브로모나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트 (1.52 g, 4.34 mmol) 의 용액을, RT 에서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.24 g, 5.64 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (54 mg, 0.43 mmol) 으로 처리한다. 이어서, RM 을 50 $^\circ\text{C}$ 로 15 h 동안 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, sat. aq. NH_4Cl 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 중간체 A.1.14.3. 을 오렌지색 오일 (1.64 g, 84 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 1.11 \text{ min}$; 이온화 없음.

A.1.14.4. Tert-부틸 (2-(3-브로모나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트

DCM (25 mL) 중의 2-(3-브로모나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 (1.85 g, 7.41 mmol) 및 DIPEA (2.54 mL, 14.80 mmol) 의 냉각 (0 $^\circ\text{C}$) 용액을, DCM (10 mL) 중의 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.94 g, 8.89 mmol) 의 용액으로 처리한다. RM 을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 15 min 동안, 및 이어서 RT 에서 15 h 동안 추가로 교반한다. 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 이어서, 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 3/2) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(3-브로모나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 오렌지색 고체 (1.72 g, 66 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.99 \text{ min}$; 이온화 없음.

- [1221] **A.1.14.5. 2-(3-브로모나프탈렌-2-일)에탄-1-아민**
- [1222] 95 % H₂SO₄ (0.47 mL) 를, LAH 의 냉각 (-10 °C) 용액 (THF 중 2 M, 17.20 mL, 34.40 mmol) 에 적하하고, 혼합 물을 -10 °C 에서 20 min 동안 교반한다. 이어서, 무수 THF (25 mL) 중의 2-브로모-3-(2-니트로비닐)나프탈렌 (2.14 g, 7.69 mmol) 의 용액을 적하하고, 교반을 -10 °C 에서 25 min 동안, 및 이어서 RT 에서 30 min 동안 계속한다. RM 을 0 °C 로 냉각시키고, 2-프로판올 (17 mL) 및 2.8 M aq. NaOH (3.4 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 생성된 현탁액을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 2-(3-브로모나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 갈색 겔 (1.73 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.61 min; [M+H]⁺ = 250.11.
- [1223] **A.1.14.6. 2-브로모-3-(2-니트로비닐)나프탈렌**
- [1224] 니트로메탄 (14 mL) 중의 3-브로모-2-나프탈알데히드 (1.95 g, 6.91 mmol) 의 용액에, 4 Å 분자 체 (266 mg), 부틸아민 (81 µL, 0.81 mmol) 및 아세트산 (80 µL, 1.41 mmol) 을 연속적으로 첨가한다. RM 을 90 °C 로 20 min 동안 가열한다. 이어서, RM 을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 2-브로모-3-(2-니트로비닐)나프탈렌을 황색 고체 (2.14 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.98 min; 이온화 없음.
- [1225] **A.1.14.7. 3-브로모-2-나프탈알데히드**
- [1226] 무수 THF (45 mL) 중의 2,3-디브로모나프탈렌 (3.12 g, 10.70 mmol) 의 냉각 (-20 °C) 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드 염화 리튬 착물의 용액 (THF 중 1.3 M, 12.40 mL, 16.12 mmol) 을 적하하고, RM 을 질소하에서 30 min 동안 -20 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, 무수 DMF (4.12 mL, 53.57 mmol) 를 적하하고, -20 °C 에서 교반을 30 min 동안 계속한다. RM 을 물 (35 mL) 및 12 M aq. HCl (4.7 mL) 로 연속적으로 처리하고, RT 로 예열시킨다. Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 9/1) 로 정제하여, 3-브로모-2-나프탈알데히드를 얻은 황색 고체 (1.50 g, 60 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.90 min; 이온화 없음.
- [1227] **A.1.15. 6-클로로-N-(2-(1-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1228] 표제 화합물은 2-(1-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 1.21 min; [M+H]⁺ = 464.16.
- [1229] **A.1.15.1. 2-(1-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1230] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.88 min; [M+H]⁺ = 352.16.
- [1231] **A.1.15.2. Tert-부틸 (2-(1-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**
- [1232] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1-요오도나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.13.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 1.20 min; [M+H]⁺ = 452.23.
- [1233] **A.1.15.3. Tert-부틸 (2-(1-요오도나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**
- [1234] 디옥산 (2 mL) 중의 tert-부틸 (2-(1-브로모나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트 (500 mg, 1.43 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (22 µL, 0.14 mmol) 의 혼합물에, RT 에서 요오드화 구리 (I) (14 mg, 0.07 mmol) 및 요오드화 나트륨 (432 mg, 2.86 mmol) 을 첨가한다. RM 을 3 일 동안 환류시킨다 (110 °C). 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물 및 DCM 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(1-요오도나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 황색 고체 (330 mg, 58 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 1.00 min; 이온화 없음.
- [1235] **A.1.15.4. Tert-부틸 (2-(1-브로모나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**

- [1236] 표제 화합물은 2-(1-브로모나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.14.4. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.99$ min; 이온화 없음.
- [1237] **A.1.15.5. 2-(1-브로모나프탈렌-2-일)에탄-1-아민**
- [1238] 표제 화합물은 1-브로모-2-(2-니트로비닐)나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.14.5. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+ = 250.14$.
- [1239] **A.1.15.6. 1-브로모-2-(2-니트로비닐)나프탈렌**
- [1240] 표제 화합물은 1-브로모-2-나프탈알데히드를 사용하여, 상기 A.1.14.6. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.98$ min; 이온화 없음.
- [1241] **A.1.16. 2-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)-1-나프토니트릴**
- [1242] 표제 화합물은 2-(2-아미노에틸)-1-나프토니트릴 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 309.06$.
- [1243] **A.1.16.1. 2-(2-아미노에틸)-1-나프토니트릴 하이드로클로라이드**
- [1244] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1-시아노나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.56$ min; $[M+H]^+ = 197.20$.
- [1245] **A.1.16.2. Tert-부틸 (2-(1-시아노나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**
- [1246] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1-브로모나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트 (A.1.15.4. 에서 기술한 제조) 를 사용하여, 상기 A.1.14.2. 에서 기술한 절차에 따라서 합성한다. LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; 이온화 없음.
- [1247] **A.1.17. N-(2-(1-아미노나프탈렌-2-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민**
- [1248] 표제 화합물은 2-(2-아미노에틸)나프탈렌-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+ = 299.08$.
- [1249] **A.1.17.1. 2-(2-아미노에틸)나프탈렌-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1250] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1-아미노나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.49$ min; $[M+H]^+ = 187.29$.
- [1251] **A.1.17.2. Tert-부틸 (2-(1-아미노나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**
- [1252] 표제 화합물은 2-브로모나프탈렌-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 합성한다. LC-MS A: $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+ = 287.18$.
- [1253] **A.1.18. 6-클로로-N-(2-(1-비닐나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1254] 표제 화합물은 2-(1-비닐나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 310.09$.
- [1255] **A.1.18.1. 2-(1-비닐나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1256] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1-비닐나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+ = 198.22$.
- [1257] **A.1.18.2. Tert-부틸 (2-(1-비닐나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**
- [1258] 디옥산 (22 mL) 중의 tert-부틸 (2-(1-브로모나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트 (800 mg, 2.28 mmol; A.1.15.4. 에서 기술한 제조), 2,4,6-트리비닐-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 피리딘 착물 (289 mg, 1.14 mmol) 및 2 M

aq. K_2CO_3 (2.28 mL, 4.56 mmol) 의 현탁액을 질소로 탈기시킨다. $Pd(PPh_3)_4$ (135 mg, 0.11 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소로 다시 탈기시킨다. 이어서, RM 을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 으로 희석시키고, sat. aq. $NaHCO_3$ 를 첨가한다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ $EtOAc$ = 4/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(1-비닐나프탈렌-2-일)에틸) 카르바메이트를 황색 오일 (582 mg, 86 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.99 min; 이온화 없음.

[1259] **A.1.19. 6-클로로-N-(2-(3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1260] 표제 화합물은 2-(3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.09 min; $[M+H]^+$ = 328.17.

[1261] **A.1.19.1. 2-(3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1262] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.65 min; $[M+H]^+$ = 216.30.

[1263] **A.1.19.2. Tert-부틸 (2-(3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**

[1264] 표제 화합물은 3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.10 min; $[M+H]^+$ = 316.26.

[1265] **A.1.19.3. 3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트**

[1266] 무수 DCM (42 mL) 중의 3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-올 (802 mg, 4.26 mmol) 및 TEA (1.54 mL, 11.10 mmol) 의 용액을, RT 에서 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드 (2.587 g, 7.24 mmol) 로 부분적으로 처리하고, RM 을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ $EtOAc$ = 1/1) 로 정제하여, 3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 무색 오일 (1.09 g, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.13 min; 이온화 없음.

[1267] **A.1.19.4. 3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-올**

[1268] MeOH (9 mL) 및 DCM (9 mL) 중의 3-메톡시-2-(메톡시메톡시)-1-메틸나프탈렌 (1.127 g, 4.85 mmol) 의 혼합물을 12 M aq. HCl (0.80 mL; 9.60 mmol) 로 처리하고, 생성된 현탁액을 RT 에서 밤새 교반한다. 물 및 DCM 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ $EtOAc$ = 3/7) 로 정제하여, 3-메톡시-1-메틸나프탈렌-2-올을 무색 고체 (802 mg, 88 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.91 min; 이온화 없음.

[1269] **A.1.19.5. 3-메톡시-2-(메톡시메톡시)-1-메틸나프탈렌**

[1270] DMF (20 mL) 중의 1-브로모-3-메톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌 (1.50 g, 5.05 mmol) 및 Cs_2CO_3 (4.984 g, 15.10 mmol) 의 혼합물을 질소로 탈기시킨다. 이어서, $Pd(PPh_3)_4$ (583 mg, 0.50 mmol) 및 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (659 mg, 5.25 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소로 다시 탈기시킨다. 이어서, RM 을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, Et_2O 및 물로 희석시킨다. 층을 분리하고, 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ $EtOAc$ = 7/3) 로 정제하여, 3-메톡시-2-(메톡시메톡시)-1-메틸나프탈렌을 무색 오일 (950 mg, 81 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.99 min; $[M+H]^+$ = 233.31.

[1271] **A.1.19.6. 1-브로모-3-메톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌**

[1272] 무수 DMF (50 mL) 중의 1-브로모-3-메톡시나프탈렌-2-올 (3.00 g, 11.30 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액을 수소화

나트륨 (광유 중 60 % 분산액, 540 mg, 13.50 mmol) 으로 부분적으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 RT 에서 교반한다. 이어서, 생성된 냉각 (0 °C) 혼합물에, 클로로메틸 메틸 에테르 (1.71 mL, 22.50 mmol) 를 첨가하고, RT 에서 교반을 1.5 h 동안 계속한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 유기 층을 물 및 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 1-브로모-3-메톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌을 무색 오일 (3.29 g, 98 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; 이온화 없음.

[1273] **A.1.20. 6-클로로-N-(2-(1-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1274] 표제 화합물은 2-(1-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.07 min; [M+H]⁺ = 332.16.

[1275] **A.1.20.1. 2-(1-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1276] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.64 min; [M+H]⁺ = 220.28.

[1277] **A.1.20.2. Tert-부틸 (2-(1-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**

[1278] 표제 화합물은 1-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.09 min; [M+H]⁺ = 320.18.

[1279] **A.1.20.3. 1-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트**

[1280] 무수 DCM (38 mL) 중의 1-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-올 (740 mg, 3.85 mmol) 및 TEA (1.40 mL, 10.00 mmol) 의 용액을, RT 에서 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드 (1.667 g, 4.62 mmol) 로 부분적으로 처리하고, RM 을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 1-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 무색 오일 (1.02 g, 82 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.13 min; 이온화 없음.

[1281] **A.1.20.4. 1-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-올**

[1282] 표제 화합물은 1-플루오로-3-메톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.19.4. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.84 min; 이온화 없음.

[1283] **A.1.20.5. 1-플루오로-3-메톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌**

[1284] 무수 Et₂O (60 mL) 중의 1-브로모-3-메톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌 (1.78 g, 5.99 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 1.6 M, 11.30 mL, 18.08 mmol) 을 적하하고, RM 을 0 °C 로 예열시키고, 이어서 질소하에서 1 h 동안 0 °C 에서 추가로 교반한다. 무수 THF (60 mL) 중의 N-플루오로-N-(페닐술포닐)벤젠술포나미드 (5.842 g, 18.00 mmol) 의 용액을 상기 혼합물에 적하하고, 이어서 교반을 RT 에서 1 h 동안 계속한다. 이어서, 냉각 (0 °C) RM 을 물로 적하 처리하고, RT 로 예열시킨다. EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 1-플루오로-3-메톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌을 황색 고체 (1.23 g, 87 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.96 min; [M+H]⁺ = 237.11.

[1285] **A.1.20.6. 1-브로모-3-메톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌**

[1286] 표제 화합물은 1-브로모-3-메톡시나프탈렌-2-올을 사용하여, 상기 A.1.19.6. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; 이온화 없음.

[1287] **A.1.21. 3-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)-4-메틸-2-나프토니트릴**

[1288] 표제 화합물은 3-(2-아미노에틸)-4-메틸-2-나프토니트릴 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기

술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.03 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 323.12$.

[1289] **A.1.21.1. 3-(2-아미노에틸)-4-메틸-2-나프토니트릴 하이드로클로라이드**

[1290] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(3-시아노-1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 211.28$.

[1291] **A.1.21.2. Tert-부틸 (2-(3-시아노-1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**

[1292] 표제 화합물은 3-시아노-1-메틸나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.06 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 311.28$.

[1293] **A.1.21.3. 3-시아노-1-메틸나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트**

[1294] 표제 화합물은 3-히드록시-4-메틸-2-나프토니트릴을 사용하여, 상기 A.1.20.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.10 \text{ min}$; 이온화 없음.

[1295] **A.1.21.4. 3-히드록시-4-메틸-2-나프토니트릴**

[1296] 무수 DMF (60 mL) 중의 3-브로모-1-메틸나프탈렌-2-올 (2.28 g, 9.62 mmol) 의 용액에, 시안화 아연 (1.383 g, 11.50 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (454 mg, 0.48 mmol), Xantphos (574 mg, 0.96 mmol) 및 TMEDA (291 μL , 1.92 mmol) 를 연속적으로 첨가한다. RM 을 140 $^\circ\text{C}$ 로 20 min 동안 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 이어서 셀라이트 상에서 여과한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ $\text{EtOAc} = 1/1$) 로 정제하여, 3-히드록시-4-메틸-2-나프토니트릴을 황색 고체 (1.54 g, 87 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.87 \text{ min}$; 이온화 없음.

[1297] **A.1.21.5. 3-브로모-2-(메톡시메톡시)-1-메틸나프탈렌**

[1298] 무수 Et_2O (168 mL) 중의 2-(메톡시메톡시)-1-메틸나프탈렌 (3.06 g, 15.10 mmol) 의 냉각 (0 $^\circ\text{C}$) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 1.6 M, 18.90 mL, 30.24 mmol) 을 적하하고, RM 을 RT 로 예열시키고, 이어서 질소하에서 2 h 동안 RT 에서 추가로 교반한다. 상업적으로 입수 가능한 1,2-디브로모에탄 (5.27 mL, 60.50 mmol) 을 상기 혼합물에 적하하고, 이어서 교반을 RT 에서 1.5 h 동안 계속한다. 이어서, 냉각 (0 $^\circ\text{C}$) RM 을 sat. aq. NH_4Cl 로 적하 처리하고, RT 로 예열시킨다. EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ $\text{EtOAc} = 1/1$) 로 정제하여, 3-브로모-2-(메톡시메톡시)-1-메틸나프탈렌을 황색 오일 (3.36 g, 79 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.05 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 281.03$.

[1299] **A.1.21.6. 2-(메톡시메톡시)-1-메틸나프탈렌**

[1300] 표제 화합물은 1-메틸나프탈렌-2-올을 사용하여, 상기 A.1.19.6. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.99 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 203.18$.

[1301] **A.1.22. 3-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)-4-플루오로-2-나프토니트릴**

[1302] 표제 화합물은 3-(2-아미노에틸)-4-플루오로-2-나프토니트릴 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.99 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 327.09$.

[1303] **A.1.22.1. 3-(2-아미노에틸)-4-플루오로-2-나프토니트릴 하이드로클로라이드**

[1304] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(3-시아노-1-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.58 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 215.27$.

[1305] **A.1.22.2. Tert-부틸 (2-(3-시아노-1-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**

- [1306] 표제 화합물은 3-시아노-1-플루오로나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 315.22$.
- [1307] **A.1.22.3. 3-시아노-1-플루오로나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트**
- [1308] 표제 화합물은 4-플루오로-3-히드록시-2-나프토니트릴을 사용하여, 상기 A.1.19.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; 이온화 없음.
- [1309] **A.1.22.4. 4-플루오로-3-히드록시-2-나프토니트릴**
- [1310] 무수 피리딘 (1.66 mL, 20.50 mmol) 중의 4-플루오로-3-(메톡시메톡시)-2-나프탈알데히드 (1.15 g, 4.91 mmol) 의 용액에, 히드록실아민 하이드로클로라이드 (383 mg, 5.45 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. RM 을 80 °C 로 가열하고, 이어서 아세트산 무수물 (0.89 mL, 9.42 mmol) 을 적하한다. 적하 완료 후, 혼합물을 100 °C 로 20 min 동안 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, EtOAc 로 희석시키고, 1 M aq. HCl 및 sat. aq. NaHCO₃ 로 연속적으로 세정한다. 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 4-플루오로-3-히드록시-2-나프토니트릴을 얻은 황색 고체 (630 mg, 69 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.84$ min; 이온화 없음.
- [1311] **A.1.22.5. 4-플루오로-3-(메톡시메톡시)-2-나프탈알데히드**
- [1312] 무수 THF (100 mL) 중의 1-플루오로-2-(메톡시메톡시)나프탈렌 (2.533 g, 12.30 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 1.6 M, 19.20 mL, 30.72 mmol) 을 적하하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 -78 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, 무수 DMF (1.90 mL, 24.60 mmol) 를 상기 혼합물에 적하하고, -78 °C 에서 교반을 15 min 동안 계속한다. 이어서, 냉각 RM 을 sat. aq. NH₄Cl 로 적하 처리하고, RT 로 예열시킨다. EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 4-플루오로-3-(메톡시메톡시)-2-나프탈알데히드를 황색 오일 (2.90 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+ = 235.27$.
- [1313] **A.1.22.6. 1-플루오로-2-(메톡시메톡시)나프탈렌**
- [1314] 표제 화합물은 1-플루오로나프탈렌-2-올을 사용하여, 상기 A.1.19.6. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 207.25$.
- [1315] **A.1.23. 6-클로로-N-(2-(1,3-디플루오로나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1316] 표제 화합물은 2-(1,3-디플루오로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; $[M+H]^+ = 320.13$.
- [1317] **A.1.23.1. 2-(1,3-디플루오로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1318] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1,3-디플루오로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+ = 208.26$.
- [1319] **A.1.23.2. Tert-부틸 (2-(1,3-디플루오로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**
- [1320] 표제 화합물은 1,3-디플루오로나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; 이온화 없음.
- [1321] **A.1.23.3. 1,3-디플루오로나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트**
- [1322] 표제 화합물은 1,3-디플루오로나프탈렌-2-올을 사용하여, 상기 A.1.20.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.12$ min; 이온화 없음.
- [1323] **A.1.23.4. 1,3-디플루오로나프탈렌-2-올**
- [1324] 표제 화합물은 1,3-디플루오로-2-(메톡시메톡시)나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.19.4. 에서 기술한 절차에 따라

서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.85$ min; 이온화 없음.

[1325] **A.1.23.5. 1,3-디플루오로-2-(메톡시메톡시)나프탈렌**

[1326] 무수 THF (35 mL) 중의 1-플루오로-2-(메톡시메톡시)나프탈렌 (1.50 g, 7.27 mmol; A.1.22.6. 에서 기술한 제조)의 냉각 (-78 °C) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 1.6 M, 9.06 mL, 14.49 mmol) 을 적하하고, 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 -78 °C 에서 추가로 교반한다. 무수 THF (10 mL) 중의 N-플루오로-N-(페닐술포닐)벤젠술포나미드 (5.202 g, 16.00 mmol) 의 용액을 상기 혼합물에 적하하고, 이어서 교반을 0 °C 에서 15 min 동안 계속한다. RM 을 sat. aq. NH_4Cl 로 적하 처리하고, 이어서 RT 로 예열시킨다. EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 1,3-디플루오로-2-(메톡시메톡시)나프탈렌을 황색 오일 (1.30 g, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.00$ min; 이온화 없음.

[1327] **A.1.24. 6-클로로-N-(2-(4-클로로-3-메톡시나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1328] 무수 DMF (3 mL) 중의 1-클로로-3-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)나프탈렌-2-올 (100 mg, 0.29 mmol) 의 용액을, RT 에서 탄산 세슘 (117 mg, 0.35 mmol) 및 요오도메탄 (38 μL , 0.61 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 3 h 동안 RT 에서 교반한다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et_2O 로 3 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 물로 2 회 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 6-클로로-N-(2-(4-클로로-3-메톡시나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민을 회백색 고체 (98 mg, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348.13$.

[1329] **A.1.24.1. 1-클로로-3-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)나프탈렌-2-올**

[1330] MeOH (2 mL) 및 DCM (2 mL) 중의 6-클로로-N-(2-(4-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민 (390 mg, 1.03 mmol) 의 혼합물을 12 M aq. HCl (0.17 mL; 2.04 mmol) 로 처리하고, 생성된 현탁액을 RT 에서 밤새 교반한다. 이어서, 물 및 DCM 을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과한다. 단리된 고체를 고진공하에서 추가로 건조시켜, 1-클로로-3-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)나프탈렌-2-올을 무색 고체 (304 mg, 88 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.99$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 334.12$.

[1331] **A.1.24.2. 6-클로로-N-(2-(4-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1332] 표제 화합물은 2-(4-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378.17$.

[1333] **A.1.24.3. 2-(4-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민**

[1334] 95% H_2SO_4 (88 μL) 를 LAH 의 냉각 (-10 °C) 용액 (THF 중 2 M, 2.51 mL, 5.02 mmol) 에 적하하고, 혼합물을 -10 °C 에서 20 min 동안 교반한다. 이어서, 무수 THF (10 mL) 중의 1-클로로-2-(메톡시메톡시)-3-(2-니트로비닐)나프탈렌 (420 mg, 1.43 mmol) 의 용액을 적하하고, 교반을 -10 °C 에서 30 min 동안, 및 이어서 0 °C 에서 1 h 동안 계속한다. RM 을 2-프로판올 (23 mL) 및 2.8 M aq. NaOH (0.6 mL) 로 연속적으로 처리하고, 이어서 RT 로 예열시킨다. 생성된 현탁액을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 2-(4-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 오렌지색 오일 (384 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.68$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266.25$.

[1335] **A.1.24.4. 1-클로로-2-(메톡시메톡시)-3-(2-니트로비닐)나프탈렌**

[1336] 니트로메탄 (7 mL) 중의 4-클로로-3-(메톡시메톡시)-2-나프탈알데히드 (910 mg, 3.63 mmol) 의 용액에, 분자 체 (4 Å, 95 mg), 부틸아민 (42 μL , 0.42 mmol) 및 아세트산 (42 μL , 0.74 mmol) 을 연속적으로 첨가한다. RM 을 90 °C 로 25 min 동안 가열한다. 이어서, RM 을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 1-클로로-2-(메톡시메톡시)-3-(2-니트로비닐)나프탈렌을 오렌지색 고체 (420 mg, 39 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; 이온화 없음.

- [1337] **A.1.24.5. 4-클로로-3-(메톡시메톡시)-2-나프탈알데히드**
- [1338] 무수 THF (30 mL) 중의 1-클로로-2-(메톡시메톡시)나프탈렌 (810 mg, 3.64 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 1.6 M, 5.70 mL, 9.12 mmol) 을 적하하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 -78 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, 무수 DMF (0.563 mL, 7.28 mmol) 를 상기 혼합물에 적하하고, -78 °C 에서 교반을 15 min 동안 계속한다. 이어서, 냉각 RM 을 sat. aq. NH₄Cl 로 적하 처리하고, RT 로 예열시킨다. EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 4-클로로-3-(메톡시메톡시)-2-나프탈알데히드를 얻은 황색 고체 (910 mg, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.99 min; [M+H]⁺ = 251.24.
- [1339] **A.1.24.6. 1-클로로-2-(메톡시메톡시)나프탈렌**
- [1340] 표제 화합물은 1-클로로나프탈렌-2-올을 사용하여, 상기 A.1.19.6. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 223.18.
- [1341] **A.1.25. 6-클로로-N-(2-(4-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1342] 무수 DMF (6 mL) 중의 3-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)-1-플루오로나프탈렌-2-올 (149 mg, 0.46 mmol) 의 용액을, RT 에서 탄산 세슘 (183 mg, 0.56 mmol) 및 요오도메탄 (59 µL, 0.93 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 1.5 h 동안 RT 에서 교반한다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et₂O 로 3 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 물로 2 회 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(4-플루오로-3-메톡시나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체 (89 mg, 57 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 332.20.
- [1343] **A.1.25.1. 3-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)-1-플루오로나프탈렌-2-올**
- [1344] 표제 화합물은 6-클로로-N-(2-(4-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민을 사용하여, 상기 A.1.19.4. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.95 min; [M+H]⁺ = 318.16.
- [1345] **A.1.25.2. 6-클로로-N-(2-(4-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1346] 표제 화합물은 2-(4-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.05 min; [M+H]⁺ = 362.20.
- [1347] **A.1.25.3. 2-(4-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-2-일)에탄-1-아민**
- [1348] 표제 화합물은 1-플루오로-2-(메톡시메톡시)-3-(2-니트로비닐)나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.24.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.65 min; [M+H]⁺ = 250.31.
- [1349] **A.1.25.4. 1-플루오로-2-(메톡시메톡시)-3-(2-니트로비닐)나프탈렌**
- [1350] 표제 화합물은 4-플루오로-3-(메톡시메톡시)-2-나프탈알데히드 (A.1.22.5. 에서 기술한 제조) 를 사용하여, 상기 A.1.24.4. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 278.40.
- [1351] **A.1.26. N-(2-(벤조[b]티오펜-5-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민**
- [1352] 표제 화합물은 2-(벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 289.95.
- [1353] **A.1.26.1. 2-(벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1354] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.56 min; [M+H]⁺ = 178.12.

- [1355] A.1.26.2. Tert-부틸 (2-(벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트
- [1356] 표제 화합물은 5-브로모벤조[b]티오펜을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 합성한다.
LC-MS B: $t_R = 1.03 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 278.03$.
- [1357] A.1.27. N-(2-(벤조[b]티오펜-6-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민
- [1358] 표제 화합물은 2-(벤조[b]티오펜-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다.
LC-MS A: $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 290.05$.
- [1359] A.1.27.1. 2-(벤조[b]티오펜-6-일)에탄-1-아민
- [1360] 표제 화합물은 벤조[b]티오펜-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다.
LC-MS A: $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 178.27$.
- [1361] A.1.28. N-(2-(벤조[b]티오펜-5-일)에틸)-6-클로로-2-메틸피리미딘-4-아민
- [1362] 표제 화합물은 2-(벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (A.1.26.1. 에서 기술한 제조) 및 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 303.99$.
- [1363] A.1.29. 6-클로로-N-(2-(3-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민
- [1364] 표제 화합물은 2-(3-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.03 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 304.04$.
- [1365] A.1.29.1. 2-(3-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드
- [1366] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(3-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.58 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 192.18$.
- [1367] A.1.29.2. Tert-부틸 (2-(3-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트
- [1368] 표제 화합물은 5-브로모-3-메틸벤조[b]티오펜을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 합성한다.
LC-MS B: $t_R = 1.06 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1369] A.1.30. 5-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴
- [1370] 표제 화합물은 5-(2-아미노에틸)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.96 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 315.01$.
- [1371] A.1.30.1. 5-(2-아미노에틸)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴 하이드로클로라이드
- [1372] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(3-시아노벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.55 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 203.04$.
- [1373] A.1.30.2. Tert-부틸 (2-(3-시아노벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트
- [1374] 표제 화합물은 5-브로모벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 합성한다. LC-MS B: $t_R = 0.99 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 303.08$.
- [1375] A.1.30.3. 5-브로모벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴
- [1376] 무수 MeCN (4 mL) 중의 5-브로모벤조[b]티오펜-3-카르브알데히드 (1.00 g, 4.02 mmol) 및 나트륨 아지드 (392 mg, 6.03 mmol) 의 충분히 교반된 현탁액을, RT 에서 무수 MeCN (10 mL) 중의 트리플루오로메탄술폰산 (1.09 mL, 12.10 mmol) 의 용액으로 처리한다. RM 을 질소하에서 0.5 h 동안 RT 에서 추가로 교반한다. 이어서, 물을 첨가하고, 혼합물을 여과한다. 수집된 고체를 물로 세정하고, 이어서 EtOAc 에 용해시킨다.

유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-브로모벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴을 적색 고체 (694 mg, 72 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.97 min; 이온화 없음.

[1377] **A.1.31. 6-클로로-N-(2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1378] 표제 화합물은 2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 320.09.

[1379] **A.1.31.1. 2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1380] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.58 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 208.19.

[1381] **A.1.31.2. Tert-부틸 (2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**

[1382] 표제 화합물은 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 합성한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 308.12.

[1383] **A.1.31.3. 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜**

[1384] DMF (42 mL) 중의 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (2.260 g, 7.87 mmol) 및 산화 구리 (I) (4.393 g, 30.70 mmol) 의 혼합물을 140 °C 로 21 h 동안 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하여 구리 염을 제거하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액에 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다.

수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜을 옅은 오렌지색 고체 (1.580 g, 87 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.99 min; 이온화 없음.

[1385] **A.1.31.4. 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산**

[1386] THF (80 mL), MeOH (9 mL) 및 물 (27 mL) 중의 메틸 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (2.970 g, 9.86 mmol) 의 혼합물을 수산화 리튬 (709 mg, 29.60 mmol) 으로 부분적으로 처리한다. RM 을 RT 에서 밤새 교반한다. 이어서, RM 을 2 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에서 제거한다.

생성된 현탁액을 여과하고, 이어서 분리된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 무색 고체 (2.260 g, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.87 min; 이온화 없음.

[1387] **A.1.31.5. 메틸 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트**

[1388] DMF (15 mL) 중의 5-브로모-2-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 (2.500 g, 10.50 mmol) 및 탄산 칼륨 (2.224 g, 15.80 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물에, 메틸 2-메르캅토아세테이트 (0.99 mL, 10.50 mmol) 를 적하한다. RM 을 RT 에서 1 h 동안 교반하고, 이어서 60 °C 로 밤새 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 이어서 분리된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 메틸 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 황색 고체 (2.970 g, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; 이온화 없음.

[1389] **A.1.32. 6-클로로-N-(2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1390] 표제 화합물은 2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.07 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 334.07.

[1391] **A.1.32.1. 2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1392] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.65 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 222.10.

[1393] **A.1.32.2. Tert-부틸 (2-(6-에톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**

[1394] 표제 화합물은 5-브로모-6-에톡시벤조[b]티오펜을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 합성한다. LC-MS B: $t_R = 1.08 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 322.02$.

[1395] **A.1.32.3. 5-브로모-6-에톡시벤조[b]티오펜**

[1396] 무수 DMF (8 mL) 중의 5-브로모벤조[b]티오펜-6-올 (190 mg, 0.82 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (270 mg, 0.82 mmol) 및 요오도에탄 (73 μL , 0.91 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 5-브로모-6-에톡시벤조[b]티오펜을 황색 오일 (241 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.05 \text{ min}$; 이온화 없음.

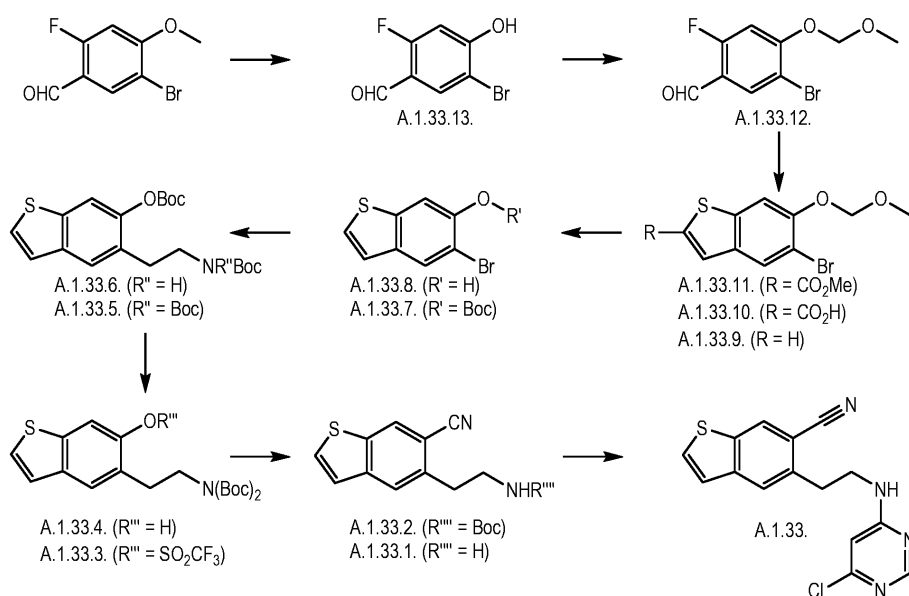
[1397] **A.1.32.4. 5-브로모벤조[b]티오펜-6-올**

[1398] 무수 DCM (10 mL) 중의 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜 (710 mg, 2.92 mmol; A.1.31.3. 에서 기술한 제조) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 삼브롬화 붕소의 용액 (DCM 중 1 M, 5.84 mL, 5.84 mmol) 을 적하하고, RM 을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 이어서, RM 을 얼음-물에 붓고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다.

FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 5-브로모벤조[b]티오펜-6-올을 얻은 오렌지색 고체 (190 mg, 28 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.86 \text{ min}$; 이온화 없음.

[1399] **A.1.33. 5-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)벤조[b]티오펜-6-카르보니트릴**

[1400] 표제 화합물은 5-(2-아미노에틸)벤조[b]티오펜-6-카르보니트릴 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 315.03$.



[1401]

[1402] **A.1.33.1. 5-(2-아미노에틸)벤조[b]티오펜-6-카르보니트릴 하이드로클로라이드**

[1403] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-시아노벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.54 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 203.15$.

[1404] **A.1.33.2. Tert-부틸 (2-(6-시아노벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**

[1405] 표제 화합물은 중간체 A.1.33.3 을 사용하여, 상기 A.1.14.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.00 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 303.07$.

- [1406] **A.1.33.3. 중간체 A.1.33.3. 의 제조**
- [1407] 표제 화합물은 중간체 A.1.33.4. 를 사용하여, 상기 A.1.13.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.26$ min; 이온화 없음.
- [1408] **A.1.33.4. 중간체 A.1.33.4. 의 제조**
- [1409] 표제 화합물은 중간체 A.1.33.5. 를 사용하여, 상기 A.1.13.4. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; $[M+H]^+ = 394.16$.
- [1410] **A.1.33.5. 중간체 A.1.33.5. 의 제조**
- [1411] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-((tert-부톡시카르보닐)옥시)벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.13.5. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.24$ min; 이온화 없음.
- [1412] **A.1.33.6. Tert-부틸 (2-(6-((tert-부톡시카르보닐)옥시)벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**
- [1413] 표제 화합물은 5-브로모벤조[b]티오펜-6-일 tert-부틸 카르보네이트 를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.12$ min; $[M+H]^+ = 394.17$.
- [1414] **A.1.33.7. 5-브로모벤조[b]티오펜-6-일 tert-부틸 카르보네이트**
- [1415] 표제 화합물은 5-브로모벤조[b]티오펜-6-올을 사용하여, 상기 A.1.13.7. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; 이온화 없음.
- [1416] **A.1.33.8. 5-브로모벤조[b]티오펜-6-올**
- [1417] MeOH (11 mL) 및 DCM (11 mL) 중의 5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜 (1.55 g, 5.67 mmol) 의 혼합물을 12 M aq. HCl (0.94 mL; 11.28 mmol) 로 처리하고, 생성된 현탁액을 RT 에서 밤새 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 고진공하에서 추가로 건조시켜, 5-브로모벤조[b]티오펜-6-올을 황색 고체 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.85$ min; 이온화 없음.
- [1418] **A.1.33.9. 5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜**
- [1419] DMF (36 mL) 중의 5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (2.30 g, 7.25 mmol) 및 산화 구리 (I) (259 mg, 1.81 mmol) 의 혼합물을 140 °C 로 15 h 동안 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하여 구리염을 제거하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액에 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜을 황색 오일 (1.550 g, 78 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; 이온화 없음.
- [1420] **A.1.33.10. 5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-카르복실산**
- [1421] THF (85 mL), MeOH (17 mL) 및 물 (17 mL) 중의 메틸 5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (2.380 g, 7.19 mmol) 의 혼합물을 수산화 리튬 (516 mg, 21.60 mmol) 으로 부분적으로 처리한다. RM 을 RT 에서 3 h 동안 교반한다. 이어서, 유기 용매를 감압하에서 제거하고, 수성 층을 1 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시킨다. 생성된 현탁액을 여과하고, 이어서 분리된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 무색 고체 (2.30 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; 이온화 없음.
- [1422] **A.1.33.11. 메틸 5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트**
- [1423] 표제 화합물은 5-브로모-2-플루오로-4-(메톡시메톡시)벤즈알데히드 및 메틸 2-메르캅토아세테이트를 사용하여, 상기 A.1.31.5. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; 이온화 없음.
- [1424] **A.1.33.12. 5-브로모-2-플루오로-4-(메톡시메톡시)벤즈알데히드**
- [1425] 무수 DMF (40 mL) 중의 5-브로모-2-플루오로-4-히드록시벤즈알데히드 (1.90 g, 8.68 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용

액을 수소화 나트륨 (광유 중 60 % 분산액, 347 mg, 8.68 mmol) 으로 부분적으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 RT 에서 교반한다. 이어서, 생성된 냉각 (0 °C) 혼합물에, 클로로메틸 메틸 에테르 (1.32 mL, 17.40 mmol) 를 첨가하고, RT 에서 교반을 밤새 계속한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다.

유기 층을 물 및 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 5-브로모-2-플루오로-4-(메톡시메톡시)벤즈알데히드를 얻은 황색 고체 (2.33 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.90 min; 이온화 없음.

[1426] **A.1.33.13. 5-브로모-2-플루오로-4-히드록시벤즈알데히드**

[1427] 무수 DMF (60 mL) 중의 5-브로모-2-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 (3.311 g, 13.90 mmol) 및 염화 리튬 (2.385 g, 55.70 mmol) 의 혼합물을 140 °C 로 밤새 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음-물에 붓고, 이어서 12 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시킨다. 생성된 용액을 EtOAc 로 3 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 5-브로모-2-플루오로-4-히드록시벤즈알데히드를 얻은 황색 고체 (1.90 g, 62 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.76 min; 이온화 없음.

[1428] **A.1.34. N-(2-(벤조푸란-6-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민**

[1429] 표제 화합물은 2-(벤조푸란-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.87 min; [M+H]⁺ = 273.99.

[1430] **A.1.34.1. 2-(벤조푸란-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1431] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(벤조푸란-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.48 min; [M+H]⁺ = 162.14.

[1432] **A.1.34.2. Tert-부틸 (2-(벤조푸란-6-일)에틸)카르바메이트**

[1433] 표제 화합물은 6-브로모벤조푸란을 사용하여, 상기 A.1.2.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.89 min; 이온화 없음.

[1434] **A.1.35. N-(2-(벤조푸란-5-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민**

[1435] 표제 화합물은 2-(벤조푸란-5-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.86 min; [M+H]⁺ = 273.96.

[1436] **A.1.35.1. 2-(벤조푸란-5-일)에탄-1-아민**

[1437] 니트로메탄 (4 mL) 중의 벤조푸란-5-카르보알데히드 (600 mg, 4.02 mmol) 의 용액에, 4 Å 분자 체 (47 mg), 부틸아민 (47 µL, 0.47 mmol) 및 아세트산 (47 µL, 0.82 mmol) 을 연속적으로 첨가한다. RM 을 질소하에서 1 h 동안 90 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/DCM = 4/1 에서 헵탄/DCM = 2/3) 로 정제하여, 5-(2-니트로비닐)벤조푸란을 얻은 황색 고체 (451 mg, 59 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.86 min; 이온화 없음.

[1438] 무수 THF (19 mL) 중의 5-(2-니트로비닐)벤조푸란 (451 mg, 2.39 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 수소화 리튬 알루미늄의 용액 (THF 중 2 M, 4.17 mL, 8.34 mmol) 을 적하한다. 이어서, 혼합물을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 냉각 (0 °C) RM 을 물 (0.3 mL), 15 % aq. NaOH (0.3 mL) 및 물 (1 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 생성된 불균질 혼합물을 여과하고, 분리된 고체를 Et₂O 로 세정한다. 여과액의 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O 로 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (DCM 에서 DCM/MeOH/25 % aq. NH₄OH = 10/1/0.2) 로 정제하여, 2-(벤조푸란-5-일)에탄-1-아민을 얻은 황색 오일 (182 mg, 47 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.49 min; [M+H]⁺ = 162.09.

- [1439] **A.1.36. 6-클로로-N-(2-(6-메톡시벤조푸란-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1440] 표제 화합물은 2-(6-메톡시벤조푸란-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 304.07$.
- [1441] **A.1.36.1. 2-(6-메톡시벤조푸란-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1442] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-메톡시벤조푸란-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.54$ min; $[M+H]^+ = 192.24$.
- [1443] **A.1.36.2. Tert-부틸 (2-(6-메톡시벤조푸란-5-일)에틸)카르바메이트**
- [1444] 표제 화합물은 5-브로모-6-메톡시벤조푸란을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+ = 292.16$.
- [1445] **A.1.36.3. 5-브로모-6-메톡시벤조푸란**
- [1446] 무수 DMF (40 mL) 중의 5-브로모-2-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드 (5.00 g, 20.60 mmol) 의 용액에, RT 에서 에틸 2-브로모아세테이트 (2.44 mL, 21.56 mmol), 탄산 칼륨 (2.98 g, 21.56 mmol) 및 요오드화 칼륨 (171 mg, 1.03 mmol) 을 연속적으로 첨가한다. RM 을 질소하에서 80 min 동안 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시킨다. 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세정한다. 이어서, 수득된 고체를 EtOAc 에 용해시키고, 이 용액을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 에틸 2-(4-브로모-2-포르밀-5-메톡시페녹시)아세테이트를 무색 고체 (6.68 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 316.95$.
- [1447] EtOH (27 mL) 중의 에틸 2-(4-브로모-2-포르밀-5-메톡시페녹시)아세테이트 (6.68 g, 20.60 mmol) 의 용액에, RT 에서 1 M aq. NaOH (27.40 mL, 27.40 mmol) 를 첨가하고, RM 을 질소하에서 20 min 동안 50 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 1 M aq. HCl (27.40 mL) 로 처리한다. EtOH 를 감압하에서 제거하고, 잔류 수성 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2-(4-브로모-2-포르밀-5-메톡시페녹시)아세트산을 얻은 황색 고체 (6.01 g, 100 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.71$ min; $[M+H]^+ = 288.99$.
- [1448] 아세트산 무수물 (6.13 mL, 64.84 mmol) 중의 2-(4-브로모-2-포르밀-5-메톡시페녹시)아세트산 (1.50 g, 5.19 mmol) 의 혼합물을, RT 에서 나트륨 아세테이트 (1.27 g, 15.48 mmol) 로 처리하고, 이어서 질소하에서 15 h 동안 환류하에서 (150 °C) 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 톨루엔 (20 mL) 으로 희석시키고, 1 M aq. NaOH (40 mL) 로 처리한다. RT 에서 1 h 동안 교반한 후, RM 을 물로 희석시키고, EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 9/1) 로 정제하여, 5-브로모-6-메톡시벤조푸란을 무색 오일 (0.74 g, 63 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.87$ min; 이온화 없음.
- [1449] **A.1.37. 6-클로로-N-(2-(6-플루오로벤조푸란-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1450] 표제 화합물은 2-(6-플루오로벤조푸란-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 292.07$.
- [1451] **A.1.37.1. 2-(6-플루오로벤조푸란-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1452] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-플루오로벤조푸란-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.51$ min; $[M+H]^+ = 180.27$.
- [1453] **A.1.37.2. Tert-부틸 (2-(6-플루오로벤조푸란-5-일)에틸)카르바메이트**
- [1454] 표제 화합물은 5-브로모-6-플루오로벤조푸란을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다.

LC-MS A: $t_R = 0.91$ min; 이온화 없음.

[1455] **A.1.37.3. 5-브로모-6-플루오로벤조푸란**

[1456] 표제 화합물은 5-브로모-4-플루오로-2-히드록시벤즈알데히드를 사용하여, 상기 A.1.36.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.88$ min; 이온화 없음.

[1457] **A.1.38. 6-클로로-N-(2-(5-메톡시벤조푸란-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1458] 표제 화합물은 2-(5-메톡시벤조푸란-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 304.06$.

[1459] **A.1.38.1. 2-(5-메톡시벤조푸란-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1460] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(5-메톡시벤조푸란-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.53$ min; $[M+H]^+ = 192.22$.

[1461] **A.1.38.2. Tert-부틸 (2-(5-메톡시벤조푸란-6-일)에틸)카르바메이트**

[1462] 표제 화합물은 6-브로모-5-메톡시벤조푸란을 사용하여, 상기 A.1.2.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.91$ min; 이온화 없음.

[1463] **A.1.38.3. 6-브로모-5-메톡시벤조푸란 and 6-브로모-5-메톡시벤조푸란-2-카르복실산**

[1464] 무수 DMF (25 mL) 중의 4-브로모-2-히드록시-5-메톡시벤즈알데히드 (3.00 g, 12.60 mmol) 의 용액에, RT 에서 에틸 2-브로모아세테이트 (1.50 mL, 13.20 mmol), 탄산 칼륨 (1.828 g, 13.20 mmol) 및 요오드화 칼륨 (105 mg, 0.63 mmol) 을 연속적으로 첨가한다. RM 을 질소하에서 30 min 동안 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시킨다. 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세정한다. 이어서, 수득된 고체를 EtOAc 에 용해시키고, 이 용액을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 에틸 2-(5-브로모-2-포르밀-4-메톡시페녹시)아세테이트를 무색 고체 (4.027 g, 100 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ = 316.95$.

[1465] EtOH (16 mL) 중의 에틸 2-(5-브로모-2-포르밀-4-메톡시페녹시)아세테이트 (4.027 g, 12.60 mmol) 의 용액에, RT 에서 1 M aq. NaOH (16.5 mL, 16.5 mmol) 를 첨가하고, RM 을 질소하에서 30 min 동안 50 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 1 M aq. HCl (16.5 mL) 로 처리한다. EtOH 를 감압하에서 제거하고, 잔류 수성 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2-(5-브로모-2-포르밀-4-메톡시페녹시)아세트산을 황색 고체 (3.447 g, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.70$ min; $[M+H]^+ = 288.98$.

[1466] 아세트산 무수물 (14.1 mL, 149.0 mmol) 중의 2-(5-브로모-2-포르밀-4-메톡시페녹시)아세트산 (3.447 g, 11.90 mmol) 의 혼합물을, RT 에서 나트륨 아세테이트 (2.935 g, 35.80 mmol) 로 처리하고, 이어서 질소하에서 15 h 동안 환류하에서 (150 °C) 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 톨루엔 (50 mL) 으로 희석시키고, 1 M aq. NaOH (100 mL) 로 처리한다. RT 에서 1 h 동안 교반한 후, RM 을 물 및 EtOAc 로 추가로 희석시킨다. 이어서, 여과하여, 6-브로모-5-메톡시벤조푸란-2-카르복실산을 회색 고체로서 수득하고, 이것을 고진공하에서 추가로 건조시킨다 (2.09 g). LC-MS A: $t_R = 0.75$ min; 이온화 없음. 이어서, 여과액의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 9/1) 로 정제하여, 6-브로모-5-메톡시벤조푸란을 무색 고체 (838 mg, 31 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.87$ min; 이온화 없음.

[1467] **A.1.39. 6-클로로-N-(2-(2-플루오로-5-메톡시벤조푸란-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1468] 표제 화합물은 2-(2-플루오로-5-메톡시벤조푸란-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 322.04$.

- [1469] **A.1.39.1. 2-(2-플루오로-5-메톡시벤조푸란-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1470] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(2-플루오로-5-메톡시벤조푸란-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.57 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 210.13$.
- [1471] **A.1.39.2. Tert-부틸 (2-(2-플루오로-5-메톡시벤조푸란-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1472] 표제 화합물은 6-브로모-2-플루오로-5-메톡시벤조푸란을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.95 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 310.09$.
- [1473] **A.1.39.3. 6-브로모-2-플루오로-5-메톡시벤조푸란**
- [1474] EtOAc (18 mL) 및 물 (18 mL) 중의 6-브로모-5-메톡시벤조푸란-2-카르복실산 (1.60 g, 5.90 mmol, A.1.38.3. 에서 기술한 제조), 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (3.30 g, 8.85 mmol) 및 탄산수소 나트륨 (1.438 g, 17.10 mmol) 의 충분히 교 반된 혼합물을 50 °C 로 3 h 동안 가열한다. 이어서, Selectfluor (3.30 g, 8.85 mmol) 의 제 2 첨가를 수 행하고, RM 을 50 °C 에서 2.5 h 동안 추가로 교반한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, EtOAc 로 희석시키고, 1 M aq. NaOH 로 처리한다. 셀라이트 상에서 여과하고, 층을 분리한 후, 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 9/1) 로 정제하여, 6-브로모-2-플루오로-5-메톡시벤조푸란을 황색 오일 (240 mg, 17 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.91 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1475] **A.1.40. 6-클로로-N-(2-(6-메톡시-4-메틸벤조푸란-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1476] 표제 화합물은 2-(6-메톡시-4-메틸벤조푸란-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 318.06$.
- [1477] **A.1.40.1. 2-(6-메톡시-4-메틸벤조푸란-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1478] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-메톡시-4-메틸벤조푸란-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.59 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 206.13$.
- [1479] **A.1.40.2. Tert-부틸 (2-(6-메톡시-4-메틸벤조푸란-5-일)에틸)카르바메이트**
- [1480] 표제 화합물은 5-브로모-6-메톡시-4-메틸벤조푸란을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조 한다. LC-MS B: $t_R = 1.06 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 305.98$.
- [1481] **A.1.40.3. 5-브로모-6-메톡시-4-메틸벤조푸란**
- [1482] 표제 화합물은 3-브로모-6-히드록시-4-메톡시-2-메틸벤즈알데히드를 사용하여, 상기 A.1.36.3. 에서 기술한 절 차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.02 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1483] **A.1.40.4. 3-브로모-6-히드록시-4-메톡시-2-메틸벤즈알데히드**
- [1484] 무수 MeCN (75 mL) 중의 2-히드록시-4-메톡시-6-메틸벤즈알데히드 (3.90 g, 23.50 mmol) 의 용액을 p-톨루엔술폰산 1수화물 (228 mg, 1.18 mmol) 로 처리하고, 혼합물을 RT 에서 15 min 동안 교반한다. 이어서, N-브로 모숙신이미드 (4.18 g, 23.50 mmol) 를 부분적으로 첨가하고, RM 을 RT 에서 15 h 동안 교반한다. Et_2O 및 10 % aq. 티오황산 나트륨을 상기 RM 에 첨가하고, 층을 분리한다. 유기 층을 10 % aq. 티오황산 나트륨 및 물로 연속적으로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵 탄/EtOAc = 9/1) 로 정제하여, 3-브로모-6-히드록시-4-메톡시-2-메틸벤즈알데히드를 무색 고체 (4.10 g, 71 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.93 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 245.07$.
- [1485] **A.1.40.5. 2-히드록시-4-메톡시-6-메틸벤즈알데히드**
- [1486] 무수 아세톤 (180 mL) 중의 2,4-디히드록시-6-메틸벤즈알데히드 (4.01 g, 25.80 mmol) 의 용액을 탄산 칼륨

(3.57 g, 25.80 mmol) 및 요오도메탄 (24.2 mL, 387.0 mmol) 으로 처리하고, RM 을 RT 에서 15 h 동안 교반한다. 물 및 EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 추가로 추출하고, 이어서 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/EtOAc = 9/1) 로 정제하여, 2-히드록시-4-메톡시-6-메틸벤즈알데히드를 무색 고체 (3.90 g, 91 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 167.03$.

[1487] **A.1.41. N-(2-(1H-인돌-6-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민**

[1488] 표제 화합물은 2-(1H-인돌-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.09$.

[1489] **A.1.41.1. 2-(1H-인돌-6-일)에탄-1-아민**

[1490] 표제 화합물은 1H-인돌-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.46 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 161.19$.

[1491] **A.1.42. N-(2-(1H-인돌-5-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민**

[1492] 표제 화합물은 2-(1H-인돌-5-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.05$.

[1493] **A.1.42.1. 2-(1H-인돌-5-일)에탄-1-아민**

[1494] 표제 화합물은 1H-인돌-5-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.40 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 161.46$.

[1495] **A.1.43. 6-클로로-N-(2-(1-메틸-1H-인돌-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1496] 표제 화합물은 2-(1-메틸-1H-인돌-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.87 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287.08$.

[1497] **A.1.43.1. 2-(1-메틸-1H-인돌-6-일)에탄-1-아민**

[1498] 표제 화합물은 1-메틸-1H-인돌-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.51 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175.35$.

[1499] **A.1.44. 6-클로로-N-(2-(1-메틸-1H-인돌-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1500] 표제 화합물은 2-(1-메틸-1H-인돌-5-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.88 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287.14$.

[1501] **A.1.44.1. 2-(1-메틸-1H-인돌-5-일)에탄-1-아민**

[1502] 표제 화합물은 1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.51 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175.36$.

[1503] **A.1.45. 6-클로로-N-(2-(1-에틸-1H-인돌-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1504] 표제 화합물은 2-(1-에틸-1H-인돌-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.91 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301.10$.

[1505] **A.1.45.1. 2-(1-에틸-1H-인돌-6-일)에탄-1-아민**

[1506] 표제 화합물은 1-에틸-1H-인돌-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.55 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189.27$.

- [1507] **A.1.46. 6-클로로-N-(2-(1,3-디메틸-1H-인돌-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1508] 표제 화합물은 2-(1,3-디메틸-1H-인돌-5-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 301.08$.
- [1509] **A.1.46.1. 2-(1,3-디메틸-1H-인돌-5-일)에탄-1-아민**
- [1510] 표제 화합물은 1,3-디메틸-1H-인돌-5-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.55 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 189.20$.
- [1511] **A.1.46.2. 1,3-디메틸-1H-인돌-5-카르브알데히드**
- [1512] 무수 THF (60 mL) 중의 5-브로모-1,3-디메틸-1H-인돌 (1.31 g, 5.85 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 2.5 M, 2.45 mL, 6.12 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 4 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, 무수 DMF (641 mg, 8.77 mmol) 를 상기 혼합물에 첨가하고, -50 °C 에서 교반을 20 min 동안 계속한다. RM 을 sat. aq. NH_4Cl 로 처리하고, RT 로 예열시킨다. 이어서, 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 추가로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/ $\text{EtOAc} = 4/1$) 로 정제하여, 1,3-디메틸-1H-인돌-5-카르브알데히드를 황색 오일 (0.56 g, 55 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 174.27$.
- [1513] **A.1.46.3. 5-브로모-1,3-디메틸-1H-인돌**
- [1514] 무수 DMF (15 mL) 중의 5-브로모-3-메틸-1H-인돌 (2.00 g, 9.52 mmol) 의 용액에, 수소화 나트륨 (광유 중 60 % 분산액, 419 mg, 10.47 mmol) 을 부분적으로 첨가하고, RM 을 질소하에서 30 min 동안 RT 에서 추가로 교반한다. 이어서, 요오도메탄 (1.2 mL, 19.27 mmol) 을 상기 혼합물에 적하하고, RT 에서 교반을 1.5 h 동안 계속한다. 냉각 (0 °C) RM 을 물로 처리하고, RT 로 예열시킨다. 이어서, RM 을 Et_2O 로 3 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 물로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/ $\text{DCM} = 1/1$) 로 정제하여, 5-브로모-1,3-디메틸-1H-인돌을 옅은 황색 오일 (1.86 g, 87 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 224.07$.
- [1515] **A.1.47. 6-클로로-N-(2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1516] 표제 화합물은 2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 305.01$.
- [1517] **A.1.47.1. 2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1518] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 193.21$.
- [1519] **A.1.47.2. Tert-부틸 (2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)에틸)카르바메이트**
- [1520] 표제 화합물은 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 293.15$.
- [1521] **A.1.47.3. 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌**
- [1522] 표제 화합물은 5-브로모-6-플루오로-1H-인돌을 사용하여, 상기 A.1.46.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.91 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 227.93$.
- [1523] **A.1.48. N-(2-(벤조[d]티아졸-6-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민**
- [1524] 표제 화합물은 2-(벤조[d]티아졸-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한

절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.79 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 291.01$.

[1525] A.1.48.1. 2-(벤조[d]티아졸-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[1526] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(벤조[d]티아졸-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.43 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 179.24$.

[1527] A.1.48.2. Tert-부틸 (2-(벤조[d]티아졸-6-일)에틸)카르바메이트

[1528] 표제 화합물은 6-브로모벤조[d]티아졸을 사용하여, 상기 A.1.2.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.83 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 279.16$.

[1529] A.1.49. N-(2-(벤조[d]티아졸-5-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민

[1530] 표제 화합물은 2-(벤조[d]티아졸-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 290.97$.

[1531] A.1.49.1. 2-(벤조[d]티아졸-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[1532] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(벤조[d]티아졸-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.44 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 179.22$.

[1533] A.1.49.2. Tert-부틸 (2-(벤조[d]티아졸-5-일)에틸)카르바메이트

[1534] 표제 화합물은 5-브로모벤조[d]티아졸을 사용하여, 상기 A.1.2.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 279.08$.

[1535] A.1.50. N-(2-(벤조[d]옥사졸-6-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민

[1536] 표제 화합물은 2-(벤조[d]옥사졸-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.76 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 275.06$.

[1537] A.1.50.1. 2-(벤조[d]옥사졸-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[1538] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(벤조[d]옥사졸-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.39 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 163.51$.

[1539] A.1.50.2. Tert-부틸 (2-(벤조[d]옥사졸-6-일)에틸)카르바메이트

[1540] 표제 화합물은 6-브로모벤조[d]옥사졸을 사용하여, 상기 A.1.2.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 263.19$.

[1541] A.1.51. N-(2-(벤조[d]이소티아졸-5-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민

[1542] 표제 화합물은 2-(벤조[d]이소티아졸-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 290.96$.

[1543] A.1.51.1. 2-(벤조[d]이소티아졸-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[1544] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(벤조[d]이소티아졸-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.46 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 179.21$.

[1545] A.1.51.2. Tert-부틸 (2-(벤조[d]이소티아졸-5-일)에틸)카르바메이트

[1546] 표제 화합물은 5-브로모벤조[d]이소티아졸을 사용하여, 상기 A.1.2.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.93 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 279.08$.

- [1547] **A.1.52. 6-클로로-N-(2-(5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1548] 표제 화합물은 2-(5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.83 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 318.03$.
- [1549] **A.1.52.1. 2-(5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1550] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.49 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 206.16$.
- [1551] **A.1.52.2. Tert-부틸 (2-(5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1552] 표제 화합물은 6-브로모-5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 306.02$.
- [1553] **A.1.52.3. 6-브로모-5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸**
- [1554] 무수 DMF (21 mL) 중의 6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-5-올 (1.00 g, 4.27 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (1.67 g, 5.13 mmol) 및 요오도메탄 (0.537 mL, 8.54 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 45 min 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 DCM 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 6-브로모-5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸을 분홍색 고체 (1.00 g, 98 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 241.04$.
- [1555] **A.1.53. 6-클로로-N-(2-(5-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1556] 표제 화합물은 2-(5-플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.67 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 303.02$.
- [1557] **A.1.53.1. 2-(5-플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1558] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(5-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.35 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 191.23$.
- [1559] **A.1.53.2. Tert-부틸 (2-(5-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1560] 표제 화합물은 6-브로모-5-플루오로퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 291.10$.
- [1561] **A.1.54. 6-클로로-N-(2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1562] 표제 화합물은 2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.60 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 303.02$.
- [1563] **A.1.54.1. 2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1564] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.28 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 191.22$.
- [1565] **A.1.54.2. Tert-부틸 (2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1566] 표제 화합물은 6-브로모-7-플루오로퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.64 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 291.10$.
- [1567] **A.1.55. 6-클로로-N-(2-(5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1568] 표제 화합물은 2-(5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서

기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 321.01$.

[1569] A.1.55.1. 2-(5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[1570] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.43 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 209.11$.

[1571] A.1.55.2. Tert-부틸 (2-(5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트

[1572] 표제 화합물은 6-브로모-5,7-디플루오로퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.82 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 309.08$.

[1573] A.1.56. 6-클로로-N-(2-(5,8-디플루오로퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민

[1574] 표제 화합물은 2-(5,8-디플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.80 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 321.02$.

[1575] A.1.56.1. 2-(5,8-디플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[1576] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(5,8-디플루오로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.45 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 209.13$.

[1577] A.1.56.2. Tert-부틸 (2-(5,8-디플루오로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트

[1578] 표제 화합물은 6-브로모-5,8-디플루오로퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.84 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 309.11$.

[1579] A.1.57. 6-클로로-N-(2-(7-메틸퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민

[1580] 표제 화합물은 2-(7-메틸퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.57 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 299.04$.

[1581] A.1.57.1. 2-(7-메틸퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[1582] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(7-메틸퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.26 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 187.19$.

[1583] A.1.57.2. Tert-부틸 (2-(7-메틸퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트

[1584] 표제 화합물은 6-브로모-7-메틸퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.59 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 287.16$.

[1585] A.1.58. 6-클로로-N-(2-(4-클로로-7-메틸퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민

[1586] 표제 화합물은 2-(4-클로로-7-메틸퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.74 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 332.99$.

[1587] A.1.58.1. 2-(4-클로로-7-메틸퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[1588] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(4-클로로-7-메틸퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.43 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 221.04$.

[1589] A.1.58.2. Tert-부틸 (2-(4-클로로-7-메틸퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트

[1590] 표제 화합물은 6-브로모-4-클로로-7-메틸퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 321.05$.

- [1591] **A.1.59. 6-클로로-N-(2-(7-클로로-8-메틸퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1592] 표제 화합물은 2-(7-클로로-8-메틸퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.76 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 333.01$.
- [1593] **A.1.59.1. 2-(7-클로로-8-메틸퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1594] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(7-클로로-8-메틸퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.44 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 221.06$.
- [1595] **A.1.59.2. Tert-부틸 (2-(7-클로로-8-메틸퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1596] 표제 화합물은 6-브로모-7-클로로-8-메틸퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.79 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 321.05$.
- [1597] **A.1.60. 6-클로로-N-(2-(7-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1598] 표제 화합물은 2-(7-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.82 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 336.96$.
- [1599] **A.1.60.1. 2-(7-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1600] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(7-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.49 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 225.13$.
- [1601] **A.1.60.2. Tert-부틸 (2-(7-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1602] 표제 화합물은 6-브로모-7-클로로-8-플루오로퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 325.08$.
- [1603] **A.1.61. 6-클로로-N-(2-(7-플루오로이소퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1604] 표제 화합물은 2-(7-플루오로이소퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 303.03$.
- [1605] **A.1.61.1. 2-(7-플루오로이소퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1606] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(7-플루오로이소퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.23 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 191.22$.
- [1607] **A.1.61.2. Tert-부틸 (2-(7-플루오로이소퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1608] 표제 화합물은 6-브로모-7-플루오로이소퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.60 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 291.15$.
- [1609] **A.1.62. 6-클로로-N-(2-(6-플루오로이소퀴놀린-7-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1610] 표제 화합물은 2-(6-플루오로이소퀴놀린-7-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.55 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 303.04$.
- [1611] **A.1.62.1. 2-(6-플루오로이소퀴놀린-7-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1612] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-플루오로이소퀴놀린-7-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.21 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 191.18$.
- [1613] **A.1.62.2. Tert-부틸 (2-(6-플루오로이소퀴놀린-7-일)에틸)카르바메이트**

- [1614] 표제 화합물은 7-브로모-6-플루오로이소퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+ = 291.12$.
- [1615] **A.1.63. 6-클로로-N-(2-(8-메틸퀴놀린-7-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1616] 표제 화합물은 2-(8-메틸퀴놀린-7-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.57$ min; $[M+H]^+ = 299.08$.
- [1617] **A.1.63.1. 2-(8-메틸퀴놀린-7-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1618] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(8-메틸퀴놀린-7-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.28$ min; $[M+H]^+ = 187.27$.
- [1619] **A.1.63.2. Tert-부틸 (2-(8-메틸퀴놀린-7-일)에틸)카르바메이트**
- [1620] 표제 화합물은 7-브로모-8-메틸퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+ = 287.17$.
- [1621] **A.1.64. 6-클로로-N-(2-(4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1622] 표제 화합물은 2-(4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 353.95$.
- [1623] **A.1.64.1. 2-(4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란-6-일)에탄-1-아민**
- [1624] 표제 화합물은 4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.63$ min; $[M+H]^+ = 242.02$.
- [1625] **A.1.64.2. 4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란-6-카르브알데히드**
- [1626] 무수 DCM (15 mL) 중의 4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란 (1.482 g, 7.48 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 염화 주석 (IV) (1.75 mL, 15.00 mmol) 을 적하하고, 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 0 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, 디클로로메틸 메틸 에테르 (0.828 mL, 8.97 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 3 h 동안 RT 에서 교반한다. 이 포르밀화는 목표 4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란-6-카르브알데히드 및 이성질체 4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란-3-카르브알데히드의 형성을 유도하였다. 이어서, 생성된 RM 을 얼음-물 (50 mL) 에 붓고, 1 M aq. HCl (20 mL) 을 첨가한다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/DCM = 7/3 에서 헵탄/DCM = 3/7) 로 정제하여, 4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란-6-카르브알데히드를 무색 고체로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ = 227.06$.
- [1627] **A.1.64.3. 4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란**
- [1628] 무수 DMF (25 mL) 중의 2,3-디플루오로-6-히드록시-5-메톡시벤즈알데히드 (5.35 g, 28.40 mmol) 의 용액에, RT 에서 에틸 2-브로모프로파노에이트 (3.69 mL, 28.40 mmol), 탄산 칼륨 (4.127 g, 29.90 mmol) 및 요오드화 칼륨 (236 mg, 1.42 mmol) 을 연속적으로 첨가한다. RM 을 질소하에서 1 h 동안 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시킨다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 물로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 에틸 2-(3,4-디플루오로-2-포르밀-6-메톡시페녹시)프로파노에이트를 황색 고체 (5.66 g, 69 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 289.13$.
- [1629] MeOH (90 mL) 및 물 (23 mL) 중의 에틸 2-(3,4-디플루오로-2-포르밀-6-메톡시페녹시)프로파노에이트 (5.66 g, 17.30 mmol) 의 용액에, RT 에서 1 M aq. NaOH (19.0 mL, 19.0 mmol) 를 첨가하고, RM 을 질소하에서 3 h 동안 50 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 1 M aq. HCl (19.0 mL) 로 처리한다. MeOH 를

감압하에서 제거하고, 잔류 수성 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 물로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2-(3,4-디플루오로-2-포르밀-6-메톡시페녹시)프로판산을 황색 고체 (6.05 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.72$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261.12$.

[1630]

아세트산 무수물 (19.80 mL, 209.00 mmol) 중의 2-(3,4-디플루오로-2-포르밀-6-메톡시페녹시)프로판산 (6.05 g, 17.30 mmol) 의 혼합물을, RT 에서 나트륨 아세테이트 (4.12 g, 50.20 mmol) 로 처리하고, 이어서 질소하에서 16 h 동안 환류하에서 (150 °C) 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 톨루엔 (35 mL) 으로 희석시키고, 1 M aq. NaOH (60 mL) 로 처리한다. RT 에서 1 h 동안 교반한 후, RM 을 물로 희석시키고, EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 물 및 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 8/2) 로 정제하여, 4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조푸란을 무색 오일 (1.482 g, 43 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.91$ min; 이온화 없음.

[1631]

A.1.64.4. 2,3-디플루오로-6-히드록시-5-메톡시벤즈알데히드

[1632]

무수 DCM (50 mL) 중의 2,3-디플루오로-5,6-디메톡시벤즈알데히드 (4.72 g, 21.70 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 삼염화 붕소의 용액 (DCM 중 1 M, 23.90 mL, 23.90 mmol) 을 적하하고, RM 을 질소하에서 15 h 동안 RT 에서 교반한다. 이어서, RM 을 0 °C 로 냉각시키고, 물 (40 mL) 로 적하 처리하고, RT 에서 1.5 h 동안 추가로 교반한다. 물 및 DCM 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2,3-디플루오로-6-히드록시-5-메톡시벤즈알데히드를 황색 고체 (4.38 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.74$ min; 이온화 없음.

[1633]

A.1.64.5. 2,3-디플루오로-5,6-디메톡시벤즈알데히드

[1634]

무수 THF (80 mL) 중의 1,2-디플루오로-4,5-디메톡시벤젠 (4.00 g, 23.00 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 2.5 M, 10.10 mL, 25.25 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 -78 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, 무수 DMF (2.67 mL, 34.50 mmol) 를 상기 혼합물에 첨가하고, -78 °C 에서 교반을 1 h 동안 계속한다. 이어서, RM 을 sat. aq. NH_4Cl (50 mL) 로 적하 처리하고, RT 로 예열시킨다. 이어서, 물 (50 mL) 및 EtOAc (100 mL) 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc (100 mL) 로 추가로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 물로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2,3-디플루오로-5,6-디메톡시벤즈알데히드를 황색 고체 (4.72 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.77$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 203.08$.

[1635]

A.1.65. 6-클로로-N-(2-(4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에틸)피리미딘-4-아민

[1636]

표제 화합물은 2-(4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.98$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.07$.

[1637]

A.1.65.1. 2-(4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에탄-1-아민

[1638]

표제 화합물은 4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.63$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 240.12$.

[1639]

A.1.65.2. 4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜-6-카르브알데히드

[1640]

무수 DCM (45 mL) 중의 4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜 (3.75 g, 19.10 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 염화 주석 (IV) (4.47 mL, 38.20 mmol) 을 적하하고, 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 0 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, 디클로로메틸 메틸 에테르 (2.12 mL, 22.90 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 이 포르밀화는 목표 4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜-6-카르브알데히드 및 이성질체 4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜-3-카르브알데히드 (1:1 비율) 의 형성을 유도하였다. 이어서, 생성된 RM 을 얼음-물 (200 mL) 에 붓고, 1 M aq. HCl (50 mL) 을 첨가한다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축

시킨다. FC (헵탄/DCM = 4/1 에서 헵탄/DCM = 3/7) 로 정제하여, 4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜-6-카르브알데히드를 얻은 황색 고체로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+ = 225.11$.

[1641] **A.1.65.3. 4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜**

[1642] 무수 아세톤 (50 mL) 중의 5-플루오로-2-메톡시벤젠티올 (4.77 g, 30.20 mmol) 의 용액에, 탄산 칼륨 (5.472 g, 39.20 mmol) 및 2,3-디클로로프로프-1-엔 (2.84 mL, 30.20 mmol) 을 연속적으로 첨가한다. RM 을 질소 하에서 2 h 동안 환류하에서 (60 °C) 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 감압하에서 농축시킨다. EtOAc (100 mL) 및 물 (100 mL) 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, (2-클로로알릴)(5-플루오로-2-메톡시페닐)술폰을 얻은 황색 오일 (8.00 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.93$ min; 이온화 없음.

[1643] N,N-디에틸아닐린 (90 mL) 중의 상기에서 수득한 미정제 (2-클로로알릴)(5-플루오로-2-메톡시페닐)술폰 (8.00 g, 30.20 mmol) 의 용액을 질소하에서 48 h 동안 185 °C 로 가열한다. 이어서, 생성된 RM 을 RT 로 냉각시키고, EtOAc (300 mL) 로 희석시키고, 1 M aq. HCl (4 × 150 mL) 로 세정한다. 이어서, 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/EtOAc = 19/1 에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 4-플루오로-7-메톡시-2-메틸벤조[b]티오펜을 황색 오일 (3.75 g, 63 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.94$ min; 이온화 없음.

[1644] **A.1.66. 6-클로로-N-(2-(크로만-7-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1645] 표제 화합물은 2-(크로만-7-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ = 290.01$.

[1646] **A.1.66.1. 2-(크로만-7-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1647] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(크로만-7-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.50$ min; $[M+H]^+ = 178.31$.

[1648] **A.1.66.2. Tert-부틸 (2-(크로만-7-일)에틸)카르바메이트**

[1649] 표제 화합물은 7-브로모크로만을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.90$ min; 이온화 없음.

[1650] **A.1.67. 6-클로로-N-(2-(8-메톡시-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1651] 표제 화합물은 2-(8-메톡시-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.85$ min; $[M+H]^+ = 336.13$.

[1652] **A.1.67.1. 2-(8-메톡시-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)에탄-1-아민**

[1653] 표제 화합물은 8-메톡시-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.49$ min; $[M+H]^+ = 223.97$.

[1654] **A.1.68. 6-클로로-N-(2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1655] 표제 화합물은 2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS C: $t_R = 0.68$ min; $[M+H]^+ = 292.11$.

[1656] **A.1.68.1. 2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민**

[1657] 표제 화합물은 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS C: $t_R = 0.35$ min; $[M+H]^+ = 180.29$.

- [1658] **A.1.69. 6-클로로-N-(2-(7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1659] 표제 화합물은 2-(7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 321.97$.
- [1660] **A.1.69.1. 2-(7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민**
- [1661] 표제 화합물은 7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.50 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 210.32$.
- [1662] **A.1.70. 6-클로로-N-(2-(7-에톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1663] 표제 화합물은 2-(7-에톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 336.10$.
- [1664] **A.1.70.1. 2-(7-에톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민**
- [1665] 표제 화합물은 7-에톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.54 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 223.94$.
- [1666] **A.1.70.2. 7-에톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드**
- [1667] 무수 DMF (20 mL) 중의 7-히드록시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드 (730 mg, 4.05 mmol) 의 용액을, RT 에서 탄산 세슘 (1.584 g, 4.86 mmol) 및 요오도에탄 (0.358 mL, 4.46 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 15 h 동안 RT 에서 교반한다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et₂O 로 3 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 물로 2 회 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 7-에톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드를 황색 고체 (800 mg, 95 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 209.19$.
- [1668] **A.1.70.3. 7-히드록시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드**
- [1669] 무수 DCM (25 mL) 중의 염화 알루미늄 (2.372 g, 17.60 mmol) 의 현탁액을, RT 에서 무수 DCM (20 mL) 중의 7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드 (1.000 g, 4.89 mmol) 의 용액으로 처리하고, RM 을 질소하에서 2 h 동안 RT 에서 교반한다. 이어서, 1 M aq. HCl 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 이어서 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 7-히드록시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드를 베이지색 고체 (730 mg, 83 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.74 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 181.25$.
- [1670] **A.1.71. 6-클로로-N-(2-(7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1671] 표제 화합물은 2-(7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 305.95$.
- [1672] **A.1.71.1. 2-(7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민**
- [1673] 표제 화합물은 7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.50 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 194.22$.
- [1674] **A.1.72. 6-클로로-N-(2-(7-(메틸티오)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1675] 표제 화합물은 2-(7-(메틸티오)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.88 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 337.97$.
- [1676] **A.1.72.1. 2-(7-(메틸티오)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민**

- [1677] 표제 화합물은 7-(메틸티오)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 226.01$.
- [1678] **A.1.73. 6-클로로-N-(2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1679] 표제 화합물은 2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 326.04$.
- [1680] **A.1.73.1. 2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민**
- [1681] 표제 화합물은 8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.51 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 214.13$.
- [1682] **A.1.74. 6-클로로-N-(2-(8-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1683] 표제 화합물은 2-(8-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 306.00$.
- [1684] **A.1.74.1. 2-(8-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민**
- [1685] 표제 화합물은 8-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.50 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 194.27$.
- [1686] **A.1.74.2. 8-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드**
- [1687] DMF (18 mL) 중의 8-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드 (2.00 g, 7.82 mmol) 및 Cs_2CO_3 (7.718 g, 23.50 mmol) 의 혼합물을 질소로 탈기시킨다. 이어서, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (903 mg, 0.78 mmol) 및 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (1.021 g, 8.13 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소로 다시 탈기시킨다. 이어서, RM 을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, Et_2O 및 물로 희석시킨다. 층을 분리하고, 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ $\text{EtOAc} = 7/3$) 로 정제하여, 8-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드를 무색 오일 (1.120 g, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 179.25$.
- [1688] **A.1.75. 6-클로로-N-(2-(8-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1689] 표제 화합물은 2-(8-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.91 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 310.10$.
- [1690] **A.1.75.1. 2-(8-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1691] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(8-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.49 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 198.13$.
- [1692] **A.1.75.2. Tert-부틸 (2-(8-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1693] 표제 화합물은 7-브로모-5-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1694] **A.1.75.3. 7-브로모-5-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신**
- [1695] 무수 DMF (7 mL) 중의 5-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디올 (500 mg, 2.29 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 칼륨 (634 mg, 4.59 mmol) 및 1,2-디브로모에탄 (0.242 mL, 2.75 mmol) 을 첨가하고, RM 을 100 °C 로 2 h 동안 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로

2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 물로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 7-브로모-5-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신을 무색 고체 (323 mg, 61 %)로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; 이온화 없음.

[1696] **A.1.76. 7-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르보니트릴**

[1697] Tert-부틸 (6-클로로피리미딘-4-일)(2-(7-시아노-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트 (900 mg, 2.16 mmol) 를, 디옥산 중의 4 M HCl (10 mL, 40.00 mmol) 로 처리하고, RM 을 RT 에서 5 h 동안 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 DCM 과 sat. aq. NaHCO_3 사이에서 분할한다.

수성 층을 DCM 으로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 7-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르보니트릴을 황색 고체 (630 mg, 92 %)로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317.08$.

[1698] **A.1.76.1. Tert-부틸 (6-클로로피리미딘-4-일)(2-(7-시아노-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트**

[1699] 무수 디옥산 (22 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-시아노-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트 (690 mg, 2.27 mmol) 의 냉각 (15 °C) 용액을 수소화 나트륨 (광유 중 60 % 분산액, 363 mg, 9.07 mmol) 으로 부분적으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 RT 에서 교반한다. 이어서, 생성된 냉각 (15 °C) 혼합물에, 4,6-디클로로피리미딘 (844 mg, 5.67 mmol) 을 첨가하고, 90 °C 에서 가열을 6 h 동안 계속한다. 물 및 EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, tert-부틸 (6-클로로피리미딘-4-일)(2-(7-시아노-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트를 황색 고체 (900 mg, 95 %)로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.15$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417.04$.

[1700] **A.1.76.2. Tert-부틸 (2-(7-시아노-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트**

[1701] 표제 화합물은 7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르보니트릴을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.92$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305.11$.

[1702] **A.1.76.3. 7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르보니트릴**

[1703] 무수 MeCN (10 mL) 중의 7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드 (1.00 g, 4.11 mmol) 및 나트륨 아지드 (401 mg, 6.17 mmol) 의 충분히 교반된 현탁액을, RT 에서 무수 MeCN (5 mL) 중의 트리플루오로메탄술포산 (1.11 mL, 12.30 mmol) 의 용액으로 처리한다. RM 을 질소하에서 0.5 h 동안 RT 에서 추가로 교반한다. 이어서, 물을 첨가하고, 혼합물을 여과한다. 수집된 고체를 물로 세정하고, 이어서 EtOAc 에 용해시킨다. 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르보니트릴을 얻은 황색 고체 (920 mg, 93 %)로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; 이온화 없음.

[1704] **A.1.77. 6-클로로-N-(2-(크로만-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1705] 표제 화합물은 2-(크로만-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.94$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.90$.

[1706] **A.1.77.1. 2-(크로만-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1707] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(크로만-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.49$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 178.26$.

[1708] **A.1.77.2. Tert-부틸 (2-(크로만-6-일)에틸)카르바메이트**

[1709] 표제 화합물은 6-브로모크로만을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B:

$t_R = 0.98 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 278.16$.

[1710] **A.1.78. 6-클로로-N-(2-(3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1711] 표제 화합물은 2-(3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.98 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 318.06$.

[1712] **A.1.78.1. 2-(3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민**

[1713] 표제 화합물은 3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.63 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 206.18$.

[1714] **A.1.79. 6-클로로-N-(2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1715] 표제 화합물은 2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 319.09$.

[1716] **A.1.79.1. 2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1717] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.32 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 207.42$.

[1718] **A.1.79.2. Tert-부틸 (2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트**

[1719] 표제 화합물은 6-브로모-7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.64 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 307.15$.

[1720] **A.1.80. N-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)-6-클로로피리미딘-4-아민**

[1721] 표제 화합물은 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 278.19$.

[1722] **A.1.80.1. 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-아민**

[1723] 표제 화합물은 벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.43 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 166.13$.

[1724] **A.1.81. 6-클로로-N-(2-(6-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1725] 표제 화합물은 2-(6-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.93 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 308.15$.

[1726] **A.1.81.1. 2-(6-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-아민**

[1727] 표제 화합물은 6-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.49 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 196.29$.

[1728] **A.1.82. 6-클로로-N-(2-(6-(디플루오로메톡시)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1729] 표제 화합물은 2-(6-(디플루오로메톡시)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-아민을 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.87 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 343.95$.

[1730] **A.1.82.1. 2-(6-(디플루오로메톡시)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-아민**

[1731] 표제 화합물은 6-(디플루오로메톡시)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르브알데히드를 사용하여, 상기 A.1.4.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 232.04$.

- [1732] A.1.83. 6-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르보니트릴
- [1733] 표제 화합물은 tert-부틸 (6-클로로피리미딘-4-일)(2-(6-시아노벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.76. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+ = 303.02$.
- [1734] A.1.83.1. Tert-부틸 (6-클로로피리미딘-4-일)(2-(6-시아노벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)카르바메이트
- [1735] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-시아노벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.76.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 1.01$ min; $[M+H]^+ = 403.02$.
- [1736] A.1.83.2. Tert-부틸 (2-(6-시아노벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)카르바메이트
- [1737] 표제 화합물은 6-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르보니트릴을 사용하여, 상기 A.1.2.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+ = 291.08$.
- [1738] A.1.84. 6-클로로-N-(2-(2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민
- [1739] 표제 화합물은 2-(2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 291.98$.
- [1740] A.1.84.1. 2-(2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드
- [1741] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.54$ min; $[M+H]^+ = 180.12$.
- [1742] A.1.84.2. Tert-부틸 (2-(2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트
- [1743] 표제 화합물은 5-브로모-2,3-디히드로벤조[b]티오펜을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.01$ min; $[M+H]^+ = 280.14$.
- [1744] A.1.85. 6-클로로-N-(2-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)에틸)피리미딘-4-아민
- [1745] 표제 화합물은 2-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 274.03$.
- [1746] A.1.85.1. 2-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드
- [1747] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.45$ min; 이온화 없음.
- [1748] A.1.85.2. Tert-부틸 (2-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)에틸)카르바메이트
- [1749] 표제 화합물은 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; $[M+H]^+ = 262.13$.
- [1750] A.1.86. 6-클로로-N-(2-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)에틸)피리미딘-4-아민
- [1751] 표제 화합물은 2-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 276.28$.
- [1752] A.1.86.1. 2-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드
- [1753] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.45$ min; $[M+H]^+ = 164.07$.
- [1754] A.1.86.2. Tert-부틸 (2-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)에틸)카르바메이트

- [1755] 표제 화합물은 6-브로모-2,3-디히드로벤조푸란을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.99$ min; $[M+H]^+ = 264.10$.
- [1756] **A.1.87. 6-클로로-N-(2-(2,3-디히드로벤조푸란-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1757] 표제 화합물은 2-(2,3-디히드로벤조푸란-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 276.06$.
- [1758] **A.1.87.1. 2-(2,3-디히드로벤조푸란-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1759] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(2,3-디히드로벤조푸란-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.46$ min; $[M+H]^+ = 164.08$.
- [1760] **A.1.87.2. Tert-부틸 (2-(2,3-디히드로벤조푸란-5-일)에틸)카르바메이트**
- [1761] 표제 화합물은 5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.95$ min; 이온화 없음.
- [1762] **A.1.88. 6-클로로-N-(2-(1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1763] 표제 화합물은 2-(1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.85$ min; $[M+H]^+ = 276.01$.
- [1764] **A.1.88.1. 2-(1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1765] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.41$ min; $[M+H]^+ = 164.08$.
- [1766] **A.1.88.2. Tert-부틸 (2-(1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일)에틸)카르바메이트**
- [1767] 표제 화합물은 5-브로모-1,3-디히드로이소벤조푸란을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; 이온화 없음.
- [1768] **A.1.89. 6-클로로-N-(2-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1769] 표제 화합물은 2-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+ = 347.99$.
- [1770] **A.1.89.1. 2-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1771] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+ = 236.00$.
- [1772] **A.1.89.2. Tert-부틸 (2-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)카르바메이트**
- [1773] 표제 화합물은 5-브로모-6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.98$ min; 이온화 없음.
- [1774] **A.1.90. 6-클로로-N-(2-(6-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1775] 표제 화합물은 2-(6-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.82$ min; $[M+H]^+ = 324.97$.
- [1776] **A.1.90.1. 2-(6-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1777] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.45$ min; $[M+H]^+ = 213.12$.

- [1778] A.1.90.2. Tert-부틸 (2-(6-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)에틸)카르바메이트
- [1779] 표제 화합물은 7-브로모-6-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 313.05$.
- [1780] A.1.91. 6-클로로-N-(2-(7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)에틸)피리미딘-4-아민
- [1781] 표제 화합물은 2-(7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 323.04$.
- [1782] A.1.91.1. 2-(7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드
- [1783] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.49 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 211.15$.
- [1784] A.1.91.2. tert-부틸 (2-(7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)에틸)카르바메이트
- [1785] 표제 화합물은 6-브로모-7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 311.16$.
- [1786] A.1.91.3. 6-브로모-7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진
- [1787] 무수 DMF (15 mL) 중의 수소화 나트륨 (광유 중 60 % 분산액, 194 mg, 4.84 mmol) 의 냉각 (0 °C) 현탁액에, 무수 DMF (10 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (1.00 g, 3.72 mmol) 의 용액을 첨가한다. 혼합물을 0 °C 에서 15 min 동안 교반하고, 이어서 요오도메탄 (0.937 mL, 14.90 mmol) 을 첨가한다. RM 을 0 °C 에서 15 min 동안, 및 이어서 RT 에서 밤새 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 물로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/DCM = 1/1) 로 정제하여, 6-브로모-7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 황색 오일 (311 mg, 34 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.89 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1788] A.1.92. 6-(2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)에틸)-7-메톡시-1-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온
- [1789] 표제 화합물은 6-(2-아미노에틸)-7-메톡시-1-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 346.94$.
- [1790] A.1.92.1. 6-(2-아미노에틸)-7-메톡시-1-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 하이드로클로라이드
- [1791] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(7-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.47 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 235.11$.
- [1792] A.1.92.2. Tert-부틸 (2-(7-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트
- [1793] 표제 화합물은 6-브로모-7-메톡시-1-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.84 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 335.10$.
- [1794] A.1.93. 6-클로로-N-(2-(7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에틸)피리미딘-4-아민
- [1795] 표제 화합물은 2-(7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다.
- [1796] A.1.93.1. 2-(7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

- [1797] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 209.26$.
- [1798] **A.1.93.2. Tert-부틸 (2-(7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1799] 표제 화합물은 6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 309.19$.
- [1800] **A.1.93.3. 6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린**
- [1801] 표제 화합물은 6-브로모-7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 사용하여, 상기 A.1.91.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다.
- [1802] **A.1.94. 6-클로로-N-(2-(6-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1803] 표제 화합물은 2-(6-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.02 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 304.11$.
- [1804] **A.1.94.1. 2-(6-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1805] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(6-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.58 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 192.18$.
- [1806] **A.1.94.2. Tert-부틸 (2-(6-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**
- [1807] 표제 화합물은 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.06 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1808] **A.1.94.3. 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜**
- [1809] 표제 화합물은 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하여, 상기 A.1.31.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1810] **A.1.94.4. 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산**
- [1811] 표제 화합물은 메틸 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 사용하여, 상기 A.1.31.4. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.93 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1812] **A.1.94.5. 메틸 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트**
- [1813] 표제 화합물은 5-브로모-2-플루오로-4-메틸벤즈알데히드를 사용하여, 상기 A.1.31.5. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.08 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1814] **A.1.95. 6-클로로-N-(2-(4-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1815] 표제 화합물은 2-(4-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 304.11$.
- [1816] **A.1.95.1. 2-(4-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1817] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(4-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.59 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 192.29$.
- [1818] **A.1.95.2. Tert-부틸 (2-(4-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**
- [1819] 표제 화합물은 4-메틸벤조[b]티오펜-5-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.05 \text{ min}$; 이온화 없음.

- [1820] **A.1.95.3. 4-메틸벤조[b]티오펜-5-일 트리플루오로메탄술포네이트**
- [1821] 표제 화합물은 4-메틸벤조[b]티오펜-5-올을 사용하여, 상기 A.1.20.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다.
LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; 이온화 없음.
- [1822] **A.1.95.4. 4-메틸벤조[b]티오펜-5-올**
- [1823] 표제 화합물은 5-(메톡시메톡시)-4-메틸벤조[b]티오펜을 사용하여, 상기 A.1.19.4. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.82$ min; 이온화 없음.
- [1824] **A.1.95.5. 5-(메톡시메톡시)-4-메틸벤조[b]티오펜**
- [1825] 표제 화합물은 4-브로모-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜을 사용하여, 상기 A.1.19.5. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 209.19$.
- [1826] **A.1.95.6. 4-브로모-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜**
- [1827] 표제 화합물은 4-브로모벤조[b]티오펜-5-올을 사용하여, 상기 A.1.19.6. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다.
LC-MS B: $t_R = 1.00$ min; 이온화 없음.
- [1828] **A.1.95.7. 4-브로모벤조[b]티오펜-5-올**
- [1829] 무수 DCM (60 mL) 중의 벤조[b]티오펜-5-올 (3.00 g, 19.40 mmol) 및 디이소프로필아민 (0.272 mL, 1.94 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액을, 무수 DCM (135 mL) 중의 N-브로모숙신이미드 (3.621 g, 20.30 mmol) 의 용액으로 적하 처리한다. RM 을 0 °C 에서 2 h 동안 추가로 교반한다. 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 이어서, 유기 층을 sat. aq. NaHCO_3 및 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 4-브로모벤조[b]티오펜-5-올을 오렌지색 고체 (3.13 g, 71 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.86$ min; 이온화 없음.
- [1830] **A.1.96. 6-클로로-N-(2-(5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1831] 표제 화합물은 2-(5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 320.13$.
- [1832] **A.1.96.1. 2-(5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1833] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.57$ min; $[M+H]^+ = 208.15$.
- [1834] **A.1.96.2. Tert-부틸 (2-(5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1835] 표제 화합물은 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜을 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 308.20$.
- [1836] **A.1.96.3. 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜**
- [1837] 표제 화합물은 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하여, 상기 A.1.31.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.98$ min; 이온화 없음.
- [1838] **A.1.96.4. 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산**
- [1839] 표제 화합물은 메틸 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 사용하여, 상기 A.1.31.4. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.87$ min; 이온화 없음.
- [1840] **A.1.96.5. 메틸 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트**
- [1841] 표제 화합물은 4-브로모-2-플루오로-5-메톡시벤즈알데히드를 사용하여, 상기 A.1.31.5. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; 이온화 없음.

- [1842] **A.1.97. 6-클로로-N-(2-(3-에톡시-1-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1843] 표제 화합물은 2-(3-에톡시-1-플루오로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.12 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 346.19$.
- [1844] **A.1.97.1. 2-(3-에톡시-1-플루오로나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1845] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(3-에톡시-1-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 234.26$.
- [1846] **A.1.97.2. Tert-부틸 (2-(3-에톡시-1-플루오로나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**
- [1847] 표제 화합물은 3-에톡시-1-플루오로나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.13 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 334.23$.
- [1848] **A.1.97.3. 3-에톡시-1-플루오로나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트**
- [1849] 표제 화합물은 3-에톡시-1-플루오로나프탈렌-2-올을 사용하여, 상기 A.1.3.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.13 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1850] **A.1.97.4. 3-에톡시-1-플루오로나프탈렌-2-올**
- [1851] 표제 화합물은 3-에톡시-1-플루오로-2-(메톡시메톡시)나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.19.4. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.91 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [1852] **A.1.97.5. 3-에톡시-1-플루오로-2-(메톡시메톡시)나프탈렌**
- [1853] 표제 화합물은 1-브로모-3-에톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.20.5. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 251.23$.
- [1854] **A.1.97.6. 1-브로모-3-에톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌**
- [1855] 표제 화합물은 2-에톡시-3-(메톡시메톡시)나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.21.5. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.07 \text{ min}$; 이온화 없음.
- $^1\text{H NMR (400 MHz, d6-DMSO)}$
- δ : 8.02-8.05 (m, 1 H), 7.85-7.87 (m, 1 H), 7.49-7.51 (m, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 4.21 (q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 1.44 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H).
- [1856]
- [1857] **A.1.97.7. 2-에톡시-3-(메톡시메톡시)나프탈렌**
- [1858] 표제 화합물은 2-히드록시-3-에톡시나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.19.6. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.96 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 233.37$.
- [1859] **A.1.98. 6-클로로-N-(2-(3-에톡시-1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1860] 표제 화합물은 2-(3-에톡시-1-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 A.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.10 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 342.31$.
- [1861] **A.1.98.1. 2-(3-에톡시-1-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1862] 표제 화합물은 tert-부틸 (2-(3-에톡시-1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트를 사용하여, 상기 A.1.1.1. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.72 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 230.42$.
- [1863] **A.1.98.2. Tert-부틸 (2-(3-에톡시-1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)카르바메이트**
- [1864] 표제 화합물은 3-에톡시-1-메틸나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여, 상기 A.1.1.2. 에서 기

술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.14$ min; $[M+H]^+ = 330.31$.

[1865] **A.1.98.3. 3-에톡시-1-메틸나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트**

[1866] 표제 화합물은 3-에톡시-1-메틸나프탈렌-2-올을 사용하여, 상기 A.1.3.3. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다.
LC-MS B: $t_R = 1.16$ min; $[M+H]^+ = 335.07$.

[1867] **A.1.98.4. 3-에톡시-1-메틸나프탈렌-2-올**

[1868] 표제 화합물은 3-에톡시-1-메틸-2-(메톡시메톡시)나프탈렌을 사용하여, 상기 A.1.19.4. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 202.3$.

[1869] **A.1.98.5. 3-에톡시-1-메틸-2-(메톡시메톡시)나프탈렌**

[1870] 표제 화합물은 1-브로모-3-에톡시-2-(메톡시메톡시)나프탈렌 (A.1.97.6.) 을 사용하여, 상기 A.1.20.5. 에서 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.07$ min; $[M+H]^+ = 247.34$.

[1871] **A.1.99. 6-클로로-N-(2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1872] 2-프로판올 (170 mL) 중의 2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (3.970 g, 17.10 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (8.35 mL, 60.00 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (3.063 g, 20.60 mmol) 을 첨가한다. 혼합물을 질소하에서 1.5 h 동안 환류시키고 (90 °C), 이어서 4,6-디클로로피리미딘 (2.547 g, 17.10 mmol) 의 제 2 첨가를 수행한다. RM 을 질소하에서 4 h 동안 추가로 환류시키고 (90 °C), RT 로 냉각시킨다. 용매를 감압하에서 부분적으로 제거하고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 이어서 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/EtOAc = 7/3 에서 EtOAc) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민을 황색 고체 (4.96 g, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.99$ min; $[M+H]^+ = 308.12$.

[1873] **A.1.99.1. 2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1874] DCM (100 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트 (12.090 g, 40.00 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (100.0 mL, 400.0 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축시켜, 2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체로서 수득하고, 이것을 고진공하에서 추가로 건조시킨다 (5.030 g, 54 %). LC-MS B: $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+ = 196.19$.

[1875] **A.1.99.2. Tert-부틸 (2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**

[1876] 톨루엔 (120 mL) 및 물 (40 mL) 중의 5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜 (10.222 g, 44.20 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (12.861 g, 48.70 mmol) 및 탄산 세슘 (43.237 g, 133.00 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 이어서, 팔라듐 (II) 아세테이트 (497 mg, 2.21 mmol) 및 RuPhos (2.173 g, 4.42 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 연한 황색 고체 (12.09 g, 93 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; 이온화 없음.

[1877] **A.1.99.3. 5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜**

[1878] DMF (200 mL) 중의 미정제 5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (19.350 g, 64.50 mmol) 및 산화구리 (I) (5.033 g, 35.20 mmol) 의 혼합물을 질소하에서 밤새 140 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하여 구리염을 제거하고, Et_2O 로 세정한다. 여과액에 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시

키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜을 무색 고체 (11.985 g, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.02 min; 이온화 없음.

[1879] **A.1.99.4. 5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실산**

[1880] THF (180 mL), MeOH (23 mL) 및 물 (58 mL) 중의 미정제 메틸 5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (24.140 g, 64.50 mmol) 의 혼합물을 수산화 리튬 (5.998 g, 250.00 mmol) 으로 부분적으로 처리한다. 생성된 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, 냉각 (0 °C) RM 을 2 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 미정제 5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 무색 고체 (19.350 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.91 min; 이온화 없음.

[1881] **A.1.99.5. 메틸 5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트**

[1882] DMF (150 mL) 중의 5-브로모-2,3-디플루오로벤즈알데히드 (15.000 g, 64.50 mmol) 및 탄산 칼륨 (13.640 g, 96.70 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물에, 메틸 2-메르캅토아세테이트 (7.28 mL, 77.40 mmol) 을 적하하고, 생성된 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, RM 을 물로 처리하고, RT 에서 15 min 동안 교반한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 미정제 메틸 5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 무색 고체 (24.140 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; 이온화 없음.

[1883] **A.1.100. 6-클로로-N-(2-(7-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1884] 2-프로판올 (20 mL) 중의 2-(7-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (468 mg, 1.81 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (0.88 mL, 6.34 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (324 mg, 2.17 mmol) 을 첨가한다. 혼합물을 질소하에서 1.5 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(7-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; $[M+H]^+$ = 324.05.

[1885] **A.1.100.1. 2-(7-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1886] DCM (20 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트 (568 mg, 1.77 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (4.5 mL, 18.0 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축시켜, 2-(7-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체 (468 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.62 min; $[M+H]^+$ = 212.10.

[1887] **A.1.100.2. Tert-부틸 (2-(7-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**

[1888] 톨루엔 (20 mL) 및 물 (7 mL) 중의 5-브로모-7-클로로벤조[b]티오펜 (672 mg, 2.52 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (734 mg, 2.78 mmol) 및 탄산 세슘 (2.468 g, 7.57 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 팔라듐 (II) 아세테이트 (28.4 mg, 0.12 mmol) 및 RuPhos (124 mg, 0.25 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 황색 고체 (568 mg, 72 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; 이온화 없음.

[1889] **A.1.100.3. 5-브로모-7-클로로벤조[b]티오펜**

[1890] DMF (17 mL) 중의 5-브로모-7-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (1.004 g, 3.41 mmol) 및 산화 구리 (I) (1.903 g, 13.30 mmol) 의 혼합물을 질소하에서 밤새 140 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하여 구리염을 제거하고, Et_2O 로 세정한다. 여과액에 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리

한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-브로모-7-클로로벤조[b]티오펜을 무색 고체 (672 mg, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.05 min; 이온화 없음.

[1891] **A.1.100.4. 5-브로모-7-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산**

[1892] THF (30 mL), MeOH (4 mL) 및 물 (10 mL) 중의 메틸 5-브로모-7-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (1.137 g, 3.61 mmol) 의 혼합물을 수산화 리튬 (259 mg, 10.80 mmol) 으로 부분적으로 처리한다. 생성된 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, 냉각 (0 °C) RM 을 2 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 5-브로모-7-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 베이지색 고체 (1.003 g, 95 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.95 min; 이온화 없음.

[1893] **A.1.100.5. 메틸 5-브로모-7-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트**

[1894] DMF (10 mL) 중의 5-브로모-3-클로로-2-플루오로벤즈알데히드 (1.000 g, 4.13 mmol) 및 탄산 칼륨 (873 mg, 6.19 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물에, 메틸 2-메르캅토아세테이트 (0.466 mL, 4.95 mmol) 를 적하하고, 생성된 혼합물을 RT 에서 1.5 h 동안, 및 이어서 60 °C 에서 1 h 동안 교반한다. RM 을 물로 처리하고, RT 에서 15 min 동안 교반한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 메틸 5-브로모-7-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 무색 고체 (1.137 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.11 min; 이온화 없음.

[1895] **A.1.101. 6-클로로-N-(2-(7-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1896] 2-프로판올 (40 mL) 중의 2-(7-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (1.985 g, 8.72 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (4.25 mL, 30.50 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (1.558 g, 10.50 mmol) 을 첨가한다. 혼합물을 질소하에서 2.5 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(7-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체 (2.379 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 304.15.

[1897] **A.1.101.1. 2-(7-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1898] DCM (25 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트 (2.882 g, 9.89 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (25.0 mL, 100.0 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, RM 을 얼음 중탕에서 15 min 동안 냉각시키고, 수득된 고체를 여과 제거하고, 고진공하에서 추가로 건조시켜, 2-(7-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체 (1.985 g, 88 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.60 min; [M+H]⁺ = 192.30.

[1899] **A.1.101.2. Tert-부틸 (2-(7-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**

[1900] 톨루엔 (24 mL) 및 물 (12 mL) 중의 5-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜 (2.360 g, 9.91 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (2.882 g, 10.90 mmol) 및 탄산 세슘 (9.689 g, 29.70 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 이어서, 팔라듐 (II) 아세테이트 (111 mg, 0.49 mmol) 및 RuPhos (487 mg, 0.99 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-메틸벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 황색 고체 (2.882 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.05 min; 이온화 없음.

[1901] **A.1.101.3. 5-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜**

[1902] DMF (40 mL) 중의 5-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (3.440 g, 12.70 mmol) 및 산화 구리 (I) (1.812 g, 12.70 mmol) 의 혼합물을 질소하에서 밤새 140 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라

이트 상에서 여과하여 구리염을 제거하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액에 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜을 투명한 오일 (2.361 g, 82 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; 이온화 없음.

[1903] **A.1.101.4. 5-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산**

[1904] THF (60 mL), MeOH (8 mL) 및 물 (20 mL) 중의 메틸 5-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (4.000 g, 13.50 mmol) 의 혼합물을 수산화 리튬 (1.002 g, 41.80 mmol) 으로 부분적으로 처리한다. 생성된 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, 냉각 (0 °C) RM 을 2 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 미정제 5-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 회백색 고체 (3.442 g, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.93 min; 이온화 없음.

[1905] **A.1.101.5. 메틸 5-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트**

[1906] DMF (25 mL) 중의 5-브로모-2-플루오로-3-메틸벤즈알데히드 (3.000 g, 13.50 mmol) 및 탄산 칼륨 (2.865 g, 20.30 mmol) 의 냉각 (0 °C) 현탁액에, 메틸 2-메르캅토아세테이트 (1.53 mL, 16.30 mmol) 를 적하하고, 혼합물을 RT 에서 1 h 동안, 및 이어서 60 °C 에서 3 h 동안 교반한다. RM 을 물로 처리하고, RT 에서 15 min 동안 교반한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 미정제 메틸 5-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 회백색 고체 (4.000 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.08 min; 이온화 없음.

[1907] **A.1.102. 6-클로로-N-(2-(7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1908] 2-프로판올 (20 mL) 중의 2-(7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (0.986 g, 3.77 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (1.84 mL, 13.20 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.673 g, 4.52 mmol) 을 첨가한다. 생성된 혼합물을 질소하에서 1.5 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민을 회백색 고체 (1.141 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; [M+H]⁺ = 337.98.

[1909] **A.1.102.1. 2-(7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1910] DCM (11 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트 (1.398 g, 4.28 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (11.0 mL, 44.0 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축 건조시켜, 2-(7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 연한 황색 고체 (0.986 g, 88 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.64 min; [M+H]⁺ = 226.21.

[1911] **A.1.102.2. Tert-부틸 (2-(7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**

[1912] 톨루엔 (24 mL) 및 물 (12 mL) 중의 5-브로모-7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜 (1.413 g, 5.41 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (1.573 g, 5.95 mmol) 및 탄산 세슘 (5.289 g, 16.20 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 팔라듐 (II) 아세테이트 (60.8 mg, 0.27 mmol) 및 RuPhos (266 mg, 0.54 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 연한 황색 고체 (1.398 g, 79 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 326.19.

[1913] **A.1.102.3. 5-브로모-7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜**

- [1914] DMF (40 mL) 중의 미정제 5-브로모-7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (4.082 g, 12.70 mmol) 및 산화 구리 (I) (1.915 g, 13.40 mmol) 의 혼합물을 질소하에서 밤새 140 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하여 구리염을 제거하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액에 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/1) 로 정제하여, 5-브로모-7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜을 황색 고체 (1.413 g, 42 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; 이온화 없음.
- [1915] **A.1.102.4. 5-브로모-7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산**
- [1916] THF (60 mL), MeOH (8 mL) 및 물 (20 mL) 중의 메틸 5-브로모-7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (4.066 g, 12.70 mmol) 의 혼합물을 수산화 리튬 (0.915 g, 38.20 mmol) 으로 부분적으로 처리한다. 생성된 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, 냉각 (0 °C) RM 을 2 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 수득된 현탁액을 여과하고, 분리된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 미정제 5-브로모-7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 회백색 고체 (4.082 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.92 min; 이온화 없음.
- [1917] **A.1.102.5. 메틸 5-브로모-7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트**
- [1918] DMF (30 mL) 중의 5-브로모-2,3-디플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 (3.635 g, 13.70 mmol) 및 탄산 칼륨 (2.904 g, 20.60 mmol) 의 냉각 (0 °C) 현탁액에, 메틸 2-메르캅토아세테이트 (1.55 mL, 16.50 mmol) 을 적하하고, 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반하고, 이어서 60 °C 로 1.5 h 동안 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 생성된 현탁액을 RT 에서 15 min 동안 교반한다. 여과 후, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 메틸 5-브로모-7-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 무색 고체 (4.066 g, 93 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.08 min; 이온화 없음.
- [1919] **A.1.102.6. 5-브로모-2,3-디플루오로-4-메톡시벤즈알데히드**
- [1920] 무수 DMF (50 mL) 중의 5-브로모-2,3-디플루오로-4-히드록시벤즈알데히드 (4.700 g, 19.10 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (7.475 g, 22.90 mmol) 및 요오도메탄 (2.40 mL, 38.20 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-브로모-2,3-디플루오로-4-메톡시벤즈알데히드를 회백색 고체 (3.635 g, 76 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.92 min; 이온화 없음.
- [1921] **A.1.102.7. 5-브로모-2,3-디플루오로-4-히드록시벤즈알데히드**
- [1922] 무수 DCM (20 mL) 중의 2,3-디플루오로-4-히드록시벤즈알데히드 (4.600 g, 27.90 mmol) 및 디이소프로필아민 (0.391 mL, 2.79 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액을, 무수 DCM (130 mL) 중의 N-브로모숙신이미드 (5.220 g, 29.30 mmol) 의 용액으로 적하 처리한다. 생성된 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 0 °C 에서 추가로 교반한다. 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-브로모-2,3-디플루오로-4-히드록시벤즈알데히드를 베이지색 고체 (4.575 g, 69 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.77 min; 이온화 없음.
- [1923] **A.1.103. 6-클로로-N-(2-(3-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1924] 2-프로판올 (15 mL) 중의 2-(3-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (0.537 g, 1.94 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (0.947 mL, 6.80 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.347 g, 2.33 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 2 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 이어서 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(3-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민을 연한 황색 고체 (0.574 g, 91 %) 로서 수득한다.

LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 324.03$.

[1925] **A.1.103.1. 2-(3-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1926] DCM (15 mL) 중의 tert-부틸 (2-(3-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트 (943 mg, 2.57 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (6.5 mL, 26.0 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반한다. 이어서, RM 을 얼음 중탕에서 15 min 동안 냉각시키고, 수득된 고체를 여과 제거하고, 고진공하에서 추가로 건조시켜, 2-(3-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 연한 오렌지색 고체 (537 mg, 84 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.63$ min; $[M+H]^+ = 212.16$.

[1927] **A.1.103.2. Tert-부틸 (2-(3-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**

[1928] 톨루엔 (24 mL) 및 물 (12 mL) 중의 5-브로모-3-클로로벤조[b]티오펜 (1.275 g, 3.78 mmol), 칼륨 ((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (0.957 g, 3.81 mmol) 및 탄산 세슘 (3.690 g, 11.30 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 이어서, 팔라듐 (II) 아세테이트 (42.4 mg, 0.18 mmol) 및 RuPhos (185 mg, 0.37 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(3-클로로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 연한 황색 고체 (0.943 g, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; 이온화 없음.

[1929] **A.1.103.3. 5-브로모-3-클로로벤조[b]티오펜**

[1930] DMF (35 mL) 중의 5-브로모-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (1.529 g, 3.89 mmol) 및 산화 구리 (I) (0.278 g, 1.95 mmol) 의 혼합물을 질소하에서 밤새 140 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하여 구리염을 제거하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액에 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 5-브로모-3-클로로벤조[b]티오펜을 무색 고체 (1.275 g, 96 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; 이온화 없음.

[1931] **A.1.103.4. 5-브로모-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산**

[1932] THF (44 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (15 mL) 중의 메틸 5-브로모-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (1.604 g, 4.56 mmol) 의 용액을 수산화 리튬 (0.334 g, 13.70 mmol) 으로 부분적으로 처리하고, 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, 냉각 (0 °C) RM 을 2 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 미정제 5-브로모-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 연한 황색 고체 (1.529 g, 82 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.93$ min; 이온화 없음.

[1933] **A.1.103.5. 메틸 5-브로모-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트**

[1934] 무수 MeCN (70 mL) 중의 메틸 3-아미노-5-브로모벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (4.000 g, 13.30 mmol) 의 용액에, 염화 구리 (II) (1.841 g, 13.30 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 45 °C 로 가열한다. 이어서, 무수 MeCN (2 mL) 중의 tert-부틸 니트라이트 (1.74 mL, 14.60 mmol) 의 용액을 적하하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 45 °C 에서 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 감압하에서 농축 건조시킨다. DCM 을 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축 건조시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/1) 로 정제하여, 메틸 5-브로모-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 황색 고체 (1.604 g, 40 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; 이온화 없음.

[1935] **A.1.104. 6-클로로-N-(2-(4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**

[1936] 2-프로판올 (24 mL) 중의 2-(4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (1.109 g, 4.79 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (1.67 mL, 12.00 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.856 g, 5.74 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 환류시킨다 (90 °C). 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수

MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체 (1.269 g, 86 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.00 min; [M+H]⁺ = 308.13.

[1937] **A.1.104.1. 2-(4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**

[1938] DCM (27 mL) 중의 tert-부틸 (2-(4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트 (1.620 g, 5.48 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (8.2 mL, 32.8 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한다. 이어서, RM 을 여과하여, 2-(4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체로서 수득하고, 이것을 고진공하에서 추가로 건조시킨다 (1.109 g, 87 %). LC-MS B: t_R = 0.57 min; [M+H]⁺ = 196.07.

[1939] **A.1.104.2. Tert-부틸 (2-(4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**

[1940] 톨루엔 (34 mL) 및 물 (8.5 mL) 중의 4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일 트리플루오로메탄술포네이트 (2.160 g, 7.19 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (1.987 g, 7.91 mmol) 및 탄산 세슘 (7.032 g, 21.60 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 이어서, 팔라듐 (II) 아세테이트 (80.8 mg, 0.36 mmol) 및 RuPhos (353 mg, 0.71 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 황색 오일 (1.620 g, 76 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.02 min; 이온화 없음.

[1941] **A.1.104.3. 4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일 트리플루오로메탄술포네이트**

[1942] 무수 DCM (38 mL) 중의 4-플루오로벤조[b]티오펜-5-올 (1.230 g, 7.31 mmol) 및 TEA (2.65 mL, 19.00 mmol) 의 용액을, RT 에서 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드 (3.167 g, 8.78 mmol) 로 부분적으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축 건조시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 4-플루오로벤조[b]티오펜-5-일 트리플루오로메탄술포네이트를 황색 고체 (2.160 g, 98 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.10 min; 이온화 없음.

[1943] **A.1.104.4. 4-플루오로벤조[b]티오펜-5-올**

[1944] MeOH (22 mL) 및 DCM (22 mL) 중의 4-플루오로-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜 (2.050 g, 9.84 mmol) 의 혼합물을 12 M aq. HCl (1.64 mL; 19.68 mmol) 로 처리하고, 생성된 현탁액을 RT 에서 밤새 교반한다. 물 및 DCM 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/2) 로 정제하여, 4-플루오로벤조[b]티오펜-5-올을 오렌지색 오일 (1.230 g, 74 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.77 min; 이온화 없음.

[1945] **A.1.104.5. 4-플루오로-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜**

[1946] 무수 Et₂O (100 mL) 중의 4-브로모-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜 (2.730 g, 9.99 mmol; A.1.95.6. 에서 기술한 제조) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 1.6 M, 6.20 mL, 9.92 mmol) 을 적하하고, 혼합물을 질소하에서 10 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반한다. 무수 THF (100 mL) 중의 N-플루오로-N-(페닐술포닐)벤젠술포나미드 (3.249 g, 9.99 mmol) 의 용액을 상기 혼합물에 적하하고, 교반을 질소하에서 25 min 동안 -78 °C 에서 계속한다. 이어서, 냉각 (0 °C) RM 을 물로 적하 처리하고, RT 로 예열시킨다. EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 4-플루오로-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜을 황색 오일 (1.906 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.93 min; 이온화 없음.

[1947] **A.1.105. 6-클로로-N-(2-(7-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**

- [1948] 2-프로판올 (10 mL) 중의 2-(7-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (0.448 g, 1.97 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (0.685 mL, 4.92 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.352 g, 2.36 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 4 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(7-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체 (0.302 g, 51 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 304.21.
- [1949] **A.1.105.1. 2-(7-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1950] DCM (12 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에틸)카르바메이트 (0.362 g, 1.24 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (1.86 mL, 7.44 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반한다. 이어서, RM 을 감압하에서 농축시켜, 2-(7-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체로 수득하고, 이것을 고진공하에서 추가로 건조시킨다 (0.254 g, 90 %). LC-MS B: t_R = 0.59 min; [M+H]⁺ = 192.19.
- [1951] **A.1.105.2. Tert-부틸 (2-(7-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1952] 톨루엔 (8 mL) 및 물 (2 mL) 중의 6-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜 (0.338 g, 1.49 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (0.411 g, 1.64 mmol) 및 탄산 세슘 (1.456 g, 4.47 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 이어서, 팔라듐 (II) 아세테이트 (16.7 mg, 0.074 mmol) 및 RuPhos (73.2 mg, 0.14 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-메틸벤조[b]티오펜-6-일)에틸)카르바메이트를 황색 오일 (0.362 g, 83 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.05 min; 이온화 없음.
- [1953] **A.1.105.3. 6-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜**
- [1954] DMF (9 mL) 중의 6-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (0.492 g, 1.81 mmol) 및 산화 구리 (I) (64.9 mg, 0.45 mmol) 의 혼합물을 질소하에서 밤새 140 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하여 구리염을 제거하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액에 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 9/1) 로 정제하여, 6-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜을 황색 오일 (0.338 g, 82 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; 이온화 없음.
- [1955] **A.1.105.4. 6-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산**
- [1956] THF (15 mL), MeOH (1.5 mL) 및 물 (5 mL) 중의 메틸 6-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (0.538 g, 1.83 mmol) 의 혼합물을 수산화 리튬 (0.131 g, 5.49 mmol) 으로 부분적으로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT 에서 45 min 동안 교반한다. 이어서, 냉각 (0 °C) RM 을 2 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 6-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 무색 고체 (0.492 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.92 min; 이온화 없음.
- [1957] **A.1.105.5. 메틸 6-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트**
- [1958] DMF (20 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로-3-메틸벤즈알데히드 (1.638 g, 7.40 mmol) 및 탄산 칼륨 (1.565 g, 11.10 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물에, 메틸 2-메르캅토아세테이트 (0.835 mL, 8.88 mmol) 을 적하하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 메틸 6-브로모-7-메틸벤조[b]티오펜-

2-카르복실레이트를 무색 고체 (0.538 g, 26 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.08 min; 이온화 없음.

[1959] A.1.105.6. 4-브로모-2-플루오로-3-메틸벤즈알데히드

[1960] 무수 DCM (30 mL) 중의 피리디늄 클로로크로메이트 (2.509 g, 11.60 mmol) 의 냉각 (0 °C) 현탁액에, 무수 DCM (25 mL) 중의 (4-브로모-2-플루오로-3-메틸페닐)메탄올 (1.700 g, 7.76 mmol) 의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 0 °C 에서, 및 이어서 4 h 동안 RT 에서 교반한다. RM 을 셀라이트 상에서 여과하고, DCM 으로 세정하고, 여과액을 감압하에서 농축시킨다. FC (DCM) 로 정제하여, 4-브로모-2-플루오로-3-메틸벤즈알데히드를 무색 고체 (1.638 g, 97 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.92 min; 이온화 없음.

[1961] A.1.105.7. (4-브로모-2-플루오로-3-메틸페닐)메탄올

[1962] 무수 톨루엔 (55 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-플루오로-3-메틸벤조에이트 (2.000 g, 7.85 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 23.6 mL, 23.6 mmol) 을 적하한다. 생성된 혼합물을 질소하에서 45 min 동안 -78 °C 에서, 이어서 30 min 동안 0 °C 에서 추가로 교반한다. 냉각 RM 을 물 (22 mL) 및 2.8 N aq. NaOH (0.5 mL) 로 연속적으로 처리하고, 교반을 RT 에서 1 h 동안 계속한다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, (4-브로모-2-플루오로-3-메틸페닐)메탄올을 무색 고체로서 수득하고, 이것을 고진공하에서 추가로 건조시킨다 (1.700 g, 99 %). LC-MS B: t_R = 0.81 min; 이온화 없음.

[1963] A.1.106. 6-클로로-N-(2-(7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민

[1964] 2-프로판올 (20 mL) 중의 2-(7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (1.000 g, 3.55 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (1.24 mL, 8.88 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.635 g, 4.26 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 2.5 h 동안 환류시킨다 (95 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체 (1.290 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.95 min; $[M+H]^+$ = 358.07.

[1965] A.1.106.1. 2-(7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[1966] DCM (25 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트 (1.970 g, 5.70 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (8.55 mL, 34.20 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 1.5 h 동안 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 2-(7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체로서 수득하고, 이것을 고진공하에서 추가로 건조시킨다 (1.480 g, 92 %). LC-MS B: t_R = 0.54 min; $[M+H]^+$ = 246.10.

[1967] A.1.106.2. Tert-부틸 (2-(7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트

[1968] 톨루엔 (45 mL) 및 물 (15 mL) 중의 6-브로모-7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (1.900 g, 6.76 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (1.867 g, 7.44 mmol) 및 탄산 세슘 (6.608 g, 20.30 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 이어서, 팔라듐 (II) 아세테이트 (76 mg, 0.33 mmol) 및 RuPhos (332 mg, 0.67 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트를 옅은 황색 고체 (1.970 g, 84 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.99 min; 이온화 없음.

[1969] A.1.106.3. 6-브로모-7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신

- [1970] MeCN (45 mL) 및 물 (45 mL) 중의 7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올 (1.850 g, 8.01 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 수산화 칼륨 (8.986 g, 160.00 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 30 min 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 -30 °C 로 냉각시키고, 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트 (2.9 mL, 16.00 mmol) 로 한번에 처리하고, RT 에서 75 min 동안 교반한다. RM 을 Et₂O 로 희석시키고, 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 1 M aq. NaOH, 물 및 염수로 연속적으로 세정하고, 이어서 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/7) 로 정제하여, 6-브로모-7-(디플루오로메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신을 무색 고체 (1.900 g, 84 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.96 min; 이온화 없음.
- [1971] **A.1.106.4. 7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올**
- [1972] 무수 DMF (50 mL) 중의 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올 (5.000 g, 31.20 mmol) 의 용액에, RT 에서 N-브로모숙신이미드 (5.557 g, 31.22 mmol) 를 부분적으로 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 2 h 동안 RT 에서 교반한다. N-브로모숙신이미드 (1.111 g, 6.24 mmol) 의 제 2 첨가를 수행하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 30 min 동안 RT 에서 추가로 교반한다. RM 을 물로 처리하고, Et₂O/EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 물 및 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/2) 로 정제하여, 7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올을 적색 오일 (4.120 g, 57 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.75 min; 이온화 없음.
- [1973] **A.1.107. 6-클로로-N-(2-(7-((트리이소프로필실릴)에티닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1974] 2-프로판올 (21 mL) 중의 2-(7-((트리이소프로필실릴)에티닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 (0.770 g, 2.14 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (0.745 mL, 5.35 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.383 g, 2.57 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 2 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(7-((트리이소프로필실릴)에티닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민을 얻은 황색 오일 (0.723 g, 72 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.29 min; [M+H]⁺ = 472.21.
- [1975] **A.1.107.1. 2-(7-((트리이소프로필실릴)에티닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민**
- [1976] MeOH (9.5 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-((트리이소프로필실릴)에티닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트 (0.870 g, 1.89 mmol) 의 용액에, 클로로트리메틸실란 (1.21 mL, 9.46 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 4.5 h 동안 교반한다. RM 을 aq. sat. NaHCO₃ 로 신중하게 처리하고, 생성된 혼합물을 DCM 으로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2-(7-((트리이소프로필실릴)에티닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민을 오렌지색 오일 (0.679 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.92 min; [M+H]⁺ = 360.20.
- [1977] **A.1.107.2. Tert-부틸 (2-(7-((트리이소프로필실릴)에티닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1978] TEA (22 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-요오도-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트 (1.340 g, 3.31 mmol) 의 용액에, 요오드화 구리 (I) (88 mg, 0.46 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (117 mg, 0.16 mmol) 를 연속적으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소로 탈기시킨다. 이어서, (트리이소프로필실릴)아세틸렌 (1.48 mL, 6.61 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 2 h 동안 50 °C 로 가열한다. RM 을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-((트리이소프로필실릴)에티닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트를 황색 오일 (1.060 g, 70 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.30 min; [M+H]⁺ = 460.28.
- [1979] **A.1.107.3. Tert-부틸 (2-(7-요오도-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트**

- [1980] MeCN (9 mL) 및 물 (9 mL) 중의 tert-부틸 (2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트 (0.950 g, 3.40 mmol) 의 용액을 N-요오도숙신이미드 (3.222 g, 13.60 mmol) 로 처리하고, 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반한다. RM 을 aq. sat. 티오황산 나트륨으로 처리하고, EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/7) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-요오도-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트를 회백색 고체 (1.340 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 406.05.
- [1981] **A.1.107.4. Tert-부틸 (2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1982] 톨루엔 (33 mL) 및 물 (11 mL) 중의 6-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (1.081 g, 4.87 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (1.417 g, 5.36 mmol) 및 탄산 세슘 (4.764 g, 14.60 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 팔라듐 (II) 아세테이트 (54.8 mg, 0.244 mmol) 및 RuPhos (239 mg, 0.48 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 4 h 동안 90 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트를 얻은 황색 고체 (1.230 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.91 min; 이온화 없음.
- [1983] **A.1.108. 6-클로로-N-(2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [1984] 2-프로판올 (20 mL) 중의 2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (0.300 g, 1.16 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (0.40 mL, 2.89 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.206 g, 1.39 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 2 h 동안 환류시킨다 (95 °C). 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체 (0.343 g, 88 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.98 min; [M+H]⁺ = 336.14.
- [1985] **A.1.108.1. 2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [1986] DCM (25 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트 (1.520 g, 4.70 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (7.0 mL, 28.0 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시키고, 수득된 고체를 DCM 중에서 분쇄시킨다. 고체를 여과하고, DCM 으로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체 (0.625 g, 51 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.57 min; [M+H]⁺ = 224.26.
- [1987] **A.1.108.2. Tert-부틸 (2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트**
- [1988] 톨루엔 (33 mL) 및 물 (11 mL) 중의 7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.600 g, 4.87 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (1.417 g, 5.36 mmol) 및 탄산 세슘 (4.764 g, 14.60 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 팔라듐 (II) 아세테이트 (54.8 mg, 0.24 mmol) 및 RuPhos (239 mg, 0.48 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트를 무색 고체 (1.520 g, 96 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 324.22.
- [1989] **A.1.108.3. 7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일 트리플루오로메탄술포네이트**
- [1990] 무수 DCM (54 mL) 중의 7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올 (1.140 g, 5.81 mmol) 및 TEA (2.11 mL, 15.10 mmol) 의 용액을, RT 에서 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드 (2.516 g, 6.97 mmol) 로 부분적으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. RM 을

감압하에서 농축 건조시키고, 이어서 FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일 트리플루오로메탄술포네이트를 무색 오일 (1.600 g, 84 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.07 min; 이온화 없음.

[1991] **A.1.108.4. 7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올**

[1992] MeOH (13 mL) 및 DCM (13 mL) 중의 7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (1.423 g, 5.92 mmol) 의 혼합물을 12 M aq. HCl (1.0 mL; 12.0 mmol) 로 처리하고, 생성된 현탁액을 RT 에서 밤새 교반한다. 물 및 DCM 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올을 무색 고체 (1.140 g, 98 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.74 min; 이온화 없음.

[1993] **A.1.108.5. 7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신**

[1994] DMF (13 mL) 중의 5-브로모-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (0.909 g, 2.98 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.941 g, 8.94 mmol) 의 혼합물을 질소로 탈기시킨다. $Pd(PPh_3)_4$ (344 mg, 0.29 mmol) 및 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (393 mg, 3.10 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소로 다시 탈기시킨다. 이어서, 생성된 혼합물을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, Et_2O 및 물로 희석시킨다. 층을 분리하고, 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신을 무색 오일 (0.599 g, 84 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.84 min; $[M+H]^+$ = 241.16.

[1995] **A.1.108.6. 5-브로모-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신**

[1996] 무수 DMF (24 mL) 중의 5-브로모-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올 (2.516 g, 9.64 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액을 수소화 나트륨 (광유 중 60 % 분산액, 501 mg, 12.50 mmol) 으로 부분적으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 RT 에서 교반한다. 냉각 (0 °C) 혼합물을 클로로메틸 메틸 에테르 (1.46 mL, 19.30 mmol) 로 처리하고, 이어서 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 유기 층을 물로 2 회 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-브로모-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신을 무색 오일 (2.360 g, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.87 min; 이온화 없음.

[1997] **A.1.108.7. 5-브로모-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올**

[1998] 무수 DCM (20 mL) 중의 7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올 (2.790 g, 15.30 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액을, 무수 DCM (80 mL) 중의 N-브로모숙신이미드 (2.998 g, 16.80 mmol) 의 용액으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 5 min 동안 0 °C 에서 교반한다. 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-브로모-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올을 옅은 오렌지색 고체 (2.353 g, 59 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.75 min; 이온화 없음.

[1999] **A.1.108.8. 7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올**

[2000] 무수 DCM (100 mL) 중의 7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드 (5.000 g, 25.70 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 3-클로로퍼벤조산 (11.541 g, 51.50 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. RM 을 셀라이트 상에서 여과하고, DCM 으로 세정하고, 여과액을 감압하에서 농축 건조시킨다. MeOH 및 4 N aq. NaOH (56 mL) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT 에서 1.5 h 동안 교반한다. MeOH 를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 aq. sat. NH_4Cl 로 희석시키고, EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올을 황색 오일 (3.030 g, 65 %) 로서 수

득한다. LC-MS B: $t_R = 0.61$ min; 이온화 없음.

- [2001] **A.1.109. 6-클로로-N-(2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [2002] 2-프로판올 (10 mL) 중의 2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (0.120 g, 0.44 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (0.158 mL, 1.14 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (81.4 mg, 0.54 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 3 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체 (0.124 g, 81 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 340.13$.
- [2003] **A.1.109.1. 2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [2004] DCM (10 mL) 중의 tert-부틸 (2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트 (0.145 g, 0.44 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (0.665 mL, 2.66 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한다. RM 을 감압하에서 농축 건조시키고, 수득된 고체를 고진공하에서 건조시켜, 2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체 (0.120 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.54$ min; $[M+H]^+ = 228.23$.
- [2005] **A.1.109.2. Tert-부틸 (2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트**
- [2006] 톨루엔 (3.5 mL) 및 물 (1.2 mL) 중의 5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.173 g, 0.52 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (0.152 g, 0.57 mmol) 및 탄산 세슘 (0.510 g, 1.56 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 팔라듐 (II) 아세테이트 (6 mg, 0.026 mmol) 및 RuPhos (25.6 mg, 0.052 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트를 얻은 황색 고체 (0.145 g, 85 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.98$ min; 이온화 없음.
- [2007] **A.1.109.3. 5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일 트리플루오로메탄술포네이트**
- [2008] 무수 DCM (10 mL) 중의 5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올 (0.121 g, 0.60 mmol) 및 TEA (0.219 mL, 1.57 mmol) 의 용액을, RT 에서 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드 (0.262 g, 0.72 mmol) 로 부분적으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. RM 을 감압하에서 농축 건조시키고, 이어서 FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일 트리플루오로메탄술포네이트를 무색 오일 (0.173 g, 86 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; 이온화 없음.
- [2009] **A.1.109.4. 5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올**
- [2010] MeOH (2.5 mL) 및 DCM (2.5 mL) 중의 5-플루오로-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (0.257 g, 1.05 mmol) 의 혼합물을 12 M aq. HCl (0.176 mL; 2.11 mmol) 로 처리하고, 생성된 현탁액을 RT 에서 밤새 교반한다. 물 및 DCM 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/2) 로 정제하여, 5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올을 무색 고체 (0.121 g, 57 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.66$ min; 이온화 없음.
- [2011] **A.1.109.5. 5-플루오로-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신**

- [2012] 무수 Et₂O (18 mL) 중의 5-브로모-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (0.498 g, 1.82 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 1.6 M, 1.14 mL, 1.82 mmol) 을 적하하고, 혼합물을 질소하에서 10 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, 무수 THF (18 mL) 중의 N-플루오로-N-(페닐술포닐)벤젠술포나미드 (0.592 g, 1.82 mmol) 의 용액을 적하하고, 생성된 혼합물을 -78 °C 에서 25 min 동안 교반한다. RM 을 물로 적하 처리하고, RT 로 예열시킨다. EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-플루오로-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신을 얻은 황색 오일 (0.257 g, 58 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.84 min; [M+H]⁺ = 245.25.
- [2013] **A.1.110. 6-클로로-N-(2-(7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민**
- [2014] 2-프로판올 (20 mL) 중의 2-(7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (0.965 g, 3.43 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (1.67 mL, 12.00 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.612 g, 4.11 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 2 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체 (1.019 g, 83 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 358.07.
- [2015] **A.1.110.1. 2-(7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드**
- [2016] DCM (15 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트 (1.686 g, 4.86 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (12.2 mL, 48.8 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반한다. 이어서, RM 을 얼음 중탕에서 15 min 동안 냉각시키고, 수득된 고체를 여과 제거하고, 고진공하에서 추가로 건조시켜, 2-(7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체 (0.965 g, 71 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.69 min; [M+H]⁺ = 246.20.
- [2017] **A.1.110.2. Tert-부틸 (2-(7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트**
- [2018] 톨루엔 (24 mL) 및 물 (12 mL) 중의 5-브로모-7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜 (1.690 g, 5.51 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (1.601 g, 6.06 mmol) 및 탄산 세슘 (5.383 g, 16.50 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 이어서, 팔라듐 (II) 아세테이트 (62 mg, 0.27 mmol) 및 RuPhos (0.271 g, 0.55 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 얻은 황색 고체 (1.686 g, 89 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.09 min; 이온화 없음.
- [2019] **A.1.110.3. 5-브로모-7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜**
- [2020] DMF (30 mL) 중의 5-브로모-7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (2.658 g, 8.12 mmol) 및 산화구리 (I) (1.162 g, 8.12 mmol) 의 혼합물을 질소하에서 밤새 140 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하여 구리염을 제거하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액에 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 5-브로모-7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜을 투명한 오일 (1.690 g, 74 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.09 min; 이온화 없음.
- [2021] **A.1.110.4. 5-브로모-7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-2-카르복실산**
- [2022] THF (45 mL), MeOH (6 mL) 및 물 (15 mL) 중의 메틸 5-브로모-7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-2-카르복실

레이트 (2.930 g, 8.64 mmol) 의 혼합물을 수산화 리튬 (0.621 g, 25.90 mmol) 으로 부분적으로 처리한다. 생성된 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, 냉각 (0 °C) RM 을 2 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 5-브로모-7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 무색 고체 (2.658 g, 95 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.98 min; 이온화 없음.

[2023] A.1.110.5. 메틸 5-브로모-7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트

[2024] DMF (25 mL) 중의 5-브로모-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (3.000 g, 10.80 mmol) 및 탄산 칼륨 (2.295 g, 16.30 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물에, 메틸 2-메르캅토아세테이트 (1.23 mL, 13.00 mmol) 를 적하하고, 생성된 혼합물을 RT 에서 2 h 동안, 및 이어서 60 °C 에서 1.5 h 동안 교반한다. RM 을 물로 처리하고, RT 에서 15 min 동안 교반한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 메틸 5-브로모-7-(트리플루오로메틸)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 회백색 고체 (2.930 g, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.13 min; 이온화 없음.

[2025] A.1.111. 6-클로로-N-(2-(3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민

[2026] 2-프로판올 (15 mL) 중의 2-(3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (0.548 g, 2.05 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (1.00 mL, 7.18 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.367 g, 2.46 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 2 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체 (0.649 g, 92 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; $[M+H]^+$ = 341.99.

[2027] A.1.111.1. 2-(3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[2028] DCM (10 mL) 중의 tert-부틸 (2-(3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트 (0.690 g, 2.08 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (5.2 mL, 20.8 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 2-(3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체 (0.548 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.64 min; $[M+H]^+$ = 230.13.

[2029] A.1.111.2. Tert-부틸 (2-(3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트

[2030] 톨루엔 (45 mL) 및 물 (15 mL) 중의 5-브로모-3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜 (1.928 g, 7.26 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (2.111 g, 7.99 mmol) 및 탄산 세슘 (7.097 g, 21.80 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 이어서, 팔라듐 (II) 아세테이트 (82 mg, 0.36 mmol) 및 RuPhos (0.357 g, 0.72 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 9/1) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)카르바메이트를 황색 고체 (0.690 g, 29 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; 이온화 없음.

[2031] A.1.111.3. 5-브로모-3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜

[2032] DMF (70 mL) 중의 5-브로모-3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (3.632 g, 11.70 mmol) 및 산화 구리 (I) (0.839 g, 5.87 mmol) 의 혼합물을 질소하에서 밤새 140 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하여 구리염을 제거하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액에 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 9/1) 로 정제하여, 5-브로모-3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜을 무색 고체 (2.228 g, 72 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; 이온화 없음.

[2033] A.1.111.4. 5-브로모-3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실산

[2034] THF (44 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (15 mL) 중의 메틸 5-브로모-3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (3.813 g, 11.80 mmol) 의 혼합물을 수산화 리튬 (0.864 g, 35.40 mmol) 으로 부분적으로 처리한다. 생성된 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, 냉각 (0 °C) RM 을 2 M aq. HCl 을 첨가하여 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 5-브로모-3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 연한 황색 고체 (3.632 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.93 min; 이온화 없음.

[2035] A.1.111.5. 메틸 5-브로모-3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트

[2036] 무수 MeCN (60 mL) 중의 메틸 3-아미노-5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (5.291 g, 17.40 mmol) 의 용액에, 염화 구리 (II) (2.411 g, 17.40 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 45 °C 로 가열한다. 이어서, 무수 MeCN (15 mL) 중의 tert-부틸 니트라이트 (2.27 mL, 19.10 mmol) 의 용액을 적하하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 1.5 h 동안 45 °C 에서 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 감압하에서 농축 건조시킨다. DCM 을 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축 건조시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 5-브로모-3-클로로-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 연한 황색 고체 (3.671 g, 65 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.09 min; 이온화 없음.

[2037] A.1.111.6. 메틸 3-아미노-5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트

[2038] DMF (40 mL) 중의 5-브로모-2,3-디플루오로벤조니트릴 (4.010 g, 17.70 mmol) 및 탄산 칼륨 (4.930 g, 35.30 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물에, DMF (10 mL) 중의 메틸 2-메르캅토아세트레이트 (1.66 mL, 17.70 mmol) 의 용액을 적하하고, 생성된 혼합물을 0 °C 에서 1 h 동안 교반한다. RM 을 물로 처리하고, RT 에서 15 min 동안 교반한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 수득된 고체를 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 메틸 3-아미노-5-브로모-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 회백색 고체 (5.489 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; $[M+H]^+$ = 304.01.

[2039] A.1.112. 6-클로로-N-(2-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민

[2040] 2-프로판올 (25 mL) 중의 2-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 (1.774 g, 7.17 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (1.57 mL, 11.20 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.574 g, 3.86 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 1.5 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민을 황색 고체 (1.080 g, 49 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.92 min; $[M+H]^+$ = 305.94.

[2041] A.1.112.1. 2-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민

[2042] 니트로메탄 (15 mL) 중의 5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드 (1.387 g, 7.72 mmol) 의 용액에, 4 Å 분자 체 (180 mg), 부틸아민 (0.091 mL, 0.91 mmol) 및 아세트산 (0.090 mL, 1.58 mmol) 을 연속적으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 30 min 동안 90 °C 로 가열한다. RM 을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 미정제 (E)-5-메틸-6-(2-니트로비닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신을 오렌지색 고체 (1.978 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.95 min; 이온화 없음.

[2043] 무수 THF (15 mL) 중의 미정제 (E)-5-메틸-6-(2-니트로비닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (1.978 g, 7.72 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 수소화 리튬 알루미늄의 용액 (THF 중 2 M, 12.5 mL, 25.0 mmol) 을 적하하고, 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 환류하에서 (70 °C) 가열한다. 냉각 (0 °C) RM 을 물, 15 % aq. NaOH 및 물로 연속적으로 처리하고, 0 °C 에서 1 h 동안 추가로 교반한다. 생성된 불균질 혼합물을 여과하고, 분리된 고체를 Et₂O 로 세정한다. 여과액의 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O 로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민을 호박색 오일 (1.774 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.51 min; $[M+H]^+$ =

194.28.

[2044] A.1.112.2. 5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르보알데히드

[2045] DCM (30 mL) 중의 피리디늄 클로로크로메이트 (3.051 g, 14.20 mmol) 의 냉각 (0 °C) 현탁액에, DCM (25 mL) 중의 (5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메탄올 (1.723 g, 9.44 mmol) 의 용액을 첨가한다. 생성된 현탁액을 질소하에서 15 min 동안 0 °C 에서, 이어서 1 h 동안 RT 에서 추가로 교반한다. RM 을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르보알데히드를 회백색 고체 (1.387 g, 83 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+ = 179.32$.

[2046] A.1.112.3. (5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메탄올

[2047] 무수 톨루엔 (55 mL) 중의 메틸 5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르복실레이트 (2.054 g, 9.78 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 29.6 mL, 29.6 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 30 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 °C 로 예열시킨다. 0 °C 에서 교반을 45 min 동안 계속하고, 냉각 RM 을 물 (22 mL) 및 2.8 N aq. NaOH (0.5 mL) 로 연속적으로 처리한다. 혼합물을 RT 로 예열시키고, 1 h 동안 추가로 교반한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, EtOAc 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, (5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메탄올을 무색 오일 (1.723 g, 97 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.65$ min; 이온화 없음.

[2048] A.1.112.4. 메틸 5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르복실레이트

[2049] 무수 DMF (20 mL) 중의 5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르복실산 (2.000 g, 9.78 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (6.376 g, 19.60 mmol) 및 요오도메탄 (1.23 mL, 19.60 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르복실레이트를 무색 고체 (2.054 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 209.20$.

[2050] A.1.113. 6-클로로-N-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민

[2051] 2-프로판올 (10 mL) 중의 2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (0.206 g, 0.88 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (0.43 mL, 3.09 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (0.158 g, 1.06 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 2 h 동안 환류시킨다 (90 °C). RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 6-클로로-N-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)피리미딘-4-아민을 무색 고체 (0.224 g, 82 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 310.18$.

[2052] A.1.113.1. 2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[2053] DCM (10 mL) 중의 tert-부틸 (2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트 (0.321 g, 1.08 mmol) 의 용액에, 디옥산 중의 4 M HCl (1.62 mL, 6.48 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한다. RM 을 감압하에서 농축 건조시키고, 수득된 고체를 고진공하에서 건조시켜, 2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 무색 고체 (0.206 g, 82 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.48$ min; $[M+H]^+ = 198.20$.

[2054] A.1.113.2. Tert-부틸 (2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트

[2055] 톨루엔 (9 mL) 및 물 (3 mL) 중의 7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.358 g, 1.18 mmol), 칼륨 (2-((tert-부톡시)카르보닐)아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (0.327 g, 1.30 mmol) 및 탄산 세슘 (1.157 g, 3.55 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 팔라듐 (II) 아세테이트

(13 mg, 0.059 mmol) 및 RuPhos (58 mg, 0.118 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/7) 로 정제하여, tert-부틸 (2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)카르바메이트를 얻은 황색 오일 (0.321 g, 91 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.94 min; 이온화 없음.

[2056] A.1.113.3. 7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일 트리플루오로메탄술포네이트

[2057] 무수 DCM (15 mL) 중의 7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올 (0.242 g, 1.42 mmol) 및 TEA (0.516 mL, 3.70 mmol) 의 용액을, RT 에서 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드 (0.617 g, 1.71 mmol) 로 부분적으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. RM 을 감압하에서 농축 건조시키고, 이어서 FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일 트리플루오로메탄술포네이트를 무색 오일 (0.357 g, 83 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.01 min; 이온화 없음.

[2058] A.1.113.4. 7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올

[2059] MeOH (5 mL) 및 DCM (5 mL) 중의 6-플루오로-7-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (0.524 g, 2.45 mmol) 의 혼합물을 12 M aq. HCl (0.407 mL; 4.88 mmol) 로 처리하고, 생성된 현탁액을 RT 에서 밤새 교반한다. 물 및 DCM 을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/2) 로 정제하여, 7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올을 무색 고체 (0.325 g, 78 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.63 min; 이온화 없음.

[2060] A.1.113.5. 6-플루오로-7-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신

[2061] 무수 THF (15 mL) 중의 6-브로모-7-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (0.500 g, 1.82 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 1.6 M, 1.14 mL, 1.82 mmol) 을 적하하고, 혼합물을 질소하에서 1 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, 무수 THF (10 mL) 중의 N-플루오로-N-(페닐술포닐)벤젠술포나미드 (0.650 g, 2.00 mmol) 의 용액을 적하하고, 생성된 혼합물을 -78 °C 에서 10 min 동안 교반한다. RM 을 물로 적하 처리하고, RT 로 예열시킨다. EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/7) 로 정제하여, 6-플루오로-7-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신을 황색 오일 (0.229 g, 59 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.83 min; [M+H]⁺ = 215.12.

[2062] A.1.113.6. 6-브로모-7-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신

[2063] 무수 DMF (72 mL) 중의 7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-올 (6.260 g, 27.10 mmol, A.1.106.4. 에서 기술한 제조) 의 냉각 (0 °C) 용액을 수소화 나트륨 (광유 중 60 % 분산액, 1.300 g, 32.50 mmol) 으로 부분적으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 RT 에서 교반한다. 냉각 (0 °C) 혼합물을 클로로메틸 메틸 에테르 (4.12 mL, 54.20 mmol) 로 처리하고, 질소하에서 1.5 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 유기 층을 물로 2 회 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 6-브로모-7-(메톡시메톡시)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신을 무색 오일 (7.140 g, 96 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.90 min; [M+H]⁺ = 275.01.

[2064] A.2. 화학식 (A4) 의 보론산 유도체의 합성

[2065] A.2.1. 메틸 2-(2-(메틸티오)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트

[2066] 무수 DMF (12 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-(메틸티오)페닐)아세테이트 (1.45 g, 5.27 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.352 g, 5.27 mmol), 칼륨 아세테이트 (2.069 g, 21.10 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (428 mg, 0.58 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 17 h 동안 90

℃ 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 메틸 2-(2-(메틸티오)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트를 얻은 황색 고체 (664 mg, 39 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 323.16$.

[2067] **A.2.1.1. 메틸 2-(4-브로모-2-(메틸티오)페닐)아세테이트**

[2068] 무수 DMF (17 mL) 중의 2-(4-브로모-2-(메틸티오)페닐)아세트산 (1.86 g, 7.12 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (2.901 g, 8.90 mmol) 및 요오도메탄 (0.667 mL, 10.70 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-(메틸티오)페닐)아세테이트를 황색 오일 (1.45 g, 74 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; 이온화 없음.

[2069] **A.2.1.2. 2-(4-브로모-2-(메틸티오)페닐)아세트산**

[2070] 2-(4-브로모-2-(메틸티오)페닐)아세트니트릴 (1.76 g, 7.27 mmol), 물 (7 mL), 95% 황산 (7.8 mL) 및 아세트산 (5.4 mL) 의 혼합물을 질소하에서 4.5 h 동안 110 ℃ 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음/ 물에 붓는다. 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2-(4-브로모-2-(메틸티오)페닐)아세트산을 황색 고체 (1.86 g, 98 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.82$ min; $[M+H]^+ = 260.70$.

[2071] **A.2.1.3. 2-(4-브로모-2-(메틸티오)페닐)아세트니트릴**

[2072] MeCN (26 mL) 및 물 (3.4 mL) 중의 (5-브로모-2-(클로로메틸)페닐)(메틸)술폰 (2.45 g, 9.74 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (646 mg, 12.70 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 16 h 동안 80 ℃ 로 가열한다. 이어서, 추가의 시안화 나트륨 (238 mg, 4.85 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 80 ℃ 로 4 h 동안 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세트니트릴을 감압하에서 제거하고, RM 을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 2-(4-브로모-2-(메틸티오)페닐)아세트니트릴을 얻은 황색 고체 (1.76 g, 75 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+ = 241.81$.

[2073] **A.2.1.4. (5-브로모-2-(클로로메틸)페닐)(메틸)술폰**

[2074] 무수 DCM (20 mL) 중의 (4-브로모-2-(메틸티오)페닐)메탄올 (2.31 g, 9.91 mmol) 및 염화 아연 (33.8 mg, 0.248 mmol) 의 냉각 (0 ℃) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (1.45 mL, 19.80 mmol) 로 적하 처리하고, RM 을 0 ℃ 에서 3 h 동안, 및 이어서 RT 에서 15 h 동안 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, (5-브로모-2-(클로로메틸)페닐)(메틸)술폰을 황색 오일 (2.45 g, 98 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; 이온화 없음.

[2075] **A.2.1.5. (4-브로모-2-(메틸티오)페닐)메탄올**

[2076] 무수 THF (30 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-(메틸티오)벤조에이트 (2.87 g, 11.00 mmol) 의 냉각 (-78 ℃) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 33.0 mL, 33.0 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 -78 ℃ 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 ℃ 로 예열시킨다. 0 ℃ 에서 교반을 15 min 동안 계속하고, 냉각 RM 을 물 (31 mL) 및 2.8 N aq. NaOH (22 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 RT 로 예열시키고, EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, (4-브로모-2-(메틸티오)페닐)메탄올을 무색 고체 (2.31 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+ = 232.99$.

[2077] A.2.1.6. 메틸 4-브로모-2-(메틸티오)벤조에이트

[2078] 무수 DMF (20 mL) 중의 4-브로모-2-메르캅토벤조산 (3.00 g, 12.20 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (11.952 g, 36.70 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 15 min 동안 교반한다. 냉각 (0 °C) 혼합물을 요오도메탄 (1.92 mL, 30.60 mmol) 으로 처리하고, RM 을 RT 에서 16 h 동안 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 메틸 4-브로모-2-(메틸티오)벤조에이트를 옅은 오렌지색 고체 (2.87 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.96 min; [M+H]⁺ = 261.06.

[2079] A.2.2. 메틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조푸란-2-카르복실레이트

[2080] 무수 DMF (10 mL) 중의 메틸 6-브로모벤조푸란-2-카르복실레이트 (528 mg, 1.97 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (505 mg, 1.97 mmol), 칼륨 아세테이트 (773 mg, 7.87 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 0.21 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 17 h 동안 95 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조푸란-2-카르복실레이트를 무색 고체 (286 mg, 48 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 303.19.

[2081] A.2.3. 메틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조푸란-2-카르복실레이트

[2082] 무수 DMF (10 mL) 중의 메틸 5-브로모벤조푸란-2-카르복실레이트 (510 mg, 1.96 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (503 mg, 1.96 mmol), 칼륨 아세테이트 (769 mg, 7.84 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (159 mg, 0.21 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 17 h 동안 95 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조푸란-2-카르복실레이트를 옅은 황색 오일 (298 mg, 50 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 303.16.

[2083] A.2.4. 에틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조푸란-3-카르복실레이트

[2084] 무수 DMF (10 mL) 중의 에틸 6-브로모벤조푸란-3-카르복실레이트 (430 mg, 1.60 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (410 mg, 1.60 mmol), 칼륨 아세테이트 (627 mg, 6.39 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (130 mg, 0.17 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 17 h 동안 95 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 에틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조푸란-3-카르복실레이트를 무색 고체 (238 mg, 47 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.12 min; [M+H]⁺ = 317.23.

[2085] A.2.5. 메틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-카르복실레이트

[2086] 무수 DMF (10 mL) 중의 메틸 6-브로모-1H-인돌-3-카르복실레이트 (500 mg, 1.97 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (505 mg, 1.97 mmol), 칼륨 아세테이트 (773 mg, 7.87 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 0.21 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 17 h 동안 95 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 6-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-카르복실레이트를 무색 고체 (186 mg, 31 %)로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 302.25$.

[2087] **A.2.6. 에틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴레이트**

[2088] 무수 DMF (10 mL) 중의 에틸 2-(4-브로모페닐)아크릴레이트 (500 mg, 1.86 mmol)의 용액에, RT에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (478 mg, 1.86 mmol), 칼륨 아세테이트 (731 mg, 7.45 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (151 mg, 0.20 mmol)를 첨가한다. RM을 질소하에서 16 h 동안 95 °C로 가열한다. 이어서, RM을 RT로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Et₂O로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 Et₂O로 2회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/EtOAc = 7/3)로 정제하여, 에틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴레이트를 무색 오일 (128 mg, 23 %)로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; $[M+H]^+ = 303.21$.

[2089] **A.2.7. 에틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트**

[2090] 무수 DMF (5 mL) 중의 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)프로파노에이트 (359 mg, 1.19 mmol)의 용액에, RT에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (306 mg, 1.19 mmol), 칼륨 아세테이트 (468 mg, 4.77 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (97 mg, 0.13 mmol)를 첨가한다. RM을 질소하에서 17 h 동안 95 °C로 가열한다. 이어서, RM을 RT로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Et₂O로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 Et₂O로 2회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3)로 정제하여, 에틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트를 무색 오일 (249 mg, 60 %)로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.13$ min; $[M+H]^+ = 349.30$.

[2091] **A.2.7.1. 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)프로파노에이트**

[2092] 무수 THF (15 mL) 중의 리튬 디이소프로필아미드 (THF/헥산 중 1.0 M, 7.80 mL, 7.80 mmol)의 냉각 (-78 °C) 용액에, 무수 THF (5 mL) 중의 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세테이트 (2.01 g, 7.76 mmol)의 용액을 적하하고, RM을 질소하에서 30 min 동안 -78 °C에서 추가로 교반한다. 이어서, 요오도메탄 (0.745 mL, 10.10 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 교반을 -78 °C에서 10 min 동안, 및 이어서 0 °C에서 30 min 동안 계속한다. 이어서, RM을 sat. aq. NH₄Cl로 적하 처리하고, RT로 예열시킨다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc로 추가로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/EtOAc = 4/1)로 정제하여, 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)프로파노에이트를 무색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; $[M+H]^+ = 301.09$.

[2093] **A.2.7.2. 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세테이트**

[2094] 무수 DMF (35 mL) 중의 2-(4-브로모-2-히드록시페닐)아세트산 (2.00 g, 8.66 mmol)의 용액에, RT에서 탄산 세슘 (5.641 g, 17.30 mmol) 및 요오도메탄 (2.44 mL, 30.30 mmol)을 첨가하고, RM을 질소하에서 16 h 동안 RT에서 교반한다. 물 및 Et₂O를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄/EtOAc = 7/3)로 정제하여, 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세테이트를 옅은 황색 오일 (2.01 g, 81 %)로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 287.14$.

[2095] **A.2.8. 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산**

[2096] A.2.7.의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세트산을 사용하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+ = 307.27$.

- [2097] **A.2.8.1. 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세트산**
- [2098] 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세테이트 (4538 mg, 16.6 mmol) 를 에탄올 (30 mL) 에 용해시키고, NaOH 10 % (27.7 mL, 73.1 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 밤새 RT 에서 교반한다. 혼합물을 HCl 37 % (6.37 mL, 76.3 mmol) 로 적하 처리하고, 60 mL 의 DCM, 이어서 2 회 30 mL 의 EtOAc 로 추출하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 감압하에서 증발시켜, 표제 화합물을 얻은 황색 고체 (2.5 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.84 min; 이온화 없음.
- [2099] **A.2.8.2. 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세테이트**
- [2100] A.2.7.2. 에 대해 기술한 절차에 따라서, 4-브로모-2-히드록시페닐아세트산 및 요오도에탄을 사용하여, 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; [M+H]⁺ = 287.18.
- [2101] **A.2.9. 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-카르복실산**
- [2102] 리튬 디이소프로필아미드 용액 (THF/헥산 중 2.0 M, 2.53 mL, 5.05 mmol) 을, THF (7 mL) 중의 3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-카르복실산 (330 mg, 1.68 mmol) 의 용액에 -78 °C 에서 적하한다. RM 을 -78 °C 에서 30 min 동안, 이어서 0 °C 에서 10 min 동안 교반한다. 다시 -78 °C 에서, THF (15 mL) 중의 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.771 mL, 3.7 mmol) 의 용액을 적하하고, RM 을 RT 까지 밤새 서서히 가온시킨다. HCl 0.5 N (20 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 용매를 제거한다. 미정제 생성물을 FC (DCM/MeOH 1:0 내지 19:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 연한 오렌지색 고체 (443 mg, 82 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.59 min; 이온화 없음.
- [2103] **A.2.9.1. 3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-카르복실산**
- [2104] 건조 THF (10 mL) 중의 3-(트리플루오로메틸)티오펜 (0.4 mL, 3.68 mmol) 의 -78 °C 용액에, BuLi 의 용액 (헥산 중 1.38 M, 2.93 mL, 4.05 mmol) 을 적하하고, RM 을 30 min 동안 교반한다. 이어서, RM 을 과량의 새로 분쇄한 드라이 아이스 이산화탄소에 붓는다. RM 이 RT 로 돌아오면, HCl 1 N 을 pH<3 까지 첨가하고, 혼합물을 DCM (3 ×) 으로 추출한다. 유기 층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 진공하에서 농축시켜, 표제 화합물을 얻은 황색 고체 (0.72 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.69 min; 이온화 없음.
- [2105] **A.2.10. 3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-카르복실산**
- [2106] 표제 화합물은 3-에톡시티오펜-2-카르복실산을 사용하여, A.2.9. 의 합성에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.48 min; [M+H]⁺ = 217.07 (보론산, LC-MS-컬럼 상에서 피나콜 에스테르의 가수분해로부터).
- [2107] **A.2.11. 5-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-테트라졸**
- [2108] 2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (500 mg, 1.83 mmol), 아지도트리부틸주석 (IV) (0.768 mL, 2.75 mmol) 및 건조 톨루엔 (4 mL) 의 혼합물을, 밀봉된 MW 바이알 내에서 MW 조사하에 1 h 동안 180 °C 로 가열한다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, HCl 0.1 N 로 처리하고, EtOAc 로 추출한다. 유기 층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을, 헵탄:EtOAc 100:0 내지 10:90 의 구배로 용출시키는 FC 를 통해 정제한다. 이로써, 표제 화합물을 백색 고체 (135 mg, 23 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.94 min; [M+H]⁺ = 317.26.
- [2109] **A.2.11.1. 2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴**
- [2110] DMF (4 mL) 및 요오도에탄 (0.596 mL, 7.34 mmol) 중의 2-히드록시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (1.50 g, 6.12 mmol), K₂CO₃ (1.69 g, 12.2 mmol) 의 용액을 120 °C 에서 30 min 동안 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, DCM 과 1 N NaHCO₃ 사이에서 분할한다. 수성 층을 DCM 으로 재추출하고, 합쳐진 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 농축시킨다. 이로써, 표제 화합물을 베이지색 고체 (1.31 g, 78 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+CH₃CN+H]⁺ = 315.26.

[2111] A.2.12. 2-(디플루오로메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산

[2112] DMF (20 mL) 중의 4-브로모-2-(디플루오로메톡시)벤조산 (1.00 g, 3.56 mmol) 의 용액에, RT 에서 비스(피나콜레이트)디보론 (1.355 g, 5.34 mmol), KOAc (1.047 g, 10.7 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (208 mg, 0.285 mmol) 를 첨가한다. RM 을 100 °C 에서 17 h 동안 교반하고, 이어서 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc (x2) 로 추출한다. 유기 층을 합하고, 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 DCM 으로 용출시키는 FC 로 정제하여, 표제 화합물을 오렌지색 고체 (846 mg, 76 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.37 min; [M+H]⁺ = 313.11.

[2113] 상기에서 기술한 A.2.12. 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 상응하는 할라이드로부터 출발하여, 하기의 보론산 유도체를 합성한다 (표 3 참조).

[2114] 표 3: 보론산 유도체 A.2.13. - A.2.16.

No.	화합물	t _R [min] (LC-MS)	MS 데이터 m/z [M+H] ⁺
A.2.13.	2-시클로부톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산	0.91 (A)	319.11
A.2.14.	메틸 2-(메틸티오)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트	0.96 (A)	309.18
A.2.15.	5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-[1,2,4-옥사디아졸-3-일]	0.82 (B)	290.10
A.2.16.	1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디히드로-3H-인다졸-3-온	0.77 (A)	275.27

[2115]

[2116] A.2.17. 2-플루오로-6-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산

[2117] 표제 화합물은 4-브로모-2-플루오로-6-프로필벤조산으로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS E: t_R = 0.48 min; [M-H]⁺ = 307.11.

[2118] A.2.17.1. 4-브로모-2-플루오로-6-프로필벤조산

[2119] THF (50 mL) 중의 4-브로모-2,6-디플루오로벤조산 (5.00 g, 21.1 mmol) 의 용액에, 0 °C 에서 n-프로필마그네슘 브로마이드 (THF 중 2 M, 21.6 mL, 43.2 mmol) 를 30 min 에 걸쳐 적하한다. RM 을 RT 에 도달시키고, 17 h 동안 교반하고, 이어서 MeOH (10 mL) 로 0 °C 에서 신중하게 급냉시킨다. 5 min 동안 교반한 후, 용매를 감압하에서 제거한다. 잔류물을 EtOAc 와 2 N HCl 사이에서 분할한다. 수성 상을 EtOAc (2 ×) 로 재추출한다. 합쳐진 유기 상을 물, 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 FC (헵탄/EtOAc 100:0 내지 70:30) 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (4.45 g, 81 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.84 min; 이온화 없음.

[2120] A.2.18. 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)아세트산

[2121] EtOH (15 mL) 중의 에틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)아세테이트 (1.285 g, 3.82 mmol) 의 용액을 NaOH 10 % (7.64 mL, 19.1 mmol) 로 처리하고, RM 을 50 °C 에서 30 min 동안 교반한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, EtOAc 로 희석시킨다. HCl 2 N (15 mL) 을 첨가하여 산성 pH (<1) 에 도달시킨다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 생성된 유기 상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 농축시켜,

표제 화합물을 오렌지색 페이스트 (1.10 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.80$ min; $[M+H]^+ = 323.12$.

[2122] A.2.18.1. 에틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)아세테이트

[2123] 무수 DMF (50 mL) 중의 2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (3.47 g, 12.5 mmol) 의 용액을, 탄산 세슘 (6.10 g, 18.7 mmol) 및 에틸 브로모아세테이트 (1.48 mL, 13.1 mmol) 로 연속적으로 처리한다. RM 을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et₂O (x3) 로 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 물 (x2) 및 염수로 연속적으로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 순수한 생성물을 무색 오일 (1.46 g, 77 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 351.18$.

[2124] A.2.19. (2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)글리신

[2125] THF/H₂O (4:1) (5 mL) 중의 메틸 (2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)글리시네이트 (207 mg, 0.61 mmol) 의 용액에, LiOH·H₂O (51 mg, 1.21 mmol) 를 첨가하고, RM 을 RT 에서 2 h 동안 교반한다. 혼합물을 HCl 1 N (1 mL) 로 처리하고, EtOAc 로 추출하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물을 갈색 오일 (0.151 g, 78 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.82$ min; $[M+H]^+ = 322.07$.

[2126] A.2.19.1. 메틸 (2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)글리시네이트

[2127] 표제 화합물은 메틸 (4-브로모-2-에톡시페닐)글리시네이트로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 336.28$.

[2128] A.2.19.2. 메틸 (4-브로모-2-에톡시페닐)글리시네이트

[2129] DMF (2.5 mL) 중의 4-브로모-2-에톡시아닐린 (0.60 g, 2.64 mmol) 의 용액에, DiPEA (0.673 mL, 3.96 mmol), 이어서 메틸 브로모아세테이트 (0.275 mL, 2.9 mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 마이크로파 장치 내에서 1 h 동안 90 °C 에서 교반한다. DMF 를 고진공하에서 증발시키고, 잔류물을 Hept/EtOAc 1:0 내지 17:3 으로 용출시키는 FC 로 정제하여, 표제 화합물을 진한 적색 오일 (0.71 g, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 288.08$.

[2130] A.2.20. 3-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온

[2131] 표제 화합물은 3-(4-브로모-2-에톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온으로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 333.06$.

[2132] A.2.20.1. 3-(4-브로모-2-에톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온

[2133] 디옥산 (20 mL) 중의 4-브로모-2-에톡시-N'-히드록시벤즈이미드아미드 (1.395 g, 5.38 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (1.31 g, 8.08 mmol) 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데크-7-엔 (1.23 mL, 8.08 mmol) 의 용액을 90 °C 에서 4 h 30 min 동안 교반한다. 일단 RT 에서, HCl 1 M 의 첨가시에 생성물이 침전된다. 디옥산을 N₂ 스트림을 통해 부분적으로 증발시킨 후에 진공하에서 고체를 여과 제거하고, 물로 세정한다. 표제 화합물을 백색 고체 (1.375 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.81$ min; $[M+MeCN]^+ = 325.89$.

[2134] A.2.20.2. 4-브로모-2-에톡시-N'-히드록시벤즈이미드아미드

[2135] 물 (1.32 mL) 및 EtOH (26.6 mL) 중의 4-브로모-2-에톡시벤조니트릴 (1.50 g, 6.5 mmol), 히드록실아민 하이드로클로라이드 (913 mg, 13 mmol) 및 NaHCO₃ (1.365 g, 16.3 mmol) 의 현탁액을, 밀봉된 튜브 내에서 3 h 동안 90 °C 에서 교반한다. 일단 RT 에서, 물의 첨가시에 rxn 믹스로부터 생성물이 침전된다. 고체를 고진공하에서 여과 제거하고, 물 및 일부 Et₂O 로 세정한다. 이로써, 순수한 표제 화합물 (947 mg) 의 제 1 수확물을 백색 고체로서 수득한다. 여과액을 EtOAc 로 추출한다. 이어서, 유기 층을 염수로 2 회 세정하고,

MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 FC (hept/EtOAc 5:5) 로 정제하여, 순수한 표제 화합물의 또다른 수확물을 백색 고체 (448 mg) 로서 수득하고, 침전으로부터의 제 1 배지와 합한다. 표제 화합물을 백색 고체 (1.395 g, 83 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.53min, [M+H]⁺ = 259.03.

[2136] **A.2.21. 3-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로판산**

[2137] 표제 화합물은 3-(4-브로모-2-에톡시페녹시)프로판산으로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.89 min; [M+H]⁺ = 337.32.

[2138] **A.2.21.1. 3-(4-브로모-2-에톡시페녹시)프로판산**

[2139] MW 바이알에, 4-브로모-2-에톡시페놀 (1300 mg, 5.98 mmol), H₂O (5 mL), NaOH 32% (1.332 mL, 14.38 mmol) 및 3-클로로프로피온산 (674 mg, 6.08 mmol) 을 충전한다. 이것을 밀봉하고, 120 °C 에서 40 min 동안 고에너지 수준에서 조사한다. RM 을 물에 희석시키고, pH 를 HCl 2 N 로 pH 9 로 감소시키고, 이어서 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 염기성 수성 층을 pH 2 로 산성화시키고, EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 물, 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜, 표제 화합물을 백색 분말 (0.448 g, 56 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.89 min; [M+H]⁺ = 289.10.

[2140] **A.2.22. 메틸 (E)-3-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)아크릴레이트**

[2141] 표제 화합물은 메틸 (E)-3-(3-에톡시티오펜-2-일)아크릴레이트로 출발하여, A.2.9. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 339.14.

[2142] **A.2.22.1. 메틸 (E)-3-(3-에톡시티오펜-2-일)아크릴레이트**

[2143] 수성 포화 NaHCO₃ (100 mL) 중의 3-에톡시티오펜-2-카르브알데히드 (2.90 g, 18.6 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (3.07 mL, 33.4 mmol) 및 트리페닐포스핀 (7.305 g, 27.8 mmol) 의 현탁액을 RT 에서 5 h 동안 교반한다. THF (30 mL) 를 첨가하고, RM 을 RT 에서 밤새 교반한다. 이어서, 이것을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시킨다. 미정제물을 FC (Hept/EtOAc 9:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 진한 오렌지색 오일 (2.9 g, 100 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.69 min; [M+MeCN]⁺ = 198.26.

[2144] **A.2.23. 3-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)프로판산**

[2145] MeOH (15 mL) 중의 메틸 (E)-3-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)아크릴레이트 [A.2.22.] (250 mg, 0.786 mmol) 의 용액에, Pd/C 5 % 습윤 (50 mg) 을 첨가한다. 이어서, 용기를 N₂ 로 불활성화시키고, H₂ 로 플러시한다. 혼합물을 오토클레이브에 넣고, 이것을 4 bar 의 H₂ 하에 RT 에서 밤새, 이어서 4 bar 의 H₂ 하에 50 °C 에서 1 일 동안 교반한다. 와트만 (whatman) 필터 상에서 여과한 후, NaOH 10 % (1.18 mL, 11.8 mmol) 를 첨가하고, RM 을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, 이것을 HCl 2 N 로 pH<1 까지 처리하고, EtOAc 로 2 회 추출한다. 유기 층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물을 진한 황색 오일 (287 mg, 74 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.86 min; [M+H]⁺ = 327.09.

[2146] **A.2.24. 메틸 2-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)아세테이트**

[2147] THF (19.3 mL) 중의 메틸 2-(3-에톡시티오펜-2-일)아세테이트 (815 mg, 4.07 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (633 mg, 2.44 mmol), (1,5-시클로옥타디엔)(메톡시)이리듐 (I) 이량체 (28.9 mg, 0.0437 mmol) 및 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-디피리딜 (26.8 mg, 0.0999 mmol) 의 현탁액을 질소 스트림으로 15 min 동안 탈기시키고, 이어서 80 °C 에서 밤새 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 FC (Hept 에서 Hept/EtOAc 9:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하고, 이것은 정치시에 결정화된다 (908 mg, 68 %). LC-MS B: t_R = 1.03 min; [M+H]⁺ = 327.14.

[2148] A.2.24.1. 메틸 2-(3-에톡시티오펜-2-일)아세테이트

[2149] 은 벤조에이트 (1800 mg, 7.78 mmol) 를, MeOH (52.7 mL) 중의 2-디아조-1-(3-에톡시티오펜-2-일)에탄-1-온 (2025 mg, 10.3 mmol) 및 TEA (4.31 mL, 31 mmol) 의 용액에 부분적으로 첨가하고, RM 을 RT 에서 2 h 동안 교반한다. 이어서, 이것을 EtOAc 로 희석시키고, 셀라이트 상에서 여과한다. 여과액을 sat. aq. NaHCO₃ 로 2 회 및 염수로 1 회 세정한다. 유기 층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept 에서 Hept/EtOAc 95:5) 로 정제하여, 표제 화합물을 연한 황색 오일 (817 mg, 40 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.86 min, [M+H]⁺ = 201.14.

[2150] A.2.24.2. 2-디아조-1-(3-에톡시티오펜-2-일)에탄-1-온

[2151] DCM (120 mL) 중의 3-에톡시티오펜-2-카르복실산 (2500 mg, 14.1 mmol) 의 용액을 티오닐 클로라이드 (1.56 mL, 21.1 mmol) 로 적하 처리한다. RM 을 RT 에서 밤새 교반하고, 이어서 이것을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 MeCN (80 mL) 에 용해시킨다. TEA (2.2 mL, 15.8 mmol) 를 적하하고, 용액을 0 °C 로 냉각시킨다. (트리메틸실릴)디아조메탄 (2 M 용액, 15 mL, 30 mmol) 을 적하하고, RM 을 RT 에서 2 일 동안 교반한다. 이어서, 이것을 버블링이 더 이상 관찰되지 않을 때까지, AcOH 를 적하하여 신중하게 급냉시킨다. 이어서, RM 을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 와 물 사이에서 분할한다. 이어서, 유기 층을 sat. aq. NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept 에서 Hept/EtOAc 8:2) 로 정제하여, 표제 화합물을 강렬한 황색 고체 (2.028 g, 73 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.78min, [M+H]⁺ = 197.15.

[2152] A.2.25. 에틸 2-((2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아미노)-2-옥소아세테이트

[2153] 표제 화합물은 에틸 2-((4-브로모-2-에톡시페닐)아미노)-2-옥소아세테이트로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.98 min; [M+H]⁺ = 364.21.

[2154] A.2.25.1. 에틸 2-((4-브로모-2-에톡시페닐)아미노)-2-옥소아세테이트

[2155] DCM (35 mL) 중의 4-브로모-2-에톡시아닐린 (1.10 g, 4.84 mmol) 의 용액에, RT 에서 TEA (0.748 mL, 5.32 mmol) 를 첨가한다. RM 을 0 °C 로 냉각시키고, 에틸 옥살릴 클로라이드 (0.61 mL, 5.32 mmol) 를 적하한다. RM 을 0 °C 에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 RT 로 가온시키고, 30 min 동안 교반한다. RM 을 EtOAc 와 sat. aq. NaHCO₃ 사이에서 분할한다. 2 개의 층을 분리하고, 유기 층을 물, 이어서 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에서 제거하여, 표제 화합물을 갈색 고체 (1.52 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.92 min; [M+MeCN]⁺ = 316.04.

[2156] A.2.26. 2-부톡시-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산

[2157] 표제 화합물은 4-브로모-2-부톡시-6-플루오로벤조산으로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 0.92 min; [M+H]⁺ = 339.21.

[2158] A.2.26.1. 4-브로모-2-부톡시-6-플루오로벤조산

[2159] 메틸 4-브로모-2-부톡시-6-플루오로벤조에이트 (1246 mg, 3.94 mmol) 을 EtOH (15 mL) 에 용해시킨다. NaOH 32 % (1.82 mL, 19.7 mmol) 를 첨가하고, RM 을 60 °C 까지 1 h 동안 가열한다. 이어서, 이것을 RT 로 냉각시키고, EtOAc 로 희석시킨다. HCl 2 N (10 mL) 을 첨가하여, 산성 pH (<2) 에 도달시킨다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 생성된 유기 상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다. LC-MS E: t_R = 0.52 min; [M-H]⁺ = 290.89.

[2160] A.2.26.2. 메틸 4-브로모-2-부톡시-6-플루오로벤조에이트

[2161] DMF (10 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-플루오로-6-히드록시벤조에이트 (1.00 g, 4.02 mmol) 의 용액에, Cs₂CO₃ (2.62 g, 8.03 mmol), 이어서 1-요오도부탄 (0.685 mL, 6.02 mmol) 을 첨가한다. RM 을 MW 조사하에서 2 h 동안 120 °C 에서 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 DCM 과 물 사이에서 분할한다. 수

성 층을 DCM 으로 재추출하고, 합쳐진 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 감압하에서 농축시킨다. FC (Hept/EtOAc 1:0 내지 19:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일 (1.24 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.98 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306.84$.

[2162] A.2.27. 메틸 2-(2-히드록시에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[2163] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-2-(2-히드록시에톡시)벤조에이트로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.26$.

[2164] A.2.27.1. 메틸 4-브로모-2-(2-히드록시에톡시)벤조에이트

[2165] NaH (101 mg, 4.2 mmol) 를, DMF (5 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-히드록시벤조에이트 (500 mg, 2.1 mmol) 의 0 °C 용액에 부분적으로 첨가한다. RM 을 0 °C 에서 몇 분 동안 교반하고, 이어서 2-브로모에탄올 (0.235 mL, 3.15 mmol) 을 첨가하고, RM 을 90 °C 에서 2 h 45 min 동안 교반하고, 이어서 RT 로 냉각시킨다. 물을 상기 RM 에 첨가하고, 이것을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 FC (헵탄/EtOAc, 1:0 내지 6:4) 로 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일 (358 mg, 62 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.77 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275.14$.

[2166] A.2.28. 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-5H-티에노[3,2-e][1,4]디옥세핀-5-온

[2167] 표제 화합물은 2,3-디히드로-5H-티에노[3,2-e][1,4]디옥세핀-5-온으로 출발하여, A.2.24. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.51 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 215.41$ (LC-MS 분석 동안에 피나콜 에스테르 절단으로부터 보론산으로부터의 질량).

[2168] A.2.28.1. 2,3-디히드로-5H-티에노[3,2-e][1,4]디옥세핀-5-온

[2169] MW 바이알에, K_2CO_3 (623 mg, 4.5 mmol), 메틸 3-히드록시티오펜-2-카르복실레이트 (250 mg, 1.5 mmol) 및 DMF (5 mL) 를 충전한다. 이어서, RM 을 몇 분 동안 교반하고, 2-브로모에탄올 (0.146 mL, 1.95 mmol) 을 첨가하고, 바이알을 닫고, MW 조사하에서 2 h 동안 100 °C 에서 가열한다. 2-브로모에탄올 (0.0319 mL, 0.45 mmol) 을 첨가하고, RM 을 열적 조건하에서 밤새 90 °C 에서 교반한다. 일단 RT 에서, 물을 첨가하고, RM 을 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 표제 화합물을 갈색 고체 (338 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 170.94$.

[2170] A.2.29. 메틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시) 프로파노에이트

[2171] DMF (15 mL) 중의 2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (390 mg, 1.48 mmol) 의 용액에, RT 에서 K_2CO_3 (427 mg, 3.03 mmol) 를 첨가한다. RM 을 60 °C 에서 15 min 동안 교반하고, 이어서 메틸 2-브로모프로피오네이트 (0.2 mL, 1.77 mmol) 를 첨가하고, RM 을 60 °C 에서 밤새 교반한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 와 물 사이에서 분할한다. 유기 층을 물, 이어서 염수로 한번 더 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜, 표제 화합물을 옅은 황색 오일로 수득하고, 이것은 정치시에 결정화된다 (447 mg, 86 %). LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351.08$.

[2172] A.2.30. 3-(3-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)옥세탄-3-올

[2173] 표제 화합물은 3-(3-메톡시티오펜-2-일)옥세탄-3-올로 출발하여, A.2.9. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 295.12$.

[2174] A.2.30.1. 3-(3-메톡시티오펜-2-일)옥세탄-3-올

[2175] Et_2O (30 mL) 중의 3-메톡시티오펜 (1.00 g, 8.58 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (1.55 mL, 10.3 mmol) 의 교반 용액에, 0 °C 에서 BuLi (헥산 중 1.6 M, 6.4 mL, 10.3 mmol) 을 적하한다. RM 을 RT 에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 3-옥세탄은 (0.761 mL, 12.9 mmol) 을 적하하고, RM 을 RT 에서 35 min 동안 교

반하고, 이어서 물로 희석시키고, 수성 층을 EtOAc 로 3 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept 에서 Hept/EtOAc 8:2) 로 정제하여, 표제 화합물을 얻은 황색 오일 (1.123 g, 70 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.53 \text{ min}$; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 169.04$.

[2176] **A.2.31. 3-에톡시-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)시클로부트-3-엔-1,2-디온**

[2177] 3-에톡시-4-(트리부틸스탄닐)시클로부트-3-엔-1,2-디온 (335 mg, 0.807 mmol) 및 4-요오도페닐보론산, 피나콜 에스테르 (298 mg, 0.904 mmol) 를, 5 min 동안 N_2 버블링하면서 DMF (4 mL) 에 용해시킨다. 트랜스-벤질 (클로로)비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (36.7 mg, 0.0484 mmol) 및 CuI (15.4 mg, 0.0807 mmol) 를 첨가하고, RM 을 RT 에서 3 h 동안 교반하고, 이어서 미세 유리 필터 상에서 여과하고, 진공하에서 농축시키고, FC (Hept:EtOAc 100:0 내지 80:20) 로 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (127 mg, 48 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.97 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 370.07$.

[2178] **A.2.32. 2,6-디메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산**

[2179] 표제 화합물은 4-브로모-2,6-디메톡시벤조산으로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.84 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309.10$.

[2180] **A.2.33. 메틸 2-에톡시-6-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트**

[2181] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-2-에톡시-6-메톡시벤조에이트로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.18$.

[2182] **A.2.33.1. 메틸 4-브로모-2-에톡시-6-메톡시벤조에이트**

[2183] DMF (30 mL) 중의 4-브로모-2-에톡시-6-메톡시벤조산 (3080 mg, 11.2 mmol) 에, Cs_2CO_3 (4742 mg, 14.6 mmol), 이어서 메틸 요오다이드 (0.836 mL, 13.4 mmol) 를 부분적으로 적하한다. RM 을 RT 에서 2 h 동안 교반하고, 이어서 물을 첨가하고, 혼합물을 Et_2O 로 추출한다. 유기 층을 물 및 염수로 연속적으로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept/EtOAc 1:0 내지 1:1) 로 정제하여, 생성물을 백색 고체 (2.87 g, 89 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.96 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288.99$.

[2184] **A.2.33.2. 4-브로모-2-에톡시-6-메톡시벤조산**

[2185] 4-브로모-2-에톡시-6-메톡시벤즈알데히드 (2950 mg, 11.4 mmol) 를 t-BuOH (48 mL) 에 현탁시키고, 물 (24 mL) 중의 아염소산 나트륨 (2574 mg, 22.8 mmol) 및 인산 나트륨 일염기성 1수화물 (7935 mg, 56.9 mmol) 의 용액을 적하한다. 적하 완료 후, 2-메틸-2-부텐 (10.2 mL, 91.1 mmol) 을 첨가한다. RM 을 RT 에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 물에 현탁시키고, 1 N aq HCl 로 산성화시키고, Et_2O 로 3 회 추출한다. 합쳐진 추출물을 1 N aq NaOH (3 회) 로 세정한다. 합쳐진 수성 층을 6 N aq HCl 로 산성화시키고, EtOAc 로 3 회 추출한다. 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물을 얻은 황색 고체 (3.08 g, 98 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.79 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274.91$.

[2186] **A.2.33.3. 4-브로모-2-에톡시-6-메톡시벤즈알데히드**

[2187] DMF (30 mL) 중의 4-브로모-2-히드록시-6-메톡시벤즈알데히드 (2880 mg, 12.5 mmol) 의 용액에, 탄산 세슘 (4874 mg, 15 mmol), 이어서 요오도에탄 (1.1 mL, 13.7 mmol) 을 첨가한다. RM 을 RT 에서 밤새 교반한다. 물을 첨가하고, 수성 층을 Et_2O (3 ×) 로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 물로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시킨다. FC (Hept/EtOAc 1:0 에서 1:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (2.95 g, 91 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258.95$.

[2188] **A.2.34. 에틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)-2-메틸프로파노에이트**

- [2189] 표제 화합물은 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페녹시)-2-메틸프로파노에이트로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.13 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 379.22$.
- [2190] **A.2.34.1. 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페녹시)-2-메틸프로파노에이트**
- [2191] 표제 화합물은 4-브로모-2-에톡시페놀 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여, A.2.18.1. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.09 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 331.09$.
- [2192] **A.2.35. 메틸 2-(2-에톡시-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트**
- [2193] 무수 DMF (12 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)아세테이트 (1.370 g, 4.71 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.207 g, 4.71 mmol), 칼륨 아세테이트 (1.847 g, 18.80 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (383 mg, 0.51 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(2-에톡시-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트를 무색 고체 (0.970 g, 61 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.09 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 339.21$.
- [2194] **A.2.35.1. 메틸 2-(4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)아세테이트**
- [2195] 무수 DMF (15 mL) 중의 2-(4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)아세트산 (1.440 g, 5.20 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (2.117 g, 6.50 mmol) 및 요오도메탄 (0.48 mL, 7.80 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 15 min 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)아세테이트를 무색 오일 (1.370 g, 91 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 290.99$.
- [2196] **A.2.35.2. 2-(4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)아세트산**
- [2197] 2-(4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)아세트니트릴 (1.440 g, 5.58 mmol), 물 (5 mL), 95% 황산 (6 mL) 및 아세트산 (7 mL) 의 혼합물을 질소하에서 3 h 동안 110 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음/물에 붓는다. 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)아세트산을 무색 고체 (1.440 g, 93 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.88 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [2198] **A.2.35.3. 2-(4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)아세트니트릴**
- [2199] MeCN (27 mL) 및 물 (3.5 mL) 중의 5-브로모-2-(클로로메틸)-1-에톡시-3-플루오로벤젠 (2.860 g, 10.10 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (669 mg, 13.10 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 밤새 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세트니트릴을 감압하에서 제거하고, 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 2-(4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)아세트니트릴을 무색 고체 (1.440 g, 55 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [2200] **A.2.35.4. 5-브로모-2-(클로로메틸)-1-에톡시-3-플루오로벤젠**
- [2201] 무수 DCM (17 mL) 중의 (4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)메탄올 (2.180 g, 8.75 mmol) 및 염화 아연 (29.8 mg, 0.219 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (1.28 mL, 17.50 mmol) 로 적하 처리하고, RM 을 0 °C 에서 2 h 동안 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 미정제 5-브로모-2-(클로로메틸)-1-에톡시-3-플루오로벤젠을 옅은 분홍색 오일 (2.330 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.07 \text{ min}$; 이온화 없음.
- [2202] **A.2.35.5. (4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)메탄올**

[2203] 무수 THF (30 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-에톡시-6-플루오로벤조에이트 (3.150 g, 11.40 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 34.1 mL, 34.1 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 °C 로 예열시킨다. 0 °C 에서 교반을 45 min 동안 계속하고, 이어서 냉각 RM 을 물 (35 mL) 및 2.8 N aq. NaOH (25 mL) 로 연속적으로 처리한다. 혼합물을 RT 로 예열시키고, 30 min 동안 추가로 교반한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, THF 로 세정한다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, (4-브로모-2-에톡시-6-플루오로페닐)메탄올을 무색 고체 (2.680 g, 95 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.84 min; 이온화 없음.

[2204] **A.2.35.6. 메틸 4-브로모-2-에톡시-6-플루오로벤조에이트**

[2205] 무수 DMF (14 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-플루오로-6-히드록시벤조에이트 (2.930 g, 11.20 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (3.642 g, 11.20 mmol) 및 요오도에탄 (0.90 mL, 11.20 mmol) 을 연속적으로 첨가하고, RM 을 RT 에서 30 min 동안 교반한다. 이어서, 추가의 탄산 세슘 (3.729 g, 11.40 mmol) 및 요오도에탄 (0.92 mL, 11.40 mmol) 을 첨가하고, RM 을 RT 에서 20 min 동안 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-2-에톡시-6-플루오로벤조에이트를 황색 오일 (3.150 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.97 min; [M+H]⁺ = 277.08.

[2206] **A.2.36. 이소프로필 2-(2-이소프로폭시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트**

[2207] 비스(피나콜레이토)디보론 (1618 mg, 6.31 mmol), 이어서 칼륨 아세테이트 (2477 mg, 25.2 mmol) 를, DMF (25 mL) 중의 이소프로필 2-(4-브로모-2-이소프로폭시페닐)아세테이트 (2046 mg, 6.31 mmol) 의 RT 용액에 첨가한다. RM 을 N₂ 로 퍼지하고, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센) 팔라듐 (II) (513 mg, 0.694 mmol) 을 첨가한다. RM 을 95 °C 에서 밤새 가열하고, 이어서 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드 상에서 여과하고, Et₂O 로 행군다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 2 개의 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O (3 ×) 로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 물 (2 ×), 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 증발시킨다. 잔류물을 FC (Hept:EtOAc 100:0 내지 70:30) 로 정제하여, 표제 화합물을 연한 녹색 오일 (1.604 g, 70 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.14 min; [M+H]⁺ = 363.25.

[2208] **A.2.36.1. 이소프로필 2-(4-브로모-2-이소프로폭시페닐)아세테이트**

[2209] DMF (25 mL) 중의 4-브로모-2-히드록시페닐아세트산 (2000 mg, 8.22 mmol) 에, 0 °C 에서 탄산 세슘 (5359 mg, 16.4 mmol) 및 2-브로모프로판 (2.73 mL, 28.8 mmol) 을 첨가한다. RM 을 RT 로 예열시키고, 1 h 동안 교반하고, 이어서 45 °C 로 가열하고, 24 h 동안 교반한다. 물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 Et₂O (3 ×) 로 추출한다. 유기 층을 혼합하고, 추가의 물 (2 ×), 염수로 세정하고, 이어서 상 분리기 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept:EtOAc 100:0 내지 75:25) 로 정제하여, 표제 화합물을 연한 녹색 오일 (2.046 g, 79 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.10 min; [M+H]⁺ = 315.11.

[2210] **A.2.37. 메틸 2-(2-이소부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트**

[2211] 무수 DMF (25 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-이소부틸페닐)아세테이트 (2.271 g, 7.13 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.828 g, 7.13 mmol), 칼륨 아세테이트 (2.798 g, 28.50 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (579 mg, 0.78 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 16 h 동안 95 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(2-이소부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트를 황색 오일

(1.822 g, 77 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.13$ min; $[M+H]^+ = 333.24$.

[2212] **A.2.37.1. 메틸 2-(4-브로모-2-이소부틸페닐)아세테이트**

[2213] 무수 DMF (30 mL) 중의 2-(4-브로모-2-이소부틸페닐)아세트산 (2.457 g, 8.64 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (5.633 g, 17.30 mmol) 및 요오도메탄 (1.09 mL, 17.30 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-이소부틸페닐)아세테이트를 투명한 오일 (2.271 g, 92 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; 이온화 없음.

[2214] **A.2.37.2. 2-(4-브로모-2-이소부틸페닐)아세트산**

[2215] 2-(4-브로모-2-이소부틸페닐)아세트나이트릴 (2.162 g, 8.41 mmol), 물 (8 mL), 95% 황산 (9 mL) 및 아세트산 (6 mL) 의 혼합물을 질소하에서 밤새 110 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음/물에 붓는다. 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(4-브로모-2-이소부틸페닐)아세트산을 호박색 오일 (2.457 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; 이온화 없음.

[2216] **A.2.37.3. 2-(4-브로모-2-이소부틸페닐)아세트나이트릴**

[2217] MeCN (24 mL) 및 물 (3 mL) 중의 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-이소부틸벤젠 (2.381 g, 9.00 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (597 mg, 11.70 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 밤새 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세트나이트릴을 감압하에서 제거하고, RM 을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 2-(4-브로모-2-이소부틸페닐)아세트나이트릴을 투명한 오일 (2.162 g, 95 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; 이온화 없음.

[2218] **A.2.37.4. 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-이소부틸벤젠**

[2219] 무수 DCM (20 mL) 중의 (4-브로모-2-이소부틸페닐)메탄올 (2.192 g, 8.83 mmol) 및 염화 아연 (30.1 mg, 0.221 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (1.29 mL, 17.70 mmol) 로 적하 처리하고, RM 을 0 °C 에서 4 h 동안 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 미정제 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-이소부틸벤젠을 연한 분홍색 오일 (2.381 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.13$ min; 이온화 없음.

[2220] **A.2.37.5. (4-브로모-2-이소부틸페닐)메탄올**

[2221] 무수 THF (60 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-이소부틸벤조에이트 (2.712 g, 9.71 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 29.1 mL, 29.1 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 °C 로 예열시킨다. 0 °C 에서 교반을 30 min 동안 계속하고, 냉각 RM 을 물 (1 mL), 2.8 N aq. NaOH (1 mL) 및 물 (3 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 RT 로 예열시키고, 30 min 동안 추가로 교반한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, THF 로 세정하고, 여과액을 감압하에서 농축 건조시킨다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, (4-브로모-2-이소부틸페닐)메탄올 (2.192 g, 93 %) 을 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; 이온화 없음.

[2222] **A.2.37.6. 메틸 4-브로모-2-이소부틸벤조에이트**

[2223] 무수 DMF (50 mL) 중의 4-브로모-2-이소부틸벤조산 (4.254 g, 14.30 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (9.304 g, 28.60 mmol) 및 요오도메탄 (1.80 mL, 28.60 mmol) 을 연속적으로 첨가하고, RM 을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-2-이소부틸벤조에이트를 연한 황색 오일 (3.462 g, 89 %) 로서 수득

한다. LC-MS B: $t_R = 1.11$ min; 이온화 없음.

[2224] **A.2.37.7. 4-브로모-2-이소부틸벤조산**

[2225] 무수 THF (40 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조산 (5.000 g, 22.40 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 이소부틸마그네슘 브로마이드의 용액 (Et₂O 중 2.0 M, 33.5 mL, 67.0 mmol) 을 적하하고, RM 을 질소하에서 밤새 RT 에서 추가로 교반한다. 이어서, MeOH (10 mL) 를 상기 냉각 (0 °C) 반응 혼합물에 적하하고, 0 °C 에서 5 min 동안 추가로 교반한다. 이어서, 생성된 혼합물을 감압하에서 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc 와 2 M aq. HCl 사이에서 분할한다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 4-브로모-2-이소부틸벤조산을 연한 황색 고체 (4.254 g, 74 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; 이온화 없음.

[2226] **A.2.38. 메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메톡시)페닐)아세테이트**

[2227] 무수 DMF (25 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메톡시)페닐)아세테이트 (1.896 g, 5.58 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.432 g, 5.58 mmol), 칼륨 아세테이트 (2.192 g, 22.30 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (454 mg, 0.61 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메톡시)페닐)아세테이트를 녹색 오일 (1.574 g, 78 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; $[M+H]^+ = 361.13$.

[2228] **A.2.38.1. 메틸 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메톡시)페닐)아세테이트**

[2229] 무수 DMF (30 mL) 중의 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트산 (2.000 g, 6.56 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (4.277 g, 13.10 mmol) 및 요오도메탄 (0.82 mL, 13.10 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메톡시)페닐)아세테이트를 투명 오일 (1.896 g, 92 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.01$ min; 이온화 없음.

[2230] **A.2.39. 메틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트**

[2231] 무수 DMF (20 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)아세테이트 (800 mg, 2.71 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (695 mg, 2.71 mmol), 칼륨 아세테이트 (1.064 g, 10.80 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0.29 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트를 황색 오일 (367 mg, 40 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; 이온화 없음.

[2232] **A.2.39.1. 메틸 2-(4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)아세테이트**

[2233] 무수 DMF (20 mL) 중의 2-(4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)아세트산 (3.560 g, 12.70 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (6.191 g, 19.00 mmol) 및 요오도메탄 (0.95 mL, 15.20 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)아세테이트를 무색 오

일 (2.390 g, 64 %)로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.94 min; 이온화 없음.

[2234] **A.2.39.2. 2-(4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)아세트산**

[2235] EtOH (100 mL) 및 물 (100 mL) 중의 2-(4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)아세트니트릴 (3.460 g, 13.20 mmol)의 혼합물에, RT에서 수산화 칼륨 (2.222 g, 39.60 mmol)을 첨가하고, RM을 질소하에서 밤새 환류하에서 가열한다. 이어서, RM을 RT로 냉각시키고, 에탄올을 감압하에서 제거한다. 생성된 혼합물을 1 M aq. HCl로 처리하고, DCM으로 2회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)아세트산을 회백색 고체 (3.560 g, 96 %)로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.82 min; 이온화 없음.

[2236] **A.2.39.3. 2-(4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)아세트니트릴**

[2237] MeCN (38 mL) 및 물 (5 mL) 중의 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-(디플루오로메톡시)벤젠 (3.890 g, 14.30 mmol)의 용액을 시안화 나트륨 (913 mg, 18.60 mmol)로 처리하고, RM을 질소하에서 3 h 동안 85 °C로 가열한다. 이어서, RM을 RT로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세트니트릴을 감압하에서 제거하고, 혼합물을 DCM으로 2회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc)로 정제하여, 2-(4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)아세트니트릴을 얻은 황색 고체 (3.560 g, 95 %)로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.92 min; 이온화 없음.

[2238] **A.2.39.4. 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-(디플루오로메톡시)벤젠**

[2239] 무수 DCM (28 mL) 중의 (4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)메탄올 (3.580 g, 14.10 mmol) 및 염화 아연 (48.2 mg, 0.354 mmol)의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (2.06 mL, 28.30 mmol)로 적하 처리하고, RM을 0 °C에서 3.5 h 동안 교반한다. RM을 감압하에서 농축시켜, 미정제 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-(디플루오로메톡시)벤젠을 무색 오일 (3.890 g, 정량적)로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.00 min; 이온화 없음.

[2240] **A.2.39.5. (4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)**

[2241] 무수 MeOH (75 mL) 중의 4-브로모-2-(디플루오로메톡시)벤즈알데히드 (3.820 g, 15.20 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에, 수소화 붕소 나트륨 (1.727 g, 45.70 mmol)을 부분적으로 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 0 °C에서 추가로 교반한다. 이어서, 메탄올을 감압하에서 제거한다. DCM 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM으로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1)로 정제하여, (4-브로모-2-(디플루오로메톡시)페닐)메탄올을 무색 오일 (3.890 g, 정량적)로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.81 min; 이온화 없음.

[2242] **A.2.39.6. 4-브로모-2-(디플루오로메톡시)벤즈알데히드**

[2243] MeCN (135 mL) 및 물 (135 mL) 중의 4-브로모-2-히드록시벤즈알데히드 (5.000 g, 24.40 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에, 수산화 칼륨 (27.355 g, 488.00 mmol)을 첨가한다. 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 -30 °C로 냉각시킨다. 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트 (13.283 g, 48.80 mmol)를 상기 냉각 혼합물에 한번에 첨가하고, 이어서 교반을 RT에서 2 h 동안 계속한다. Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 Et_2O 로 추가로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 1 M aq. NaOH, 물 및 염수로 연속적으로 세정하고, 이어서 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3)로 정제하여, 4-브로모-2-(디플루오로메톡시)벤즈알데히드를 얻은 황색 고체 (3.820 g, 62 %)로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.92 min; 이온화 없음.

[2244] **A.2.40. 메틸 2-(2-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트**

[2245] 무수 DMF (20 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세테이트 (2.380 g, 8.78 mmol)의 용액에, RT에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.251 g, 8.78 mmol), 칼륨 아세테이트 (3.446 g, 35.10 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (714 mg, 0.96 mmol)를 첨가한다. RM을 질소하에서 16 h 동안 90 °C로 가열한다. 이어서, RM을 RT로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세정한다. 여

과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(2-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트를 무색 오일 (2.230 g, 80 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.10 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 319.31.

[2246] **A.2.40.1. 메틸 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세테이트**

[2247] 무수 DMF (20 mL) 중의 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세트산 (2.770 g, 10.80 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (5.265 g, 16.20 mmol) 및 요오도메탄 (1.02 mL, 16.20 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세테이트를 황색 오일 (2.380 g, 81 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; 이온화 없음.

[2248] **A.2.40.2. 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세트산**

[2249] 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세트나이트릴 (2.570 g, 10.80 mmol), 물 (10 mL), 95% 황산 (11.5 mL) 및 아세트산 (8 mL) 의 혼합물을 질소하에서 3 h 동안 110 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음/물에 붓는다. 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세트산을 얻은 회색 고체 (3.390 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.91 min; 이온화 없음.

[2250] **A.2.40.3. 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세트나이트릴**

[2251] MeCN (32 mL) 및 물 (3.9 mL) 중의 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-프로필벤젠 (2.980 g, 12.00 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (767 mg, 15.60 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 밤새 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세트나이트릴을 감압하에서 제거하고, RM 을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 EtOAc) 로 정제하여, 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세트나이트릴을 얻은 황색 오일 (2.570 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.02 min; 이온화 없음.

[2252] **A.2.40.4. 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-프로필벤젠**

[2253] 무수 DCM (23 mL) 중의 (4-브로모-2-프로필페닐)메탄올 (2.650 g, 11.60 mmol) 및 염화 아연 (39.4 mg, 0.289 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (1.69 mL, 23.10 mmol) 로 적하 처리하고, RM 을 0 °C 에서 3 h 동안, 및 이어서 RT 에서 밤새 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 미정제 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-프로필벤젠을 회색 오일 (2.98 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.10 min; 이온화 없음.

[2254] **A.2.40.5. (4-브로모-2-프로필페닐)메탄올**

[2255] 무수 THF (60 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-프로필벤조에이트 (3.300 g, 12.80 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 38.5 mL, 38.5 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 °C 로 예열시킨다. 0 °C 에서 교반을 45 min 동안 계속하고, 냉각 RM 을 물 (1.5 mL), 2.8 N aq. NaOH (1.5 mL) 및 물 (4 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 RT 로 예열시키고, 교반을 30 min 동안 계속한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, THF 로 세정하고, 여과액을 감압하에서 농축 건조시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, (4-브로모-2-프로필페닐)메탄올을 무색 오일 (2.650 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.91 min; 이온화 없음.

[2256] **A.2.40.6. 메틸 4-브로모-2-프로필벤조에이트**

[2257] 무수 DMF (30 mL) 중의 4-브로모-2-프로필벤조산 (3.590 g, 14.80 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (9.623 g, 29.50 mmol) 및 요오도메탄 (1.86 mL, 29.50 mmol) 을 연속적으로 첨가하고, RM 을 RT 에서 16 h 동안 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을

염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-2-프로필벤조에이트를 무색 오일 (3.300 g, 87 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.05 min; 이온화 없음.

[2258] **A.2.40.7. 4-브로모-2-프로필벤조산**

[2259] 무수 THF (40 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조산 (5.000 g, 22.40 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 프로필마그네슘 브로마이드의 용액 (THF 중 2.0 M, 33.50 mL, 67.00 mmol) 을 적하하고, RM 을 질소하에서 밤새 RT 에서 추가로 교반한다. 이어서, MeOH (10 mL) 를 상기 냉각 (0 °C) 반응 혼합물에 적하하고, 0 °C 에서 5 min 동안 추가로 교반한다. 이어서, 생성된 혼합물을 감압하에서 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc 와 2 M aq. HCl 사이에서 분할한다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 3/2) 로 정제하여, 4-브로모-2-프로필벤조산을 무색 고체 (3.590 g, 66 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.93 min; 이온화 없음.

[2260] **A.2.41. 메틸 2-(2-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트**

[2261] 무수 DMF (15 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-에틸페닐)아세테이트 (900 mg, 3.24 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (832 mg, 3.24 mmol), 칼륨 아세테이트 (1.274 g, 13.00 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (264 mg, 0.35 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 메틸 2-(2-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트를 연한 황색 오일 (708 mg, 72 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.05 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 305.22.

[2262] **A.2.41.1. 메틸 2-(4-브로모-2-에틸페닐)아세테이트**

[2263] 무수 DMF (20 mL) 중의 2-(4-브로모-2-에틸페닐)아세트산 (2.118 g, 8.05 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (5.246 g, 16.10 mmol) 및 요오도메탄 (1.01 mL, 16.10 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-에틸페닐)아세테이트를 연한 황색 오일 (2.043 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.99 min; 이온화 없음.

[2264] **A.2.41.2. 2-(4-브로모-2-에틸페닐)아세트산**

[2265] 2-(4-브로모-2-에틸페닐)아세트니트릴 (1.859 g, 7.99 mmol), 물 (7.5 mL), 95% 황산 (8.3 mL) 및 아세트산 (5.8 mL) 의 혼합물을 질소하에서 4 h 동안 110 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음/물에 붓는다. 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(4-브로모-2-에틸페닐)아세트산을 호박색 고체 (2.118 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.85 min; 이온화 없음.

[2266] **A.2.41.3. 2-(4-브로모-2-에틸페닐)아세트니트릴**

[2267] MeCN (24 mL) 및 물 (3 mL) 중의 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-에틸벤젠 (2.050 g, 8.34 mmol) 의 용액을 시안화나트륨 (553 mg, 10.80 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 밤새 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세트니트릴을 감압하에서 제거하고, RM 을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 2-(4-브로모-2-에틸페닐)아세트니트릴을 무색 고체 (1.859 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.95 min; 이온화 없음.

[2268] **A.2.41.4. 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-에틸벤젠**

[2269] 무수 DCM (20 mL) 중의 (4-브로모-2-에틸페닐)메탄올 (1.854 g, 8.30 mmol) 및 염화 아연 (28.3 mg, 0.208 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (1.21 mL, 16.60 mmol) 로 적하 처리하고, RM 을 0 °C 에서 2 h 동안 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 미정제 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-에틸벤젠을 연한 보라색 오일 (2.050 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; 이온화 없음.

[2270] **A.2.41.5. (4-브로모-2-에틸페닐)메탄올**

[2271] 무수 THF (60 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-에틸벤조에이트 (2.219 g, 9.01 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 27.0 mL, 27.0 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소에서 15 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 °C 로 예열시킨다. 0 °C 에서 교반을 45 min 동안 계속하고, 냉각 RM 을 물 (1 mL), 2.8 N aq. NaOH (1 mL) 및 물 (3 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 RT 로 예열시키고, 30 min 동안 추가로 교반한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, THF 로 세정하고, 여과액을 감압하에서 농축 건조시킨다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, (4-브로모-2-에틸페닐)메탄올 (1.854 g, 96%) 을 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.84 min; 이온화 없음.

[2272] **A.2.41.6. 메틸 4-브로모-2-에틸벤조에이트**

[2273] 무수 DMF (30 mL) 중의 4-브로모-2-에틸벤조산 (3.003 g, 12.80 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (8.355 g, 25.60 mmol) 및 요오도메탄 (1.61 mL, 25.60 mmol) 을 첨가하고, RM 을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-2-에틸벤조에이트를 투명한 오일 (2.735 g, 88 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.02 min; 이온화 없음.

[2274] **A.2.41.7. 4-브로모-2-에틸벤조산**

[2275] 무수 THF (40 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조산 (5.000 g, 22.40 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 에틸마그네슘 브로마이드의 용액 (THF 중 1.0 M, 67.1 mL, 67.1 mmol) 을 적하하고, RM 을 질소에서 3 h 동안 RT 에서 추가로 교반한다. 이어서, MeOH (15 mL) 를 상기 냉각 (0 °C) 반응 혼합물에 적하하고, 0 °C 에서 5 min 동안 추가로 교반한다. 이어서, 생성된 혼합물을 감압하에서 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc 와 2 M aq. HCl 사이에서 분할한다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 4-브로모-2-에틸벤조산을 무색 고체 (3.003 g, 59 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.87 min; 이온화 없음.

[2276] **A.2.42. 2-(2-프로폭시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산**

[2277] EtOH (9 mL) 중의 프로필 2-(2-프로폭시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트 (308 mg, 0.85 mmol) 의 용액에, NaOH (10 % 수용액, 3.4 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반한다. EtOH 를 진공하에서 제거한다. 생성된 염기성 수성 층의 pH 를 HCl 1 N 을 사용하여 pH=3-4 로 조정하고, EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에서 제거하여, 표제 화합물을 백색 분말 (0.238 g, 87 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.88 min; $[M+H]^+$ = 321.08.

[2278] **A.2.42.1. 프로필 2-(2-프로폭시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트**

[2279] 표제 화합물은 프로필 2-(4-브로모-2-프로폭시페닐)아세테이트로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: t_R = 1.04 min; $[M+H]^+$ = 363.12.

[2280] **A.2.42.2. 프로필 2-(4-브로모-2-프로폭시페닐)아세테이트**

[2281] DMF (50 mL) 중의 4-브로모-2-히드록시페닐아세트산 (1.50 g, 6.37 mmol) 의 용액에, 1-요오도프로판 (1.38

mL, 14 mmol, 2.2 eq) 및 Cs_2CO_3 (6.23 g, 19.1 mmol) 를 첨가한다. RM 을 밤새 100 °C 에서 교반하고, 이어서 RT 로 냉각시킨다. 물을 첨가하고, DMF 를 감압하에서 제거한다. 잔류물을 EtOAc 와 물 사이에서 분할한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 재추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept:EtOAc 100:0 내지 90:10) 로 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일 (0.775 g, 39 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 1.00$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315.07$.

[2282] **A.2.43. 메틸 3-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-카르복실레이트**

[2283] THF (20 mL) 중의 리튬 디소프로필아미드 (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2.0 M, 10 mL, 9.6 mmol) 의 용액에, -78 °C 에서 THF (15 mL) 중의 메틸 3-에틸티오펜-2-카르복실레이트 (1123 mg, 6.4 mmol) 의 용액을 적하한다. RM 을 -78 °C 에서 10 min 동안 교반하고, 이어서 THF (25 mL) 중의 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (2 mL, 9.6 mmol) 의 용액을 적하하고, RM 을 -78 °C 에서 20 min 동안 교반하고, 이어서 이것을 RT 로 가온시키고, 1.5 h 동안 교반한다. HCl 2 N (25 mL, 51.2 mmol) 을 0 °C 에서 상기 RM 에 첨가하고, 이것을 5 min 동안 교반한다. 혼합물을 EtOAc (3 ×) 로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축 건조시켜, 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하고, 이것은 정치시에 결정화된다 (2.00 g, 정량적). LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297.27$.

[2284] **A.2.44. Rac-메틸 2-(2-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트**

[2285] 표제 화합물은 rac-메틸 2-(4-브로모-2-프로필페닐)프로파노에이트로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.14$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.25$.

[2286] **A.2.44.1. Rac-메틸 2-(4-브로모-2-프로필페닐)프로파노에이트**

[2287] 무수 DMF (10 mL) 중의 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세트산 (A.2.40.2., 2150 mg, 8.36 mmol) 의 용액에, Cs_2CO_3 (5449 mg, 16.7 mmol), 이어서 요오도메탄 (1.05 mL, 16.7 mmol) 을 첨가한다. RM 을 RT 에서 밤새 교반한다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et_2O (3 ×) 로 추출한다. 유기 층을 혼합하고, 물 (2 ×) 로 세정하고, 이어서 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시킨다. FC (Hept/EtOAc 1:0 에서 1:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 옅은 황색 오일 (1.60 g, 76 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; 이온화 없음.

[2288] **A.2.45. 3-(2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로판산**

[2289] 표제 화합물은 3-(4-브로모-2-메톡시페녹시)프로판산으로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.85$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.16$.

[2290] **A.2.45.1. 3-(4-브로모-2-메톡시페녹시)프로판산**

[2291] DMF (10 mL) 중의 NaH (오일 중 60 %, 1431 mg, 35.8 mmol) 의 현탁액에, DMF (10 mL) 중의 4-브로모-2-메톡시페놀 (2850 mg, 13.8 mmol) 을 적하한다. 30 min 후, DMF (8 mL) 중의 3-브로모프로피온산 (2525 mg, 16.5 mmol) 을 적하하고, RM 을 RT 에서 밤새 교반한다. 2 M aq HCl 을 신중하게 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3 ×) 로 추출한다. 유기 층을 혼합하고, 물 (2 ×) 로 세정하고, 이어서 상 분리기 상에서 건조시키고, 농축 건조시킨다. FC (Hept/EtOAc 1:0 에서 1:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (1.29 g, 34 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.78$ min; 이온화 없음.

[2292] **A.2.46. 1-(2-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산**

[2293] 표제 화합물은 1-(4-브로모-2-프로필페닐)시클로프로판-1-카르복실산으로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 372.47$.

[2294] **A.2.46.1. 1-(4-브로모-2-프로필페닐)시클로프로판-1-카르복실산**

[2295] 1-(4-브로모-2-프로필페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴 (465 mg, 1.69 mmol) 을 함유하는, 응축기가 장착된 플라스크에, H_2O (1.6 mL), AcOH (1.2 mL) 및 H_2SO_4 (1.8 mL) 를 연속적으로 첨가한다. RM 을 110 °C 에서 3

일 동안 교반하고, 이어서 RT 로 냉각시킨다. RM 을 얼음물에 붓고, 혼합물을 DCM (3 ×) 으로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 NaOH 1 N 로 세정한다. 염기성 수성 층을 EtOAc 로 한번 더 추출한다. 수성 층을 2 N HCl 을 첨가하여 pH 2-3 까지 산성화시킨다. 이어서, 이 산성 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이들 유기 층 (산성 추출) 을 합하고, 물, 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고체 (283 mg, 65 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.96 min; 이온화 없음.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 12.13-12.49 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 1 H), 7.23-7.33 (m, 1 H), 7.13-7.22 (m, 1 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.43-1.56 (m, 2 H), 1.06-1.15 (m, 2 H), 0.81-0.98 (m, 3 H).

[2296]

[2297]

A.2.46.2. 1-(4-브로모-2-프로필페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴

[2298]

톨루엔 (25 mL) 중의 2-(4-브로모-2-프로필페닐)아세트니트릴 (A.3.42.3., 1180 mg, 4.81 mmol) 의 용액에, 아르곤하에 RT 에서 1,2-디브로모에탄 (1.26 mL, 14.4 mmol), 벤질트리에틸염화 암모늄 (89.4 mg, 0.385 mmol) 및 NaOH (1346 mg, 33.6 mmol) 를 첨가한다. RM 을 110 °C 에서 2 일 밤에 걸쳐 교반하고, 이어서 이것을 RT 로 냉각시키고, 1,2-디브로모에탄 (1.26 mL, 14.4 mmol), 벤질트리에틸염화 암모늄 (89.4 mg, 0.385 mmol) 및 NaOH (1346 mg, 33.6 mmol) 를 첨가하고, RM 을 110 °C 에서 밤새 교반한다. 일단 RT 에서, RM 을 물로 급냉시키고, 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을 EtOAc 와 물 사이에서 분할한다. 수성 층을 EtOAc 로 한번 더 추출한다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept:EtOAc, 100:0 내지 95:5) 로 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일 (468 mg 37 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 263.92.

[2299]

A.2.47. 메틸 3-히드록시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-카르복실레이트

[2300]

-78 °C 에서 냉각시킨 THF (36 mL) 중의 메틸 3-히드록시티오펜-2-카르복실레이트 (815 mg, 5.15 mmol) 의 용액에, 리튬 디이소프로필아미드 (THF/헥산 중 2.0 M, 7.75 mL, 15.5 mmol) 를 적하한다. RM 을 -78 °C 에서 10 min 동안 교반하고, 이어서 THF (12 mL) 중의 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (2.36 mL, 11.3 mmol) 의 용액을 적하하고, RM 을 -78 °C 에서 15 min 동안 교반하면서 유지시키고, 이어서 2 h 에 걸쳐 RT 로 가온시킨다. HCl 1 M (42 mL, 41.2 mmol) 을 상기 RM 에 첨가하고, 이것을 EtOAc (3 × 40 mL) 로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 용매를 진공하에서 제거하여, 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하고, 이것은 정치시에 결정화된다 (1.7 g, 정량적). LC-MS B: t_R = 0.86 min; 이온화 없음.

[2301]

A.2.48. 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)아세트산

[2302]

EtOH (15 mL) 중의 에틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)아세테이트 (1.285 g, 3.82 mmol) 의 용액을 NaOH 10 % (7.64 mL, 19.1 mmol) 로 처리하고, RM 을 50 °C 에서 30 min 동안 교반한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, EtOAc 로 희석시킨다. HCl 2 N (15 mL) 을 첨가하여, 산성 pH (<1) 에 도달시킨다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 생성된 유기 상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물을 오렌지색 페이스트 (1.11 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.80 min; [M+H]=323.12.

[2303]

A.2.48.1. 에틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)아세테이트

[2304]

무수 DMF (50 mL) 중의 2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (3.47 g, 12.5 mmol) 의 용액을, Cs₂CO₃ (6.10 g, 18.7 mmol) 및 에틸 브로모아세테이트 (1.48 mL, 13.1 mmol) 로 연속적으로 처리한다. RM 을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et₂O (x3) 로 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 물 (x2) 및 염수로 연속적으로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축 건조시켜, 순수한 생성물을 무색 오일 (1.46 g, 77 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.94 min; [M+H]=351.18.

[2305]

A.2.49. 5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-올

- [2306] 표제 화합물은 5-(4-브로모페닐)-2,3-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-온으로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.82 \text{ min}$; $[M+MeCN]^+ = 330.07$.
- [2307] **A.2.50. 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-7-카르복실레이트**
- [2308] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-1H-인돌-7-카르복실레이트로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.95 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 302.23$.
- [2309] **A.2.51. 3-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)프로판산**
- [2310] MeOH (15 mL) 중의 메틸 (E)-3-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)아크릴레이트 (250 mg, 0.786 mmol) 의 용액에, Pd/C 5 % 습윤 (50 mg) 을 첨가한다. 이어서, 용기를 N_2 로 불활성화시키고, H_2 로 플러시한다. 혼합물을 오토클레이브에 넣고, 이것을 4 bar 의 H_2 하에 RT 에서 밤새, 이어서 4 bar 의 H_2 하에 50 °C 에서 1 일 동안 교반한다. 와트만 (whatman) 필터 상에서 여과한 후, NaOH 10 % (1.18 mL, 11.8 mmol) 를 첨가하고, RM 을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 이어서, 이것을 HCl 2 N 로 pH<1 까지 처리하고, EtOAc 로 2 회 추출한다. 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물을 진한 황색 오일 (287 mg, 74 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 327.09$.
- [2311] **A.2.51.1. 메틸 (E)-3-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)아크릴레이트**
- [2312] 표제 화합물은 메틸 (E)-3-(3-에톡시티오펜-2-일)아크릴레이트로 출발하여, A.2.47. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 1.02 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 339.14$.
- [2313] **A.2.51.2. 메틸 (E)-3-(3-에톡시티오펜-2-일)아크릴레이트**
- [2314] 수성 포화 $NaHCO_3$ (100 mL) 중의 3-에톡시티오펜-2-카르브알데히드 (2.90 g, 18.6 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (3.07 mL, 33.4 mmol) 및 트리페닐포스핀 (7.305 g, 27.8 mmol) 의 현탁액을 RT 에서 5 h 동안 교반한다. THF (30 mL) 를 첨가하고, RM 을 RT 에서 밤새 교반한다. 이어서, 이것을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시킨다. 미정제물을 FC (Hept/EtOAc 9:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 진한 오렌지색 오일 (2.9 g, 100 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.69 \text{ min}$; $[M+MeCN]^+ = 198.26$.
- [2315] **A.2.52. 2-에톡시-6-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산**
- [2316] 표제 화합물은 4-브로모-2-에톡시-6-프로필벤조산을 사용하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 335.11$.
- [2317] **A.2.52.1. 4-브로모-2-에톡시-6-프로필벤조산**
- [2318] DMF (20 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로-6-프로필벤조산 (3430 mg, 13.9 mmol) 에, 수소화 나트륨 (오일 중 60 %, 1222 mg, 30.5 mmol) 을 부분적으로 첨가한다. 격렬한 기체 방출이 느려질 때, 5 mL 의 DMF 중의 건조 에탄올 (0.891 mL, 15.3 mmol) 을 첨가하고, RM 을 100 °C 에서 1 h 동안 가열한다. 일단 냉각되면, 혼합물을 물에 붓고, pH 를 3 으로 조정하고, 이어서 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 상을 물, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 FC (헵탄/에틸 아세테이트 100:0 내지 80:20) 로 정제하여, 표제 화합물을 오렌지색 고체 (2.19 g, 95 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 286.98$.
- [2319] **A.2.53. 5-(2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)이속사졸-3-올**
- [2320] 부틸리튬 (헥산 중 1.6 M, 1.1 mL, 1.76 mmol) 을, 질소하에 -78 °C 에서 건조 THF (4 mL) 중의 5-(4-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-3-올 (158 mg, 0.585 mmol) 의 교반 용액에 적하한다. RM 을 -78 °C 에서 25 min 동안 교반하고, 이어서 이소프로폭시보론산, 피나콜 에스테르 (0.418 mL, 2.05 mmol) 를 적하하고, RM 을 -78

℃ 에서 45 min 동안, 이어서 RT 에서 40 min 동안 교반한다. RM 을 sat. aq. NH_4Cl 로 급냉시키고, EtOAc 로 추출한다. 유기 층을 염수로 2 회 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept:EtOAc 9:1 내지 8:2) 로 정제하여, 예상되는 생성물을 백색 고체 (42 mg, 23 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318.14$.

[2321] A.2.53.1. 5-(4-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-3-올

[2322] HCl conc. (6.8 mL) 을, RT 에서 MeOH (1.7 mL) 중의 3-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-옥소-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로판아미드 (284 mg, 0.763 mmol) 의 교반 현탁액에 적하한다. RM 을 RT 에서 30 min 동안 교반한다. 물 (4 mL) 을 첨가하고, 침전물을 여과 제거하고, 1.2 mL 의 물로 세정하여, 예상되는 생성물을 백색 고체 (169 mg, 82 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.79 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271.99$.

[2323] A.2.53.2. 3-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-옥소-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로판아미드

[2324] NMP (15.7 mL) 중의 에틸 3-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-옥소프로파노에이트 (971 mg, 1.33 mmol) 의 용액에, RT 에서 O-(테트라히드로-2H-피란-2-일)히드록실아민 (512 mg, 4.19 mmol) 및 DMAP (433 mg, 3.55 mmol) 를 순차적으로 첨가한다. RM 을 115 °C 로 가열하고, 밤새 교반하고, 이어서 RT 로 냉각시킨다. 혼합물을 40 mL HCl 0.5 M (pH 2) 과 40 mL EtOAc 사이에서 분할한다. 유기 층을 40 mL NaCl sat. 로 3 회 세정한다. 수성 층을 40 mL EtOAc 로 재추출한다. 유기 층을 합하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept:EtOAc) 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (301 mg, 25 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.76 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.98$.

[2325] A.2.53.3. 에틸 3-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-옥소프로파노에이트

[2326] 1-(4-브로모-2-메톡시페닐)에탄논 (1.00 g, 4.37 mmol) 을 디에틸 카르보네이트 (5.6 mL, 46.2 mmol) 에 용해시킨다. NaH (오일 중 66 % 현탁액, 384 mg, 9.6 mmol) 를 신중하게 첨가한다. RM 을 RT 에서 밤새 교반한다. 물을 신중하게 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept-EtOAc) 로 정제하여, 표제 화합물을 연한 황색 오일 (933 mg, 71 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.87 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.01$.

[2327] A.2.54. 에틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-옥소아세테이트

[2328] 표제 화합물은 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)-2-옥소아세테이트로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.98 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.19$.

[2329] A.2.54.1. 에틸 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)-2-옥소아세테이트

[2330] DMF (10 mL) 중의 2-(4-브로모-2-히드록시페닐)-2-옥소아세트산 (1.00 g, 3.88 mmol) 및 K_2CO_3 (1.605 g) 의 용액에, 요오도에탄 (0.799 mL, 9.69 mmol) 을 첨가하고, RM 을 50 °C 에서 2 일 동안 교반한다. K_2CO_3 (1.605 g, 11.6 mmol) 및 요오도에탄 (0.799 mL, 9.69 mmol) 을 첨가하고, RM 을 60 °C 에서 20 h 동안 교반한다. RM 을 여과하고, DCM 으로 행구고, 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 FC (Hept/EtOAc 1:0 내지 4:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 베이지색 고체 (0.921 g, 79 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.03$.

[2331] A.2.55. 1-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디히드로퀴나졸린-2(1H)-온

[2332] 표제 화합물은 7-브로모-1-메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-2(1H)-온으로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS A: $t_R = 0.80 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.18$.

[2333] A.2.56. 에틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조푸란-3-카르복실레이트

[2334] 무수 DMF (20 mL) 중의 에틸 6-브로모벤조푸란-3-카르복실레이트 (1.850 g, 6.87 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.763 g, 6.87 mmol), 칼륨 아세테이트 (2.699

g, 27.50 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (559 mg, 0.75 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 에틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조푸란-3-카르복실레이트를 얻은 황색 고체 (1.528 g, 70 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.11 min; [M+H]⁺ = 317.23.

[2335] **A.2.57. 3-에톡시-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)시클로부트-3-엔-1,2-디온**

[2336] 3-에톡시-4-(트리부틸스탄닐)시클로부트-3-엔-1,2-디온 (335 mg, 0.807 mmol) 및 4-요오도페닐보론산, 피나콜 에스테르 (298 mg, 0.904 mmol) 를, 5 min 동안 N₂ 버블링하면서 DMF (4 mL) 에 용해시킨다. 트랜스-벤질 (클로로)비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (36.7 mg, 0.0484 mmol) 및 CuI (15.4 mg, 0.0807 mmol) 를 첨가하고, RM 을 RT 에서 3 h 동안 교반하고, 이어서 미세 유리 필터 상에서 여과하고, 진공하에서 농축시키고, FC (Hept:EtOAc 100:0 내지 80:20) 로 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (127 mg, 48 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.97 min; [M+MeCN]⁺ = 370.07.

[2337] **A.2.58. 5-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)이속사졸-3-올**

[2338] 부틸리튬 용액 2.5 M (2 mL, 5.03 mmol) 을, 질소하에 -78 °C 에서 건조 THF (15 mL) 중의 5-(4-브로모-2-에톡시페닐)이속사졸-3-올 (286 mg, 1.01 mmol) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.733 mL, 3.52 mmol) 의 교반 용액에 적하한다. RM 을 -78 °C 에서 15 min 동안 교반하고, 이어서 물을 -78 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 40 min 동안 교반하면서 정치시킨다. NH₄Cl 의 포화 용액을 첨가하고, 수성 상을 EtOAc 로 추출한다. 유기 층을 염수로 2 회 세정하고, 이어서 이것을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 미정제 잔류물을 FC (Hept 에서 Hept/EtOAc 1:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (390 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.98 min; [M+H]⁺ = 332.34 & [M+H+MeCN]⁺ = 373.55.

[2339] **A.2.58.1. 5-(4-브로모-2-에톡시페닐)이속사졸-3-올**

[2340] EtOH (30 mL) 중의 에틸 3-(4-브로모-2-에톡시페닐)프로피올레이트 (1017 mg, 3.42 mmol) 의 용액에, 히드록실 아민 하이드로클로라이드 (721 mg, 10.3 mmol) 를 첨가하고, 이어서 NaOH 10 % (6.85 mL, 18.8 mmol) 를 적하하고, RM 을 RT 에서 밤새 교반한다. 용매를 감압하에서 증류 제거하고, 수득된 잔류물을 물에 현탁시키고, 현탁액을 2 N HCl 수용액으로 pH 2-3 으로 조정한다. 생성된 고체를 여과 제거하여, 표제 화합물을 백색 고체 (380 mg, 39 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.91 min; [M+H]⁺ = 284.17/286.25.

[2341] **A.2.58.2. 에틸 3-(4-브로모-2-에톡시페닐)프로피올레이트**

[2342] 반응 장치에 CO₂ (기체) 주입구를 설치하고, DMSO (20 mL) 중의 ((4-브로모-2-에톡시페닐)에틸)트리메틸실란 (1950 mg, 6.56 mmol) 의 교반 용액에 CO₂ 를 연속적으로 버블링시킨다. 불화 세슘 (1220 mg, 7.87 mmol) 을 첨가하고, RM 을 RT 에서 2 h 동안 교반한다. CO₂ 버블링을 중단하고, 요오도에탄 (0.639 mL, 7.87 mmol) 을 적하한다. RM 을 RT 에서 3 h 동안 추가로 교반하고, 이어서 물에 붓는다. 수성 상을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 물 및 마지막으로 염수로 다시 세정한다. 유기 상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 농축 건조시킨다. FC (Hept:EtOAc 100:0 내지 85:15) 로 정제하여, 표제 화합물을 오렌지색 오일 (1.017 g, 52 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.08 min; [M+H]⁺ = 297.20/299.23.

[2343] **A.2.58.3. ((4-브로모-2-에톡시페닐)에틸)트리메틸실란**

[2344] THF (20 mL) 중의 4-브로모-2-에톡시-1-요오도벤젠 (2120 mg, 6.48 mmol) 의 용액에, TEA (2.71 mL, 19.5 mmol), 에틸트리메틸실란 (1.12 mL, 7.78 mmol) 및 요오드화 구리 (61.7 mg, 0.324 mmol) 를 첨가한다. RM 을 탈기시키고, 아르곤하에 3 회 놓는다. 이어서, 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (91 mg, 0.13 mmol) 을 첨가하고, RM 을 마지막으로 탈기시키고, 아르곤하에 놓고, 70 °C 에서 16 h 동안 교반한다.

혼합물을 RT 로 냉각시키고, EtOAc 와 물 사이에서 분할한다. 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시킨다. 생성된 잔류물을 FC (Hept:EtOAc 100:0 내지 90:10) 로 정제하여, 표제 화합물을 오렌지색 오일 (1.95 g, 100 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.18 min; 이온화 없음;

¹H NMR (400 MHz,

d6-DMSO) δ: 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 8.1 Hz, 1 H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.22 (s, 9 H).

[2345]

A.2.59. 3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온

표제 화합물은 3-(4-브로모페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온으로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.90 min; [M+MeCN]⁺ = 330.12.

[2346]

[2347]

A.2.60. 메틸 2-(2-클로로-6-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트

무수 DMF (10 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)아세테이트 (254 mg, 0.87 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (223 mg, 0.87 mmol), 칼륨 아세테이트 (342 mg, 3.48 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (70 mg, 0.095 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 5.5 h 동안 90 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(2-클로로-6-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트를 얻은 황색 오일 (126 mg, 43 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.14 min; [M+H]⁺ = 339.35.

[2348]

[2349]

A.2.60.1. 메틸 2-(4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)아세테이트

무수 DMF (9 mL) 중의 2-(4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)아세트산 (259 mg, 0.93 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (456 mg, 1.40 mmol) 및 요오도메탄 (70 μL, 1.12 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 30 min 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)아세테이트를 얻은 황색 고체 (254 mg, 93 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; 이온화 없음.

[2350]

[2351]

A.2.60.2. 2-(4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)아세트산

EtOH (15 mL) 및 물 (15 mL) 중의 2-(4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)아세트오니트릴 (511 mg, 1.98 mmol), 수산화 칼륨 (333 mg, 5.93 mmol) 의 혼합물을 질소하에서 24 h 동안 110 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 감압하에서 농축시킨다. 1 M aq. HCl 및 DCM 을 연속적으로 첨가하고, 이어서 층을 분리하고, 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)아세트산을 회백색 고체 (259 mg) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.90 min; 이온화 없음.

[2352]

[2353]

A.2.60.3. 2-(4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)아세트오니트릴

MeCN (14 mL) 및 물 (2 mL) 중의 5-브로모-1-클로로-2-(클로로메틸)-3-에틸벤젠 (740 mg, 2.76 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (176 mg, 3.59 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 밤새 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세트오니트릴을 감압하에서 제거하고, 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 2-(4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)아세트오니트릴을 무색 오일 (511 mg, 72 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.99 min; 이온화 없음.

[2354]

[2355]

A.2.60.4. 5-브로모-1-클로로-2-(클로로메틸)-3-에틸벤젠

[2356]

- [2357] 무수 DCM (10 mL) 중의 (4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)메탄올 (645 mg, 2.58 mmol) 및 염화 아연 (9 mg, 0.064 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (0.37 mL, 5.17 mmol) 로 적하 처리하고, RM 을 0 °C 에서 3 h 동안, 및 이어서 RT 에서 밤새 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 미정제 5-브로모-1-클로로-2-(클로로메틸)-3-에틸벤젠을 회색 오일 (740 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.09 min; 이온화 없음.
- [2358] **A.2.60.5. (4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)메탄올**
- [2359] 무수 THF (50 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-클로로-6-에틸벤조에이트 (2.115 g, 7.62 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 45.7 mL, 45.7 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 °C 로 예열시킨다. 0 °C 에서 교반을 45 min 동안 계속하고, 냉각 RM 을 물 (2 mL), 2.8 N aq. NaOH (2 mL) 및 물 (5 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 RT 로 예열시키고, 30 min 동안 추가로 교반한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, THF 로 세정하고, 여과액을 감압하에서 농축 건조시킨다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 순수한 (4-브로모-2-클로로-6-에틸페닐)메탄올 (645 mg, 34%) 을 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.89 min; 이온화 없음.
- [2360] **A.2.60.6. 메틸 4-브로모-2-클로로-6-에틸벤조에이트**
- [2361] 무수 DMF (20 mL) 중의 4-브로모-2-클로로-6-에틸벤조산 (2.660 g, 10.10 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (4.933 g, 15.10 mmol) 및 요오도메탄 (0.76 mL, 12.10 mmol) 을 첨가하고, RM 을 RT 에서 1.5 h 동안 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-2-클로로-6-에틸벤조에이트를 무색 오일 (1.930 g, 69 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; 이온화 없음.
- [2362] **A.2.60.7. 4-브로모-2-클로로-6-에틸벤조산**
- [2363] 무수 THF (40 mL) 중의 4-브로모-2-클로로-6-플루오로벤조산 (4.530 g, 17.00 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 에틸마그네슘 브로마이드의 용액 (THF 중 1.0 M, 67.9 mL, 67.9 mmol) 을 적하하고, RM 을 질소하에서 50 min 동안 RT 에서 추가로 교반한다. 이어서, MeOH (20 mL) 를 상기 냉각 (0 °C) 반응 혼합물에 적하하고, 0 °C 에서 5 min 동안 추가로 교반한다. 이어서, 생성된 혼합물을 감압하에서 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc 와 2 M aq. HCl 사이에서 분할한다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 4-브로모-2-클로로-6-에틸벤조산을 무색 고체 (2.660 g, 59 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.86 min; 이온화 없음.
- [2364] **A.2.61. 메틸 2-(2-에틸-6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트**
- [2365] 무수 DMF (15 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)아세테이트 (1.176 g, 4.34 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.112 g, 4.34 mmol), 칼륨 아세테이트 (1.703 g, 17.30 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (353 mg, 0.47 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 16 h 동안 90 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(2-에틸-6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트를 녹색 오일 (895 mg, 65 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.08 min; $[M+H]^+$ = 319.28.
- [2366] **A.2.61.1. 메틸 2-(4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)아세테이트**
- [2367] 무수 DMF (20 mL) 중의 2-(4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)아세트산 (2.993 g, 11.60 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (7.585 g, 23.30 mmol) 및 요오도메탄 (1.46 mL, 23.30 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 5 h

동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)아세테이트를 황색 오일 (1.176 g, 37 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; 이온화 없음.

[2368] **A.2.61.2. 2-(4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)아세트산**

[2369] 2-(4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)아세트니트릴 (2.477 g, 10.40 mmol), 물 (10 mL), 95% 황산 (11 mL) 및 아세트산 (7.5 mL) 의 혼합물을 질소하에서 1.5 h 동안 110 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음/물에 붓는다. 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)아세트산을 회백색 고체 (2.993 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.81 min; 이온화 없음.

[2370] **A.2.61.3. 2-(4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)아세트니트릴**

[2371] MeCN (30 mL) 및 물 (3.7 mL) 중의 5-브로모-2-(클로로메틸)-1-에틸-3-메틸벤젠 (2.849 g, 11.50 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (764 mg, 15.00 mmol) 로 처리하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세트니트릴을 감압하에서 제거하고, RM 을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 2-(4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)아세트니트릴을 투명한 오일 (2.477 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.99 min; 이온화 없음.

[2372] **A.2.61.4. 5-브로모-2-(클로로메틸)-1-에틸-3-메틸벤젠**

[2373] 무수 DCM (30 mL) 중의 (4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)메탄올 (2.525 g, 11.00 mmol) 및 염화 아연 (37.6 mg, 0.276 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (1.61 mL, 22.00 mmol) 로 적하 처리하고, RM 을 0 °C 에서 1 h 동안 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 미정제 5-브로모-2-(클로로메틸)-1-에틸-3-메틸벤젠을 연한 갈색 오일 (2.849 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.08 min; 이온화 없음.

[2374] **A.2.61.5. (4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)메탄올**

[2375] 무수 THF (60 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-에틸-6-메틸벤조에이트 (3.355 g, 13.00 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 39.0 mL, 39.0 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 °C 로 예열시킨다. 0 °C 에서 교반을 1 h 동안 계속하고, 냉각 RM 을 물 (1 mL), 2.8 N aq. NaOH (1 mL) 및 물 (3 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 RT 로 예열시키고, 30 min 동안 추가로 교반한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, THF 로 세정하고, 여과액을 감압하에서 농축 건조시킨다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, (4-브로모-2-에틸-6-메틸페닐)메탄올 (2.525 g, 84%) 을 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.87 min; 이온화 없음.

[2376] **A.2.61.6. 메틸 4-브로모-2-에틸-6-메틸벤조에이트**

[2377] 무수 DMF (35 mL) 중의 4-브로모-2-에틸-6-메틸벤조산 (3.465 g, 14.30 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (9.288 g, 28.50 mmol) 및 요오도메탄 (1.79 mL, 28.50 mmol) 을 첨가하고, RM 을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/1) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-2-에틸-6-메틸벤조에이트를 투명한 오일 (3.355 g, 92 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.02 min; 이온화 없음.

[2378] **A.2.61.7. 4-브로모-2-에틸-6-메틸벤조산**

[2379] 무수 THF (40 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로-6-메틸벤조산 (4.000 g, 16.30 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 에틸마그네슘 브로마이드의 용액 (THF 중 1.0 M, 49.0 mL, 49.0 mmol) 을 적하하고, RM 을 질소하에서 밤새 RT

에서 추가로 교반한다. 이어서, MeOH (15 mL) 를 상기 냉각 (0 °C) 반응 혼합물에 적하하고, 0 °C 에서 5 min 동안 추가로 교반한다. 이어서, 생성된 혼합물을 감압하에서 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc 와 2 M aq. HCl 사이에서 분할한다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/1) 로 정제하여, 4-브로모-2-에틸-6-메틸벤조산을 무색 고체 (3.465 g, 87 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.86 min; 이온화 없음.

[2380] **A.2.62. 메틸 2-(3-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)아세테이트**

[2381] THF (35 mL) 중의 메틸 2-(3-에틸티오펜-2-일)아세테이트 (1.340 g, 7.27 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.119 g, 4.36 mmol), 비스(1,5-시클로옥타디엔)다이리듬 (I) 디클로라이드 (50.4 mg, 0.0727 mmol) 및 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘 (47.8 mg, 0.175 mmol) 의 혼합물을 질소 스트림으로 탈기시키고, 이어서 질소하에서 밤새 80 °C 에서 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 메틸 2-(3-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)아세테이트를 얻은 황색 오일 (1.781 g, 79 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; [M+H]⁺ = 311.22.

[2382] **A.2.62.1. 메틸 2-(3-에틸티오펜-2-일)아세테이트**

[2383] 무수 DMF (20 mL) 중의 2-(3-에틸티오펜-2-일)아세트산 (1.248 g, 7.33 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (3.581 g, 11.00 mmol) 및 요오도메탄 (0.55 mL, 8.79 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 40 min 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 2-(3-에틸티오펜-2-일)아세테이트를 황색 오일 (1.340 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.87 min; [M+H]⁺ = 185.19.

[2384] **A.2.62.2. 2-(3-에틸티오펜-2-일)아세트산**

[2385] EtOH (6 mL) 및 물 (6 mL) 중의 2-(3-에틸티오펜-2-일)아세트나이트릴 (1.150 g, 7.60 mmol) 의 혼합물에, RT 에서 수산화 칼륨 (1.280 g, 22.80 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 75 min 동안 환류하에서 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 에탄올을 감압하에서 제거한다. 생성된 혼합물을 1 M aq. HCl 로 처리하고, DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(3-에틸티오펜-2-일)아세트산을 황색 오일 (1.247 g, 96 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.72 min; [M+H]⁺ = 170.94.

[2386] **A.2.62.3. 2-(3-에틸티오펜-2-일)아세트나이트릴**

[2387] 무수 DMSO (20 mL) 중의 2-(클로로메틸)-3-에틸티오펜 (506 mg, 3.15 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (617 mg, 12.60 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 40 min 동안 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 생성된 혼합물을 EtOAc 로 3 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 2-(3-에틸티오펜-2-일)아세트나이트릴을 황색 오일 (360 mg, 76 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.83 min; 이온화 없음.

[2388] **A.2.62.4. 2-(클로로메틸)-3-에틸티오펜**

[2389] 무수 DCM (18 mL) 중의 (3-에틸티오펜-2-일)메탄올 (500 mg, 3.52 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 트리에틸아민 (0.63 mL, 4.57 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (43 mg, 0.35 mmol) 을 연속적으로 첨가한다. 이어서, 메탄술포닐 클로라이드 (0.32 mL, 4.22 mmol) 를 적하하고, 생성된 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 이어서, RM 을 물로 희석시키고, 층을 분리하고, 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(클로로메틸)-3-에틸티오펜을 황색 오일 (505 mg, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.86 min; 이온화 없음.

[2390] A.2.62.5. (3-에틸티오펜-2-일)메탄올

[2391] 무수 THF (80 mL) 중의 메틸 3-에틸티오펜-2-카르복실레이트 (2.270 g, 13.30 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 40.0 mL, 40.0 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 10 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 °C 로 예열시킨다. 0 °C 에서 교반을 30 min 동안 계속하고, 이어서 냉각 RM 을 물 (1.5 mL), 15 % aq. NaOH (1.5 mL) 및 물 (4 mL) 로 연속적으로 처리한다. 혼합물을 RT 로 예열시키고, 1 h 동안 추가로 교반한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, THF 로 세정한다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, (3-에틸티오펜-2-일)메탄올을 무색 오일 (2.030 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.66 min; 이온화 없음.

[2392] A.2.62.6. 메틸 3-에틸티오펜-2-카르복실레이트

[2393] 무수 DMF (20 mL) 중의 3-에틸티오펜-2-카르복실산 (3.130 g, 19.00 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (9.303 g, 28.60 mmol) 및 요오도메탄 (1.44 mL, 22.80 mmol) 을 연속적으로 첨가하고, RM 을 RT 에서 1.5 h 동안 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 메틸 3-에틸티오펜-2-카르복실레이트를 황색 오일 (3.340 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.89 min; [M+H]⁺ = 171.04.

[2394] A.2.63. 메틸 2-(2-클로로-6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트

[2395] 무수 DMF (25 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아세테이트 (2.614 g, 9.42 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.416 g, 9.42 mmol), 칼륨 아세테이트 (3.697 g, 37.70 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (766 mg, 1.04 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(2-클로로-6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트를 연한 녹색 오일 (1.939 g, 63 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.08 min; [M+H]⁺ = 325.19.

[2396] A.2.63.1. 메틸 2-(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아세테이트

[2397] 무수 DMF (25 mL) 중의 2-(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아세트산 (2.648 g, 10.00 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (6.548 g, 20.10 mmol) 및 요오도메탄 (1.26 mL, 20.10 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아세테이트를 투명한 오일 (2.614 g, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.00 min; 이온화 없음.

[2398] A.2.63.2. 2-(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아세트산

[2399] 2-(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아세트니트릴 (2.504 g, 10.20 mmol), 물 (9 mL), 95% 황산 (11 mL) 및 아세트산 (7 mL) 의 혼합물을 질소하에서 4 h 동안 110 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음/물에 붓는다. 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아세트산을 회백색 고체 (2.648 g, 98 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.86 min; 이온화 없음.

[2400] A.2.63.3. 2-(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아세트니트릴

[2401] MeCN (30 mL) 및 물 (4 mL) 중의 5-브로모-1-클로로-2-(클로로메틸)-3-메틸벤젠 (2.752 g, 10.80 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (719 mg, 14.10 mmol) 으로 처리하고, RM 을 질소하에서 1 h 동안 80 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세트니트릴을 감압하에서 제거하고, 혼합물을 DCM 으

로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 2-(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아세트니트릴을 무색 고체 (2.504 g, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.96 min; 이온화 없음.

[2402] **A.2.63.4. 5-브로모-1-클로로-2-(클로로메틸)-3-메틸벤젠**

[2403] 무수 DCM (30 mL) 중의 (4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)메탄올 (2.529 g, 10.70 mmol) 및 염화 아연 (36.6 mg, 0.268 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (1.57 mL, 21.50 mmol) 로 적하 처리하고, RM 을 0 °C 에서 4 h 동안 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 미정제 5-브로모-1-클로로-2-(클로로메틸)-3-메틸벤젠을 진한 분홍색 고체 (2.752 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.05 min; 이온화 없음.

[2404] **A.2.63.5. (4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)메탄올**

[2405] 무수 THF (60 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-클로로-6-메틸벤조에이트 (3.450 g, 12.60 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 38.0 mL, 38.0 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 30 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 RT 로 예열시킨다. RT 에서 교반을 1.5 h 동안 계속하고, 이어서 냉각 RM 을 물 (1 mL), 2.8 N aq. NaOH (1 mL) 및 물 (3 mL) 로 연속적으로 처리한다. 혼합물을 RT 로 예열시키고, 30 min 동안 추가로 교반한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, THF 로 세정하고, 여과액을 감압하에서 농축 건조시킨다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 순수한 (4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)메탄올 (2.529 g, 85%) 을 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.90 min; 이온화 없음.

[2406] **A.2.63.6. 메틸 4-브로모-2-클로로-6-메틸벤조에이트**

[2407] 무수 DMF (35 mL) 중의 4-브로모-2-클로로-6-메틸벤조산 (3.500 g, 13.30 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (8.685 g, 26.70 mmol) 및 요오도메탄 (1.68 mL, 26.70 mmol) 을 연속적으로 첨가하고, RM 을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-2-클로로-6-메틸벤조에이트를 진한 오렌지색 오일 (3.450 g, 98 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.99 min; 이온화 없음.

[2408] **A.2.64. 메틸 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트**

[2409] 무수 DMF (15 mL) 중의 메틸 4-브로모-1-에틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (1.567 g, 6.75 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.715 g, 6.75 mmol), 칼륨 아세테이트 (2.651 g, 27.00 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (494 mg, 0.67 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 3/1) 로 정제하여, 메틸 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트를 연한 황색 오일 (841 mg, 45 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.96 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280.24$.

[2410] **A.2.64.1. 메틸 4-브로모-1-에틸-1H-피롤-2-카르복실레이트**

[2411] 무수 DMF (15 mL) 중의 메틸 4-브로모-1H-피롤-2-카르복실레이트 (1.500 g, 7.21 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 칼륨 (1.494 g, 10.80 mmol) 및 요오도메탄 (1.43 mL, 8.65 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 2.5 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-1-에틸-1H-피롤-2-카르복실레이트를 투명한 오일 (1.567 g, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.94 min; 이온화 없음.

[2412] **A.2.65. 메틸 1-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트**

[2413] 무수 DMF (15 mL) 중의 메틸 4-브로모-1-프로필-1H-피롤-2-카르복실레이트 (1.721 g, 6.99 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.776 g, 6.99 mmol), 칼륨 아세테이트 (2.745 g, 28.00 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (512 mg, 0.69 mmol) 를 첨가한다. RM 을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 이어서, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/1) 로 정제하여, 메틸 1-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트를 황색 오일 (1.036 g, 51 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 294.33.

[2414] **A.2.65.1. 메틸 4-브로모-1-프로필-1H-피롤-2-카르복실레이트**

[2415] 무수 DMF (15 mL) 중의 메틸 4-브로모-1H-피롤-2-카르복실레이트 (1.500 g, 7.21 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 칼륨 (1.494 g, 10.80 mmol) 및 1-요오도프로판 (0.84 mL, 8.65 mmol) 을 첨가하고, RM 을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-1-프로필-1H-피롤-2-카르복실레이트를 투명한 오일 (1.721 g, 97 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.99 min; 이온화 없음.

[2416] **A.2.66. 2-에톡시-3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산**

[2417] 에틸 2-에톡시-3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (960 mg, 2.38 mmol) 를 MeOH/THF (1:1) (10 mL) 에 용해시킨다. 이어서, NaOH 10 % (4.77 mL, 11.9 mmol) 를 첨가하고, RM 을 RT 에서 4 h 동안 교반한다. 이것을 HCl 2 N (~10 mL) 로 처리하여, 산성 pH (<2) 에 도달시키고, EtOAc 로 추출한다. 생성된 유기 상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물을 황색 고체 (0.735 g, 81 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.91 min; [M+H]⁺ = 311.26.

[2418] **A.2.66.1. 에틸 2-에톡시-3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트**

[2419] 표제 화합물은 에틸 4-브로모-2-에톡시-3-플루오로벤조에이트로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.10 min; [M+H]⁺ = 339.26.

[2420] **A.2.66.2. 에틸 4-브로모-2-에톡시-3-플루오로벤조에이트**

[2421] DMF (6 mL) 중의 4-브로모-3-플루오로-2-히드록시벤조산 (750 mg, 3.1 mmol) 및 K₂CO₃ (1070 mg, 7.74 mmol) 의 용액에, 에틸 요오다이드 (0.508 mL, 6.35 mmol) 를 첨가한다. 반응물을 RT 에서 2.5 일 동안 교반하고, 이어서 이것을 DCM 과 염수 사이에서 분할한다. 수성 층을 DCM 으로 재추출하고, 합쳐진 유기물을 염수로 세정하고, 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물을 진한 오렌지색 오일로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; [M+H]⁺ = 291.01.

[2422] **A.2.67. 메틸 3-(2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트**

[2423] 무수 DMF (10 mL) 중의 메틸 3-(4-브로모-2-메톡시페닐)프로파노에이트 (0.899 g, 3.26 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.835 g, 3.26 mmol), 칼륨 아세테이트 (1.278 g, 13.00 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (265 mg, 0.35 mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 메틸 3-(2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트를 연한 황색 오일 (0.752 g, 72 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 321.22.

[2424] **A.2.67.1. 메틸 3-(4-브로모-2-메톡시페닐)프로파노에이트**

- [2425] 무수 DMF (10 mL) 중의 3-(4-브로모-2-메톡시페닐)프로판산 (1.000 g, 3.86 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (2.515 g, 7.72 mmol) 및 요오도메탄 (0.485 mL, 7.72 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 3-(4-브로모-2-메톡시페닐)프로파노에이트를 투명한 오일 (0.899 g, 85 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.96 min; 이온화 없음.
- [2426] **A.2.68. 메틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르복실레이트**
- [2427] 무수 DMF (20 mL) 중의 메틸 5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르복실레이트 (1.513 g, 5.86 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.504 g, 5.86 mmol), 칼륨 아세테이트 (2.301 g, 23.40 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (477 mg, 0.64 mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Et₂O 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르복실레이트를 연한 황색 오일 (1.168 g, 66 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.98 min; [M+H]⁺ = 305.22.
- [2428] **A.2.68.1. 메틸 5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르복실레이트**
- [2429] 무수 DMF (20 mL) 중의 5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르복실산 (1.500 g, 5.86 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (2.388 g, 7.33 mmol) 및 요오도메탄 (0.547 mL, 8.79 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 메틸 5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르복실레이트를 황색 오일 (1.513 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.90 min; 이온화 없음.
- [2430] **A.2.69. 메틸 2-(3-프로필티오펜-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)아세테이트**
- [2431] THF (15 mL) 중의 메틸 2-(3-프로필티오펜-2-일)아세테이트 (0.600 g, 3.03 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.470 g, 1.82 mmol), (1,5-시클로옥타디엔)(메톡시)이리듐 (I) 이량체 (21.5 mg, 0.0325 mmol) 및 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘 (20 mg, 0.074 mmol) 의 혼합물을 질소 스트림으로 탈기시키고, 질소하에서 밤새 80 °C 에서 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(3-프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)아세테이트를 투명한 오일 (0.671 g, 68 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.07 min; [M+H]⁺ = 325.24.
- [2432] **A.2.69.1. 메틸 2-(3-프로필티오펜-2-일)아세테이트**
- [2433] 톨루엔 (24 mL) 및 물 (12 mL) 중의 메틸 2-(3-브로모티오펜-2-일)아세테이트 (1.655 g, 7.04 mmol), 칼륨 n-프로필트리플루오로보레이트 (1.223 g, 7.74 mmol) 및 탄산 세슘 (6.881 g, 21.10 mmol) 의 혼합물을 질소로 3 회 탈기시킨다. 이어서, 팔라듐 (II) 아세테이트 (79 mg, 0.35 mmol) 및 RuPhos (0.346 g, 0.70 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(3-프로필티오펜-2-일)아세테이트를 황색 오일 (1.336 g, 96 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.94 min; [M+H]⁺ = 199.26.
- [2434] **A.2.69.2. 메틸 2-(3-브로모티오펜-2-일)아세테이트**
- [2435] 무수 DMF (20 mL) 중의 2-(3-브로모티오펜-2-일)아세트산 (2.000 g, 9.05 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (5.895 g, 18.10 mmol) 및 요오도메탄 (1.14 mL, 18.10 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유

기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(3-브로모티오펜-2-일)아세테이트를 황색 오일 (2.183 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.86 min; 이온화 없음.

[2436] **A.2.70. 메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세테이트**

[2437] 무수 DMF (30 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세테이트 (2.556 g, 8.60 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.207 g, 8.60 mmol), 칼륨 아세테이트 (3.378 g, 34.40 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (0.700 g, 0.94 mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 질소하에서 밤새 90 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 3/1) 로 정제하여, 메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세테이트를 황색 오일 (2.256 g, 76 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.07 min; 이온화 없음.

[2438] **A.2.70.1. 메틸 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세테이트**

[2439] 무수 DMF (25 mL) 중의 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (2.694 g, 9.52 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (6.202 g, 19.00 mmol) 및 요오도메탄 (1.20 mL, 19.00 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세테이트를 연한 황색 오일 (2.556 g, 90 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.98 min; 이온화 없음.

[2440] **A.2.70.2. 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산**

[2441] 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트니트릴 (2.385 g, 9.03 mmol), 물 (8.5 mL), 95% 황산 (9.5 mL) 및 아세트산 (6.5 mL) 의 혼합물을 질소하에서 밤새 110 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음/물에 붓는다. 혼합물을 DCM 으로 3 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을 연한 황색 고체 (2.694 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.85 min; 이온화 없음.

[2442] **A.2.70.3. 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트니트릴**

[2443] MeCN (32 mL) 및 물 (4 mL) 중의 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (2.707 g, 9.81 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (0.651 g, 12.80 mmol) 으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 80 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세트니트릴을 감압하에서 제거하고, 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/ EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 2-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트니트릴을 연한 황색 고체 (2.385 g, 92 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.95 min; 이온화 없음.

[2444] **A.2.70.4. 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠**

[2445] 무수 DCM (25 mL) 중의 (4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (2.500 g, 9.62 mmol) 및 염화 아연 (32.8 mg, 0.24 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (1.40 mL, 19.20 mmol) 로 적하 처리하고, 혼합물을 0 °C 에서 4 h 동안, 및 이어서 RT 에서 밤새 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 미정제 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠을 연한 황색 오일 (2.707 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; 이온화 없음.

[2446] **A.2.71. 메틸 2-(2-에톡시-3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트**

[2447] 무수 DMF (20 mL) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)아세테이트 (1.939 g, 6.66 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.708 g, 6.66 mmol), 칼륨 아세테이트 (2.615 g, 26.60 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (0.542 g, 0.73 mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 질소하에서 밤

새 90 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(2-에톡시-3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트를 진한 녹색 오일 (1.254 g, 56 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.05 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.23$.

[2448] **A.2.71.1. 메틸 2-(4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)아세테이트**

[2449] 무수 DMF (20 mL) 중의 2-(4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)아세트산 (2.186 g, 7.28 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (3.213 g, 9.86 mmol) 및 요오도메탄 (0.738 mL, 11.80 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et_2O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-(4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)아세테이트를 투명한 오일 (1.939 g, 91 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.99 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291.10$.

[2450] **A.2.71.2. 2-(4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)아세트산**

[2451] 2-(4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)아세토니트릴 (1.879 g, 7.28 mmol), 물 (7 mL), 95% 황산 (8 mL) 및 아세트산 (9 mL) 의 혼합물을 질소하에서 1.5 h 동안 110 °C 로 가열한다. 이어서, RM 을 RT 로 냉각시키고, 얼음/물에 붓는다. 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2-(4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)아세트산을 회백색 고체 (2.186 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.85 min; 이온화 없음.

[2452] **A.2.71.3. 2-(4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)아세토니트릴**

[2453] MeCN (24 mL) 및 물 (3 mL) 중의 1-브로모-4-(클로로메틸)-3-에톡시-2-플루오로벤젠 (2.124 g, 7.94 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (0.527 g, 10.30 mmol) 으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 밤새 80 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 아세토니트릴을 감압하에서 제거하고, 혼합물을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 2-(4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)아세토니트릴을 무색 고체 (1.879 g, 92 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.97 min; 이온화 없음.

[2454] **A.2.71.4. 1-브로모-4-(클로로메틸)-3-에톡시-2-플루오로벤젠**

[2455] 무수 DCM (25 mL) 중의 (4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)메탄올 (1.947 g, 7.82 mmol) 및 염화 아연 (26.6 mg, 0.19 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (1.14 mL, 15.60 mmol) 로 적하 처리하고, 혼합물을 0 °C 에서 2 h 동안 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 1-브로모-4-(클로로메틸)-3-에톡시-2-플루오로벤젠을 투명한 오일 (2.124 g, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.06 min; 이온화 없음.

[2456] **A.2.71.5. (4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)메탄올**

[2457] 무수 THF (30 mL) 중의 에틸 4-브로모-2-에톡시-3-플루오로벤조에이트 (2.920 g, 10.00 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (톨루엔 중 1 M, 30.1 mL, 30.1 mmol) 을 적하하고, 혼합물을 질소하에서 45 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반한다. 이어서, RM 을 0 °C 로 예열시키고, 물 및 2.8 N aq. NaOH 로 연속적으로 처리한다. EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, (4-브로모-2-에톡시-3-플루오로페닐)메탄올을 무색 고체 (1.947 g, 78 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.85 min; 이온화 없음.

[2458] **A.2.71.6. 에틸 4-브로모-2-에톡시-3-플루오로벤조에이트**

[2459] 무수 DMF (25 mL) 중의 4-브로모-3-플루오로-2-히드록시벤조산 (3.000 g, 12.80 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 칼륨 (3.529 g, 25.50 mmol) 및 요오도메탄 (2.05 mL, 25.50 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 밤새

80 °C 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/1) 로 정제하여, 에틸 4-브로모-2-에톡시-3-플루오로벤조에이트를 황색 오일 (2.920 g, 79 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.04 min; [M+H]⁺ = 291.09.

[2460] **A.2.72. 메틸 2-(3-(디플루오로메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)티오펜-2-일)아세테이트**

[2461] THF (8 mL) 중의 메틸 2-(3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)아세테이트 (0.365 g, 1.64 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보톨란) (0.253 g, 0.98 mmol), (1,5-시클로옥타디엔)(메톡시)이리듐 (I) 이량체 (11 mg, 0.0164 mmol) 및 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘 (11 mg, 0.039 mmol) 의 혼합물을 질소 스트림으로 탈기시키고, 질소하에서 밤새 80 °C 에서 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 메틸 2-(3-(디플루오로메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)티오펜-2-일)아세테이트를 황색 오일 (0.473 g, 83 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 349.15.

[2462] **A.2.72.1. 메틸 2-(3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)아세테이트**

[2463] 무수 DMF (8 mL) 중의 2-(3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)아세트산 (0.401 g, 1.93 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (0.941 g, 2.89 mmol) 및 요오도메탄 (0.145 mL, 2.31 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 30 min 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 메틸 2-(3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)아세테이트를 옅은 황색 오일 (0.364 g, 85 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.83 min; 이온화 없음.

[2464] **A.2.72.2. 2-(3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)아세트산**

[2465] EtOH (3 mL) 및 물 (3 mL) 중의 2-(3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)아세토니트릴 (0.306 g, 1.62 mmol), 수산화 칼륨 (0.272 g, 4.85 mmol) 의 혼합물을 질소하에서 2.5 h 동안 110 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 감압하에서 농축시킨다. 1 M aq. HCl 및 DCM 을 연속적으로 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 2-(3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)아세트산을 오렌지색 오일 (0.296 g, 88 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.68 min; 이온화 없음.

[2466] **A.2.72.3. 2-(3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)아세토니트릴**

[2467] 무수 DMSO (10.5 mL) 중의 2-(클로로메틸)-3-(디플루오로메톡시)티오펜 (0.426 g, 2.14 mmol) 의 용액을 시안화 나트륨 (0.217 g, 4.29 mmol) 으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 75 min 동안 80 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 생성된 혼합물을 Et₂O 로 3 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 2-(3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)아세토니트릴을 옅은 황색 오일 (0.306 g, 75 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.78 min; 이온화 없음.

[2468] **A.2.72.4. 2-(클로로메틸)-3-(디플루오로메톡시)티오펜**

[2469] 무수 DCM (20 mL) 중의 3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)메탄올 (0.360 g, 2.00 mmol) 및 염화 아연 (7 mg, 0.049 mmol) 의 냉각 (0 °C) 혼합물을 티오닐 클로라이드 (0.291 mL, 3.99 mmol) 로 적하 처리하고, 혼합물을 RT 에서 3 h 동안 교반한다. 혼합물을 0 °C 로 냉각시키고, 티오닐 클로라이드 (0.291 mL, 3.99 mmol) 로 적하 처리하고, RT 에서 1 h 동안 추가로 교반한다. RM 을 감압하에서 농축시켜, 2-(클로로메틸)-3-(디플루오로메톡시)티오펜을 검정색 오일 (0.328 g, 83 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.82 min; 이온화 없음.

[2470] **A.2.72.5. (3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)메탄올**

- [2471] 무수 THF (50 mL) 중의 메틸 3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-카르복실레이트 (1.450 g, 6.97 mmol) 의 냉각 (-78 °C) 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (THF 중 1 M, 21.0 mL, 21.0 mmol) 을 적하한다. 혼합물을 질소하에서 20 min 동안 -78 °C 에서 추가로 교반하고, 이어서 0 °C 로 예열시킨다. 0 °C 에서 교반을 20 min 동안 계속하고, RM 을 물 (1 mL), 2.8 N aq. NaOH (1 mL) 및 물 (2 mL) 로 연속적으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 RT 로 예열시키고, 1 h 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, THF 로 세정하고, 여과액을 감압하에서 농축 건조시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, (3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-일)메탄올을 얻은 황색 오일 (1.075 g, 86 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.63 min; 이온화 없음.
- [2472] **A.2.72.6. 메틸 3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-카르복실레이트**
- [2473] 무수 DMF (4 mL) 중의 3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-카르복실산 (0.500 g, 2.45 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (1.196 g, 3.67 mmol) 및 요오도메탄 (0.185 mL, 2.94 mmol) 을 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 40 min 동안 교반한다. 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 1/1) 로 정제하여, 메틸 3-(디플루오로메톡시)티오펜-2-카르복실레이트를 무색 오일 (0.495 g, 97 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.81 min; 이온화 없음.
- [2474] **A.2.73. 메틸 2-시클로프로폭시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트**
- [2475] 무수 1,4-디옥산 (20 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-시클로프로폭시벤조에이트 (0.991 g, 3.65 mmol) 의 용액에, RT 에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.936 g, 3.65 mmol), 칼륨 아세테이트 (1.432 g, 14.60 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (297 mg, 0.40 mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 질소하에서 밤새 95 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세정한다. 여과액을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 2-시클로프로폭시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트를 호박색 오일 (1.004 g, 87 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.03 min; $[M+H]^+$ = 319.25.
- [2476] **A.2.73.1. 메틸 4-브로모-2-시클로프로폭시벤조에이트**
- [2477] 무수 DCM (10 mL) 중의 디에틸아연 (헥산 중 1 M, 14.5 mL, 14.5 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.767 mL, 9.92 mmol) 으로 적하 처리하고, 혼합물을 질소하에서 10 min 동안 0 °C 에서 교반한다. 냉각 혼합물에 디요오도메탄 (2.38 mL, 29.00 mmol) 을 적하하고, 0 °C 에서 교반을 10 min 동안 계속한다. 무수 DCM (15 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-(비닐옥시)벤조에이트 (0.981 g, 3.82 mmol) 의 용액을 적하하고, 생성된 혼합물을 0 °C 에서 30 min 동안, 및 이어서 RT 에서 밤새 추가로 교반한다. RM 을 aq. sat. NH₄Cl 로 처리하고, 층을 분리한다. 수성 층을 DCM 으로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-2-시클로프로폭시벤조에이트를 투명한 오일 (0.991 g, 96 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.95 min; $[M+H]^+$ = 271.11.
- [2478] **A.2.73.2. 메틸 4-브로모-2-(비닐옥시)벤조에이트**
- [2479] 무수 DMF (20 mL) 중의 4-브로모-2-(비닐옥시)벤조산 (1.161 g, 4.78 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액에, 탄산 세슘 (2.023 g, 6.21 mmol) 및 요오도메탄 (0.452 mL, 7.17 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 15 min 동안 0 °C 에서, 및 이어서 1 h 동안 RT 에서 교반한다. 물 및 EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 7/3) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-2-(비닐옥시)벤조에이트를 황색 오일 (1.181 g, 96 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.93 min; $[M+H]^+$ = 256.99.
- [2480] **A.2.73.3. 4-브로모-2-(비닐옥시)벤조산**

[2481] 무수 THF (50 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-(2-클로로에톡시)벤조에이트 (5.440 g, 18.50 mmol) 의 냉각 (0 °C) 용액을 칼륨 tert-부톡시드 (2.485 g, 22.10 mmol) 로 부분적으로 처리하고, 생성된 용액을 질소하에서 45 min 동안 0 °C 에서, 및 이어서 30 min 동안 RT 에서 교반한다. 이어서, 추가의 칼륨 tert-부톡시드 (1.037 g, 9.241 mmol) 를 상기 냉각 (0 °C) 혼합물에 부분적으로 첨가하고, RT 에서 교반을 4 h 동안 계속한다. 물 및 EtOAc 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 1 M aq. HCl 로 산성화시키고, EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 3/1) 로 정제하여, 4-브로모-2-(비닐옥시)벤조산을 연한 오렌지색 고체 (1.161 g, 26 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.79 min; 이온화 없음.

[2482] **A.2.73.4. 메틸 4-브로모-2-(2-클로로에톡시)벤조에이트**

[2483] 무수 DMF (30 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-히드록시벤조에이트 (5.000 g, 21.00 mmol) 의 용액에, RT 에서 탄산 세슘 (10.363 g, 31.50 mmol) 및 2-클로로에틸 p-톨루엔술포네이트 (4.71 mL, 25.20 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 2 h 동안 65 °C 로 가열한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 물 및 Et₂O 를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 Et₂O 로 3 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. FC (헵탄에서 헵탄/EtOAc = 4/1) 로 정제하여, 메틸 4-브로모-2-(2-클로로에톡시)벤조에이트를 무색 고체 (5.840 g, 95 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.96 min; [M+H]⁺ = 293.10.

[2484] **B- 실시예의 제조**

[2485] **일반적인 절차 A: Pd(PPh₃)₄ 에 의한 스즈키 커플링**

[2486] 에탄올 (3 mL) 중의 각각의 피리미딘 할라이드 유도체 (A3) (0.15 mmol), 각각의 보론산 유도체 (A4) (0.18 mmol) 및 K₂CO₃ 2 M (0.3 mL, 0.6 mmol) 의 혼합물을 아르곤으로 퍼지하고, Pd(PPh₃)₄ (0.0075 mmol) 를 첨가하고, RM 을 90 °C 에서 밤새 가열한다. 대안적으로, 반응은 MW 장치 내에서 15 - 30 min 동안 120 °C 에서 수행할 수 있다. RM 을 0.45 μm 유리 미세 섬유 필터를 통해 여과하고, EtOH/MeCN 및 DMF 로 세정한다. 여과액을 분취용 HPLC 또는 FC 로 정제한다. 대안적으로, 이것을 물로 희석시키고, 필요한 경우, pH 를 조정하고, EtOAc (3 ×) 로 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 분취용 HPLC 또는 FC 로 정제한다.

[2487] **일반적인 절차 B: Pd(PPh₃)₄, 이어서 에스테르 가수분해에 의한 스즈키 커플링**

[2488] EtOH (3 mL) 중의 각각의 피리미딘 할라이드 유도체 (A3) (0.15 mmol), 각각의 보론산 유도체 (A4) (0.18 mmol) 및 K₂CO₃ 2 M (0.3 mL, 0.6 mmol) 의 혼합물을 아르곤으로 퍼지하고, Pd(PPh₃)₄ (0.0075 mmol) 를 첨가하고, RM 을 90 °C 에서 밤새 가열한다. 대안적으로, 반응은 MW 장치 내에서 15 - 30 min 동안 120 °C 에서 수행할 수 있다. NaOH (32 % 용액, 0.5 mL) 를 첨가하고, RM 을 RT 에서 2 - 20 h 동안 또는 90 °C 에서 0.5 - 20 h 동안 교반한다. 이어서, 이것을 0.45 μm 유리 미세 섬유 필터를 통해 여과하고, EtOH 및 물로 세정한다. 여과액을 분취용 HPLC 로 직접 정제하거나, 또는 1 N HCl 로 희석시키고, EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 분취용 HPLC 또는 FC 로 정제한다.

[2489] **일반적인 절차 C: PdCl₂(dppf), 이어서 에스테르 가수분해에 의한 스즈키 커플링**

[2490] THF (4 mL) 및 물 (0.5 mL) 중의 각각의 피리미딘 할라이드 유도체 (A3) (0.15 mmol), 각각의 보론산 유도체 (A4) (0.18 - 0.3 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.75 mmol) 의 혼합물을 아르곤으로 퍼지하고, Pd(dppf)Cl₂ · DCM (0.015 mmol) 을 첨가하고, RM 을 80 °C 에서 밤새 가열한다. NaOH (32 % 용액, 0.5 mL) 를 첨가하고, RM 을 80 °C 에서 2 h 동안 교반한다. 이어서, 이것을 0.45 μm 유리 미세 섬유 필터를 통해 여과하고, EtOH 및 물로 세정한다. 여과액을 분취용 HPLC 로 직접 정제하거나, 또는 1 N HCl 로 희석시키고, EtOAc 로 3 회 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 분취용 HPLC 또는 FC 로 정제한다.

[2491] 일반적인 절차 D: 포스포늄-매개된 SNAr

[2492] DMF (1 mL) 및 TEA (0.4 mmol) 중의 6-히드록시-피리미딘 유도체 (0.1 mmol) 의 용액에, PyBOP (0.16 mmol) 를 첨가한다. 이 용액을 RT 에서 15 min - 1 h 동안 교반하고, 이어서 각각의 아릴-에틸아민 (0.125 mmol) 을 첨가하고, RM 을 80 °C 에서 밤새 교반한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 몇 방울의 물로 처리하고, 분취용 HPLC 로 정제한다. 대안적으로, RM 을 EtOAc 로 희석시키고, 염수로 2 회 세정한다. 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 필요에 따라, 분취용 HPLC 또는 FC 로 정제한다. 대안적으로, DMF (1 mL) 중의 6-히드록시-피리미딘 유도체 (0.1 mmol) 의 용액을 DBU (0.15 mmol) 및 BOP (0.13 mmol) 로 처리한다. 이 용액을 RT 에서 15 min - 1 h 동안 교반하고, 이어서 각각의 아릴-에틸아민 (0.125 mmol) 을 첨가하고, RM 을 80 °C 에서 2 - 20 h 동안 교반한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 몇 방울의 물로 처리하고, 분취용 HPLC 로 정제한다. 또는, RM 을 EtOAc 로 희석시키고, 염수로 2 회 세정한다. 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 필요에 따라, 분취용 HPLC 또는 FC 로 정제한다.

[2493] 하기 표 4 에 나타내는 실시예 1 - 337 의 화합물은, 상기에서 언급한 절차 A, B 또는 C 중 어느 하나를, 상업적으로 입수 가능한 보론산 유도체와, 또는 보론산 유도체 A.2.1. - A.2.34. 와 커플링된, 피리미딘 할라이드 유도체 A.1.1. - A.1.96. 에 적용함으로써 제조한다.

[2494] 표 4: 실시예 1 - 337

Ex.	화합물	t _R [min] (LC-MS)	MS 데이터 m/z [M+H] ⁺
1	3-에톡시-5-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.1 (D)	464.3
2	5-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.1 (D)	459.2
3	3-에톡시-5-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.1 (D)	468
4	3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.1 (D)	456.2
5	5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	426.1
6	5-{6-[2-(7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	453.4
7	3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.1 (D)	434
8	3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	454.4

[2495]

9	3-에톡시-5-{6-[2-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 티오펜-2-카르복실산	1.1 (D)	450.1
10	5-{6-[2-벤조[b]티오펜-6-일-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2- 카르복실산	1.0 (D)	426.4
11	3-에톡시-5-{6-[2-(1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 티오펜-2-카르복실산	1.1 (D)	438.4
12	3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	440.4
13	3-에톡시-5-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	428.2
14	3-에톡시-5-{6-[2-(5-메톡시-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 티오펜-2-카르복실산	1.1 (D)	456.1
15	5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3- 에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.0 (D)	428.2
16	3-에톡시-5-{6-[2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4- 일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.0 (D)	441.3
17	3-에톡시-5-{6-[2-(1-에티닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.1 (D)	444.3
18	4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 메틸술폰파닐-벤조산	0.9 (D)	452.2

[2496]

19	5-{6-[2-(4-클로로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.2 (D)	484.4
20	3-에톡시-5-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.1 (D)	440.1
21	3-에톡시-5-{6-[2-(8-메톡시-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	0.9 (D)	472.1
22	3-에톡시-5-{6-[2-(8-메틸-퀴놀린-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.7 (D)	435
23	3-에톡시-5-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.2 (D)	464.2
24	3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	0.9 (D)	409.2
25	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.1 (D)	488.3
26	3-에톡시-5-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	458.1
27	5-{6-[2-(3-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.0 (D)	451.2
28	4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산	1.0 (D)	426

[2497]

29	4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸솔파닐-벤조산 (*1)	1.0 (D)	464.1
30	3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	0.9 (D)	442.3
31	3-에톡시-5-{6-[2-(3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.2 (D)	478.3
32	3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	0.9 (D)	409
33	5-{6-[2-(1-시아노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.0 (D)	445.1
34	3-에톡시-5-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.1 (D)	439.9
35	3-에톡시-5-{6-[2-(8-플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	446.2
36	3-에톡시-5-{6-(2-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.1 (D)	420.1
37	(2-에톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.9 (D)	476
38	5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-벤조푸란-2-카르복실산	0.8 (D)	416.2

[2498]

39	3-에톡시-5-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	472
40	3-에톡시-5-{6-[2-(3-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜- 2-카르복실산	1.1 (D)	434.3
41	5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3- 에톡시-티오펜-2-카르복실산	0.9 (D)	428.4
42	3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜- 2-카르복실산	1.0 (D)	423
43	5-{6-[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시- 티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	457.2
44	3-에톡시-5-{6-[2-(인단-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.1 (D)	410.1
45	5-{6-[2-(3-디플루오로메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3- 에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.1 (D)	486.3
46	5-{6-[2-(벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2- 카르복실산 (*1)	1.0 (D)	410
47	3-에톡시-5-{6-[2-(3-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 티오펜-2-카르복실산	1.1 (D)	440.1
48	3-(2-히드록시-에톡시)-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.0 (D)	450.1

[2499]

49	3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	0.9 (D)	444.2
50	5-[6-(2-벤조푸란-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.0 (D)	410.1
51	5-[6-[2-(8-클로로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	462.1
52	4-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰닐-벤조산 (*1)	0.9 (D)	455.1
53	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-에톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산 (*1)	0.9 (D)	494
54	4-{6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산 (*1)	0.9 (D)	453
55	5-{6-[2-(4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	1.1 (D)	490.4
56	5-[6-(2-크로만-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	426.3
57	3-(3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-프로피온산	1.0 (D)	462
58	5-[6-(2-크로만-7-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	426.2

[2500]

59	4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산 (*1)	1.0 (D)	460.3
60	3-에톡시-5-{6-[2-(3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.2 (D)	454.1
61	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.9 (D)	472.4
62	5-{6-[2-(3-클로로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	1.2 (D)	454.2
63	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.0 (D)	476.4
64	5-{6-[2-(6-시아노-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	439.2
65	3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	423.3
66	3-에톡시-5-{6-[2-(8-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.1 (D)	438.3
67	5-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	0.9 (D)	412.3
68	2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.0 (D)	457.2002

[2501]

69	3-에톡시-5-{6-[2-(5-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.8 (D)	439.1
70	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메틸술폰아닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	494.3
71	5-{6-[2-(1-아미노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시- 티오펜-2-카르복실산	0.9 (D)	435.1
72	5-{6-[2-(7-플루오로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-3-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르복실산	1.3 (D)	481.4
73	4-{6-[2-(3-시아노-1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 에톡시-벤조산 (*1)	0.9 (D)	457.3
74	2-플루오로-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6- 프로필-벤조산	1.1 (D)	444.2
75	3-에톡시-5-{6-[2-(1-비닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜- 2-카르복실산 (*1)	1.2 (D)	446.2
76	2-이소부틸-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 벤조산	1.1 (D)	440.4
77	4-{6-[2-(6-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 메틸술폰아닐-벤조산 (*1)	0.8 (D)	447.2
78	3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸술폰아닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	474

[2502]

79	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.1 (D)	484.2
80	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 페녹시)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	480
81	6-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-벤조푸란-2-카르복실산	0.7 (D)	448.2
82	(4-{6-[2-(6-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시- 페닐)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	459.3
83	2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4- 일}-벤조산	1.0 (D)	450
84	(4-{6-[2-(3-시아노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시- 페녹시)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	469.3
85	6-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-벤조푸란-2- 카르복실산	0.76 (B)	416.16
86	5-{6-[2-(5,8-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시- 티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	457.2
87	5-{6-[2-(7-클로로-8-메틸-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시- 티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.0 (D)	469.4
88	5-[6-(2-벤조티아졸-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2- 카르복실산 (*1)	0.8 (D)	427.4

[2503]

89	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산 (*1)	0.9 (D)	502.4
90	5-{6-[2-(1-클로로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	1.2 (D)	454.2
91	5-[6-(2-벤조티아졸-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.8 (D)	426.08
92	4-{6-[2-(3-시아노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산 (*1)	0.9 (D)	439.1
93	5-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조푸란-2-카르복실산	0.7 (D)	448
94	3-에톡시-5-{6-[2-(4-플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.85 (A)	487.98
95	3-에톡시-5-{6-[2-(8-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.0 (D)	442.3
96	5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-2-메틸-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	440.3
97	4-{6-[2-(7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜날-벤조산 (*1)	0.7 (D)	449
98	3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.8 (D)	439.1

[2504]

99	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.7 (D)	496
100	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4- 일}-벤조산	0.9 (D)	460.3
101	2-에톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조산	1.0 (D)	461.1751
102	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4- 일}-페녹시)-아세트산	0.9 (D)	478.3
103	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-에틸닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일)- 페녹시)-아세트산	0.8 (D)	468.3
104	3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	459.1
105	2-에톡시-4-{6-[2-(3-에틸닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 벤조산	1.0 (D)	438
106	3-에톡시-5-{6-[2-(6-플루오로-이소퀴놀린-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.6 (D)	439.2
107	(4-{6-[2-(1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 에톡시-페닐)-아세트산 (*1)	0.9 (D)	464.3
108	5-{6-[2-(7-플루오로-이소퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3- 트리플루오로메틸-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	463.1

[2505]

109	2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 벤조산 (*1)	0.9 (D)	450.1
110	2-에틸술폰파닐-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.8 (D)	468.1
111	5-[6-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2- 카르복실산	0.9 (D)	414.2
112	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 페녹시)-아세트산	0.7 (D)	464.1
113	4-{6-[2-(7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-2-시클로부톡시-벤조산 (*1)	0.8 (D)	473.3
114	5-[6-[2-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시- 티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	412.1
115	(4-{6-[2-(1-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 메틸술폰파닐-페닐)-아세트산 (*1)	0.9 (D)	478.3
116	4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-2-메틸술폰파닐-벤조산	0.8 (D)	453.9
117	5-[6-[2-(7-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3- 에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	473.1
118	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 페닐)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	464.3

[2506]

119	5-{6-[2-(6-디플루오로메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	480.2
120	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산 (*1)	1.1 (D)	482.3
121	{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)-아세트산	0.8 (D)	450.3
122	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.8 (D)	474.1
123	[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸]-{6-퀴놀린-6-일-피리미딘-4-일}-아민	0.7 (D)	414.1
124	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(5-메톡시-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	460.1
125	4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-시클로부톡시-벤조산	1.0 (D)	446
126	2-에톡시-4-{6-[2-(6-에톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.0 (D)	464.3
127	2-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-1H-인돌-4-카르복실산	1.0 (D)	423.3
128	4-{6-[2-(6-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산 (*1)	0.8 (D)	445.2

[2507]

129	(4-{6-[2-(3-디플루오로메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	510.3
130	(E)-3-(3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아크릴산	1.2 (D)	460.3
131	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(1-에틸닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.1 (D)	464.4
132	4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술팜닐-벤조산	0.9 (D)	422.1
133	5-{6-[2-(1,3-디메틸-1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	437.3
134	3-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산 (*1)	0.8 (D)	472.4
135	5-[6-(2-벤조[d]이소티아졸-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	427.2
136	(2-에톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.8 (D)	462.4
137	4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산	0.8 (D)	468.3
138	4-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산 (*1)	0.9 (D)	424.2

[2508]

139	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산	0.8 (D)	448
140	(2-에톡시-4-{6-[2-(1-에틸닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	467.1
141	2-에톡시-4-{6-[2-(1-에틸닐-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.0 (D)	438.1
142	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.7 (D)	452.3
143	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.9 (D)	478.4
144	{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-에톡시-페녹시}-아세트산	0.8 (D)	450.3
145	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-메틸술파닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.7 (D)	498.3
146	5-[6-(2-벤조옥사졸-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.8 (D)	411.2
147	4-[6-(2-벤조[b]티오펜-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-시클로부톡시-벤조산	1.0 (D)	446.3
148	(3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산 (*1)	1.0 (D)	448

[2509]

149	5-{6-[2-(6-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	460.1
150	2-부톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-벤조산	1.2 (D)	474.1
151	2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 벤조산	0.8 (D)	434.3
152	4-{6-[2-(5-메톡시-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 메틸술폰아닐-벤조산	0.9 (D)	452.2
153	4-{6-[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 에틸술폰아닐-벤조산	0.8 (D)	467
154	{4-[6-(2-크로만-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시}-아세트산	0.7 (D)	450.1
155	4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산	0.9 (D)	420.1
156	{6-[3-에톡시-4-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-[2-(1-메틸- 나프탈렌-2-일)-에틸]-아민	1.0 (D)	452.3
157	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4- 일}-페닐)-아세트산	0.8 (D)	462.4
158	2-에틸술폰아닐-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 벤조산	0.9 (D)	450.3
159	(2-에톡시-4-{6-[2-(5-메톡시-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 페녹시)-아세트산	0.7 (D)	464.1

[2510]

160	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산 (*1)	0.9 (D)	488.4
161	2-{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-에톡시-페닐}-프로피온산	0.8 (D)	448.3
162	2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	444.1
163	(4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰아닐-페닐)-아세트산 (*1)	0.9 (D)	474.3
164	5-{6-[2-(1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.2 (D)	412.3
165	5-{6-[2-(6-클로로-2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.1 (D)	484
166	(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.8 (D)	458.4
167	4-[6-(2-벤조[b]티오펜-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-에톡시-벤조산	0.9 (D)	420.3
168	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	1.1 (D)	454.4
169	2-부톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	1.1 (D)	456.4
170	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.0 (D)	448.3

[2511]

171	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.1 (D)	484.4
172	2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	1.0 (D)	428
173	3-에톡시-5-{6-[2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.7 (D)	454.1
174	2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.0 (D)	462.3
175	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산	0.7 (D)	466.3
176	4-{6-[2-벤조[b]티오펜-6-일-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산	0.9 (D)	422.2
177	3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.6 (D)	435.3
178	5-{6-[2-(4-클로로-7-메틸-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	0.9 (D)	469.1
179	(4-{6-[2-(7-클로로-8-메틸-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)-아세트산 (*1)	0.7 (D)	493.1
180	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(3-디플루오로메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.1 (D)	506.3
181	(4-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	436.3

[2512]

182	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	1.1 (D)	458.3
183	4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-벤조산	1.0 (D)	442.2
184	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.7 (D)	466.3
185	4-{6-[2-(인단-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술팜-벤조산	0.9 (D)	406.3
186	4-{6-[2-(4-클로로-3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜-벤조산 (*1)	1.0 (D)	480.1
187	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.9 (D)	478.2
188	2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.0 (D)	458.4
189	{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐-아세트산	0.8 (D)	434.1
190	4-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜-벤조산	0.9 (D)	436.3
191	(4-{6-[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)-아세트산 (*1)	0.7 (D)	481.3

[2513]

192	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산	0.8 (D)	480.4
193	4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐- 벤조산	0.8 (D)	436.3
194	(2-에톡시-4-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)- 아세트산	0.7 (D)	433.2
195	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 페닐)-아세트산	0.8 (D)	436.3
196	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	492.4
197	{4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-페닐)-아세트산 (*1)	0.7 (D)	468.3
198	{4-[6-(2-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)- 아세트산 (*1)	0.7 (D)	434.1
199	6-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-벤조푸란-3-카복실산	0.74 (B)	448.16
200	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4- 일}-벤조산	1.0 (D)	448
201	2-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산	0.7 (D)	496.4

[2514]

202	2-{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)]-피리미딘-4-일]-2-에톡시-페녹시}- 프로피온산	0.8 (D)	464
203	4-{6-[2-(7-시아노-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일]-2-에톡시-벤조산 (*1)	0.7 (D)	447
204	4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2- 메틸술폰아닐-벤조산 (*1)	0.9 (D)	436.2
205	(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]- 페닐아미노)-아세트산	0.8 (D)	457.1
206	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(인단-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-벤조산	1.0 (D)	430.3
207	(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]- 페녹시)-아세트산	0.7 (D)	447
208	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일]-벤조산	1.0 (D)	474.4
209	(4-{6-[2-(3-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-에톡시- 페닐)-아세트산 (*1)	0.7 (D)	459.1
210	3-에톡시-5-{6-[2-(7-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6- 일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-티오펜-2-카르복실산	0.8 (D)	483
211	4-{6-[2-(3-디플루오로메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2- 에톡시-벤조산 (*1)	1.0 (D)	480

[2515]

212	4-{6-[2-(3-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰-벤조산 (*1)	0.8 (D)	447.4
213	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	464.3
214	2-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-프로피온산	0.8 (D)	480.3
215	4-{6-[2-(4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산	1.0 (D)	484.3
216	4-{6-[2-(8-플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰-벤조산	0.8 (D)	441.9
217	(4-{6-[2-(6-디플루오로메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)-아세트산	0.7 (D)	504.3
218	2-에톡시-4-{6-[2-(5-메톡시-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	450.3
219	2-메틸술폰-4-{6-[2-(나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	416.3
220	3-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)- [1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(2-에톡시-4-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]	1.0 (D)	468

[2516]

221	2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-4-메틸-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	448.4
222	4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-에틸술폰-벤조산	0.9 (D)	436.4
223	2-(2-에톡시-4-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산	0.7 (D)	447
224	(4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰-페닐)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	466
225	(2-에톡시-4-{6-[2-(1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.6 (D)	433.3
226	[2-(1H-인돌-6-일)-에틸]-[6-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-4-일]-아민	0.6 (D)	354.3
227	2-에톡시-4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	422.3
228	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.9 (D)	477.3
229	{4-[6-(2-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)-아세트산 (*1)	0.7 (D)	434.4
230	4-{6-[2-(8-클로로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰-벤조산	0.8 (D)	458.2
231	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(8-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.0 (D)	458.1

[2517]

232	N-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-옥살람산	0.9 (D)	471
233	2-(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산	0.8 (D)	478.1
234	2-(2-히드록시-에톡시)-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.8 (D)	444.3
235	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(8-메틸-퀴놀린-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.7 (D)	455.3
236	2-(2-에톡시-4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산	0.8 (D)	466
237	4-[6-(2-벤조티아졸-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술팜닐-벤조산 (*1)	0.7 (D)	423.1
238	4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산	0.9 (D)	424.2
239	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.68 (A)	468.05
240	2-에톡시-4-{6-[2-(3-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	1.0 (D)	428.3
241	4-[6-(2-벤조푸란-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-시클로부톡시-벤조산 (*1)	0.9 (D)	430.3
242	3-에톡시-5-{6-[2-(1-에틸-1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산	1.0 (D)	437.2

[2518]

243	4-{6-[2-(8-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰-벤조산 (*1)	0.9 (D)	434.1
244	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.8 (D)	448.3
245	2-(2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-2-메틸-프로피온산	1.0 (D)	516
246	4-{6-[2-(8-클로로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-시클로부톡시-벤조산	0.9 (D)	482.3
247	(4-{6-[2-(3-클로로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)-아세트산 (*1)	0.9 (D)	478.1
248	4-[6-(2-벤조푸란-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰-벤조산	0.8 (D)	406.2
249	6-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-1-메틸-1,2-디히드로-인다졸-3-온	0.6 (D)	385.3
250	4-[6-(2-벤조푸란-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰-벤조산	0.8 (D)	406.2
251	3-에톡시-5-{6-[2-(5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.2 (D)	454.2
252	4-[6-(2-벤조푸란-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-시클로부톡시-벤조산 (*1)	0.9 (D)	430.3
253	4-{6-[2-(3-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산 (*1)	0.8 (D)	445.3

[2519]

254	2-에톡시-4-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 벤조산	0.9 (D)	434.1
255	4-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 에톡시-벤조산 (*1)	0.9 (D)	422.3
256	(2-에톡시-4-{6-[2-(5-메톡시-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}- 페닐)-아세트산	0.8 (D)	448
257	4-[6-(2-크로만-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술파닐-벤조산	0.8 (D)	422.1
258	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4- 일}-페닐)-아세트산 (*1)	1.0 (D)	486
259	2-에톡시-4-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.7 (D)	403.3
260	4-{6-[2-(1-클로로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시- 벤조산	1.0 (D)	448.2
261	2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조산	0.8 (D)	466.4
262	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(4,5-디플루오로-7-메톡시-2-메틸-벤조푸란-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6-플루오로-벤조산 (*1)	1.2 (D)	528
263	4-{6-[2-(7-클로로-8-메틸-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 시클로부톡시-벤조산 (*1)	1.0 (D)	489.3
264	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조산	1.2 (D)	498.4

[2520]

265	4-[6-(2-크로만-7-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-시클로부톡시-벤조산	0.9 (D)	446
266	4-[6-(2-크로만-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-시클로부톡시-벤조산	0.9 (D)	446.3
267	[2-(1H-인돌-6-일)-에틸]-[6-(1H-인돌-6-일)-피리미딘-4-일]-아민	0.7 (D)	354.3
268	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.0 (D)	460.4
269	2-에톡시-4-{6-[2-(8-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.9 (D)	432.2
270	{4-[6-[2-(1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰파닐-페닐}-아세트산 (*1)	0.9 (D)	466.3
271	(2-에톡시-4-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산	0.7 (D)	417.3
272	6-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-1H-인돌-3-카르복실산	0.7 (D)	415.2
273	4-{6-[2-(3-시아노-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-시클로부톡시-벤조산 (*1)	0.9 (D)	471.3
274	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-메틸아미노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	472
275	2-에틸술폰파닐-4-{6-[2-(6-플루오로-벤조푸란-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	438.3
276	4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.8 (D)	406.2

[2521]

277	4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰-벤조산	0.8 (D)	440
278	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.8 (D)	429.3
279	4-{6-[2-(3-클로로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산 (*1)	1.0 (D)	448.4
280	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(2-플루오로-5-메톡시-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	1.0 (D)	478.3
281	3-히드록시-4-{4-[6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-페닐}-시클로부트-3-엔-1,2-디온	0.7 (D)	411.2
282	2-에톡시-6-메톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.9 (D)	474.3
283	3-(5-{6-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-메톡시-티오펜-2-일)-옥세탄-3-올	0.6 (D)	453.3
284	2-에톡시-4-{6-[2-(3-이소프로폭시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.1 (D)	472.4
285	4-[6-(2-크로만-7-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰-벤조산	0.8 (D)	422.1
286	2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.8 (D)	452.3
287	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(1-메틸-1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	443.3

[2522]

288	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.9 (D)	462.1
289	(2-에톡시-4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	448
290	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산	0.8 (D)	448
291	4-[6-(2-벤조티아졸-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-시클로부톡시-벤조산 (*1)	0.8 (D)	447.3
292	4-{6-[2-(8-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술파닐-벤조산	0.8 (D)	438
293	4-[6-(2-벤조푸란-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-에톡시-벤조산 (*1)	0.8 (D)	404.3
294	5-[6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-티오펜-2-카르복실산 아미드	0.7 (D)	364.2
295	2-시클로부톡시-4-[6-[2-(2,3-디히드로-벤조푸란-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-벤조산	0.9 (D)	432.3
296	2-에톡시-4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.9 (D)	434.3
297	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산	0.8 (D)	448.4
298	(2-에톡시-4-{6-[2-(5-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산 (*1)	1.1 (D)	478.3

[2523]

299	(2-에톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산	0.7 (D)	452.3
300	2,6-디메톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.8 (D)	460.2
301	(4-{6-[2-(7-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페녹시)-아세트산 (*1)	0.7 (D)	497.3
302	5-(4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3(2H)-온 [호변 이성질체 형태: 5-(4-{6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-올]	0.9 (D)	424.3
303	{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-메틸술팜닐-페닐}-아세트산 (*1)	0.8 (D)	436.2
304	4-{6-[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-벤조산 (*1)	0.8 (D)	451.3
305	(4-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-페닐)-아세트산 (*1)	0.9 (D)	450.1
306	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(3-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	1.0 (D)	460.1
307	2,6-디플루오로-4-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페놀	0.7 (D)	367.4
308	{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-2-메틸-피리미딘-4-일]-2-에톡시-페닐}-아세트산 (*1)	0.8 (D)	448.3

[2524]

309	4-[6-(2-크로만-7-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-에톡시-벤조산	0.8 (D)	420.3
310	4-[6-[2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰아닐-벤조산	0.7 (D)	424.3
311	{4-[6-(2-벤조푸란-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-에톡시-페닐}-아세트산	0.7 (D)	418
312	2-에톡시-4-[6-[2-(3-메틸아미노-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-벤조산 (*1)	0.9 (D)	443
313	2-(2-에톡시-4-[6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-페녹시)-2-메틸-프로피온산	0.8 (D)	510
314	(2-에톡시-4-[6-[2-(8-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-페닐)-아세트산 (*1)	0.8 (D)	446
315	2-에톡시-4-[6-[2-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-벤조산	0.8 (D)	438.3
316	(3-에톡시-5-[6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-티오펜-2-일)-아세트산 메틸 에스테르	1.2 (D)	462.3
317	4-[6-(2-벤조푸란-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-에톡시-벤조산 (*1)	0.8 (D)	404.3
318	[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸]-(6-이소퀴놀린-6-일-피리미딘-4-일)-아민	0.6 (D)	414.1
319	4-[6-[2-(1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰아닐-벤조산	0.7 (D)	405
320	4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2,6-디메톡시-벤조산	0.8 (D)	436.1

[2525]

321	2-{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2-에톡시-페녹시}- 2-메틸-프로피온산	0.9 (D)	478.3
322	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산	0.8 (D)	429.4
323	6-[6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일]-1H-인돌-3-카르복실산	0.6 (D)	447
324	4-[6-[2-(8-클로로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일]-2-에톡시-벤조산	0.8 (D)	456.4
325	4-[6-[2-(6-디플루오로메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4- 일]-2-에톡시-벤조산	0.8 (D)	474.3
326	{4-[6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2- 메틸술폰아닐-페닐}-아세트산 (*1)	0.8 (D)	450.4
327	2-에톡시-4-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조산	0.8 (D)	436
328	4-[6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰아닐-벤조산	0.7 (D)	405.3
329	4-[6-[2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일]-2-메틸술폰아닐-벤조산 (*1)	0.6 (D)	450.2
330	[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸]-[6-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-4-일]-아민	0.6 (D)	402.1
331	2-[6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-1H-인돌-6- 카르복실산	1.0 (D)	423.3
332	{4-[6-(2-크로만-7-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-에톡시-페닐}-아세트산	0.8 (D)	434.3

[2526]

333	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.1 (D)	476.1
334	4-{6-[2-(1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 에톡시-벤조산 (*1)	1.0 (D)	450.1
335	5-{6-[2-(1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3- 에톡시-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.1 (D)	455.9
336	4-{6-[2-(1,3-디플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 메틸술폰파닐-벤조산 (*1)	1.0 (D)	452.3
337	2-{4-[6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일]-페닐}-아크릴산	0.7 (D)	434

[2527]

[2528]

실시예 338: 3-{3-에톡시-5-[6-(2-퀴놀린-6-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-티오펜-2-일}-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(퀴놀린-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]

[2529]

일반적인 절차 D 에 따라서, 3-(3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올 및 2-(퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 디하이드로클로라이드를 사용하여, 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득한다.

LC-MS B: $t_R = 0.67 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 461.07$.

[2530]

a) 3-(3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올

[2531]

HCl (디옥산 중 4 M, 100 mL) 중의 3-(3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올 (5180 mg, 12.1 mmol) 의 현탁액을 100 °C 에서 밤새 가열하고, RT 로 냉각시키고, 용매를 부분적으로 제거한다. 고체 잔류물을 여과 제거하고, 물로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 307.01$.

[2532]

b) 3-(3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올

[2533]

디옥산/DMSO (3:2, 220 mL) 중의 3-에톡시-N'-히드록시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (6930 mg, 22.6 mmol) 및 DBU (8.62 mL, 56.5 mmol) 의 혼합물에, CDI (5498 mg, 33.9 mmol) 를 첨가한다. RM 을 100 °C 에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 RT 로 냉각시킨다. 용매를 증발시키고, 2 N HCl 중 에서 분쇄하여, 표제 화합물을 황색 고체 (7.15 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS A: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 321.14$.

[2534]

c) 3-에톡시-N'-히드록시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드

[2535]

EtOH (220 mL) 중의 3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르보닐트릴 (6860 mg, 24.7 mmol), TEA (10.3 mL, 74 mmol) 및 히드록실아민 하이드로클로라이드 (2.59 mL, 61.7 mmol) 의 현탁액을 3 h 동안 환류시키고, 이어서 RT 로 냉각시키고, 물 (30 mL) 로 처리한다. 황색 고체를 여과 제거하고, 고진공하에서 건조시킨다. 여과액을 농축시키고, 고체를 물 중에서 분쇄하고, 여과 제거하고, 제 1 수확물과 합한다. 표제 화합물을 황색 고체 (6.93 g, 95 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.62 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 295.23$.

[2536]

d) 3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르보닐트릴

[2537]

시아누르산 염화물 (6248 mg, 33.5 mmol) 을, 0 °C 에서 DMF (130 mL) 중의 3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-

4-일)티오펜-2-카르복스아미드 (6940 mg, 22.4 mmol) 의 현탁액에 부분적으로 첨가한다. 이어서, RM 을 RT 에서 45 min 동안 교반한다. 이것을 0 °C 에서 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 고체를 여과 제거하고, 물, 및 이어서 EtOAc 로 세정하고, 고진공하에서 건조시킨다. 여과액을 EtOAc 로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 두 고체를 합하여, 표제 화합물을 베이지색 고체 (5.49 g, 94 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 1.00 min; [M+H]⁺ = 262.26.

[2538] e) 3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르복스아미드

CDI (4861 mg, 29.1 mmol) 를, RT 에서 THF (140 mL) 중의 3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르복실산 (7410 mg, 26.4 mmol) 의 용액에 첨가한다. RM 을 30 min 동안 교반하고, 이어서 NH₄OH (25 % 용액, 61.1 mL, 397 mmol) 를 첨가하고, RM 을 RT 에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 2 N HCl 중에서 분쇄한다. 표제 화합물을 여과 제거하고, 고진공하에서 건조시키고, 황색 고체 (6.94 g, 94 %) 를 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.79 min; [M+H]⁺ = 280.22.

[2540] f) 3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르복실산

MeOH (210 mL) 중의 메틸 3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르복실레이트 (7870 mg, 26.2 mmol) 및 NaOH 2 M (38.8 mL, 419 mmol) 의 현탁액을 RT 에서 밤새 교반한다. 이어서, 이것을 HCl 24.5 % (8 N) (60 mL) 로 산성화시키고, MeOH 를 진공하에서 제거하고, 슬러리를 여과하여, 표제 화합물을 황색 고체 (7.41 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.77 min; [M+H]⁺ = 281.19.

[2542] g) 메틸 3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르복실레이트

물 (4 mL) 및 DMF (150 mL) 중의 메틸 3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-카르복실레이트 (10520 mg, 30 mmol), 4-클로로-6-메톡시피리미딘 (4645 mg, 31.5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · DCM (2449 mg, 3 mmol) 및 인산 칼륨 삼염기성 1수화물 (20719 mg, 90 mmol) 의 혼합물을 질소 스트림하에서 20 min 동안 탈기시키고, 이어서 RT 에서 1 h 15 min 동안 교반한다. RM 을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 물과 EtOAc 사이에서 분할한다. 유기 층을 염수로 추가로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. FC (헵탄/EtOAc 1:0 에서 0:1) 로 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (7.87 g, 89 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.93 min; [M+H]⁺ = 295.18.

[2544] h) 메틸 3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-카르복실레이트

표제 화합물은 메틸 3-에톡시티오펜-2-카르복실레이트를 사용하여, A.2.9. 의 합성에 따라서 제조하고, 백색 고체로서 수득한다; LC-MS B: t_R = 0.63 min; [M+H]⁺ = 313.13.

[2546] 실시예 339: 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(5-(6-((2-(1H-인돌-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올] (*2)

[2547] 일반적인 절차 D 에 따라서, 3-(3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올 (실시예 338-a) 및 2-(1H-인돌-5-일)에탄-1-아민을 사용하여, 표제 화합물을 매우 옅은 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.86 min; [M+H]⁺ = 449.04.

[2548] 실시예 340: 3-{5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(5-(6-((2-(벤조[b]티오펜-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]

[2549] 일반적인 절차 D 에 따라서, 3-(3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올 (실시예 338-a) 및 2-(벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (A.1.26.1.) 를 사용하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.94 min; [M+H]⁺ = 465.72.

[2550] 실시예 341: 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-

티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]

[2551] 일반적인 절차 D 에 따라서, 3-(3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올 (실시예 338-a) 및 2-(7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄-1-아민 (A.1.71.1.) 을 사용하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 481.73$.

[2552] 실시예 342: 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]

[2553] 일반적인 절차 D 에 따라서, 3-(3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올 (실시예 338-a) 및 2-(6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (A.1.31.1.) 를 사용하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 495.97$.

[2554] 실시예 343: 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(1H-인돌-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(5-(6-((2-(1H-인돌-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]

[2555] 일반적인 절차 D 에 따라서, 3-(3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올 (실시예 338-a) 및 2-(1H-인돌-6-일)에탄-1-아민 (A.1.41.1.) 을 사용하여, 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 449.08$.

[2556] 실시예 344: 3-{5-[6-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(5-(6-((2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]

[2557] 일반적인 절차 D 에 따라서, 3-(3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올 (실시예 338-a) 및 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-아민 (A.1.80.1.) 을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 454.02$.

[2558] 실시예 345: 3-{3-에톡시-5-[6-(2-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]

[2559] 일반적인 절차 D 에 따라서, 3-(3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올 (실시예 338-a) 및 2-(나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 (A.1.5.1.) 을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 460.05$.

[2560] 실시예 346: 3-(5-{6-[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(5-(6-((2-(5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-3-에톡시티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]

[2561] 일반적인 절차 D 에 따라서, 3-(3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올 (실시예 338-a) 및 2-(5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (A.1.55.1.) 를 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 496.70$.

[2562] 실시예 347: 3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-N-히드록시-티오펜-2-카르복사미딘

[2563] 물 (0.026 mL) 및 EtOH (1.00 mL) 중의 3-에톡시-5-(6-((2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-카르보니트릴 (50 mg, 0.119 mmol), 히드록시아민 하이드로클로라이드 (16.7 mg, 0.238 mmol) 및 NaHCO_3 (25 mg, 0.298 mmol) 의 혼합물을, 밀봉된 튜브 내에서 1.5 h 동안 90 °C 에서 교반한다. 일단 RT 에서, 이것을 물로 희석시키고, EtOAc 로 추

출한다. 이어서, 유기 층을 염수로 2 회 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류 물을 prep. LC-MS 로 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (17.3 mg, 32 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.70 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.02$.

[2564] a) 3-에톡시-5-(6-((2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-카르보니트릴

[2565] 일반적인 절차 D 에 따라서, 3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르보니트릴 및 2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (A.1.54.1.) 를 사용하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.78 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420.16$.

[2566] b) 3-에톡시-5-(6-히드록시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르보니트릴

[2567] 실시예 338-a 에 대해 기술한 절차에 따라서, 3-에톡시-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)티오펜-2-카르보니트릴 (실시예 338-d) 을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.69 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.01$.

[2568] 실시예 348: 3-(3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(3-에톡시-5-(6-((2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]

[2569] 실시예 338-b 에 대해 기술한 절차에 따라서, 3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-N-히드록시-티오펜-2-카르복사미딘 (실시예 347) 을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.70 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.02$.

[2570] 실시예 349: {6-[4-에톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)-티오펜-2-일]-피리미딘-4-일}-[2-(7-플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸]-아민

[2571] 톨루엔 (0.63 mL) 중의 3-에톡시-5-(6-((2-(7-플루오로퀴놀린-6-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티오펜-2-카르보니트릴 (실시예 347-a, 35 mg, 0.0834 mmol) 의 현탁액에, 트리메틸실릴아지드 (0.0173 mL, 0.125 mmol) 및 디부틸주석 옥사이드 (2.08 mg, 0.00834 mmol) 를 첨가한다. RM 을 밀봉된 튜브 내에서 16 h 동안 110 °C 에서 교반하고, RT 로 냉각시키고, 염수와 EtOAc 사이에서 분할한다. 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 prep. HPLC 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (6 mg, 15 %) 로서 수득한다. LC-MS A: t_R = 0.66 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463.06$.

[2572] 실시예 350: 4-에톡시-2-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티아졸-5-카르복실산

[2573] DMF (2 mL) 중의 에틸 4-에톡시-2-(6-히드록시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트 (59 mg, 0.2 mmol) 의 용액에, TEA (0.14 mL, 1.0 mmol) 및 PyBop (156 mg, 0.3 mmol) 를 첨가한다. RM 을 완전히 용해될 때까지 RT 에서 몇 분 동안 교반하고, 2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (A.1.2.1., 56 mg, 0.25 mmol) 를 첨가한다. RM 을 마이크로파 장치 내에서 30 min 동안 100 °C 에서 가열한다. NaOH 10 % (0.721 mL, 2 mmol) 를 첨가하고, RM 을 70 °C 에서 밤새 교반한다. prep. LC-MS 로 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.97 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435.21$.

[2574] a) 에틸 4-에톡시-2-(6-히드록시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트

[2575] 실시예 338-a 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 에틸 4-에톡시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트를 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.78 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 296.15$.

[2576] b) 에틸 4-에톡시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트

[2577] DMF (40 mL) 중의 에틸 4-히드록시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트 (1730 mg, 6.15 mmol) 의 용액에, 아르곤하에 RT 에서 K_2CO_3 (2168 mg, 15.4 mmol) 를 첨가하고, RM 을 60 °C 에서 가열한다. 요오도에탄 (0.749 mL, 9.23 mmol) 을 첨가하고, RM 을 75 °C 에서 밤새 교반한다. 이어서, 이것을 RT 로 냉

각시키고, 물 (75 mL) 을 첨가한다. 수성 층을 DCM 으로 추출하고, 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 표제 화합물을 오렌지색 고체 (1.75 g, 76 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310.24$.

c) 에틸 4-히드록시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트

톨루엔 (40 mL) 중의 6-메톡시피리미딘-4-카르보티오아미드 (1000 mg, 5.85 mmol) 의 용액에, RT 에서 피리딘 (1.9 mL, 23.4 mmol), 이어서 디에틸 브로모말로네이트 (1.52 mL, 8.19 mmol) 를 첨가한다. RM 을 환류하에서 밤새 가열하고, 이어서 RT 로 냉각시키고, HCl 2 N 로 처리한다. 생성물을 여과 제거한다. 여과액의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시킨다. 잔류물을 첫번째 수확물과 합하여, 표제 화합물을 갈색 고체 (1.73 g, 99 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 282.18$.

실시예 351: 4-에틸-2-(6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일)-티아졸-5-카르복실산

실시예 350 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (A.1.2.1.) 및 에틸 4-에틸-2-(6-히드록시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트를 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419.05$.

a) 에틸 4-에틸-2-(6-히드록시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트

실시예 350-a 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 에틸 4-에틸-2-(6-히드록시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트를 사용하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.73 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266.26$.

b) 에틸 4-에틸-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트

EtOH (30 mL) 중의 메틸 2-클로로-3-옥소발레이트 (0.96 mL, 6.5 mmol) 의 용액에, 6-메톡시피리미딘-4-카르보티오아미드 (1000 mg, 5.91 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시킨다. 메틸 2-클로로-3-옥소발레이트 (1.31 mL, 8.86 mmol) 를 첨가하고, RM 을 24 h 동안 추가로 환류시키고, 이어서 RT 에서 냉각시키고, 물 (15 mL) 로 처리하고, 0 °C 로 냉각시킨다. 침전물을 여과 제거하고, MeOH 로 행구고, 고진공하에서 건조시켜, 표제 화합물을 분홍색 고체 (485 mg, 28 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.07 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294.20$.

실시예 352: 3-(4-에톡시-2-(6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일)-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(4-에톡시-2-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올] (*1)

일반적인 절차 D 에 따라서, 2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (A.1.2.1.) 및 3-(4-에톡시-2-(6-히드록시피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.11 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.16$.

a) 3-(4-에톡시-2-(6-히드록시피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올

실시예 338-a 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 3-(4-에톡시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.68 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308.17$.

b) 3-(4-에톡시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올

실시예 338-b 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 4-에톡시-N'-히드록시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복시이미드아미드를 사용하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.93$.

c) 4-에톡시-N'-히드록시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복시이미드아미드

- [2593] 실시예 338-c 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 4-에톡시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르보니트릴을 사용하여, 표제 화합물을 deep 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.67 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 296.17$.
- [2594] d) 4-에톡시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르보니트릴
- [2595] NH_4OH (25 %, 4.05 mL, 26.3 mmol) 및 I_2 (1824 mg, 7.19 mmol) 를, 0 °C 에서 THF (15 mL) 중의 4-에톡시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르보알데히드 (465 mg, 1.75 mmol) 의 용액에 첨가하고, RM 을 RT 에서 3 h 동안 교반한다. 이어서, 이것을 10 mL 의 NaHSO_3 40 % (15 mL) 에 붓고, EtOAc 로 추출하고, MgSO_4 로 건조시키고, 진공하에서 농축시켜, 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.02 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 263.25$.
- [2596] e) 4-에톡시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르보알데히드
- [2597] THF (20 mL) 중의 에틸 4-에톡시-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트 (실시예 350-b, 706 mg, 2.64 mmol) 의 혼합물을 -78 °C 로 냉각시키고, DIBAL-H (THF 중 1 M, 5.28 mL, 5.28 mmol) 를 적하한다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한다. 혼합물을, 물 (200 μL), 이어서 NaOH 10 % (400 μL) 및 마지막으로 물 (600 μL) 을 적하하여 0 °C 에서 급냉시킨다. 알루미늄 침전물을 셀라이트의 패드 상에서 여과하고, EtOAc 로 행군다. 여과액을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 DCM (20 mL) 에 용해시키고, MnO_2 (2701 mg, 26.4 mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 RT 에서 5 h 동안 교반하고, 이어서 셀라이트의 패드 상에서 여과하고, EtOAc 로 행군다. 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물을 연한 오렌지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 266.25$.
- [2598] 실시예 353: 3-(4-에틸-2-(6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일)-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(4-에틸-2-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]
- [2599] 일반적인 절차 D 에 따라서, 3-(4-에틸-2-(6-히드록시피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 및 2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (A.1.2.1.) 를 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.05 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 459.16$.
- [2600] a) 3-(4-에틸-2-(6-히드록시피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일
- [2601] 실시예 338-a 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 3-(4-에틸-2-(6-에톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일을 사용하여, 표제 화합물을 회색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.64 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 292.17$.
- [2602] b) 3-(4-에틸-2-(6-에톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일
- [2603] 실시예 338-b 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 4-에틸-N'-히드록시-2-(6-에톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복스이미드아미드를 사용하여, 표제 화합물을 연한 오렌지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 320.21$.
- [2604] c) 4-에틸-N'-히드록시-2-(6-에톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복스이미드아미드
- [2605] 실시예 338-c 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 4-에틸-2-(6-에톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르보니트릴을 사용하여, 표제 화합물을 연한 황색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 294.21$.
- [2606] d) 4-에틸-2-(6-에톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르보니트릴
- [2607] 실시예 338-d 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 2-(6-에톡시피리미딘-4-일)-4-에틸티아졸-5-카르복스아미드를 사용하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 261.29$.
- [2608] e) 2-(6-에톡시피리미딘-4-일)-4-에틸티아졸-5-카르복스아미드

- [2609] 실시예 338-e 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 2-(6-에톡시피리미딘-4-일)-4-에틸티아졸-5-카르복실산을 사용하여, 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+ = 279.25$.
- [2610] f) 2-(6-에톡시피리미딘-4-일)-4-에틸티아졸-5-카르복실산
- [2611] THF/MeOH 1:1 (15 mL) 중의 에틸 4-에틸-2-(6-에톡시피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복실레이트 (실시예 351-b, 1000 mg, 3.09 mmol) 의 병냉 용액을 NaOH 10 % (5.58 mL, 15.5 mmol) 로 처리하고, RT 에서 20 h 동안 교반한다. 용매를 감압하에서 제거하고, 수성 상을 Et₂O 로 1 회 추출한다. 이어서, 수성 상을 2 N HCl 로 산성화시키고, EtOAc (3 ×) 로 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물을 녹색 고체 (522 mg, 64 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 280.24$.
- [2612] 실시예 354: 3-에톡시-5-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)-N-술파모일티오펜-2-카르복스아미드
- [2613] 3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (실시예 7, 50 mg, 0.15 mmol) 을 DMSO/THF (2:1) (3.3 mL) 에 용해시키고, CDI (28.1 mg, 0.173 mmol) 를 첨가한다. RM 을 60 °C 에서 1 h 동안 가열하고, RT 로 냉각시키고, 술파미드 (24.4 mg, 0.254 mmol) 및 DBU (0.0431 mL, 0.288 mmol) 로 처리한다. RM 을 RT 에서 1 h 동안 교반한다. HCl 2 M (5 mL) 을 첨가하고, 침전물을 여과하고, 이어서 prep. HPLC 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (52 mg, 88 %) 로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 512.13$.
- [2614] 실시예 355: N-(3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르보닐)-메탄술폰아미드
- [2615] 실시예 354 의 합성에 대해 기술한 절차에 따라서, 3-에톡시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (실시예 7) 및 메탄술폰아미드를 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다. LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; $[M+H]^+ = 511.16$.
- [2616] 하기 표 5 에 나타내는 실시예 356 - 456 의 화합물은, 상기에서 언급한 절차 A, B 또는 C 중 어느 하나를, 상업적으로 입수 가능한 보론산 유도체와, 또는 보론산 유도체 A.2.1. - A.2.45. 와 커플링된, 피리미딘 할라이드 유도체 A.1.1. - A.1.xx. 에 적용함으로써 제조한다.

[2617] 표 5: 실시예 356 - 456

Ex.	화합물	t _R [min] (LC-MS C)	MS 데이터 m/z [M+H] ⁺
356	5-{6-[2-(5,7-디플루오로-퀴놀린-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 아마이드	0.738	412.2
357	{4-[6-[2-(3-시아노-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-에톡시-페닐}-아세트산 (1*)	0.862	465.2
358	4-[6-[2-(7-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-에톡시-벤조산 (1*)	0.999	454.2
359	5-[6-[2-(7-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산	1.147	460.2
360	4-[6-[2-(7-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-2-메틸술폰아닐-벤조산	1.013	456.2
361	2-에톡시-4-[6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-벤조산	0.944	436.1
362	3-에톡시-5-[6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-티오펜-2-카르복실산 (1*)	1.091	442.1
363	{2-에톡시-4-[6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일]-페닐}-아세트산 (1*)	0.855	450.1

[2618]

364	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산 (1*)	0.954	438.1
365	2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.937	436.1
366	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	1.039	462.1
367	3-에톡시-5-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (1*)	1.085	442
368	(2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.845	450.1
369	4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산 (1*)	0.945	438.1
370	{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-6-플루오로-페닐)-아세트산 (1*)	0.941	450.2
371	(2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.957	480.1
372	(2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(4-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.977	464.3
373	(2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.826	482.2

[2619]

374	(2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	1.03	488.4
375	(2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.976	468.2
376	3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (1*)	1.114	438
377	4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산 (1*)	0.977	446.4
378	4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산 (1*)	0.997	434.1
379	4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산 (1*)	0.842	448
380	4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산 (1*)	1.049	454.1
381	(2-메톡시-4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.797	448.1
382	(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산 (1*)	0.797	436.2
383	(2-메톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	1.059	450.1

[2620]

384	(2-메톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.861	456.3
385	(4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (1*)	0.885	460.1
386	(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (1*)	0.89	448.1
387	(4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (1*)	0.777	462.2
388	(4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (1*)	0.95	468.2
389	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산	0.996	434.1
390	(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (1*)	0.897	448.2
391	3-에톡시-5-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (1*)	1.12	438.2
392	(4-{6-[2-(6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-페닐)-아세트산 (1*)	0.894	476
393	(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-페닐)-아세트산 (1*)	0.905	464.1

[2621]

394	(4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-페닐)-아세트산 (1*)	0.958	484.2
395	2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.84	466.2
396	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.934	490
397	(4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (1*)	0.823	476.1
398	(2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.888	496.1
399	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.776	478.1
400	4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산 (1*)	0.845	466.2
401	rac-2-(4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-프로피온산 (1*)	0.83	476.1
402	(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (1*)	0.831	476.2
403	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6-플루오로-페닐)-아세트산 (1*)	0.889	496.2

[2622]

404	2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.968	466
405	4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산 (1*)	0.976	468.2
406	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.876	480.3
407	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	1.064	492
408	(4-{6-[2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (1*)	0.8	480.1
409	(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 이소부틸-페닐)-아세트산 (1*)	0.939	462
410	(4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-2-이소부틸-페닐)-아세트산 (1*)	0.968	492.1
411	(2-이소부틸-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.821	476.1
412	(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-이소부틸-페닐)-아세트산 (1*)	0.88	490.2
413	4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2- 이소부틸-벤조산 (1*)	1.052	448.2

[2623]

414	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산 (1*)	1.056	448.1
415	4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산 (1*)	1.075	478
416	2-이소부틸-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.899	462
417	4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부틸-벤조산 (1*)	0.961	476
418	2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	1.07	472.3
419	4-{6-[2-(3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜알-벤조산 (1*)	1.075	474.3
420	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.969	486
421	3-(2-에톡시-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산 (1*)	0.812	480.1
422	3-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산 (1*)	0.821	480.1
423	3-(2-에톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산 (1*)	0.87	500.2

[2624]

424	(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소프로폭시-페닐)-아세트산 (1*)	0.885	464
425	(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소프로폭시-페닐)-아세트산 (1*)	0.822	492.1
426	(2-이소프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.807	492.1
427	(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산 (1*)	0.948	518.2
428	(4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산 (1*)	0.938	518
429	4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술팜닐-벤조산 (1*)	0.992	454.1
430	4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-시클로부톡시-벤조산 (1*)	1.086	478.1
431	(4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산 (1*)	0.886	466.4
432	2-이소프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.904	478.1
433	5-{6-[2-(7-디플루오로메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-3-에톡시-티오펜-2-카르복실산 (1*)	0.987	492

[2625]

434	(2-메톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.734	464.1
435	2-에톡시-4-{6-[2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.812	468.1
436	2-에톡시-4-{6-[2-(3-에톡시-1-플루오로-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	1.075	476.3
437	3-(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페녹시)-프로피온산 (1*)	0.77	466.2
438	3-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페녹시)-프로피온산 (1*)	0.781	466.1
439	2-에톡시-4-{6-[2-(7-에티닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.739	447.4
440	(4-{6-[2-(7-에티닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (1*)	0.8	459
441	(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.835	500.1
442	(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(5-플루오로-7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.816	504.1
443	(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.987	492.4

[2626]

444	(2-에틸-4-{6-[2-(7-메톡시-5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.772	462
445	(2-에틸-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (1*)	0.893	454.2
446	2-에틸-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.985	440.1
447	2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.861	476
448	2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	1.001	468
449	2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	0.952	448.2
450	(4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산 (1*)	0.879	504
451	3-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 [호변 이성질체 형태: 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올]	1.024	478.2
452	{6-[3-에톡시-4-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸]-아민	0.961	462.3

[2627]

453	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-이소부톡시-벤조산 (1*)	1.084	466.1
454	2-부톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (1*)	1.088	466.3
455	3-에틸-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (1*)	1.174	428.2
456	(3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산 (1*)	1.015	458.2

[2628]

[2629]

실시예 457: 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤즈아미드

[2630]

DMF (0.6 mL) 중의 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산 (실시예 389, 0.08 mmol), 염화 암모늄 (5.7 mg, 0.096 mmol), DIPEA (0.0438 mL, 0.256 mmol) 의 용액에, DMF (0.2 mL) 중의 HATU (31.9 mg, 0.084 mmol) 의 용액을 첨가한다. RM 을 RT 에서 3 일 동안 교반하고, 이어서 prep. LC-MS 로 직접 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (16 mg, 46 %) 로서 수득한다. LC-MS C: t_R = 0.834 min; $[M+H]^+$ = 435.0.

[2631]

실시예 457 에 대해 기술한 절차에 따라서, 4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산 (실시예 389) 또는 2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (실시예 361) 및 상응하는 상업적으로 입수 가능한 아민을 사용하여, 하기의 실시예를 합성한다:

Ex.	화합물	t _R [min] (LC-MS C)	MS 데이터 m/z [M+H] ⁺
458	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-N-메틸-2-프로필-벤즈아미드	0.869	449.3
459	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-2-프로필- 벤즈아미드	0.885	507.2
460	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-N-(2-히드록시-에틸)-2-프로필-벤즈아미드	0.814	479.1
461	2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤즈아미드	0.869	437.1
462	2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-N-메틸-벤즈아미드	0.91	451.3
463	2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)- 벤즈아미드	0.92	509.3
464	2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-N-(2-히드록시-에틸)- 벤즈아미드	0.844	481.3

[2632]

[2633]

하기 표 6 에 나타내는 실시예 465 - 564 의 화합물은, 상기에서 언급한 절차 A, B 또는 C 중 어느 하나를, 상업적으로 입수 가능한 보론산 유도체와, 또는 보론산 유도체 A.2.1. - A.2.xx. 와 커플링된, 피리미딘 할라이드 유도체 A.1.1. - A.1.xx. 에 적용함으로써 제조한다.

[2634] 표 6:

Ex.	화합물	t _R [min] (LC-MS C)	MS 데이터 m/z [M+H] ⁺
465	2-에톡시-4-{6-[2-(3-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조산	0.95	434.3
466	(2-에톡시-4-{6-[2-(3-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-페녹시)-아세트산	0.829	464
467	6-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]- 벤조푸란-3-카르복실산	0.844	416.2
468	3-히드록시-5-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르	1.303	420.3
469	(2-에톡시-6-플루오로-4-{6-[2-(6-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.996	464.3
470	2-에톡시-4-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.945	432.2
471	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.051	457.9
472	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.844	446.2
473	4-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-	0.95	434

[2635]

	일}-2-메틸술파닐-벤조산 (*1)		
474	rac-5-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]- 2,3-디히드로-벤조푸란-2-카르복실산 (*1)	0.733	416.1
475	(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산 (*1)	0.804	436.1
476	2-에톡시-4-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.95	432.3
477	4-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4- 일}-2-메틸술파닐-벤조산 (*1)	0.955	433.9
478	4-{6-[2-(7-메틸-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4- 일}-2-프로필-벤조산 (*1)	1.006	430.1
479	{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-2- 프로폭시-페닐}-아세트산 (*1)	0.859	446.3
480	(4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로폭시-페닐)-아세트산 (*1)	0.774	478.1
481	rac-2-{4-[6-(2-벤조[b]티오펜-5-일-에틸아미노)-피리미딘-4-일]- 2-프로필-페닐}-프로피온산 (*1)	0.905	444.3
482	rac-2-{4-[6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일]-2-프로필-페닐}-프로피온산 (*1)	0.935	462.2
483	4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)-	1.015	464.1

[2636]

	에틸아미노}-피리미딘-4-일}-2-프로필-벤조산 (*1)		
484	3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.116	472.1
485	(4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산 (*1)	0.824	466.1
486	(4-{6-[2-(7-플루오로-6-메톡시-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (*1)	0.91	478.2
487	rac-2-(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-프로피온산 (*1)	0.87	490
488	3-에톡시-5-{6-[2-(7-트리플루오로메틸-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-카르복실산 (*1)	1.162	492.1
489	(4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산 (*1)	1.036	446.1
490	4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-2-에톡시-벤조산 (*1)	0.975	452.1
491	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-이소프로폭시-벤조산 (*1)	1.01	450
492	4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-이소프로폭시-벤조산 (*1)	1.001	450
493	2-이소프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-	0.844	464.1

[2637]

	벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일)-벤조산 (*1)		
494	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-디플루오로메톡시-2,3-디히드로- 벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일)-벤조산 (*1)	0.93	512.3
495	4-{6-[2-(7-디플루오로메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6- 일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메틸술폰아닐-벤조산 (*1)	0.844	488.2
496	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일)-벤조산 (*1)	0.87	392.1
497	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-메톡시-벤조산 (*1)	0.869	422.1
498	(4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (*1)	0.92	464.1
499	(4-{6-[2-(3-클로로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘- 4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산 (*1)	1.081	506.3
500	(4-{6-[2-(3-메톡시-1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산 (*1)	1.086	510.1
501	(4-{6-[2-(3-클로로-7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (*1)	0.945	482.2
502	(4-{6-[2-(3-클로로-7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에톡시-페닐)-아세트산 (*1)	0.9	484.3
503	(4-{6-[2-(7-에틸닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-	0.73 (LC-MS)	446.2

[2638]

	에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-아세트산 (*1)	B)	
504	(4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (*1)	0.789	446.1
505	(2-메톡시-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.698	434.1
506	(2-에톡시-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.743	448.2
507	3-{2-메톡시-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6- 일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페녹시)-프로피온산 (*1)	0.678	464
508	2-에톡시-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.809	434
509	(4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메톡시-페닐)- 아세트산 (*1)	0.91	488.2
510	(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로- 벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)- 아세트산 (*1)	0.844	500.1
511	(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로- 벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)- 아세트산 (*1)	0.809	470.1

[2639]

512	(4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에틸-페닐)-아세트산 (*1)	0.769	462.1
513	(2-에틸-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.734	432.2
514	(2-에틸-4-{6-[2-(4-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.824	434.1
515	2-에틸-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.804	418.1
516	4-{6-[2-(7-에톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-에틸-벤조산 (*1)	0.839	448
517	2-에틸-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.955	410
518	2-에틸-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.93	420
519	2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(5-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.819	446.1
520	2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.784	461.9
521	2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.98	438

[2640]

522	(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로- 벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)- 아세트산 (*1)	0.779	486.2
523	(2-이소프로폭시-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로- 벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)- 아세트산 (*1)	0.759	478
524	(2-에틸-4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.718	448.2
525	(4-{6-[2-(7-메톡시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-트리플루오로메틸-페닐)- 아세트산 (*1)	0.849	488.2
526	(4-{6-[2-(7-메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (*1)	0.784	446.2
527	(4-{6-[2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (*1)	0.744	432.2
528	(4-{6-[2-(7-플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-아세트산 (*1)	0.784	450.3
529	3-(4-(6-((2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5- 일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)- 온 [호변 이성질체 형태: 3-(4-(6-[2-(7-플루오로-	0.92	434.2

[2641]

	벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일)-페닐)- [1,2,4]옥사디아졸-5-올]		
530	7-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-1-메틸-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온	0.774	434.3
531	2-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-1H-인돌-4-카르복실산 (*1)	0.93	433
532	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2,6-디메틸-페놀	0.794	394.3
533	2-에틸술파닐-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.006	454.1
534	2-시클로부톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	1.041	464.3
535	3-(3-에톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-프로피온산 (*1)	1.187	472.2
536	3-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-페닐)-4-히드록시-시클로부트-3-엔-1,2-디온	0.908	446.1
537	(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-옥소-아세트산	0.915	466.3
538	2-시클로프로폭시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 메틸 에스테르	1.086	464.3

[2642]

539	[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸]-[6-(1H-인돌-5-일)- 피리미딘-4-일]-아민	0.779	389.4
540	(2-디플루오로메톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.935	474.3
541	(2-클로로-6-에틸-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)	0.991	470.1
542	(2-에틸-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-6-메틸-페닐)-아세트산 (*1)	0.854	450.3
543	5-(4-(6-((2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5- 일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3(2H)- 온 [호변 이성질체 형태: 5-(4-{6-[2-(7-플루오로- 벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)- [1,2,4]옥사디아졸-3-올]	0.854	433.9
544	(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-메틸-페닐)-아세트산 (*1)	0.789	422.3
545	(3-에틸-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산 (*1)	0.981	442.4
546	(2-클로로-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6-메틸-페닐)-아세트산 (*1)	0.945	456.2
547	1-에틸-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]-	0.749	411.3

[2643]

	피리미딘-4-일}-1H-피롤-2-카르복실산 (*1)		
548	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-1-프로필-1H-피롤-2-카르복실산 (*1)	0.794	425.1
549	6-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-벤조푸란-3-카르복실산 (*1)	0.89	434.1
550	5-(2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-이속사졸-3-올 [호변 이성질체 형태: 5-(2-에톡시-4-{6-((2-(7- 플루오로벤조[b]티오펜-5-일)에틸)아미노)피리미딘-4- 일)페닐)이속사졸-3(2H)-온]	1.001	477.3
551	2-에톡시-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-6-프로필-벤조산 (*1)	0.981	480.3
552	2-에톡시-3-플루오로-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)	0.99	456.3
553	5-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-이속사졸-3-올 [호변 이성질체 형태: 5-(4-{6-((2-(7-플루오로벤조[b]티오펜-5- 일)에틸)아미노)피리미딘-4-일}-2-메톡시페닐)이속사졸-3(2H)- 온]	0.945	463.3
554	2-플루오로-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-	0.965	412.2

[2644]

	에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤조산 (*1)		
555	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-메틸-벤조산 (*1)	0.874	408.3
556	(5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-3-프로필-티오펜-2-일)-아세트산 (*1)	1.046	456.3
557	1-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-프로필-페닐)-시클로프로판카르복실산 (*1)	0.95	476.1
558	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-1H-인돌-7-카르복실산 (*1)	0.804	433.4
559	(3-디플루오로메톡시-5-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)- 에틸아미노]-피리미딘-4-일}-티오펜-2-일)-아세트산 (*1)	1.096	480.2
560	3-(4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-메톡시-페닐)-프로피온산 (*1)	0.829	452.1
561	2-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-1H-인돌-7-카르복실산 (*1)	1.096	432.9
562	6-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-1H-인돌-3-카르복실산 (*1)	0.779	434.3
563	4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-에틸아미노]- 피리미딘-4-일}-2-히드록시-벤조산 (*1)	0.91	410.2
564	(2-에톡시-3-플루오로-4-{6-[2-(7-플루오로-벤조[b]티오펜-5-일)-	0.91	470

[2645]

	에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-아세트산 (*1)		
--	--------------------------------	--	--

[2646]

[2647]

실시예 565: 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-티온 (호변 이성질체 형태: 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-티올)

[2648]

디옥산 (0.8 mL) 및 DMSO (0.8 mL) 중의 (E/Z)-2-에톡시-N'-히드록시-4-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)벤즈이미드아미드 (79 mg, 0.166 mmol) 의 용액에, 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 (46.8 mg, 0.25 mmol) 및 DBU (0.0989 mL, 0.649 mmol) 를 첨가한다. RM 을 90 °C 에서 가열하고, 밤새 교반한다. 디옥산을 진공하에서 제거하고, 이어서 용액을 PTFE 필터를 통해 여과하고, MeCN 및 DMF 로 세정하고, prep. LC-MS 로 정제하여, 표제 화합물을 얻은 황색 분말 (45 mg, 56 %) 로서 수득한다. LC-MS C: $t_R = 1.141$ min; $[M+H]^+ = 484.1$.

[2649]

a) (E/Z)-2-에톡시-N'-히드록시-4-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)벤즈이미드아

미드

- [2650] 2-에톡시-4-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)벤조니트릴 (87 mg, 0.213 mmol), 히드록실아민 하이드로클로라이드 (0.0224 mL, 0.532 mmol), TEA (0.0745 mL, 0.532 mmol) 및 EtOH (2 mL) 의 용액을 90 °C 에서 가열하고, 밤새 교반한다. RM 을 RT 로 냉각시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물, EtOH 및 마지막으로 Et₂O 로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜, 표제 화합물을 베이지색 분말 (79 mg, 84 %) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.68 min; [M+H]⁺ = 442.0.
- [2651] **b) 2-에톡시-4-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)벤조니트릴**
- [2652] 일반적인 절차 A 에 따라서, 6-클로로-N-(2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민 (A.1.2.) 및 4-시아노-3-에톡시페닐보론산을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.93 min; [M+H]⁺ = 408.97.
- [2653] **실시예 566: 3-(2-에톡시-4-(6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일)-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-온 (호변 이성질체 형태: 3-(2-에톡시-4-(6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일)-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5-올)**
- [2654] MW 바이알에, (E/Z)-2-(2-에톡시-4-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)-N'-히드록시아세트이미드아미드 (35 mg, 0.077 mmol), DBU (0.035 mL, 0.23 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (26 mg, 0.154 mmol), 디옥산 (1 mL) 및 DMSO (1 mL) 를 충전한다. 바이알을 닫고, 마이크로파 장치 내에서 30 min 동안 110 °C 에서 가열한다. 일단 RT 에서 디옥산을 제거하고, 혼합물을 prep. LC-MS 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (23 mg, 62 %) 로서 수득한다. LC-MS C: t_R = 0.91 min; [M+H]⁺ = 482.2.
- [2655] **a) (E/Z)-2-(2-에톡시-4-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)-N'-히드록시아세트이미드아미드**
- [2656] 2-(2-에톡시-4-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)아세트오니트릴 (32 mg, 0.076 mmol) 을 EtOH (1 mL) 에 용해시키고, 이어서 히드록실아민 용액 (H₂O 중 50 %, 0.023 mL, 0.379 mmol) 을 첨가한다. 혼합물을 마이크로파 장치 내에서 30 min 동안 120 °C 에서 가열하고, RT 로 냉각시키고, 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물을 갈색 고체 (35 mg, 정량적) 로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.68 min; [M+H]⁺ = 456.5.
- [2657] **b) 2-(2-에톡시-4-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)아세트오니트릴**
- [2658] 일반적인 절차 A 에 따라서, 6-클로로-N-(2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)피리미딘-4-아민 (A.1.2.) 및 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트오니트릴을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다. LC-MS B: t_R = 0.90 min; [M+H]⁺ = 423.4.
- [2659] **c) 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트오니트릴**
- [2660] 표제 화합물은 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세트오니트릴로 출발하여, A.2.12. 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 1.05 min; [M+H]⁺ = 288.4.
- [2661] **d) 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세트오니트릴**
- [2662] 표제 화합물은 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세트아미드로 출발하여, 실시예 338-d 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: t_R = 0.97 min; 이온화 없음.
- [2663] ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ: 7.22-7.42 (m, 2 H), 6.96-7.21 (m, 1 H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.78-3.86 (m, 2 H), 1.36 (m, 3 H).
- [2664]

- [2665] e) 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세트아미드
- [2666] 표제 화합물은 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세트산으로 출발하여, 실시예 338-e 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS B: $t_R = 0.76 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 257.85$.
- [2667] 실시예 567: 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5(4H)-티온 (호변 이성질체 형태: 3-(2-에톡시-4-{6-[2-(1-메틸-나프탈렌-2-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일}-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5-티올)
- [2668] 표제 화합물은 (E/Z)-2-(2-에톡시-4-(6-((2-(1-메틸나프탈렌-2-일)에틸)아미노)피리미딘-4-일)페닐)-N'-히드록시아세트아미드아미드 (실시예 566-a) 및 1,1'-티오펜디이미다졸을 사용하여, 실시예 566 에 대해 기술한 절차에 따라서 제조한다. LC-MS C: $t_R = 0.995 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 498.2$.
- [2669] **II. 생물학적 분석**
- [2670] 본 발명의 화합물은 혈관 신생 분석 또는 종양 성장 저해 분석과 같은 당업계에 충분히 공지된 통상적인 분석을 사용한 이들의 일반적인 약동학적 및 약리학적 특성에 관하여, 또는 예를 들어 상이한 종 (예컨대, 래트 또는 개) 에서의 이들의 생체 이용률과 관련하여; 또는 당업계에 충분히 공지된 통상적인 분석을 사용한 약물 안전성 및/또는 독성학적 특성에 관한, 예를 들어 시토크롬 P450 효소 저해 및 시간 의존적 저해, 프로그래밍된 X 수용체 (PXR) 활성화, 글루타티온 결합, 또는 광독성 거동과 관련한 이들의 특성에 대해 추가로 특징화될 수 있다.
- [2671] EMT-6 마우스 종양 모델
- [2672] EMT-6 세포주는 ATCC (American Type culture collection, Manassas, Virginia, USA) 로부터 취득되는, 증식성 유방 폐포 결절의 이식 후에 BALB/cCRGL 마우스에서 발생한 이식 가능한 무인 유방 암종으로부터 획득한다 (Volence FJ, et al, J Surg Oncol. 1980, 13(1):39-44).
- [2673] EMT-6 종양 세포는, 10 % 소 태아 혈청이 보충된 2 mM L 글루타민을 함유하는 RPMI 1640 내의 가습 분위기 (5 % CO₂, 95 % 공기) 에서, 37 °C 에서 단층으로서 성장한다. 실험적 사용을 위해, 종양 세포를 트립신으로 배양 플라스크로부터 분리한다. 세포를 혈구계에서 계수하고, 이들의 생존력을 트리판 블루 배제에 의해 평가한다.
- [2674] 200 μL 의 RPMI 1640 내의 1×10^6 EMT-6 세포를 오른쪽 옆구리에 피하 주사하거나, 또는 50 μL 의 RPMI 1640 내의 2.5×10^5 EMT-6 세포를 유방 지방 패드 조직에 주사하여, 암컷 BALB/c 마우스에서 종양을 유도한다. 후자의 주사를 위해, 암컷 BALB/c 마우스를 이소플루란으로 마취시키고, 측면 흉부의 피부에서 5 mm 절개를 만들어 유방 지방 패드 조직을 노출시킨다. 종양 세포 주사 후, 흉부 표면을 95 % 에탄올을 적신 면봉으로 가볍게 두드리, 주사 부위로부터 새어 나올 수 있는 종양 세포를 사멸시킨다. 마우스의 피부를 4-0 crinere 봉합선으로 닫는다.
- [2675] 동물을 행동 및 생존에 대해서 매일, 및 체중 및 종양 성장에 대해서 매주 2 회 모니터한다. 종양 크기는 캘리퍼로 측정하고, 종양 용적은 하기 식에 따라서 계산한다: 종양 용적 = (폭² × 길이)/2.
- [2676] 종양이 60 내지 100 mm³ 에 도달하면 (실험에 따름), EP2 및/또는 EP4 길항제에 의한 치료를 시작하고, 화합물은 매일 3 주 이상 제공한다.
- [2677] 종양 중량은 연구 종료시에 측정한다.
- [2678] **생물학적 생체 외 분석**
- [2679] EP2 및 EP4 수용체에 대한 화학식 (I) 의 화합물의 길항제 활성은 하기의 실험 방법에 따라서 결정한다.
- [2680] 분석은 DiscoverX 로부터의 PathHunter™ HEK 293 PTGER2 및 PTGER4 b-아레스틴 세포주를 사용한다. 이 시스템은 Enzyme Fragment Complementation Technology 를 기반으로 한다. b-갈락토시다아제 효소의 2 개의 보완적인 단편은 안정하게 형질 감염된 세포 내에서 발현된다. 효소 수용체에 대한 EA 라고 불리는 b-gal 의 보다 큰 부분은 b-아레스틴 2 의 C-말단에 융합된다. ProLink™ tag 라고 불리는 보다 작은 단편은 C-말단에서 PTGER2 (EP2) 또는 PTRGER4 (EP4) 에 융합된다. 활성화 시, ProLink 와 EA 의 상호 작용을 강요하는 b-아레스틴이 동원되어, b-gal 의 2 개의 단편의 보완, 및 기질을 가수 분해시킬 수 있으며, 화학 발광 신호

를 발생시킬 수 있는 기능성 효소의 형성을 가능하게 한다.

[2681] **hEP2 b-아레스틴 분석:**

[2682] HEK 293 PTGER2 b-아레스틴 세포 (DiscoverX 93-021-4C1) 를 세포 해리 완충액 (Invitrogen, 13151-014) 으로 배양 접시로부터 분리하고, 성장 배지 (GM: DMEM + Glutamax-I (Invitrogen 32430)/10 % FCS, 1 % 페니실린/스트렙토마이신) 에서 수집한다. 384 웰 플레이트 (백색 바닥을 갖는 백색 Greiner 781080) 의 5000 개의 세포/웰을 GM 의 20 μ L/웰에 파종한다. 플레이트를 37 $^{\circ}$ C, 5 % CO₂ 에서 24 시간 동안 배양한다.

[2683] 시험 화합물의 저장 용액을 DMSO 중에서 10 mM 의 농도로 제조하고, 저해 투여량 반응 곡선에 필요한 농도로 DMSO 중에 연속적으로 희석시킨다 (시험 농도 범위 10 μ M - 2 nM 또는 1 μ M - 0.2 nM).

[2684] PGE₂ (Cayman 14010, 저장 용액: DMSO 중 10 mM) 를, EC80 에 상응하는 5 μ M 최종 농도로 작용제로서 사용한다.

[2685] 5 μ L 의 희석된 화합물을 분석 플레이트로 이동시킨다. 플레이트를 37 $^{\circ}$ C 에서 15 분간 미리 배양한다. 이어서, 5 μ L 의 PGE₂ (최종 농도 5 μ M) 를 분석 플레이트로 이동시킨다. 플레이트를 37 $^{\circ}$ C 에서 120 분간 배양한다.

[2686] PathHunter Glo Detection Kit 부품을 해동시키고, 제조사의 지침에 따라서 혼합한다: 각각, 5 부의 Emerald IITM Solution 을 갖는 1 부의 Galacton Star Substrate, 및 19 부의 PathHunter Cell Assay Buffer. 12 μ L 의 시약을 분석 플레이트로 이동시키고, 어두운 곳에서 1 시간 동안 RT 에서 배양한다. BMG Fluostar Optima 판독기 상에서, 제조사의 지침에 따라 발광 카운트를 판독한다.

[2687] 각각의 화합물 농도에 대해, 평균 $\pm$ STDEV (각각의 농도는 2 회 측정한다) 로서 DMSO 대조값과 비교한 활성의 백분율을 계산한다.

[2688] Dose-Response One Site model 203 을 사용하여, XLfit 소프트웨어 (IDBS) 로 IC₅₀ 값 및 곡선을 생성한다. 화합물을 여러번 측정한 경우, 평균값이 주어진다.

[2689] **hEP4 b-아레스틴 분석:**

[2690] HEK 293 PTGER4 b-아레스틴 세포 (DiscoverX 93-030-4C1) 를 세포 해리 완충액 (Invitrogen, 13151-014) 으로 배양 접시로부터 분리하고, 성장 배지 (GM: DMEM + Glutamax-I (Invitrogen 32430)/10 % FCS, 1 % 페니실린/스트렙토마이신) 에서 수집한다. 384 웰 플레이트 (백색 바닥을 갖는 백색 Greiner 781080) 의 5000 개의 세포/웰을 GM 의 20 μ L/웰에 파종한다. 플레이트를 37 $^{\circ}$ C, 5 % CO₂ 에서 24 시간 동안 배양한다.

[2691] 시험 화합물의 저장 용액을 DMSO 중에서 10 mM 의 농도로 제조하고, 저해 투여량 반응 곡선에 필요한 농도로 DMSO 중에 연속적으로 희석시킨다 (시험 농도 범위 10 μ M - 2 nM 또는 1 μ M - 0.2 nM).

[2692] PGE₂ (Cayman 14010, 저장 용액: DMSO 중 100 μ M) 를, EC80 에 상응하는 20 nM 최종 농도로 작용제로서 사용한다.

[2693] 5 μ L 의 희석된 화합물을 분석 플레이트로 이동시킨다. 플레이트를 37 $^{\circ}$ C 에서 15 분간 미리 배양한다. 이어서, 5 μ L 의 PGE₂ (최종 농도 20 nM) 를 분석 플레이트로 이동시킨다. 플레이트를 37 $^{\circ}$ C 에서 120 분간 배양한다.

[2694] PathHunter Glo Detection Kit 부품을 해동시키고, 제조사의 지침에 따라서 혼합한다: 각각, 5 부의 Emerald IITM Solution 을 갖는 1 부의 Galacton Star Substrate, 및 19 부의 PathHunter Cell Assay Buffer. 12 μ L 의 시약을 분석 플레이트로 이동시키고, 어두운 곳에서 1 시간 동안 RT 에서 배양한다. BMG Fluostar Optima 판독기 상에서, 제조사의 지침에 따라 발광 카운트를 판독한다.

[2695] 각각의 화합물 농도에 대해, 평균 $\pm$ STDEV (각각의 농도는 2 회 측정한다) 로서 DMSO 대조값과 비교한 활성의 백분율을 계산한다.

[2696] Dose-Response One Site model 203 을 사용하여, XLfit 소프트웨어 (IDBS) 로 IC₅₀ 값 및 곡선을 생성한다. 화합물을 여러번 측정한 경우, 평균값이 주어진다.

- [2697] EP2 및 EP4 수용체에 대한 화학식 (I) 의 화합물의 길항제 활성은 또한 하기의 실험 방법에 따라서 결정된다.
- [2698] 내인성으로 EP4 또는 EP2 를 발현하는 인간 종양 세포주를 사용하고, PGE₂ 자극시 세포 내의 cAMP 축적을 모니터 한다. SF295 아교모세포종 세포는 높은 내인성 EP2 를 발현하고, EP4 는 발현하지 않는 반면, BT549 유방암 세포는 높은 내인성 EP4 수준 및 매우 낮은 EP2 수준을 발현한다.
- [2699] cAMP 에 대한 검출 방법으로서, 크립테이트-표지된 항-cAMP 항체 및 d2-표지된 cAMP 를 사용하는 경쟁적 면역분석을 기반으로 하는, HTRF (homogeneous time resolved fluorescence) Cisbio kit (HTRF cAMP dynamic 2 kit 20000 tests Cisbio Cat. #62AM4PEC) 를 사용하였다. 세포에 의해 생성된 원생 cAMP 또는 표지되지 않은 cAMP (표준 곡선을 위함) 는 단일 클론성 항-cAMP-Eu3+ 크립테이트 (도너) 에 결합하기 위해, 외인성으로 첨가 되는 d2-표지된 cAMP (수용체) 와 경쟁한다. FRET 신호 (Fluorescence Resonance Energy Transfer) 는, 표지된 항-cAMP 항체가 d2-표지된 cAMP 에 결합하는 경우에만 수득되며, 따라서 특정 신호 (즉, 에너지 전달) 는 표준 또는 샘플에서의 cAMP 의 농도에 반비례한다.
- [2700] **hEP2 cAMP 분석:**
- [2701] SF295 세포 (NCI/No. 0503170) 를 세포 해리 완충액 (Invitrogen, 13151-014) 으로 배양 접시로부터 분리하고, 성장 배지 (GM: RPMI 1640 (Invitrogen 21875)/10 % FCS, 1 % 페니실린/스트렙토마이신) 에서 수집한다. 세포를 계수하고, 세정하고, 분석 완충액 (AB; HBSS, 20 mM HEPES, 0.2 % BSA; 2 mM IBMX) 에 재현탁시킨다. 5 μ L 의 AB 중의 4000 개의 세포를 작은 용적의 384 웰 플레이트 (편평한 바닥을 갖는 검정색, Greiner 784076) 의 웰 당에 파종한다.
- [2702] 시험 화합물의 저장 용액을 DMSO 중에서 10 mM 의 농도로 제조하고, 저해 투여량 반응 곡선에 필요한 농도로 DMSO 중에 연속적으로 희석시킨다 (시험 농도 범위 30 μ M - 0.4 nM; 30 μ M - 0.015 nM 또는 1 μ M - 0.01 nM).
- [2703] PGE₂ (Cayman 14010, 저장 용액: DMSO 중 75 μ M) 를, EC80 에 상응하는 75 nM 최종 농도로 작용제로서 사용한다.
- [2704] 2 개 지점 5 μ L 의 희석된 화합물을 분석 플레이트로 이동시킨다. 플레이트를 RT 에서 45 분간 미리 배양 한다. 이어서, 2.5 μ L 의 PGE₂ (최종 농도 75 nM) 를 분석 플레이트로 이동시킨다. 플레이트를 RT 에서 30 분간 배양한다. 5 μ L 의 각각의 도너 (항-cAMP 크립테이트) 및 수용체 (cAMP-d2) 를 첨가하고, 플레이트를 어두운 곳에서 추가로 1 시간 동안 RT 에서 배양한 후, BMG LABTECH PHERAstar 판독기 (여기: 337 nm, 발광: 620 및 665 nm) 를 사용하여 판독한다.
- [2705] 수득된 델타 F (형광) 값 (665 nm/620 nM) 은, 상기 키트에 제공된 cAMP 캘리브레이터의 측정을 사용하여 % cAMP 값으로 변환시킨다. 각각의 화합물 농도에 대해, 평균 $\pm$ STDEV (각각의 농도는 2 회 측정한다) 로서 DMSO 대조값과 비교한 cAMP 의 백분율을 계산한다.
- [2706] Dose-Response One Site model 203 을 사용하여, XLfit 소프트웨어 (IDBS) 로 IC₅₀ 값 및 곡선을 생성한다. 화합물을 여러번 측정한 경우, 평균값이 주어진다.
- [2707] **hEP4 cAMP 분석:**
- [2708] BT549 세포 (NCI/No. 0507282) 를 세포 해리 완충액 (Invitrogen, 13151-014) 으로 배양 접시로부터 분리하고, 성장 배지 (GM: RPMI 1640 (Invitrogen 21875)/10 % FCS, 1 % 페니실린/스트렙토마이신) 에서 수집한다. 세포를 계수하고, 세정하고, 분석 완충액 (AB; HBSS, 20 mM HEPES, 0.2 % BSA; 2 mM IBMX) 에 재현탁시킨다. 5 μ L 의 AB 중의 4000 개의 세포를 작은 용적의 384 웰 플레이트 (편평한 바닥을 갖는 검정색, Greiner 784076) 의 웰 당에 파종한다.
- [2709] 시험 화합물의 저장 용액을 DMSO 중에서 10 mM 의 농도로 제조하고, 저해 투여량 반응 곡선에 필요한 농도로 DMSO 중에 연속적으로 희석시킨다 (시험 농도 범위 30 μ M - 0.4 nM; 30 μ M - 0.015 nM 또는 1 μ M - 0.01 nM).
- [2710] PGE₂ (Cayman 14010, 저장 용액: DMSO 중 6 μ M) 를, EC80 에 상응하는 6 nM 최종 농도로 작용제로서 사용한다.
- [2711] 2 개 지점 5 μ L 의 희석된 화합물을 분석 플레이트로 이동시킨다. 플레이트를 RT 에서 45 분간 미리 배양

한다. 이어서, 2.5 μ L 의 PGE₂ (최종 농도 6 nM) 를 분석 플레이트로 이동시킨다. 플레이트를 RT 에서 30 분간 배양한다. 5 μ L 의 각각의 도너 (항-cAMP 크립테이트) 및 수용체 (cAMP-d2) 를 첨가하고, 플레이트를 어두운 곳에서 추가로 1 시간 동안 RT 에서 배양한 후, BMG LABTECH PHERAstar 판독기 (여기: 337 nm, 발광: 620 및 665 nm) 를 사용하여 판독한다.

[2712] 수득된 델타 F (형광) 값 (665 nm/620 nm) 은, 상기 키트에 제공된 cAMP 캘리브레이터의 측정을 사용하여 % cAMP 값으로 변환시킨다. 각각의 화합물 농도에 대해, 평균 $\pm$ STDEV (각각의 농도는 2 회 측정한다) 로서 DMSO 대조값과 비교한 cAMP 의 백분율을 계산한다.

[2713] Dose-Response One Site model 203 을 사용하여, Xlfit 소프트웨어 (IDBS) 로 IC₅₀ 값 및 곡선을 생성한다. 화합물을 여러번 측정한 경우, 평균값이 주어진다.

[2714] 예시된 화합물의 베타-아레스틴 및 cAMP 분석에서의 길항제 활성 (nM 에서의 IC₅₀) 을 표 7 에 나타낸다:

[2715] 표 7:

Ex	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Ex	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
1	6	2	8	1	285		341	7520	513
2	113	3	79	1	286	198		86	515
3		1	26	2	287			515	520
4	11	4	2	3	288	156		85	523
5	39	5	28	3	289	144	964	358	525
6	11	6	37	4	290	163	438	194	527
7	21	14	12	5	291		815	269	538
8	5	22	1	6	292		1510	688	538
9	59	6	67	6	293			255	540
10	237	21	145	6	294			786	561
11		13	277	7	295		603	520	568
12	7	20	3	7	296	34	1600	61	583
13	12	9	15	8	297		2120	782	592
14	23	22	55	8	298			716	613
15	177	12	28	8	299	307	367	250	444
16		5	269	8	300			312	624
17	108	8	171	9	301			425	626
18	6	70	4	10	302			384	630
19		16	249	11	303	313	384	746	633
20	27	74	11	12	304			408	652
21		58	912	12	305	57	1350	232	653
22		20	395	13	306		610	274	654
23	15	3	19	14	307			677	658
24	72	18	52	15	308		866	926	674
25	96	16	98	22	309			>27700	677
26	19	22	19	16	310		937	564	683
27	75	16	19	17	311		310	538	685
28	135	96	74	61	312		556	2490	689

[2716]

29	53	33	52	17	313			273	691
30	29	51	14	17	314	3460	378	9230	701
31		6	7740	18	315	134		73	703
32	199	56	161	18	316			792	729
33		11	537	18	317	501		233	751
34	6	25	8	18	318	408		247	753
35	359	23	194	18	319		1180	354	559
36		20	557	18	320			440	766
37		16	281	22	321			562	772
38	226	123	210	28	322			809	814
39	4	14	2	19	323	438	1900	114	835
40	126	25	228	20	324			899	858
41	405	30	164	21	325	441		332	887
42	240	25	137	21	326	126	1070	160	910
43	54	44	43	21	327	296		159	920
44		24	283	21	328	287	919	108	938
45	127	5	185	21	329		798	755	956
46	47	19	45	22	330	158		249	1040
47	45	85	91	22	331	69		135	1180
48			66	22	332		415	12200	1510
49	10	223	8	23	333	359	128		
50	61	27	52	24	334	791	408	1630	230
51	230	22	207	25	335	100	12	268	3
52	318	63	158	25	336	225	113		
53	5	12	12	25	337	664	1320	1310	1430
54		68	331	27	338		15	459	64
55	844	25	335	16	339	66	10	90	22
56	538	27	190	28	340	12	3	104	11
57	195	34	191	28	341	12	14	41	36
58		13	9390	30	342	7	3	20	19
59	37	94	18	30	343	9	2	23	12
60		3	320	31	344	33	39	33	14

[2717]

61	148	28	214	46	345		6	683	30
62		16	301	32	346		57	282	110
63	16	50	12	33	347		31	495	172
64	25	41	28	33	348	172	2	113	8
65		33	304	35	349	109	4	103	14
66		21	1220	35	350	83	21	51	10
67	123	40	110	36	351	475	79	236	167
68	65	70	46	49	352	42	5	142	24
69	438	59	222	38	353	237	9	115	109
70		209	441	38	354	41	32	27	56
71		24	301	39	355	55	29	46	95
72		37	892	39	356			2340	828
73	809	91	1770	39	357		22	967	17
74	450	257	151	40	358	538	138	219	90
75		86	483	41	359	40	9	61	2
76	360	120	221	42	360	137	69	183	44
77	47	154	25	43	361	187	116	270	68
78	141	21	219	44	362	20	6	21	1
79	43	56	83	44	363	479	59	534	35
80	17	32	37	45	364	151	52	37	18
81	122	1840	123	164	365	77	149	29	55
82		128	251	46	366	84	119	30	47
83	274	255	70	47	367	7	2	6	1
84		19	1280	47	368	221	66	119	37
85			87	49	369	66	91	9	31
86		79	445	49	370	438	105	312	81
87	173	85	134	51	371	86	88	48	68
88	107	59	64	53	372	75	195	111	200
89		17	19400	54	373	257	118	286	117
90		26	378	55	374	334	52	304	45
91		40	586	56	375	229	46	294	66
92		105	1680	57	376	50	13	188	11

[2718]

93	275	1260	85	118	377	8	68	27	92
94	423	49	528	59	378	20	36	110	66
95		25	447	59	379	51	155	87	245
96	148	92	57	61	380	16	17	124	54
97	192	147	78	63	381	51	126	165	119
98		33	314	64	382	160	81	675	222
99	16	60	13	67	383	177	194	650	270
100	35	176	29	67	384	145	28	577	59
101		30	102	35	385	30	71	180	134
102	9	141	6	70	386	64	28	453	54
103	51	18	89	71	387	61	49	205	62
104	12	91	13	71	388	45	13	626	51
105	40	53	76	73	389	51	25	231	57
106		135	831	74	390	264	29	590	32
107			950	76	391	131	19	243	6
108		66	740	77	392	66	292	156	111
109	34	101	12	78	393	155	166	439	81
110	56	179	61	81	394	163	80	639	70
111	115	89	49	81	395	4	98	5	128
112	40	127	69	82	396	2	44	1	20
113		179	251	82	397	7	35	25	34
114	222	640	222	85	398	9	26	30	18
115	243	53	682	85	399	10	30	40	48
116	76	135	23	86	400	2	44	2	37
117	53	131	61	88	401	331	114	739	236
118	34	74	66	88	402	22	61	48	131
119	32	113	41	90	403	57	65	135	112
120	114	61	111	92	404	20	80	27	71
121		42	283	93	405	9	79	7	18
122		19	324	95	406	45	62	220	101
123		353	588	97	407	22	66	21	44
124	113	215	95	99	408	29	24	126	20

[2719]

125	116	226	129	99	409	260	57	486	87
126	8	66	6	101	410	153	113	665	170
127	181	109	101	103	411	97	31	325	94
128	151	192	76	103	412	20	40	57	79
129		35	494	104	413	62	41	119	38
130		23	423	106	414	219	48	505	88
131		68	353	106	415	63	52	106	57
132	82	161	66	107	416	245	82	123	83
133		42	482	109	417	38	174	31	240
134		63	358	84	418	10	54	45	148
135	198	172	171	115	419	3	30	29	85
136		29	677	120	420	27	30	257	119
137	14	124	4	120	421	84	22	247	27
138	74	358	61	120	422	249	23	492	18
139	85	157	131	121	423	49	10	230	6
140		95	459	121	424	424	80	782	89
141		131	328	122	425	65	152	226	356
142	121	180	177	127	426	9	46	22	48
143		22	787	128	427	17	90	17	190
144		91	751	132	428	7	41	7	50
145		90	519	134	429	52	60	66	38
146	258	361	115	137	430	69	66	185	40
147		219	571	141	431	179	52	460	43
148	174	46	126	141	432	20	87	10	72
149		194	619	144	433	30	19	57	13
150	230	222	219	144	434	26	58	25	95
151	32	618	35	145	435	46	110	28	80
152	119	352	111	145	436	16	31	110	57
153		757	340	146	437	104	41	227	37
154		99	25000	147	438	519	49	708	29
155	232	301	161	151	439	17	197	33	139
156	107	36	221	154	440	11	51	25	65

[2720]

157	7	89	22	156	441	10	53	21	31
158	23	185	16	157	442	82	27	224	81
159	180	140	179	157	443	107	29	549	43
160	35	24	93	158	444	15	43	22	80
161		199	524	130	445	88	38	525	104
162		134	371	158	446	32	108	160	98
163	85	98	246	158	447	2	130	16	136
164	269	93	149	163	448	15	46	55	26
165		188	333	164	449	83	46	131	21
166		49	297	165	450	66	97	165	80
167		361	714	166	451	71	21	660	16
168	151	128	214	168	452	103	21	371	18
169	141	269	125	168	453	102	70	281	118
170	241	124	94	168	454	88	212	608	225
171	83	62	120	181	455	271	18	250	38
172	157	287	137	181	456	129	21	311	14
173		128	769	183	457	200	176		
174	409	88	269	90	458	550	104		
175		179	301	185	459	683	236		
176		179	293	185	460	207	161		
177		156	280	186	461	231	121		
178	30	164	54	188	462	325	197		
179		309	568	188	463	934	223		
180		55	692	188	464	300	87		
181		376	384	192	465	313	827	245	1400
182		79	645	195	466	206	171	190	1210
183	115	223	67	178	467	417	187		155
184	171	378	164	200	468	564	571		
185		258	452	200	469	502	480		
186		194	811	202	470	343	420		
187	74	144	64	206	471	207	300		
188	45	105	142	206	472	680	246		

[2721]

189	158	108	530	208	473	137	275		
190	38	609	18	149	474	272	914		
191		279	329	208	475	663	62		114
192	76	153	69	210	476	428	264		
193	10	349	12	211	477	316	210		
194		325	295	212	478	788	242		
195		245	373	217	479	345	158		
196	21	199	37	217	480	170	207		
197	127	300	176	224	481	328	63		329
198		226	366	225	482	444	91		323
199	177	2160	62	138	483	26	115		
200	57	510	108	227	484	3	3		
201	83	111	133	229	485	125	122		
202		77	277	234	486	95	136		
203		352	687	237	487	59	136		
204	12	633	29	186	488	723	45		
205	118	47	190	244	489	231	128		
206		304	572	248	490	90	144		
207		234	673	248	491	372	148		
208	8	130	5	248	492	204	142		
209	832	143	248	249	493	642	497		
210			794	252	494	340	209		
211			571	253	495	77	193		
212	255	340	50	253	496	588	908		
213	59		46	256	497	449	443		
214		216	674	258	498	163	107		
215	1590	379	650	259	499	180	169		
216		307	490	267	500	88	99		
217	238		321	272	501	196	808		
218	160	651	405	278	502	103	903		
219		202	486	129	503	102	157		
220	113		141	283	504	108	167		

[2722]

221	8		2	285	505	427	929		
222			279	287	506	172	332		
223	329		199	288	507	170	209		
224	84	260	61	173	508	85	748		
225			923	289	509	29	356		
226	151		250	291	510	45	194		
227	142		88	293	511	304	423		
228	392		194	300	512	67	220		
229			483	304	513	158	347		
230		831	508	311	514	262	112		
231		286	5650	315	515	67	893		
232			382	321	516	23	930		
233	29		76	322	517	108	288		
234			113	325	518	116	176		
235			772	325	519	19	262		
236	121		147	327	520	19	107		
237	388	908	160	335	521	31	78		
238	55		75	343	522	131	204		
239	134		222	346	523	227	195		
240		598	816	346	524	231	257		
241	168		193	351	525	160	349		
242		495	443	351	526	96	269		
243	493	147	2100	355	527	892	337		
244			552	356	528	513	198		
245			304	358	529	699	55		
246			534	364	530	514	44		
247			797	365	531	624	110		
248	132	270	50	366	532	293	69		
249	196		171	368	533	211	53		
250	112	609	77	287	534	332	70		
251	105		132	369	535	871	42		
252	212		186	373	536	203	28		

[2723]

253	521	671	158	373	537	670	76		
254	45	864	70	379	538	685	99		
255		788	272	380	539	452	225		
256			296	381	540	339	146		
257		417	282	389	541	604	88		
258			3610	390	542	609	91		
259			302	394	543	612	124		
260			880	404	544	851	452		
261	53	396	20	406	545	394	25		
262	1300	186	855	424	546	980	166		
263			524	425	547	825	322		
264			11800	425	548	933	295		
265			11400	428	549	560	190		
266		444	537	428	550	371	63		
267			306	431	551	900	867		
268	25	688	47	342	552	577	385		
269	1640	588	6510	434	553	302	80		
270	1520	404	5660	435	554	739	884		
271			638	439	555	887	835		
272		679	458	295	556	246	19		
273	289	221	140	455	557	994	117		
274			1180	462	558	684	539		
275	67		102	468	559	168	67	372	19
276	79	1820	47	474	560	476	134		
277	51	437	14	324	561	388	103		
278	281		187	477	562	803	689		
279		743	559	489	563	985	582		
280			514	491	564	817	212		
281			524	494	565	58	23		
282			296	498	566	297	159		
283			618	502	567	255	264		
284		125	>28100	509					

[2724]