(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0054809
(43) 공개일자 2025년04월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)
A61K 31/527 (2006.01) *A61P 31/22* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
A61K 31/513 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7009718
(22) 출원일자(국제) 2023년08월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/031285
(87) 국제공개번호 WO 2024/049760
국제공개일자 2024년03월07일
(30) 우선권주장
63/401,877 2022년08월29일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
어셈블리 바이오사이언시스, 인크.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 투 타워 플레이스 7쓰 플로어
(72) 발명자
파주헤쉬, 하산
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 투 타워 플레이스 7쓰 플로어
종, 민
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 투 타워 플레이스 7쓰 플로어
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **HSV 치료용 환식 우레아 티아졸릴 화합물**

(57) 요 약

본 개시내용은, 부분적으로, 환식 우레아 티아졸릴 화합물 및 이의 약제학적 조성물 및 HSV 감염의 치료 및 예방 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/527 (2013.01)
A61P 31/22 (2018.01)
C07D 417/04 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 487/10 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 513/04 (2013.01)

(72) 발명자
워커, 마이클
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 투 타워 플레이스 7쓰 플로어
유, 지아신
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 투 타워 플레이스 7쓰 플로어
장, 지앤
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 투 타워 플레이스 7쓰 플로어
부레스, 마크
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 투 타워 플레이스 7쓰 플로어

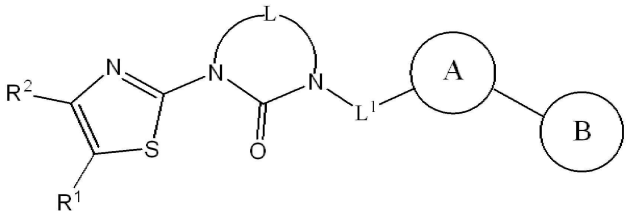
(30) 우선권주장
63/445,427 2023년02월14일 미국(US)
63/472,494 2023년06월12일 미국(US)

명 세 서

청구범위

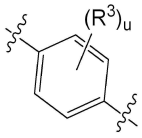
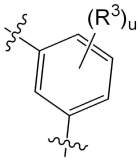
청구항 1

화학식 I의 화합물

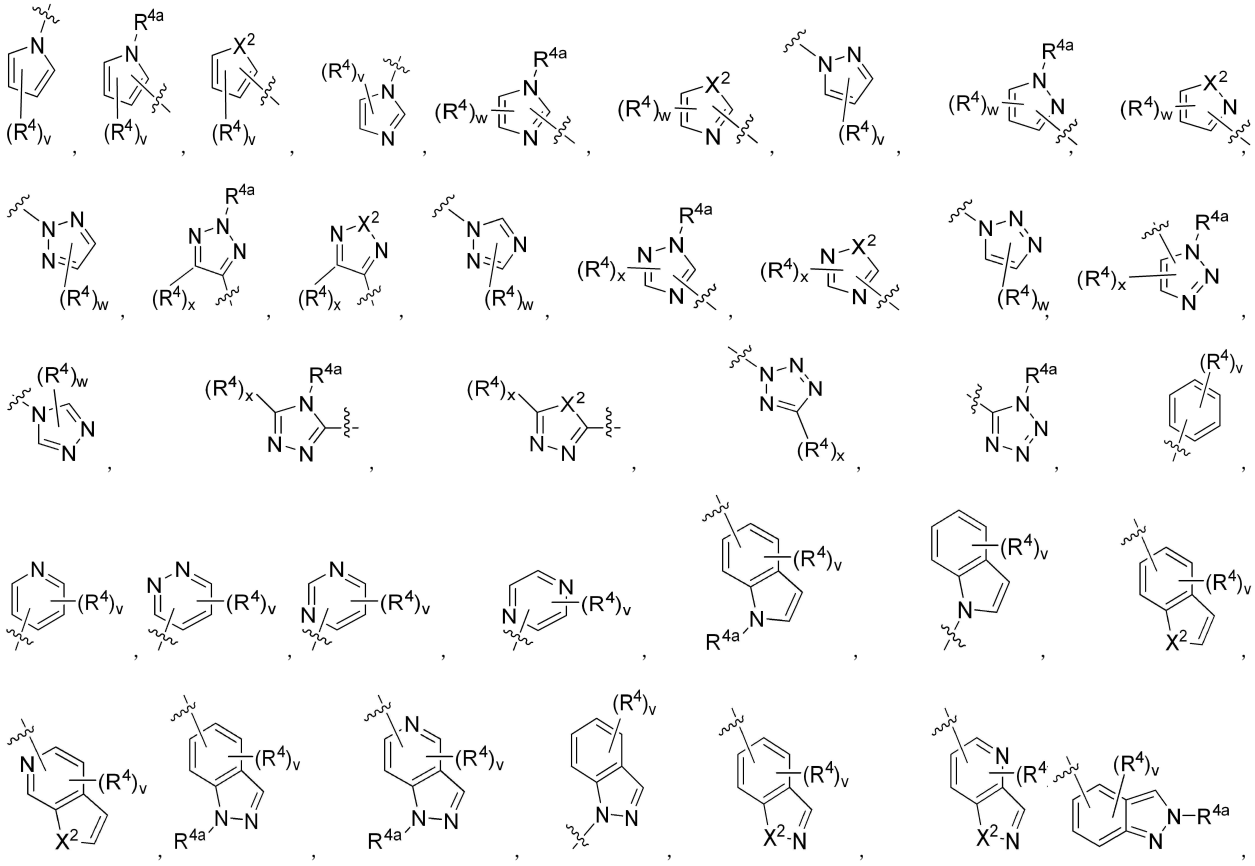


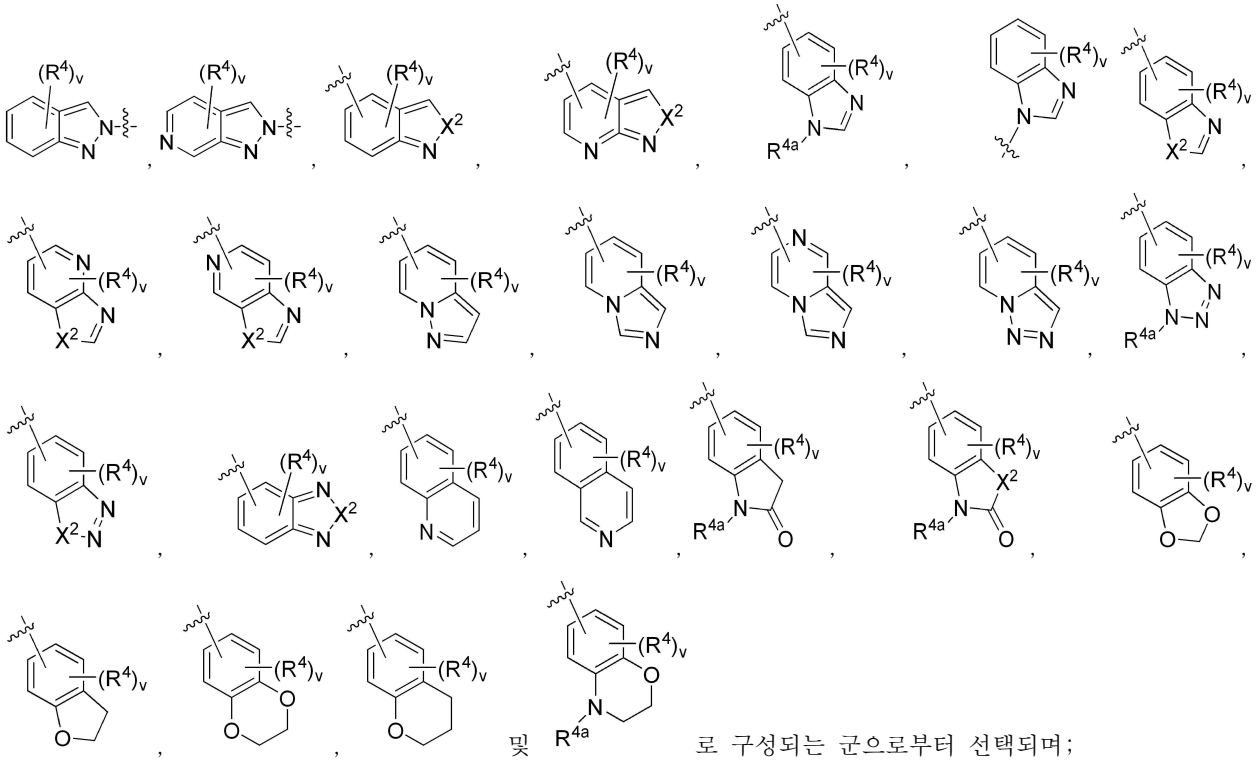
화학식 II

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중

A 는  또는  이며;

B 는

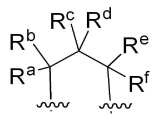
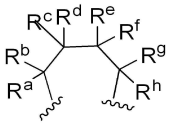


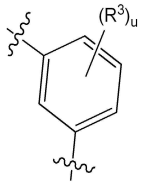


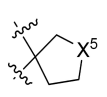
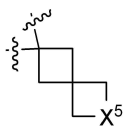
로 구성되는 군으로부터 선택되며;

X^2 및 X^4는 O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

X^5는 CH_2, CF_2, O, S 또는 NR^y이며,

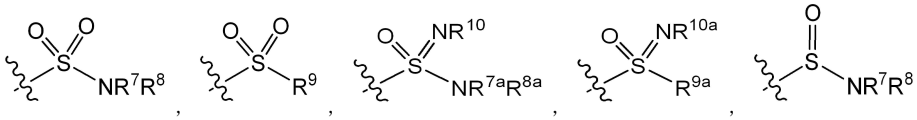
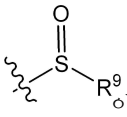
L은  또는  이며;

L^1은 결합이거나;  가  인 경우 L^1은 $-CH_2-$이며;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g 및 R^h는 수소, 할로, CN, OH, NR^nR^m, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-C(O)NR^nR^m$, $-SO_2NR^nR^m$, C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, C_{2-4}알킨일, 할로C_{1-4}알킬, 히드록시C_{1-4}알킬 및 C_{1-4}알콕시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 R기는 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6}모노시클로알킬, ,  또는  기를 형성하며;

R^n 및 R^m은 수소 및 C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며;

R^y는 수소, C_{1-4}알킬 또는 아세틸이며;

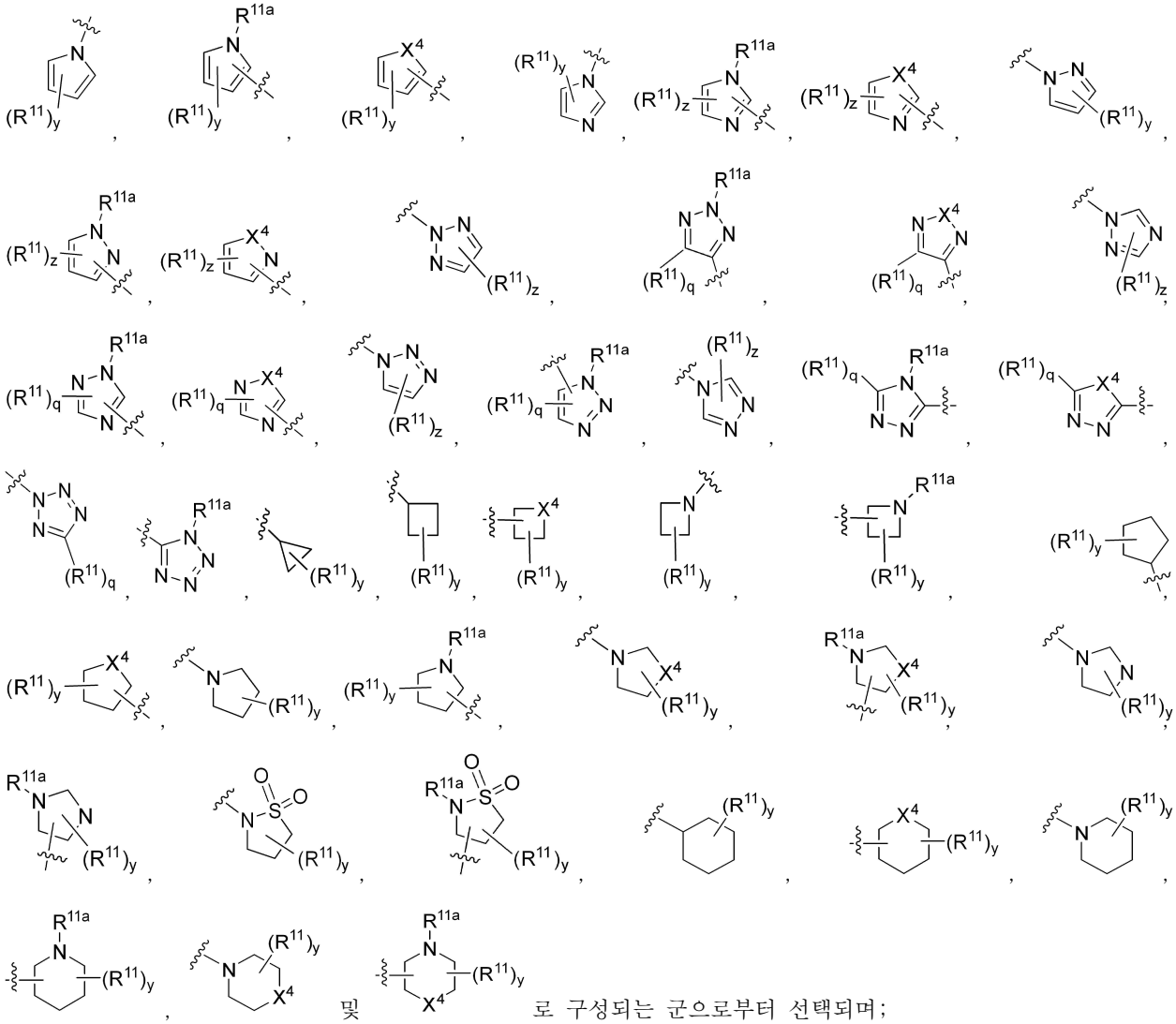
R^1은  또는 이며;

R^2는 수소, 할로, CN, OH, C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, C_{2-4}알킨일, 할로C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 히드록시C_{1-4}알킬 또는 할로C_{1-4}알콕시이며;

R^4는 할로, CN, OH, NR^nR^m, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, 히드록시C_{1-3}알킬로 선택적으로 치환된 C_{2-4}알킨일, 할로 또는 시아노로 선택적으로 치환된 시클로프로필 및 R^{4b}로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며, 단, 1개의 R^4기만이 R^{4b}일 수 있으며;

R^{4a}는 수소, C_{1-4}알킬, 할로 C_{1-4}알킬 및 히드록시C_{1-4}알킬이며;

R^{4b}는



로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^7 및 R^8은 수소, OH, 아세틸, C_{1-10}알킬, 할로C_{1-10}알킬, 히드록시C_{1-10}알킬, C_{1-4}알콕시C_{1-10}알킬, C_{3-6}모노시클로알킬, 페닐, 피리딜 또는 인돌릴로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나; R^7 및 R^8은 부착되는 N 원자와 함께 아리지디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐기를 형성하며, 여기서 상기 아리지디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐기는 할로, CN 또는 OH로 선택적으로 치환되며;

R^{7a} 및 R^{8a}는 수소, C_{1-4}알킬 및 C_{3-6}모노시클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R^{7} 및 R^{8}은 부착되는 N 원자와 함께 아리지디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐기를 형성하며;

R^{9} 및 R^{9a}는 C_{1-4}알킬 및 할로C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R^{10} 및 R^{10a}는 수소 및 C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R^{11}은 할로, CN, OH, $NR^{n}R^{m}$, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, C_{2-4}알킨일 및 C_{3-6}모노시클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R^{11a}는 수소, C_{1-4}알킬, 할로 C_{1-4}알킬 및 히드록시C_{1-4}알킬이며;

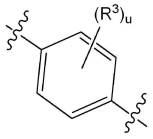
q 및 x는 0 및 1로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

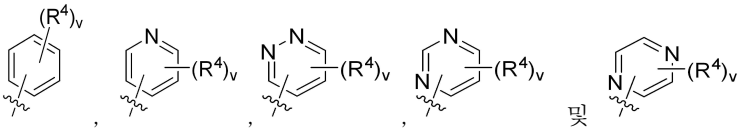
w 및 z는 0, 1 및 2로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

v 및 y는 0, 1, 2 및 3으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

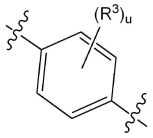
제1항에 있어서, 식 중

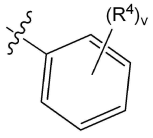
A는  이며; 그리고

B는  로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

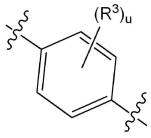
제2항에 있어서, 식 중

A는  이며; 그리고

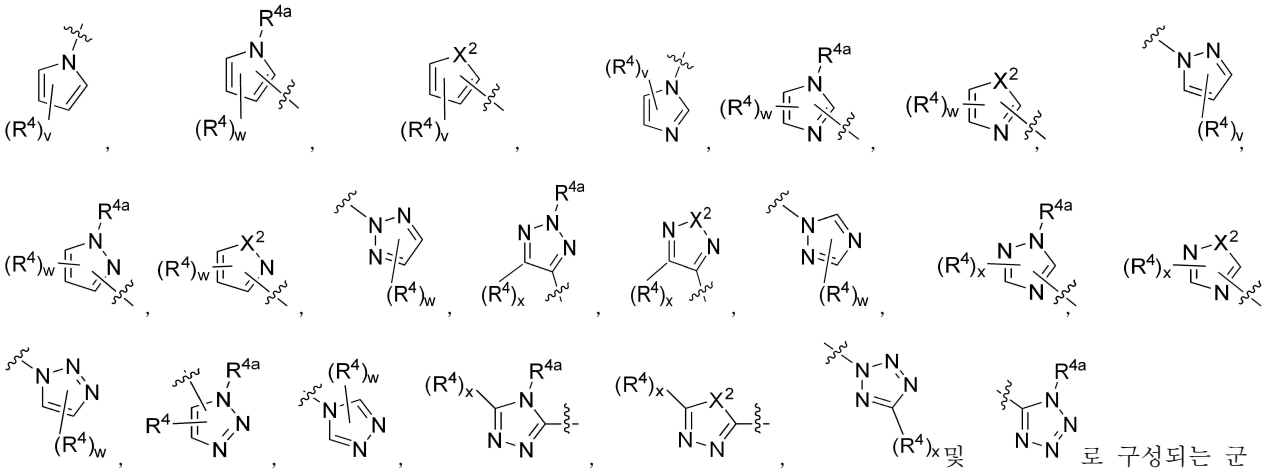
B는  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 식 중

A 는  이며; 그리고

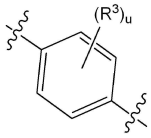
B 는



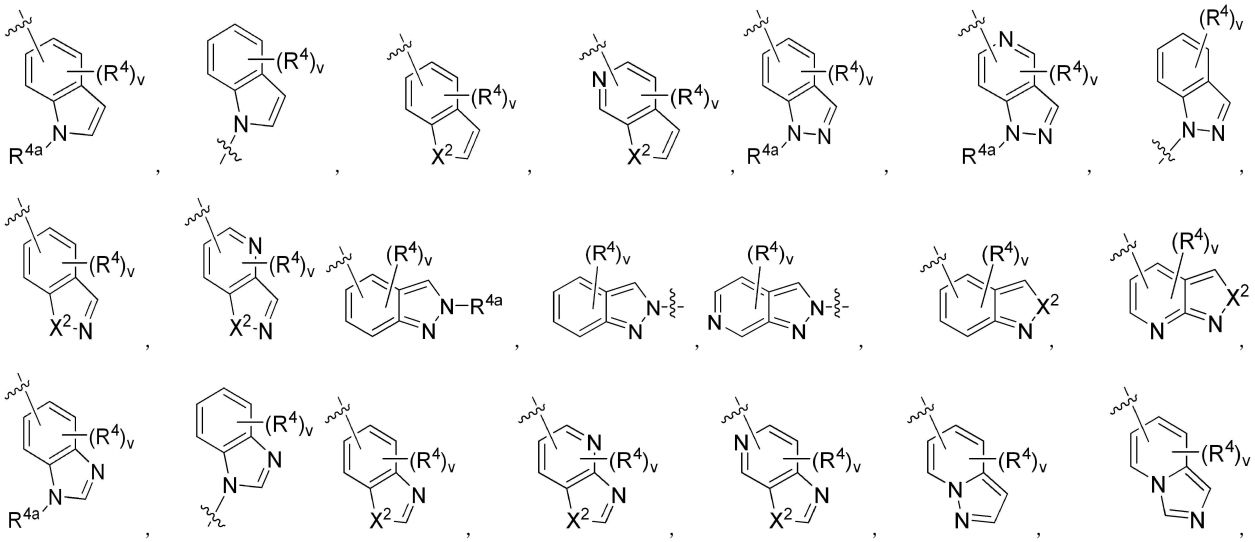
로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

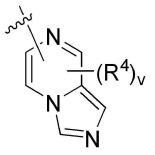
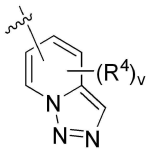
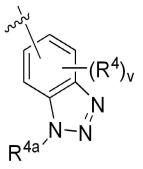
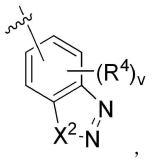
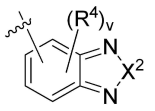
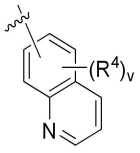
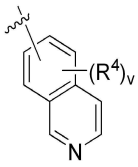
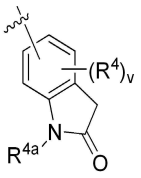
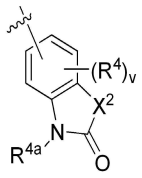
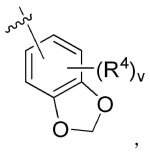
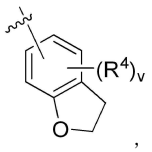
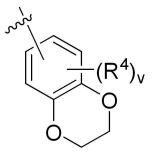
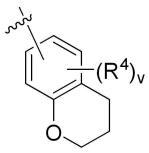
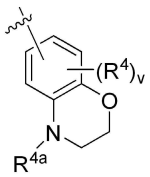
청구항 5

제1항에 있어서, 식 중

A 는  이며; 그리고

B 는

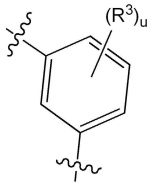


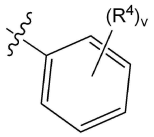

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

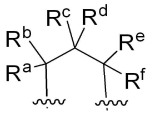
청구항 6

제1항에 있어서, 식 중


는

이며; 그리고


는

인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

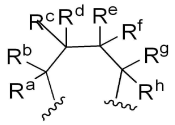
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중 L은

인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서, L은

인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중 L은

인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, L은  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

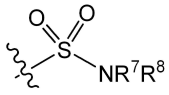
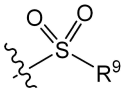
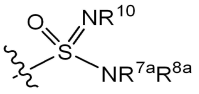
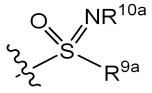
청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중 R^2는 H, Cl, F, CH_3 또는 CF_3인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

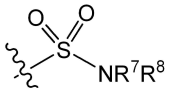
청구항 12

제11항에 있어서, 식 중 R^2는 CH_3인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

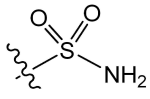
청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중 R^1은 , ,  또는  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

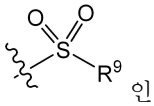
청구항 14

제13항에 있어서, 식 중 R^1은  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

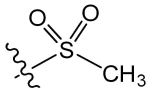
청구항 15

제14항에 있어서, 식 중 R^1은 R^1은  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

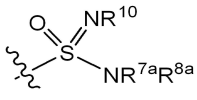
청구항 16

제13항에 있어서, 식 중 R^1은  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

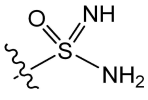
청구항 17

제16항에 있어서, 식 중 R^1은  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

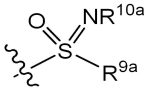
청구항 18

제13항에 있어서, 식 중 R^1은  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

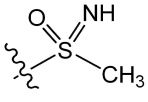
청구항 19

제18항에 있어서, 식 중 R^1은  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제13항에 있어서, 식 중 R^1은  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제20항에 있어서, 식 중 R^1은  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중 R^3은 각각의 경우 할로이며 u는 0, 1, 2 또는 3인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제22항에 있어서, 식 중 u는 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중 R^4는 할로, CN, 메틸, CHF_2, CF_3, 아세틸레닐 및 시클로프로필로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중 R^4는 모든 경우 할로로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 27

HSV 감염을 치료하거나 예방할 필요가 있는 대상체에서 HSV 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

HSV 감염을 치료하거나 예방할 필요가 있는 대상체에서 HSV 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제26항에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 감염은 HSV-1 감염인 방법.

청구항 30

제27항 또는 제28항에 있어서, 감염은 HSV-2 감염인 방법.

청구항 31

약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 본 출원은 2022년 8월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 63/401, 877, 2023년 2월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 63/445,427 및 2023년 6월 12일 출원된 미국 가출원 번호 63/472,494의 이익을 주장하며, 이들의 내용은 인용방식에 의해 본원에 원용된다.

[0002] 인간 포진 바이러스는 인간에게 평생 감염을 일으키는 특성을 공유하는 대형 외피 이중 가닥 DNA 바이러스이다. 이는 바이러스가 휴면 상태에 있는 무증상 잠복 감염으로 또는 활성화 후 연관 증상을 갖는 용균 감염으로 숙주에서 존재할 수 있는 능력에 의해 달성된다. 이러한 바이러스 감염은 전 세계적으로 널리 퍼져 있으며 모든 인간의 90% 이상이 1종 이상의 인간 포진 바이러스에 만성적으로 감염되어 있다는 점이 주목할 만하다.

[0003] 인간 포진 바이러스는 생물학적 특성을 기준으로 3개의 하위계열(즉, α, β 및 γ)로 분류되며, 계열은 8종의 구성원, 즉 단순 포진 바이러스 하위유형 1 및 2(HSV1, HSV2), 수두 대상포진 바이러스(VZV), 엡스타인-바 바이러스(EBV), 거대세포바이러스(CMV) 및 인간 포진 바이러스 6-8(HHV 6-8)로 구성된다.

[0004] HSV1 및 2 감염은 면역이 정상인 개체에게 질환을 야기할 수 있다. 두 하위유형 모두 피부 생식기/항문 및 구순구개/비강(구순 포진) 병변을 야기하나, HSV2는 전자와 그리고 HSV1은 후자와 더 일반적으로 연관되어 생식기 감염의 >80%가 HSV2에 의해 야기되는 것으로 여겨진다. 전 세계적으로, 5억 명 이상이 생식기 포진 감염을 앓고 있다. 증상은 다양하나 전형적으로 첫 감염 시 가장 심각하며 몇 주 내지 몇 달 동안 지속될 수 있다. 전 세계 인구의 대략 50 내지 80%가 구순구개 HSV 감염을 앓고 있으며, 이는 구순 포진의 주요 원인이다. 또한, HSV, 특히 HSV1은 손가락(손톱 질환)과 피부의 다른 부위에 병변을 야기할 수 있다.

[0005] 대부분의 HSV에 감염된 개체는 눈에 띄는 증상을 경험하지 않는다. 그러나, 일부는 감염이 재발하는 것을 경험한다. 미국에서, 인구의 20 내지 40%가 구순 HSV 병변이 재발한다. 유의하게도, 구순구개 구순 포진 및 손톱 질환은 바이러스를 다른 개체에게 전염시키는 매우 쉬운 경로를 제공하여 더 드물지만 보다 더 심각한 HSV 관련 병리를 유발할 수 있다. 예를 들어, HSV 관련 안구 각막염은 실명의 주요 원인이다. 또한, HSV는 신생아에게 생명을 위협하는 병태인 뇌염을 야기할 수 있다. HSV에 의해 야기되는 것으로 여겨지는 다른 장애는 검투사 포진, 몰라렛 수막염 및 가능하게는 벨 마비를 포함한다.

[0006] 기존 포진 바이러스 감염에 대한 1차 감염 또는 재활성화는 면역 저하 개체에서 질환의 주요 원인이 될 수 있다. 주요 위험에 처한 면역 저하 집단은 고형 장기 또는 줄기 세포 이식을 받는 환자, HIV/AIDS가 있는 개체 및 ICU 환자를 포함한다.

[0007] 현재, HSV에 대한 치료법은 없다. 발병을 어느 정도 예방하거나 단축할 수 있는 의약품이 개발되었으나, HSV 감염을 치료하고 바이러스 복제를 억제하기 위해서는 개선된 요법이 필요하다.

[0008] 현재, 아시클로비르 및 이의 전구약물(예를 들어, 발라시클로비르 및 팜시클로비르)과 같은 뉴클레오시드 유사체가 HSV와 같은 포진 바이러스에 대한 제제로 사용된다. 효과를 발휘하려면, 이러한 뉴클레오시드 유사체는 먼저 바이러스 티미딘 키나제(TK)에 의해 인산화된 후 세포 키나제에 의해 바이러스 DNA 중합효소의 활성을 억제하는 뉴클레오시드 삼인산으로 후속적으로 전환되어야 한다. 예를 들어, 저항성 HHV1 돌연변이 또는 TK 음성 바이러스의 경우처럼 바이러스에 기능적으로 활성인 TK가 없으면 활성 물질이 효과를 발휘할 수 없다.

[0009] 뉴클레오시드 유사체는 임상적으로 하루에 수백 mg 내지 수 그램의 높은 용량으로 그리고 심지어 고용량으로 투여되며, 장기간 치료 기간 동안 이러한 화합물은 HSV 감염으로 인한 증상의 재발을 완전히 예방하지 못한다. 고용량은 또한 유해 효과의 수준을 증가시킨다.

[0010] 바이러스 배출은 HSV 환자에서도 일반적이며 더 많은 개체에게 HSV 전염을 무증상으로 촉진할 수 있다. 뉴클레오시드 유사체는 이를 해결하는 데 거의 도움이 되지 않으며, 예를 들어, 발라시클로비르를 사용한 장기 억제

치료는 전염 위험을 46%만 감소시키는 것으로 나타났다. 뉴클레오시드 유사체는 숙주 DNA 중합효소를 통해 숙주의 게놈 DNA에 통합될 수 있기 때문에, 뉴클레오시드 유사체인 간시클로비르에 대해 기록된 바와 같이 이러한 제제의 돌연변이유발성도 문제가 된다.

[0011] 기존 치료법이 부적절하다는 점을 고려할 때, 개선되고 내약성이 좋은 항포진 치료법을 개발해야 할 시급한 의학적 필요성이 있다.

[0012] HSV 치료를 위해 연구되고 있는 화합물 부류는 헬리카제-프리마제 억제제이다. 헬리카제-프리마제 억제제는 HSV1 및 2에 대한 신규 작용 메커니즘을 갖는 항바이러스제이다. 이들은 바이러스 DNA 복제에 필수적인 기능을 갖는 헬리카제, 프리마제 및 보조인자 하위단위로 구성된 바이러스 이종삼합체 복합체를 억제한다. 이들은 뉴클레오시드 유사체가 아니며 HSV 복제를 억제하기 위해 TK에 의한 인산화를 필요로 하지 않으므로 위에서 설명한 바와 같이 아시클로비르와 같은 뉴클레오시드 유사체에 대한 주요 저항 메커니즘인 TK 결핍 HSV에 대해 잠재적으로 활성을 갖는다.

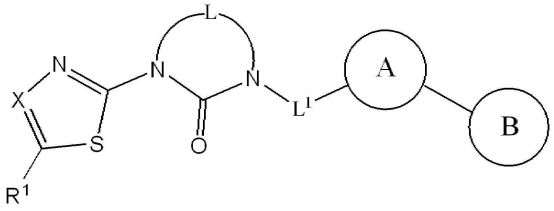
[0013] 헬리카제-프리마제 억제제의 두 가지 예는 BILS-179 BS 및 아메나메비르이다(Katsumata 등 (2018) Biochem Pharm 158 p201-206). BILS-179 BS는 경구 투여되었지만 유해 효과로 인해 초기 임상 시험이 중단되었다.

[0014] 헬리카제-프리마제 억제제의 한 실시예로는 화학명이 N-[5-(아미노술포닐) -4-메틸-1,3-티아졸-2-일]-N-메틸-2-[4-(2-피리디닐)-페닐] 아세트아미드인 티아졸릴아미드 유도체인 프리텔리비르가 있다. 이러한 화합물은 WO200053591에서 개시되어 있다. WO2001047904는 티아졸릴 아미드 유도체 및 항바이러스 약제로서의 이의 용도를 개시한다. WO2000053591는 티아졸릴 유도체 및 항바이러스제로서의 이의 활용을 개시한다. WO2017174640은 항바이러스제로서 유용한 아미노티아졸 유도체를 개시한다. WO2019068817은 항바이러스 화합물로서 치환된 티아졸의 거울상이성질체를 개시한다.

[0015] 안전성, 효능, 선택성 및/또는 생체이용률과 관련하여 개선된 프로필을 갖는 HSV 감염의 치료 및 예방을 위한 추가 항바이러스 화합물이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0016] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물



[0017] 화학식 I

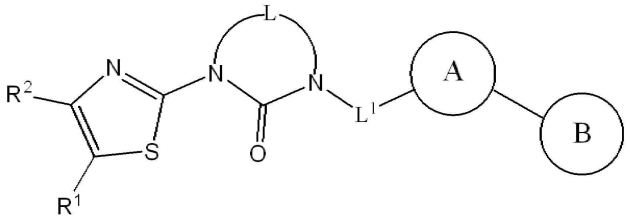
[0018] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 여기서 변수는 본원에서 설명되는 바와 같다.

[0019] 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0020] 다른 양태에서, 본 개시내용은 HSV 감염을 치료할 필요가 있는 대상체에서 HSV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0021] 다른 양태에서, 본 개시내용은 HSV 감염을 치료할 필요가 있는 대상체에서 HSV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0022] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물

[0023] 

화학식 II

[0024] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 여기서 변수는 본원에서 설명되는 바와 같다.

[0025] 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0026] 다른 양태에서, 본 개시내용은 HSV 감염을 치료할 필요가 있는 대상체에서 HSV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

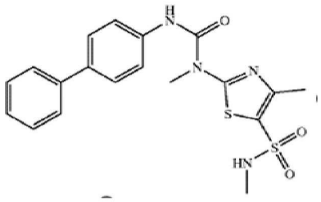
[0027] 다른 양태에서, 본 개시내용은 HSV 감염을 치료할 필요가 있는 대상체에서 HSV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

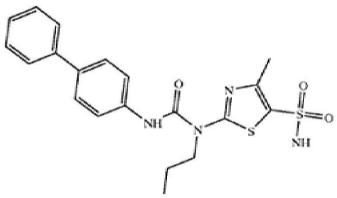
[0028] FDA 승인 뉴클레오시드 약물인 아시클로비르 및 이의 전구약물인 발라시클로비르는 수년 동안 HSV 치료의 주류였다. 20년 넘게 HSV를 치료하기 위한 소분자 약물에 대한 규제 승인이 없었기 때문에 HSV는 유의한 미충족 의학적 필요가 있는 분야이다.

[0029] 프리텔리비르는 AiCuris의 HSV 치료를 위한 임상 3상 개발에 진입하였다. Bayer은 프리텔리비르 관련 스캐폴드 2개에 대해 특허를 출원하였다. 제1 출원인 WO200053591(2000년 2월 24일 출원)은 비환식 우레아 코어를 갖는 화합물에 관한 것이다. 제2 출원인 WO2001047904(2000년 12월 12일 출원)는 비환식 아미드 코어를 갖는 프리텔리비르를 포함한 화합물에 관한 것이다. 프리텔리비르(BAY 57-1293)의 발견은 문헌[G. Kleymann, *"Discovery, SAR and Medicinal Chemistry of Herpesvirus Helicase Primase Inhibitors," Curr. Med. Chem. - Anti-Infective Agents*, 2004, *3*, 69-83]에서 설명되어 있다.

[0030] WO200053591에 개시된 227개의 예시된 비환식 우레아 화합물 중, *시험관내* HSV-1 및 HSV-2 생물학적 검정 데이터는 단지 4개의 실시예: 43, 123, 94 및 2에 대해서만 제공된다. 실시예 123 및 152의 구조는 아래와 같다:



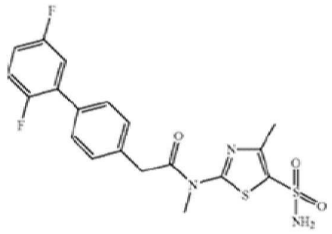
실시예 123
WO200053591



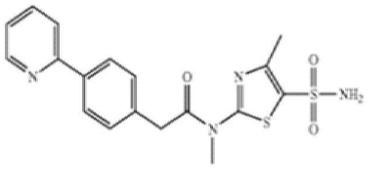
실시예 152
WO200053591

[0031]

[0032] 마찬가지로 WO2001047904에 개시된 132개의 예시된 비환식 아미드 화합물 중, *시험관내* HSV-1 및 HSV-2 생물학적 검정 데이터는 단지 7개의 실시예: 14, 57, 8, 23, 38, 87 및 126에 대해서만 제공된다. 실시예 87 및 38의 구조는 아래와 같다:



실시예 87
WO2001047904



실시예 38(프리텔리비르)
WO2001047904

[0033]

[0034] 본원에서 설명되는 실시예 5는 본 발명의 바람직한 화합물이다. pH 7.0(실온에서 측정)에서 물에 대한 용해도는 5 μg/ml 미만이다. 실시예 5의 반감기 및 제거율을 결정하기 위해 동물 연구를 수행하였다. 화합물의 용액을 래트, 개, 원숭이 및 미니 피그에게 각각 0.2 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg 및 0.25 mg/kg의 용량으로 정맥내 투약한 결과, 다음 표에 나타난 최종 반감기 및 제거율이 나타났다:

종	반감기(일)	제거율(L/시간/kg)
랫트	0.8	0.02
개	2.3	0.002
원숭이	3.0	0.004
미니 피그	5.6	0.0018

[0035]

[0036] 여러 종에 대한 위의 약동학 데이터를 기반으로 하고 동종척도법을 사용하여, 예상되는 화합물의 인간 생물학적 최종 반감기는 7.6일(182시간)이며 제거율은 0.06 L/시간/kg이다.

[0037] 표 1은 카르보닐 모이어티와 페닐 모이어티 사이의 우레아 질소 원자상에 치환기가 결여되어 있거나(비환식 우레아) 카르보닐 모이어티와 페닐 모이어티 사이의 탄소 원자상에 치환기가 결여되어 있는(비환식 아미드) 위에서 나타낸 4개의 선행 기술 화합물과 본 발명의 실시예 5에 대한 비교 생물학적 검정 데이터를 나타낸다. 선행 기술 화합물은 공지된 절차에 따라 제조되었으며 표 1에 제시된 모든 생물학적 검정 데이터는 본원에서 설명되는 생물학적 검정을 사용하여 수득되었다.

표 1

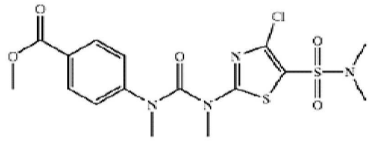
[0038] **선행 기술의 비환식 우레아 및 아미드 화합물과 실시예 5의 생물학적 활성 비교**

화합물	코어 모이어티	HSV-1 EC50 (nM)	HSV-2 EC50 (nM)
실시예 5	**환식 우레아**	**19**	**10**
WO2000053591의 실시예 123	비환식 우레아	53	50
WO2000053591의 실시예 152	비환식 우레아	시험되지 않음	132
WO2001047904의 실시예 87	비환식 아미드	17	17
WO2001047904의 실시예 38(프리텔리비르)	비환식 아미드	70	40

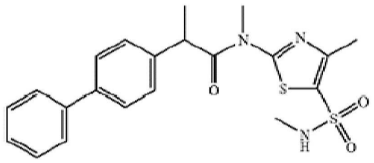
[0039] 본 발명의 환식 우레아 화합물은 이러한 선행 기술 화합물에서 부재한 2개의 신규 구조적 변화를 포함한다. 첫째, 두 질소 원자 모두 탄소 원자와 공유 결합을 갖고 있어 이를 사치환된 우레아로 만든다. 둘째, 질소 원자에 부착된 N-알킬기가 연결되어 고리를 형성한다. 이러한 기능은 위에서 언급되는 Bayer 특허에서 교시되거나 제안되지 않는다.

[0040] WO200053591, 실시예 38의 단 하나의 비환식 우레아 화합물은 사치환된 코어 고리(즉, 두 우레아 질소 원자 모두에 부착된 치환기를 갖는 코어 고리)를 특징으로 한다. 보다 구체적으로, 예시된 모든 화합물은 티아졸 헤테로고리를 보유하는 질소상에서 다양한 치환기로 치환되나, 실시예 38만이 반대쪽 우레아 질소 원자상에서 추가로 치환된다. 마찬가지로, WO2001047904, 실시예 45의 단 하나의 화합물은 아미드 카르보닐 옆의 벤질 탄소 원

자상에 치환기를 갖는 반면, 아미드 질소상에는 다양한 치환기 세트가 있다.



실시예 38
WO200053591

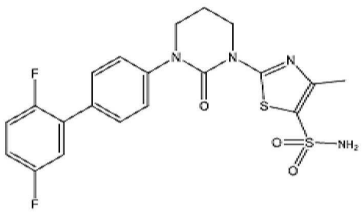


실시예 45
WO2001047904

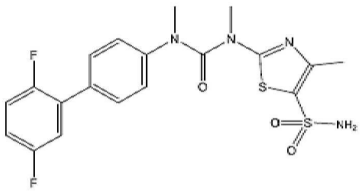
[0041]

[0042] 이러한 화합물 중 어느 하나에 대한 생물학적 데이터는 제공되지 않으며 우레아 모이어티를 고리화하는 WO200053591 또는 WO2001047904에 인용된 교시, 제안 또는 동기가 없다. 그럼에도 불구하고, 출원인들은 본원에서 설명되는 신규 환식 우레아 화합물, 특히 테트라히드로피리미딘-2(1H)-온이 이의 비환식 대응물에 비해 놀랍게도 활성이고 상이한 물리적 및 생물학적 특성을 갖는다는 것을 발견하였다.

[0043] 위에서 논의되는 실시예 38 및 45에 대한 생물학적 데이터가 선행 기술에서 제공되지 않았기 때문에, 출원인들은 실시예 5에 대한 생물학적 활성의 직접적인 비교를 위해 신규 비환식 사치환된 우레아 참조 화합물 A를 제조하였다. 출원인들은 WO200053591의 실시예 38과 직접 비교하면 말단 페닐기상에 메틸 에스테르 부분이 존재하기 때문에 모호한 결과를 초래할 수 있다는 점에 주목한다.



실시예 5
(본 발명의 신규 화합물)



참조 화합물 A
(비교를 위해 제조된 신규 화합물)

[0044]

[0045] 표 2에 나타난 바와 같이, 참조 화합물 A는 HSV-1 검정에서 실시예 5보다 44배 덜 활성이고 HSV-2 검정에서 실시예 5보다 92배 덜 활성이다. 또한, 출원인들은 위에서 나타낸 비환식 아미드 유사체 실시예 87과 비교하여, 참조 화합물 A가 HSV-1 검정에서 50배 덜 활성이고 HSV-2 검정에서 54배 덜 활성이라는 점에 주목한다.

표 2

[0046] **두 우레아 질소 원자 모두상에 치환된 신규 비환식 유사체와 본 발명의 실시예 5의 생물학적 활성 비교**

화합물	코어 모이어티	HSV-1 EC50 (nM)	HSV-2 EC50 (nM)
실시예 5	**환식 우레아**	**19**	**10**
참조 화합물 A	비환식 우레아	844	925

[0047] 선행 기술의 구체적인 교시 없이, 참조 화합물 A에서와 같이 우레아 카르보닐과 페닐기 사이의 우레아 질소 원자의 알킬화가 활성에 미치는 영향을 *선험적으로* 예측하는 것은 불가능하였다. 위에서 제시되는 비교 데이터는 아실산 사치환된 우레아에 대한 생물학적 활성의 실질적 감소를 입증한다. 화합물이 표적에 결합하는 방법을 나타내는 구조적 정보가 없으면 메틸화가 활성을 감소시키는 이유를 알 수 없다. 이러한 관찰을 설명할 수 있는 여러 가지 가설이 있다. 이론에 얽매이지 않고, 이는 다음을 포함한다: 1) 우레아 NH가 표적에 대한 H-결합을 형성하는 경우, 메틸화는 NH를 제공하는 H-결합을 제거할 것이다; 2) 표적에 메틸기를 수용할 공간이 충분하지 않을 수 있다; 3) 우레아 카르보닐이 표적에 H-결합을 형성하는 경우, 메틸화는 입체적으로 간섭하고 상호 작용을 약화시킬 수 있다; 4) 메틸화는 유리한 결합 구조를 형성하는 능력을 제한하는 우레아의 형태 역학을 변경할 수 있다; 5) 메틸화는 억제제 결합 포켓으로 분할되는 경향을 감소시킬 수 있는 분자의 물리적 특성을 변경한다; 그리고 6) 메틸화는 분자의 물리적 특성을 변경하여 세포에 진입하거나 세포 내부의 표적에 접근하는 능력을 감소시킬 수 있다. 따라서, 우레아 모이어티의 고리화에 의해 생물학적 활성이 유의하게 증가되는 실시예 5에서 관찰된 거동은 의약 화학 관점에서 예상치 못한 놀라운 것으로 간주될 수 있다.

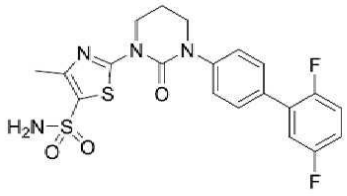
[0048] 출원인들은 또한 일반적으로 의약 화학에서 비환식 모이어티의 고리화는 회전 자유가 하나의 컨포머로 제한되기 때문에 활성 감소를 초래하며 이는 통계적으로 결합 부위에서 바람직한 확인일 가능성이 낮다고 지적한다. 이론에 얽매이지 않고, 본원 제시되는 놀라운 결과에 대한 추가 잠재적 설명은 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다:

[0049] 1. 형태적 선호도: 화합물 5의 고리화는 표적 결합 부위와 더욱 유리하게 정렬되는 특정 형태를 유도하여 더 강한 상호작용 및 증가된 생물학적 활성을 허용할 수 있다. 이러한 바람직한 형태는 결합 친화도 및 효능을 향상시킬 수 있다.

[0050] 2. 구조적 강성: 화합물 5의 고리화된 형태는 더 큰 구조적 강성을 나타내어 안정성이 개선되고 결합 엔트로피 비용이 감소할 수 있다. 이는 보다 최적의 결합 기하학을 촉진하고 표적 참여를 향상시킬 수 있다.

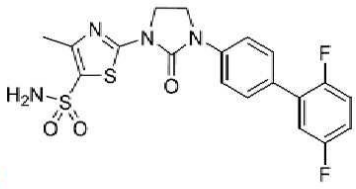
[0051] 3. 공간적 제약: 고리화는 화합물이 표적의 결합 포켓을 보완하는 3차원 모양을 채택할 수 있게 하여 분자 인식이 개선되고 생물학적 활성이 향상될 수 있다.

[0052] 출원인들은 본 발명의 신규 환식 우레아 중에서 다음을 추가로 발견하였다. 6원 코어 고리(즉, 테트라히드로-2(1*H*)-피리미디논)은 상응하는 5원 코어 고리(즉, 2-이미다졸리디논)보다 일반적으로 더 활성이다. 다음의 두 가지 화합물 세트를 고려하라: 다음 구조를 갖는 실시예 5/104 및 실시예 259/324:

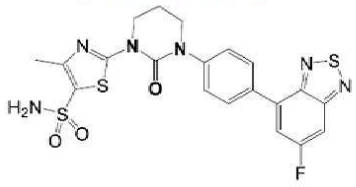


실시예 5
(본 발명의 화합물)

대

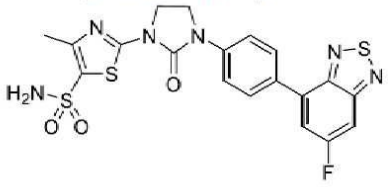


실시예 104
(본 발명의 화합물)



실시예 259
(본 발명의 화합물)

대



실시예 314
(본 발명의 화합물)

[0053]

[0054] 표 3에서 나타난 바와 같이, 실시예 5는 HSV-1 검정에서 실시예 104(5원 고리 유사체)보다 91배 더 활성이고 HSV-2 검정에서 >200배 더 활성이다. 유사하게도, 실시예 259는 실시예 314(5원 고리 유사체)보다 4배 더 활성이다.

표 3

[0055] **5원 및 6원 환식 우레아 코어를 갖는 화합물의 생물학적 활성 비교**

화합물	코어 고리 크기	HSV-1 EC50 (nM)	HSV-2 EC50 (nM)
실시예 5	6원 고리	19	10
실시예 104	5원 고리	1740	>2000>2
실시예 259	6원 고리	10	7
실시예 314	5원 고리	시험되지 않음	28

[0056] 이러한 추세의 구체적인 이유는 알려져 있지 않으며 형태적 유연성, 결합 친화도 및 입체 효과의 잠재적인 차이를 포함하여 화합물과 표적의 상호 작용에 대한 상세한 분석이 필요하다. 이론에 얽매이지 않고, 6원 코어 고리의 더 큰 크기는 5원 코어 고리에 비해 개선된 결합 상호작용 및 강화된 효능에 기여할 수 있으며, 이는 6원 코어 고리에 접근할 수 있는 구조적 공간이 증가한 결과일 수 있다.

[0057] 본 개시내용의 특징 및 다른 상세사항이 이제 더 구체적으로 설명될 것이다. 본 개시내용을 추가로 설명하기 전에, 명세서, 실시예 및 첨부된 청구범위에 사용된 특정 용어를 여기에 수집하였다. 이러한 정의는 본 개시내용의 나머지 부분에 비추어 그리고 당업자에 의해 이해되는 바에 따라 판독되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 바과 동일한 의미를 갖는다.

[0058] **정의**

[0059] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 포화 선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예시적인 알킬기는 1개 내지 6개 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이들은 본원에서 각각 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-4} 알킬로 지칭된다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-2-부틸, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 n-헥실을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0060] 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 이중라디칼 알킬기를 지칭한다.

[0061] 본원에서 사용되는 용어 "알켄일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예시적인 알켄일기는 2개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형기를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 본원에서 C_{2-6}알케닐로 지칭된다. 예는 비닐, 알릴, 부테닐 및 펜테닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0062] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예시적인 알킨일기는 2개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형기를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 본원에서 C_{2-6}알킨일로 지칭된다. 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 및 메틸프로피닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0063] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는 산소에 부착된 선형 또는 분지형 알킬기(즉, 알킬-O-)를 지칭한다. 예시적인 알콕시기는 1개 내지 6개 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시기를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 각각 본원에서 C_{1-6}알콕시 및 C_{1-4}알콕시로 지칭된다. 예는 메톡시, 에톡시 및 이소프로폭시를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0064] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시알킬"은 알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 예시적인 알콕시알킬기는 C_{1-3}알콕시 또는 C_{1-4}알콕시기로 치환된 C_{1-6}알킬기를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 각각 본원에서 C_{1-3}알콕시C_{1-6}알킬 및 C_{1-4}알콕시C_{1-6}알킬로 지칭된다. 예는 $CH_3CH_2OCH_2$-, $CH_3OCH_2CH_2$- 및 CH_3OCH_2-를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0065] 본원에서 사용되는 용어 "시아노"는 CN을 지칭한다.

[0066] 본원에서 사용되는 용어 "모노시클로알킬"은, 예를 들어, 3개 내지 6개의 탄소의 포화 일환식 탄화수소기를 지칭하며, 이는 C_{3-6}모노시클로알킬로 지칭된다. 예는 사이클로옥틸, 사이클로헵틸, 사이클로헥실, 사이클로펜테닐, 사이클로부틸 및 사이클로프로필을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0067] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0068] 본원에서 사용되는 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬기를 지칭한다. 예시적인 할로알킬기는 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-4}알킬을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 각각 본원에서 할로C_{1-6}알킬 및 할로C_{1-4}알킬로 지칭된다. 예를 들어, 할로C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 1개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 예는 -CH_2F, -$CHCl_2$, -CHF_2, -CF_3, CF_3CH_2-, CH_3CF_2-, CF_3CCl_2- 및 CF_3CF_2-를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0069] 본원에서 사용되는 용어 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알콕시기를 지칭한다. 예시적인 할로알콕시기는 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6}알콕시 또는 C_{1-4}알콕시를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 각각 본원에서 할로C_{1-6}알콕시 및 할로C_{1-4}알콕시로 지칭된다. 예는 CCl_3O-, CF_3O-, CHF_2O-CF_3CH_2O- 및 CF_3CF_2O-를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

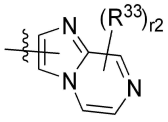
[0070] 본원에서 사용되는 용어 "히드록시" 및 "히드록실"은 OH를 지칭한다.

[0071] 본원에서 사용되는 용어 "히드록시알킬"은 하나 이상의 히드록시기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 예시적인 히드록시알킬기는 하나 이상의 히드록시기로 치환된 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-4}알킬을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 각각 본원에서 히드록시C_{1-6}알킬 및 히드록시C_{1-4}알킬로 지칭된다. 예는 $HOCH_2$-, $HOCH_2CH_2$-, $CH_3CH(OH)CH_2$-, $(CH_3)_2C(OH)CH_2$- 및 $HOCH_2CH(OH)CH_2$-를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0072] 본원에서 사용되는 용어 "히드록시알콕시"는 하나 이상의 히드록시기로 치환된 알콕시기를 지칭한다. 예시적인 히드록시알콕시기는 하나 이상의 히드록시기로 치환된 C_{1-6}알콕시 또는 C_{1-4}알콕시를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 각각 본원에서 히드록시C_{1-6}알콕시 및 히드록시C_{1-4}알콕시로 지칭된다. 예는 $HOCH_2O$-, $HOCH_2CH_2O$-, $CH_3CH(OH)CH_2O$-, $(CH_3)_2C(OH)CH_2O$- 및 $HOCH_2CH(OH)CH_2O$-를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0073] 본원에서 사용되는 용어 "R^nR^mN알킬-"은 본원에서 정의되는 바와 같이 R^nR^mN-기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 예시적인 R^nR^mN알킬-기는 하나 이상의 R^nR^mN-기로 치환된 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-4}알킬을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 각각 본원에서 $R^nR^mNC_{1-6}$알킬 및 $R^nR^mNC_{1-4}$알킬로 지칭된다. 예는 NH_2CH_2-, $NH(CH_3)CH_2$-, $N(CH_3)_2CH_2CH_2$- 및 $CH_3CH(NH_2)CH_2$-를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0074] 본원에서 사용되는 용어 "R^nR^mN알콕시-"는 본원에서 정의되는 바와 같이 R^nR^mN-기로 치환된 알콕시기를 지칭한다. 예시적인 R^nR^mN알콕시기는 하나 이상의 R^nR^mN-기로 치환된 C_{1-6}알콕시 또는 C_{1-4}알콕시를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 각각 본원에서 $R^nR^mNC_{1-6}$알콕시 및 $R^nR^mNC_{1-4}$알콕시로 지칭된다. 예는 NH_2CH_2-, $NH(CH_3)CH_2O$-, $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$- 및 $CH_3CH(NH_2)CH_2O$-를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0075] 본원에서 사용되는 바와 같이, 이환식 고리가  에서와 같이 부동 부착점 및/또는 부동 치환기와 함께 표시되는 경우, 이는 이환식 고리가 두 고리 중 하나의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있고 치환기(예를 들어, R^{33}기)가 두 고리중 하나 또는 두 고리 모두에 독립적으로 부착될 수 있음을 의미한다.

[0076] 용어 "개체", "환자" 또는 "대상체"는 혼용할 수 있으며 포유류를 포함한 임의의 동물, 바람직하게는, 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류 그리고 가장 바람직하게는 인간을 포함한다. 본 개시내용의 화합물 또는 약제학적 조성물은 인간과 같은 포유류에게 투여될 수 있으나 수의학적 치료가 필요한 동물, *예를 들어*, 애완 동물(*예를 들어*, 개, 고양이 등), 농장 동물(*예를 들어*, 소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험실 동물(*예를 들어*, 래트, 마우스, 기니피그, 개, 영장류 등)과 같은 다른 포유류에게도 투여될 수 있다. 본 개시내용의 방법으로 치료되는 포유동물은 바람직하게는 HSV 감염의 치료가 필요한 포유동물이다.

[0077] 용어 "조절"은 길항작용(*예를 들어*, 억제), 효능작용, 부분적 길항작용 및/또는 부분적 효능작용을 포함한다.

[0078] 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 적절한 경우 동물 또는 인간에게 투여될 때 불리한 반응, 알레르기 반응 또는 다른 원치않은 반응을 생성하지 않는 분자 실체 및 조성물을 포함한다. 인간 투여의 경우, 제제는 FDA 생물의약품 사무국(FDA Office of Biologics) 표준에 의해 요구되는 바와 같은 멸균성, 발열성, 일반적 안전성 및 순도 표준을 충족하여야 한다.

[0079] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 약제학적 투여에 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장성 및 흡수 지연제, 충전제 등을 지칭한다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 용도는 당해 기술분야에서 잘 알려져 있다. 조성물은 또한 보충적, 추가적인 또는 강화된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수 있다.

[0080] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적 조성물"은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 제형화된 본원에서 개시되는 적어도 하나의 화합물을 포함하는 조성물을 지칭한다.

[0081] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염(들)"은 조성물에 사용되는 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성기의 염을 지칭한다. 본질적으로 염기성인 본 조성물에 포함된 화합물은 다양한 무기 산 및 유기 산과 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가 염, 즉, 말레이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 올리에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조이이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, *p*-톨루엔술포네이트 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-*비스*-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나 이에 제한되지 않는 약리학적으로 허용 가능한 음이온을 함유하는 염을 형성하는 산이다. 본질적으로 산성인 본 조성물에 포함된 화합물은 다양한 약제학적으로 허용 가능한 양이온과 염기성 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히, 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨 및 철 염을 포함한다. 염기성 또는 산성 모이어티를 포함하는 본 조성물에 포함된 화합물은 또한 다양한 아미노산과 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 산성 및 염기성기를 모두 함유할 수 있으며; 예를 들어, 하나의 아미노기 및 하나의 카르복실산기를 함유할 수 있다. 이러한 경우, 화합물은 산 부가 염, 양성이온 또는 염기 염으로 존재할 수 있다.

[0082] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의가 추구하는 조직, 계 또는 동물(예를 들어, 포유류 또는 인간)의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 낼 대상 화합물의 양을 지칭한다. 본 개시내용의 화합물 또는 약제학적 조성물은 질환을 치료하기 위해 치료적 유효량으로 투여된다. 대안적으로, 화합물의 치료적 유효량은 원하는 치료 및/또는 예방 효과를 달성하는데 필요한 양이다.

[0083] 용어 "치료"는 예를 들어, 바이러스 감염을 완화하거나 감소시키거나 조절하거나 제거하여 질병을 개선하는 임의의 효과를 포함한다.

[0084] 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있으며 따라서 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "입체이성질체"는 모든 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 구성된다. 이러한 화합물은 입체 탄소 원자 주변의 치환기의 입체배열에 따라 "(+)", "(-)", "R" 또는 "S" 기호로 표시될 수 있으나 당업자는 구조가 암시적으로 키랄 중심을 나타낼 수 있음을 인식할 것이다. 본 개시내용은 이러한 화합물의 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 포괄한다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물은 명명법에서 "(±)"로 지정될 수 있으나 당업자는 구조가 암시적으로 키랄 중심을 나타낼 수 있음을 인식할 것이다.

[0085] 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있으며 따라서 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기 배열로부터 생성되는 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 기호  는 본원에서 설명되는 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 "*Z*" 또는 "*E*" 입체배열로 있다는 것으로서 지정되며, 여기서 용어 "*Z*" 및 "*E*"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 이중 결합을 묘사하는 구조는 "*E*" 및 "*Z*" 이성질체 둘 모두를 포괄한다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"로서 지칭될 수 있으며, 여기서 "시스"는 이중 결합의 동일한 측면상의 치환기를 나타내고, "트랜스"는 이중 결합의 대향 측면상의 치환기를 나타낸다.

[0086] 본 개시내용의 화합물은 탄소환 또는 복소환 고리를 함유할 수 있으며 따라서 고리 주위의 치환기 배열로부터 생성된 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 탄소환 또는 복소환 고리 주위의 치환기의 배열은 *"Z"* 또는 *"E"* 입체배열로 있다는 것으로서 지정되며, 여기서 용어 *"Z"* 및 *"E"*는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 명시하지 않는 한, 탄소환 또는 복소환 고리를 묘사하는 구조는 *"Z"* 및 *"E"* 이성질체를 모두 포괄한다. 탄소환 또는 복소환 고리 주위의 치환기는 "시스" 또는 "트랜스"로도 지칭될 수 있으며, 여기서 용어 "시스"는 고리의 평면의 동일한 측면상의 치환기를 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리의 평면의 대향 측면상의 치환기를 나타낸다. 치환기가 고리의 평면의 동일한 측면 및 대향 측면 둘 모두상에 배치된 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 지정된다.

[0087] 본 개시내용의 화합물의 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 비대칭 또는 입체 중심을 함유하는 상업적으로 이용 가능한 출발 물질로부터 합성적으로 제조될 수 있거나 라세미 혼합물을 제조한 후 당업자에게 잘 알려진 분리 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 분리 방법은 (1) 거울상이성질체의 혼합물을 키랄 보조제에 부착하고, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 부분입체이성질체의 생성된 혼합물을 분리하고, 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물을 방출시키는 것, (2) 광학적으로 활성인 분해제를 사용하는 염 형성, (3) 키랄 액체 크로마토그래피 컬럼상에서 광학 거울상이성질체의 혼합물을 직접 분리하는 것 또는 (4) 입체선택적 화학적 또

는 효소적 시약을 사용하는 동역학적 분리에 의해 예시된다. 라세미 혼합물은 키랄상 액체 크로마토그래피 또는 키랄 용매에서의 화합물의 결정화와 같은 잘 알려진 방법을 통해 성분 거울상이성질체로 분리될 수도 있다. 새로운 입체중심을 생성하는 동안 또는 기존 입체중심을 변환하는 동안 단일 반응물이 입체이성질체의 불평등한 혼합물을 형성하는 화학적 또는 효소적 반응인 입체선택적 합성은 당업계에서 잘 알려져 있다. 입체선택적 합성은 거울상이성질체적 및 부분입체선택적 변환을 모두 포괄하며 키랄 보조제의 사용을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Carreira 및 Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009] 참조.

[0088] 본원에서 개시되는 화합물은 용매화된 형태와 용매화되지 않은 형태로 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용 가능한 용매와 함께 존재할 수 있으며, 본 개시내용은 용매화된 형태와 용매화되지 않은 형태를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 일 실시양태에서, 화합물은 비정질이다. 일 실시양태에서, 화합물은 단일 다형체이다. 다른 실시양태에서, 화합물은 다형체의 혼합물이다. 다른 실시양태에서, 화합물은 결정질 형태이다.

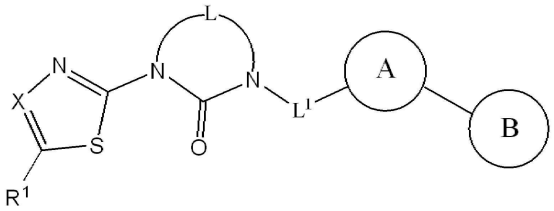
[0089] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고, 본원에 언급된 화합물과 동일한 본 개시내용의 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 개시내용의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소, 예컨대, 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 H 원자가 중수소로 대체될 수 있다.

[0090] 특정한 동위원소 표지된 개시된 화합물(*예를 들어*, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지된 것)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소(즉, ^{3}H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 제조의 용이성 및 검출력으로 인해 특히 바람직하다. 또한, 중수소(즉, ^{2}H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성(*예를 들어*, 증가된 *생체내* 반감기 또는 감소된 투여 요구량)로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있으므로 일부 상황에서는 바람직할 수 있다. 본 개시내용의 동위원소 표지된 화합물은 동위원소 표지된 시약으로 비동위원소 표지된 시약을 대체하여 본원의 예에서 개시된 절차와 유사한 절차를 따라 일반적으로 제조될 수 있다.

[0091] 용어 "전구약물"은 *생체내*에서 전환되어 개시된 화합물 또는 해당 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 생성하는 화합물을 지칭한다. 해당 변환은 다양한 위치에서(예컨대, 장 내강에서 또는 장, 혈액 또는 간 통과 시) 다양한 메커니즘에 의해(예컨대, 에스테라제, 아미다제, 포스파타아제, 산화 및/또는 환원 대사에 의해) 발생할 수 있다. 전구약물은 당업계에서 잘 알려져 있다(예를 들어 Rautio, Kumpulainen 등, Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255 참조).

[0092] **환식 우레아 티아졸릴 화합물**

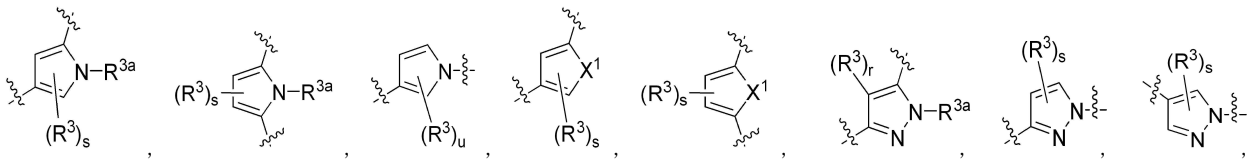
[0093] 일 양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물

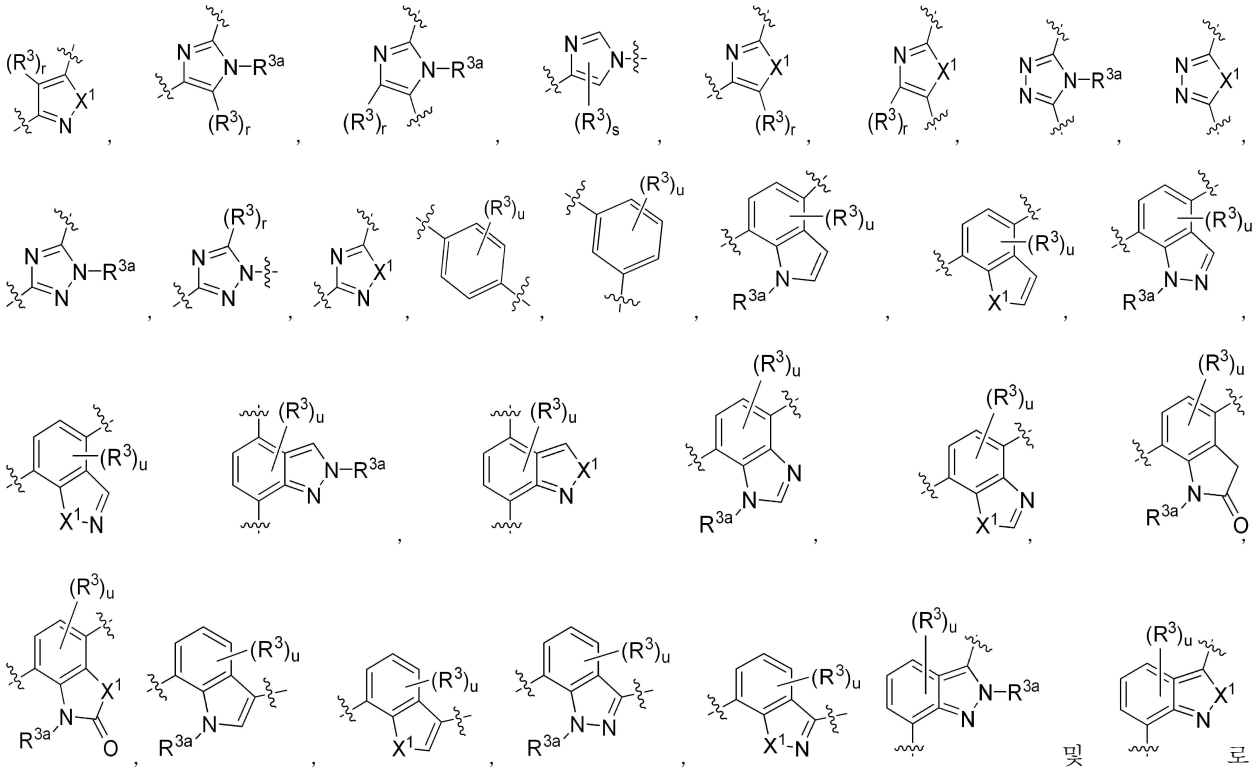


[0094] 화학식 I

[0095] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 식 중

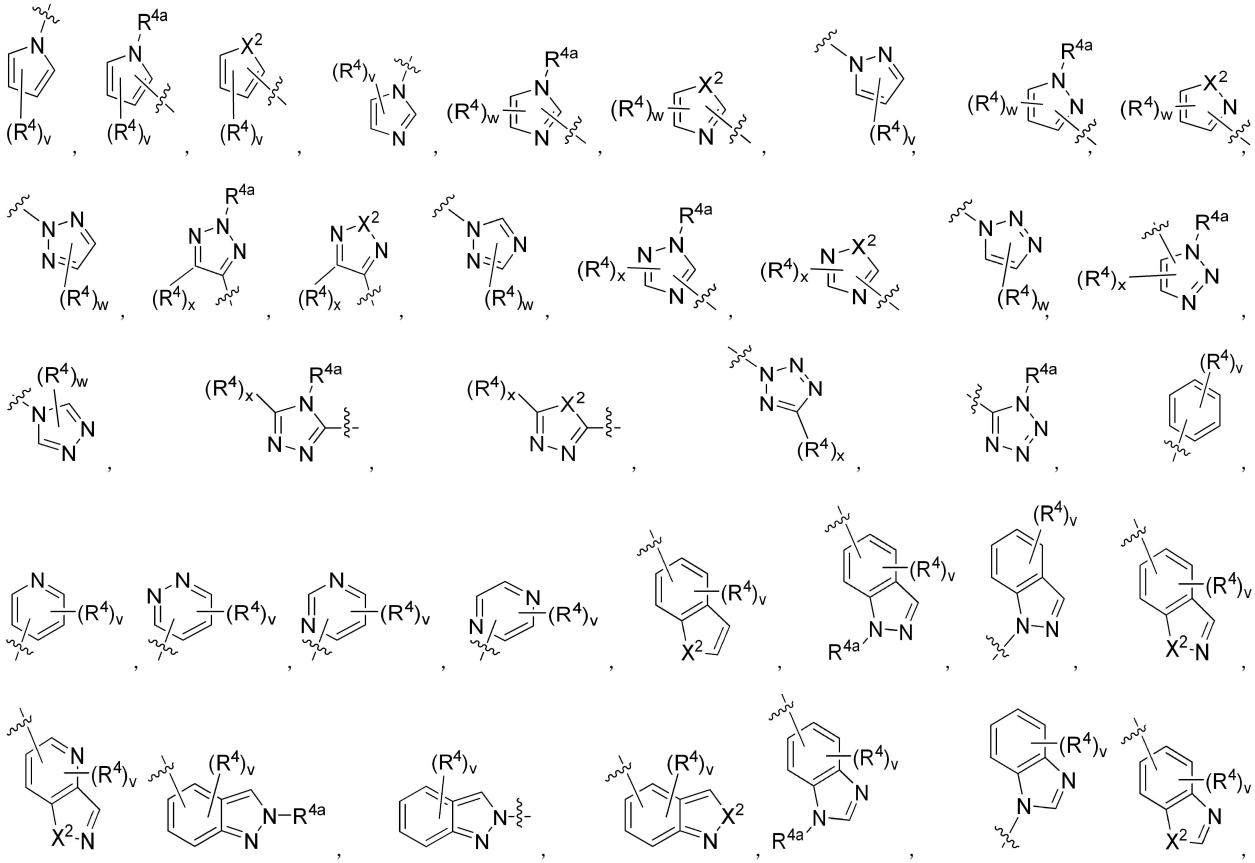
[0096]  는

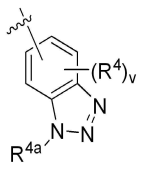
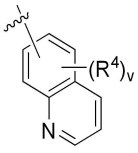
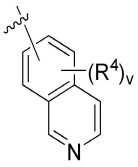
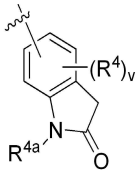
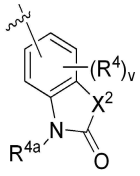
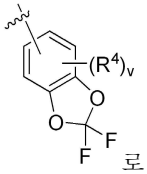
[0097] 



구성되는 군으로부터 선택되며;

[0098] B는

[0099] 

로 구성되는 군으로부터 선택되며;

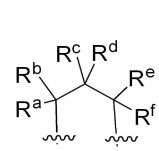
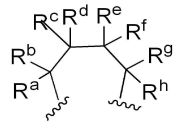
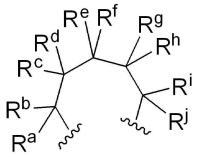
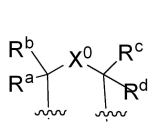
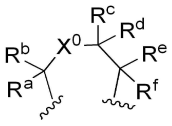
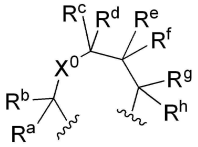
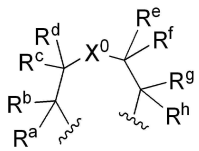
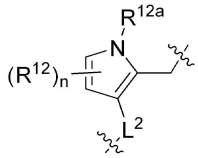
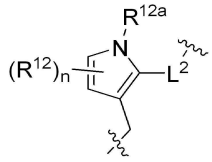
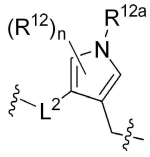
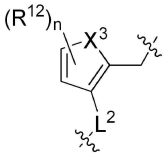
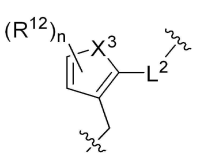
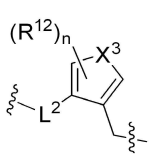
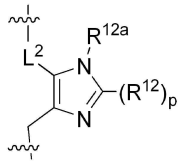
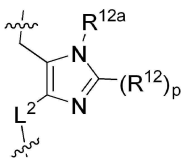
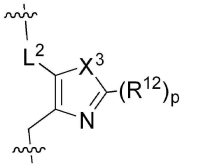
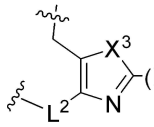
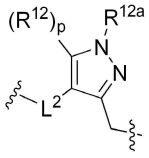
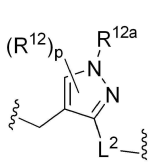
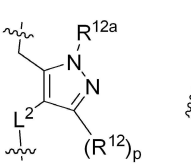
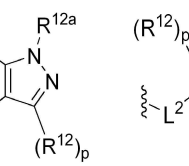
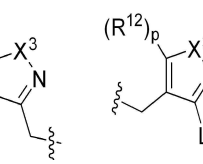
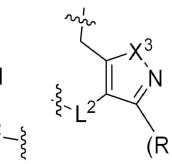
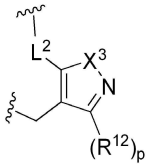
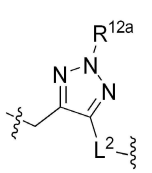
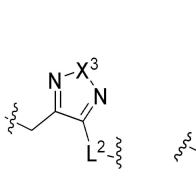
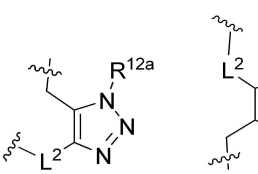
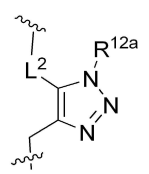
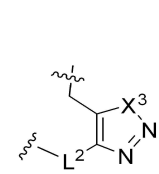
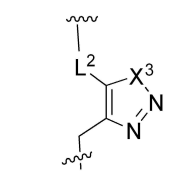
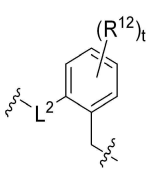
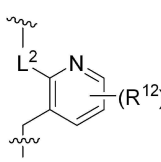
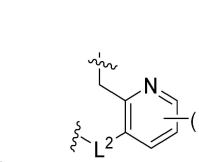
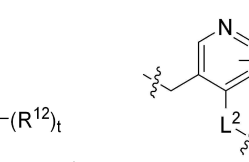
[0100] X는 CR^2 또는 N이며;

[0101] X^0은 O, S 또는 NR^x이며;

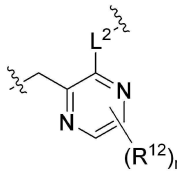
[0102] X^1, X^2, X^3, X^4 및 X^6은 O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0103] X^5는 CH_2, CF_2, O, S 또는 NR^y이며,

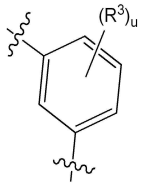
[0104] L은

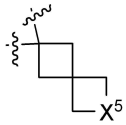
또는



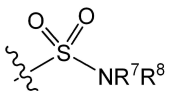
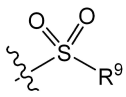
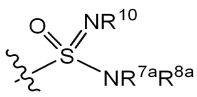
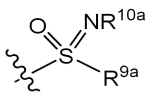
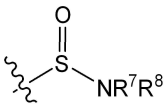
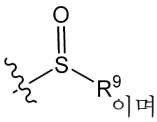
이며;

[0105] L^1은 결합이거나; A 가  인 경우 L^1은 $-CH_2-$ 또는 $CH(CH_3)-$이며;

[0106] L^2는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$이며;

[0107] R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i 및 R^j는 수소, 할로, 시아노, OH, NR^nR^m, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-C(O)NR^nR^m$, $-SO_2NR^nR^m$, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, 히드록시C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시 및 R^{13}으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i 및 R^j 중 하나만이 R^{13}일 수 있거나; 또는 2개의 R기는 부착되는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, ,  또는  기를 형성하며;

[0108] R^x 및 R^y는 수소, C_{1-4}알킬 및 아세틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0109] R^1은 , , , ,  또는 이며;

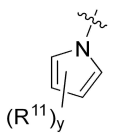
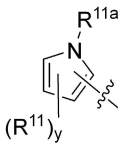
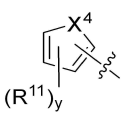
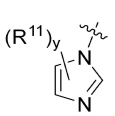
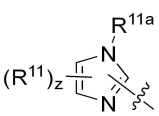
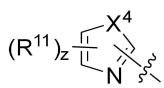
[0110] R^2는 수소, 할로, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시 또는 할로C_{1-4}알콕시이며;

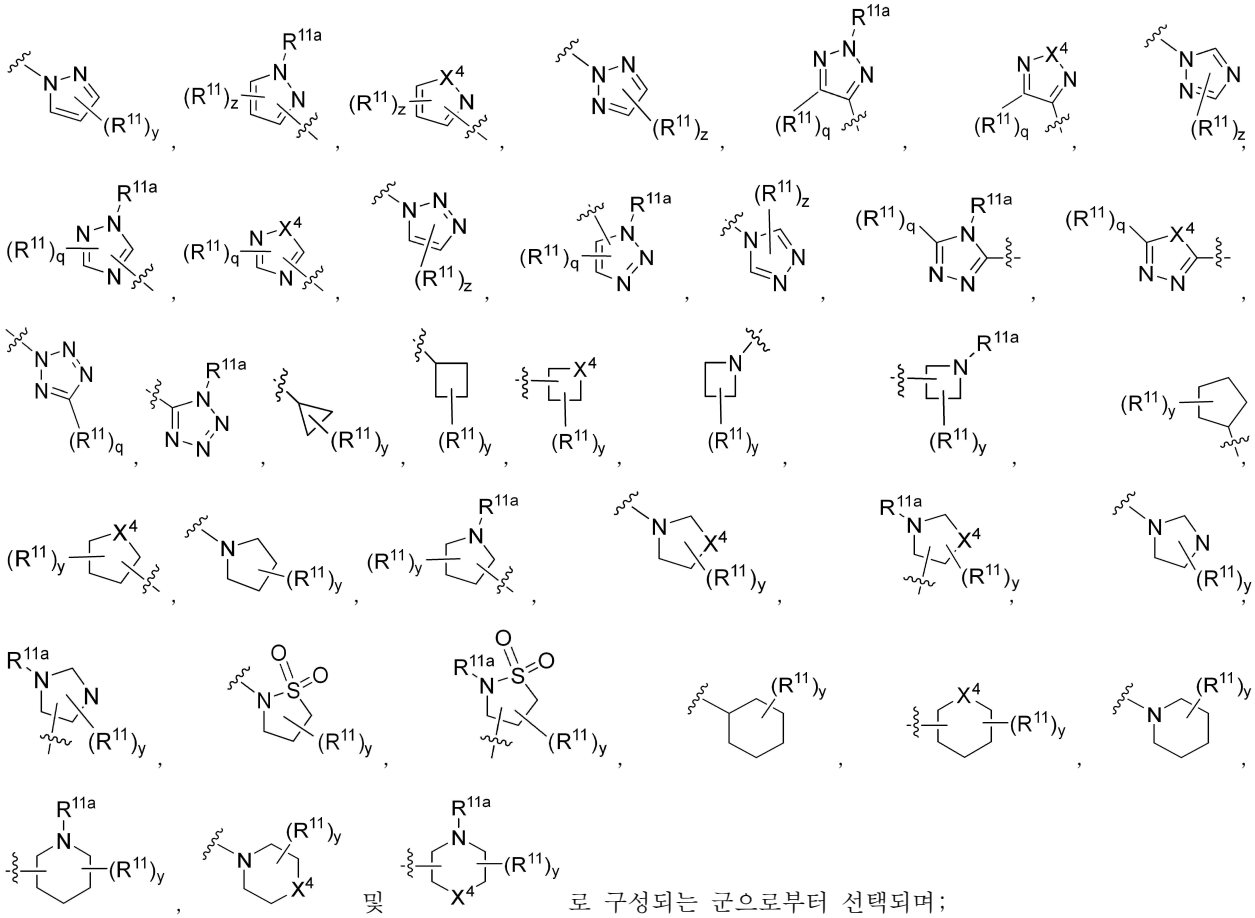
[0111] R^3은 할로 또는 시아노로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며;

[0112] R^{3a}, R^{4a}, R^{11a}, R^{12a} 및 R^{14a}는 수소, C_{1-4}알킬, 할로 C_{1-4}알킬 및 히드록시C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0113] R^4는 할로, CN, OH, NR^nR^m, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, 히드록시C_{1-3}알킬로 선택적으로 치환된 C_{2-4}알킨일, 할로 또는 시아노로 선택적으로 치환된 시클로프로필 및 R^{4b}로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며, 단, 1개의 R^4기만이 R^{4b}일 수 있으며;

[0114] R^{4b}는

[0115] , , , , , ,



로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0116] R^7 및 R^8은 수소, C_{1-4}알킬, 아세틸, C_{3-6}모노시클로알킬, 페닐 및 피리딜로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나; R^7 및 R^8은 부착되는 N 원자와 함께 아리지디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐기를 형성하며;

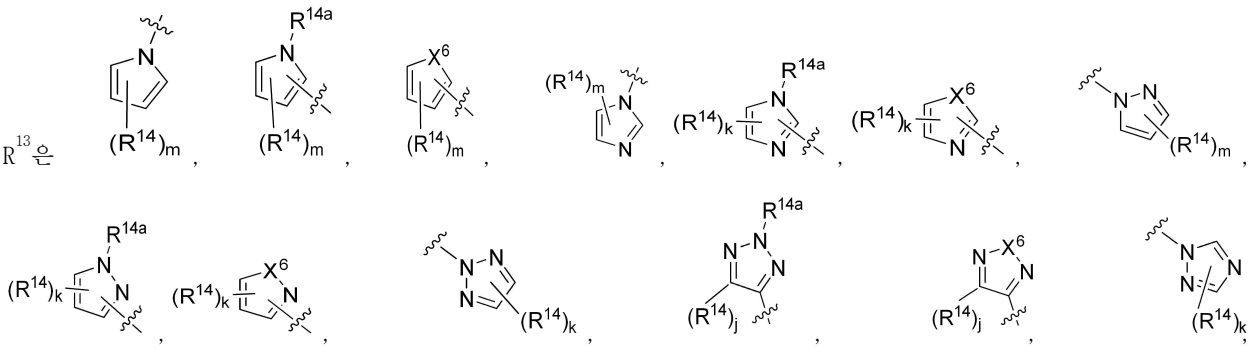
[0117] R^{7a} 및 R^{8a}는 수소, C_{1-4}알킬 및 C_{3-6}모노시클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R^7 및 R^8은 부착되는 N 원자와 함께 아리지디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐기를 형성하며;

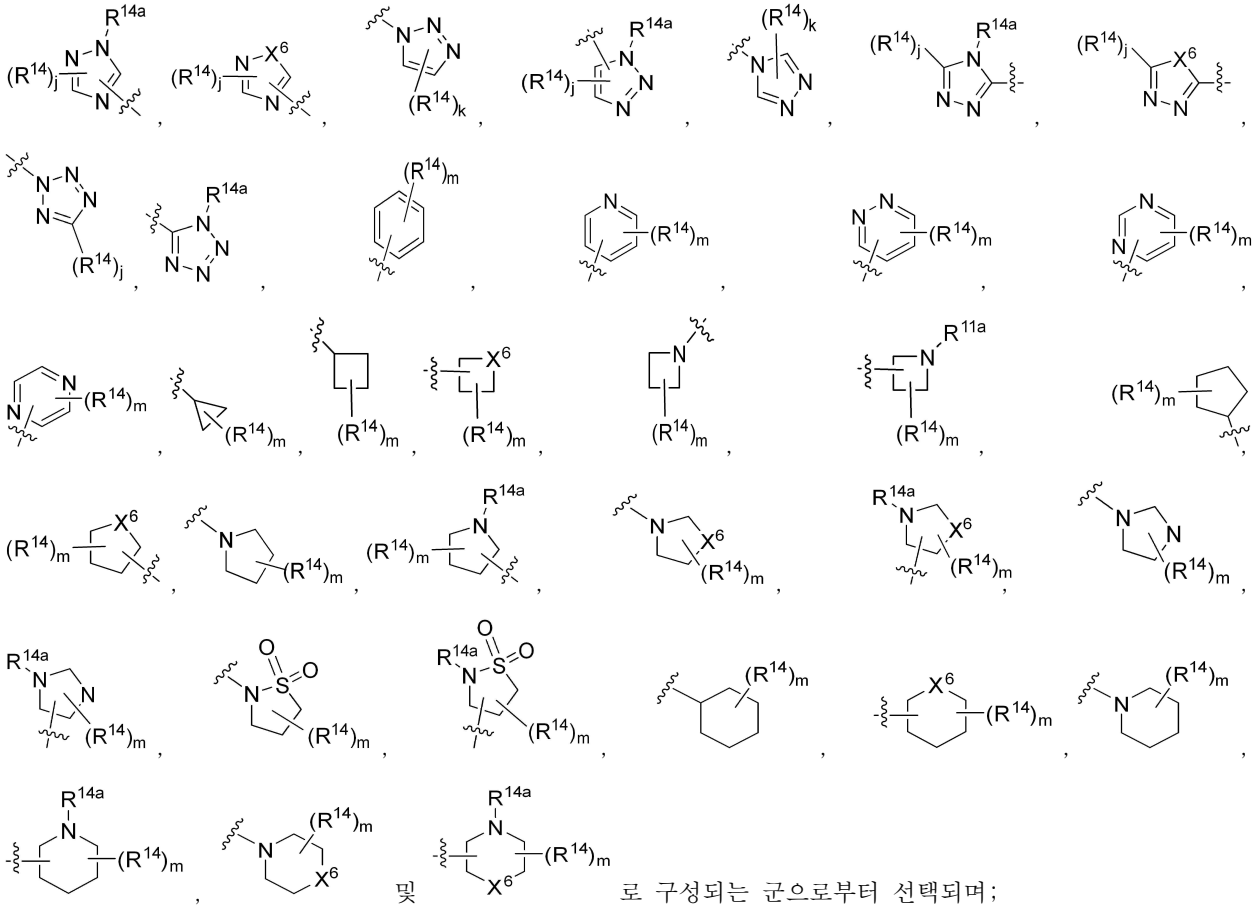
[0118] R^9 및 R^{9a}는 C_{1-4}알킬 및 할로C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0119] R^{10} 및 R^{10a}는 수소 및 C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0120] R^{11}, R^{12} 및 R^{14}는 할로, CN, OH, NR^nR^m, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, C_{2-4}알킨일 및 시클로프로필로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며;

[0121] R^{13}은





로 구성되는 군으로부터 선택되며;

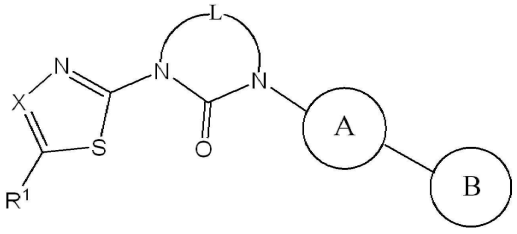
[0122] R^n 및 R^m은 수소 및 C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며;

[0123] j, p, q, r 및 x는 0 및 1로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0124] k, n, s, w 및 z는 0, 1 및 2로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

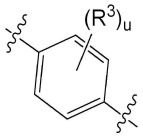
[0125] m, t, u, v 및 y는 0, 1, 2 및 3으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

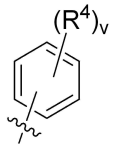
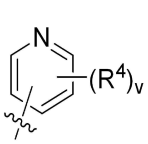
[0126] 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 Ia의 화합물



[0127] 화학식 Ia

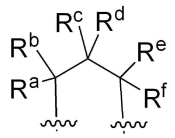
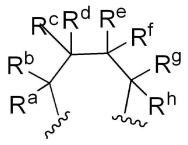
[0128] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 식 중

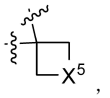
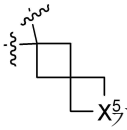
[0129] A는 이며;

[0130] B는 또는 이며;

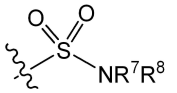
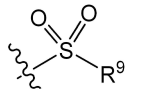
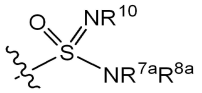
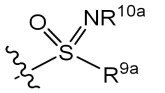
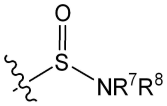
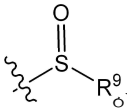
[0131] X는 CR^2 또는 N이며;

[0132] X^5는 CH_2, CF_2, O, S 또는 NR^y이며;

[0133] L은  또는  이며;

[0134] R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g 및 R^h는 수소, 할로, 시아노, OH, NR^nR^m, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-C(O)NR^nR^m$, $-SO_2NR^nR^m$, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, 히드록시C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시 및 R^{13}으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g 및 R^h 중 하나만이 R^{13}일 수 있거나; 2개의 R기는 부착되는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, ,  또는 기를 형성하며;

[0135] R^y는 수소, C_{1-4}알킬 또는 아세틸이며;

[0136] R^1은 , , , ,  또는 이며;

[0137] R^2는 수소, 할로, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시 또는 할로C_{1-4}알콕시이며;

[0138] R^3은 할로 또는 시아노로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며;

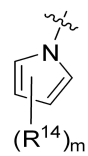
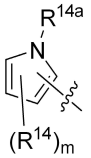
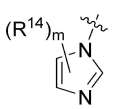
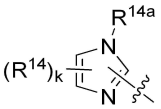
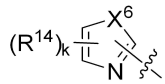
[0139] R^4는 할로, CN, OH, NR^nR^m, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, 히드록시C_{1-3}알킬로 선택적으로 치환된 C_{2-4}알킨일 및 할로 또는 시아노로 선택적으로 치환된 사이클로프로필로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며;

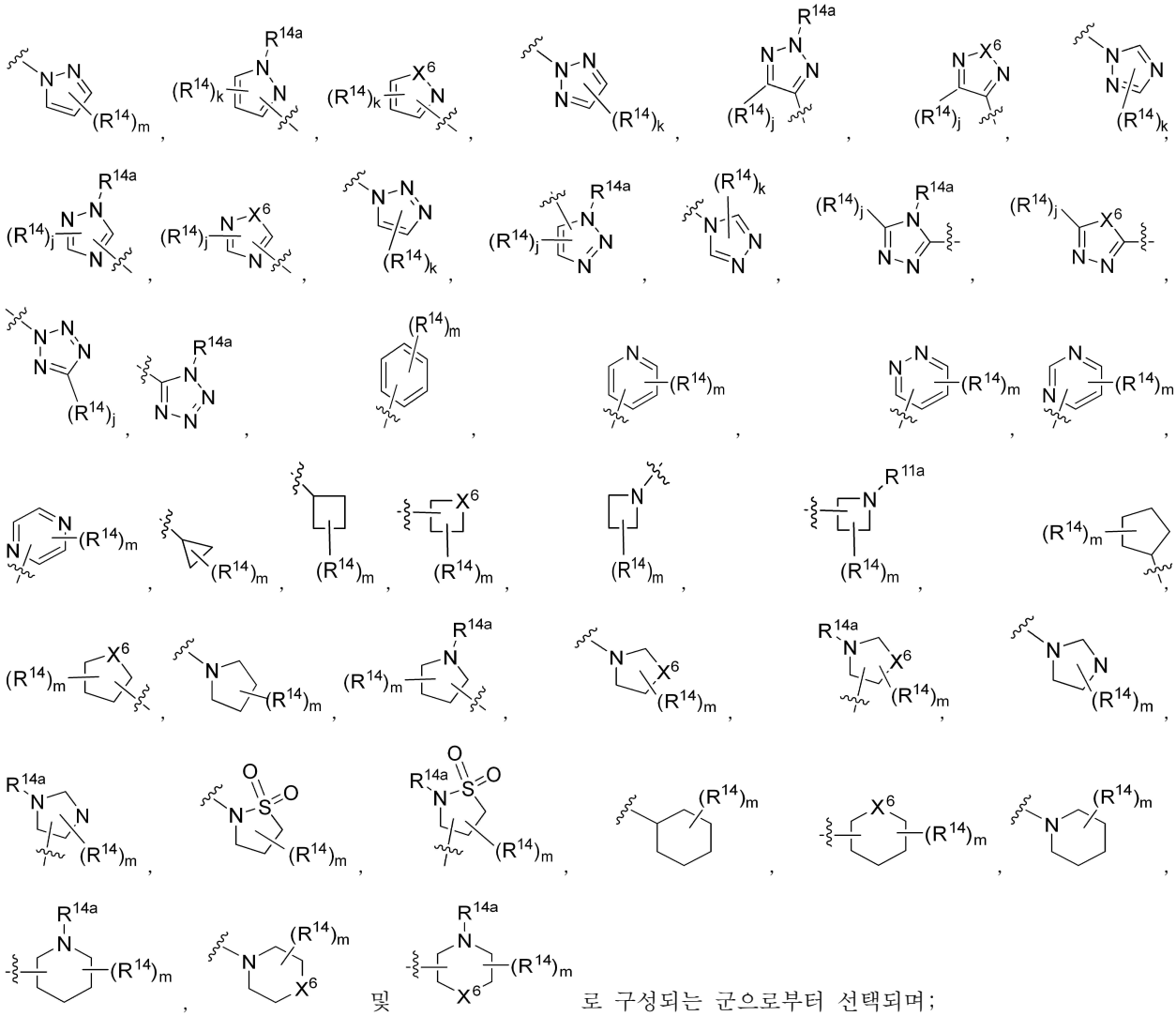
[0140] R^7 및 R^8은 수소, C_{1-4}알킬, 아세틸, C_{3-6}모노시클로알킬, 페닐 및 피리딜로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나; R^7 및 R^8은 부착되는 N 원자와 함께 아리지디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐기를 형성하며;

[0141] R^{7a} 및 R^{8a}는 수소, C_{1-4}알킬 및 C_{3-6}모노시클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R^7 및 R^8은 부착되는 N 원자와 함께 아리지디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐기를 형성하며;

[0142] R^9 및 R^{9a}는 C_{1-4}알킬 및 할로C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0143] R^{10} 및 R^{10a}는 수소 및 C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0144] R^{13}은 , , , , , ,



로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0145] R^{14}는 할로, CN, OH, NR^nR^m, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, C_{2-4}알킨일 및 사이클로프로필로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며;

[0146] R^{14a}는 수소, C_{1-4}알킬, 할로 C_{1-4}알킬 및 히드록시C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

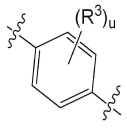
[0147] R^n 및 R^m은 수소 및 C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며;

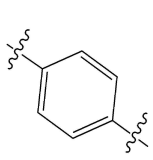
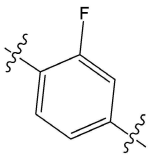
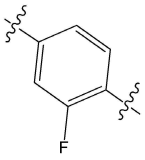
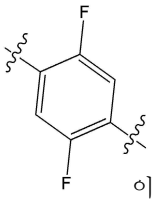
[0148] j는 0 및 1로 구성되는 군으로부터 선택되며;

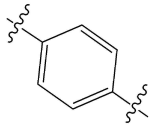
[0149] k는 0, 1 및 2로 구성되는 군으로부터 선택되며; 그리고

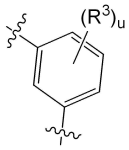
[0150] m, u 및 v는 0, 1, 2 및 3으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0151] 다음 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 설명한다. 본원에서 설명되는 실시양태의 모든 화학적으로 허용 가능한 조합은 본 발명의 추가 실시양태로서 구상됨이 이해될 것이다.

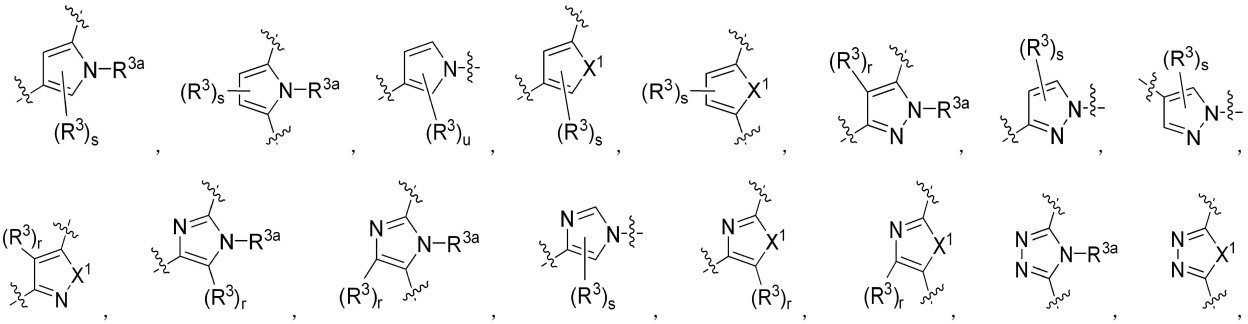
[0152] 특정 실시양태에서,  는  이다.

[0153] 특정 실시양태에서, A 는 , ,  또는  이다.

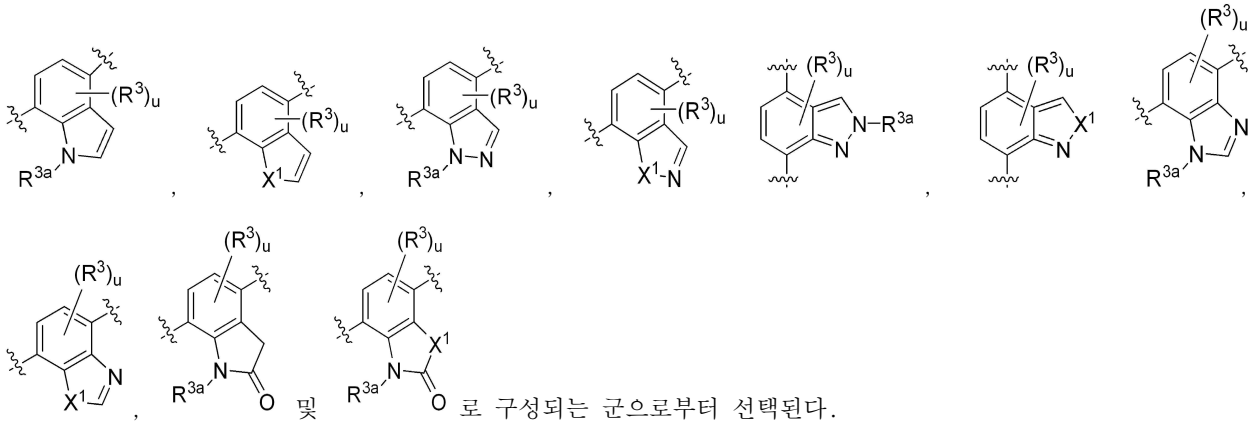
[0154] 특정 실시양태에서, A 는  이다.

[0155] 특정 실시양태에서, A 는  이다.

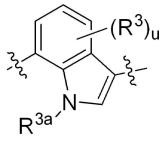
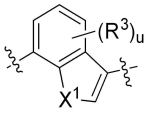
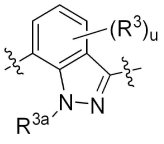
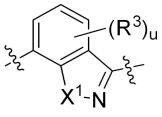
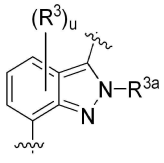
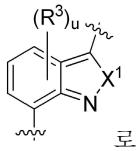
[0156] 특정 실시양태에서, A 는

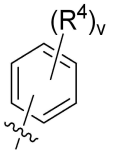
[0157] 

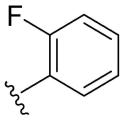
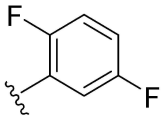
[0158] 특정 실시양태에서, A 는

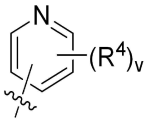
[0159] 

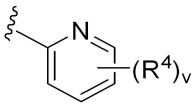
[0160] 특정 실시양태에서, A 는

[0161] , , , ,  및  로 구성되는 군으로부터 선택된다.

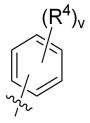
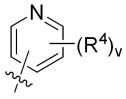
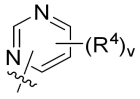
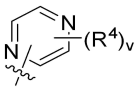
[0162] 특정 실시양태에서,  는  이다.

[0163] 특정 실시양태에서,  는  또는  이다.

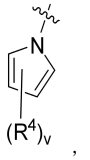
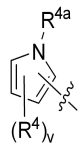
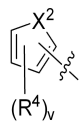
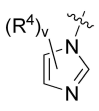
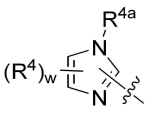
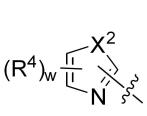
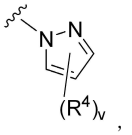
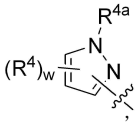
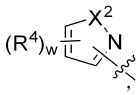
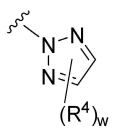
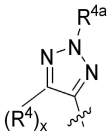
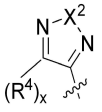
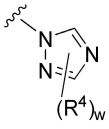
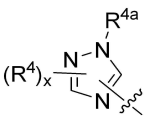
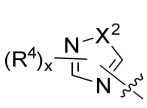
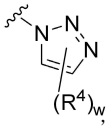
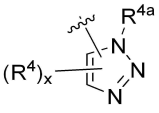
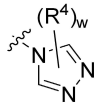
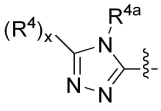
[0164] 특정 실시양태에서,  는  이다.

[0165] 특정 실시양태에서,  는  이다.

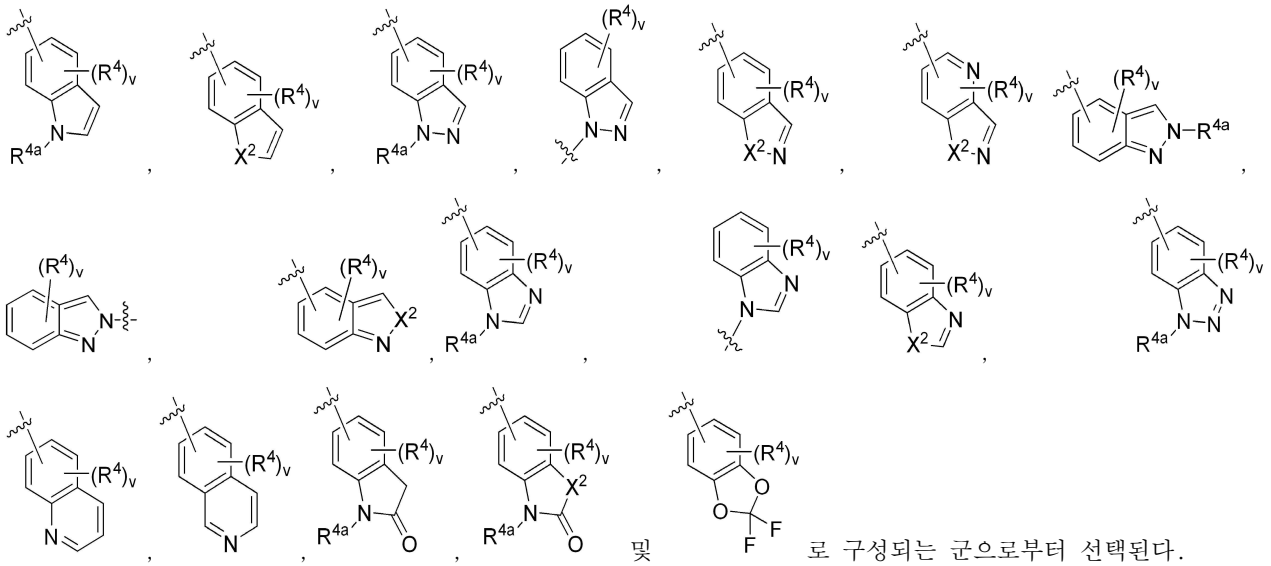
[0166] 특정 실시양태에서,  는

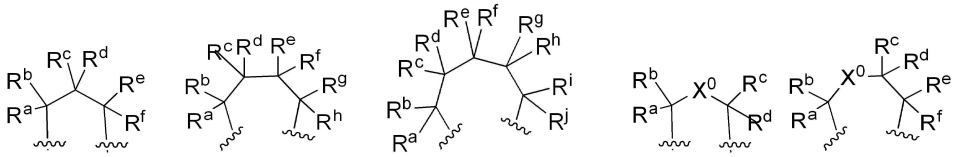
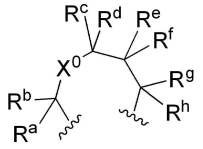
[0167] , ,  및  로 구성되는 군으로부터 선택된다.

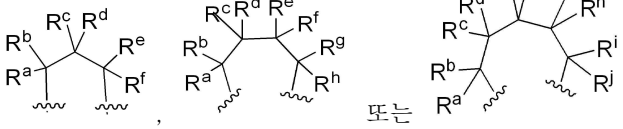
[0168] 특정 실시양태에서,  는

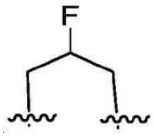
[0169] , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 및 로 구성되는 군으로부터 선택된다.

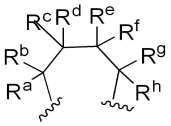
[0170] 특정 실시양태에서,  는

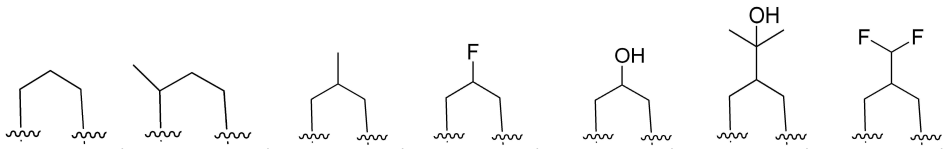
[0171] 

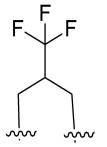
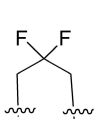
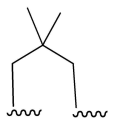
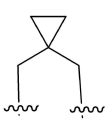
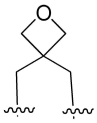
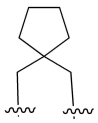
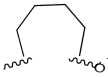
[0172] 특정 실시양태에서, L은  또는  이다.

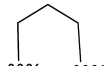
[0173] 특정 실시양태에서, L은  이다.

[0174] 특정 실시양태에서, L은  이다 .

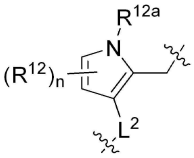
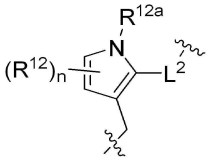
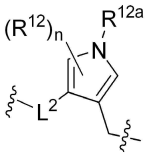
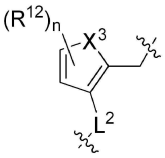
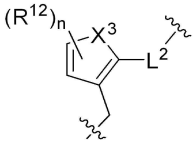
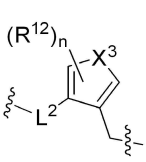
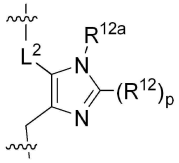
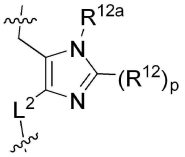
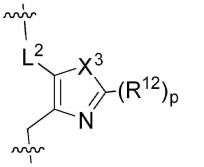
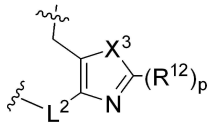
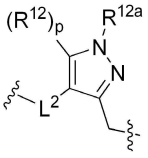
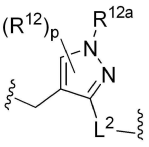
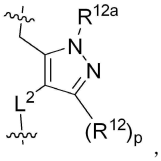
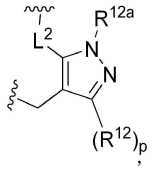
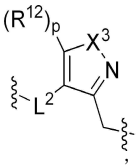
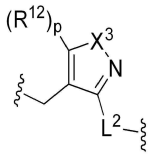
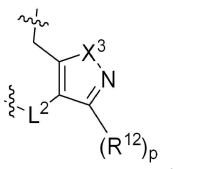
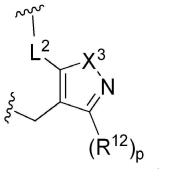
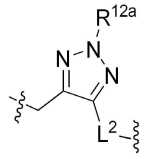
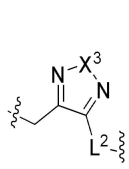
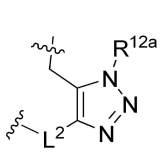
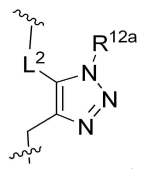
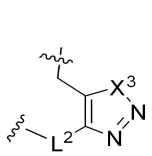
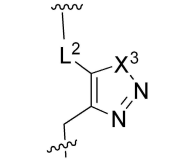
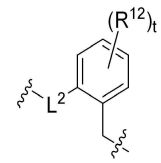
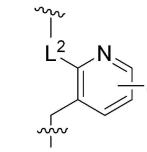
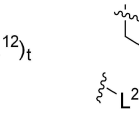
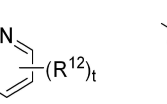
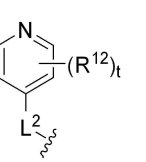
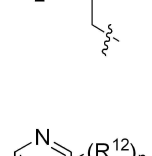
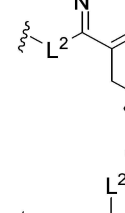
[0175] 특정 실시양태에서, L은  이다.

[0176] 특정 실시양태에서, L은 







또는

이다.

[0177] 특정 실시양태에서, L은  이다.

[0178] 특정 실시양태에서, L은  이다.

[0179] 특정 실시양태에서, L은
































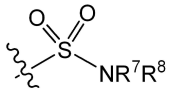
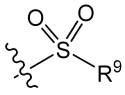
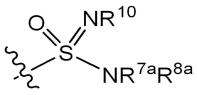
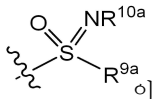
또는

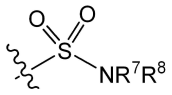
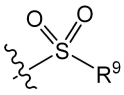
이다.

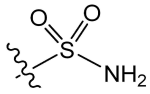
[0180] 특정 실시양태에서, X는 CR^2이다.

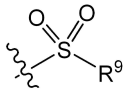
[0181] 특정 실시양태에서, X는 CR^2이며 R^2는 Cl, F, CH_3 또는 CF_3이다.

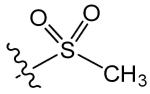
[0182] 특정 실시양태에서, X는 CR^2이며 R^2는 CH_3이다.

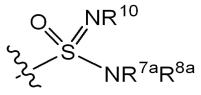
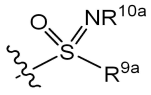
[0183] 특정 실시양태에서, R^1은 , ,  또는 이다.

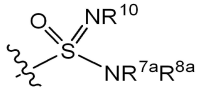
[0184] 특정 실시양태에서, R^1은  또는 이다.

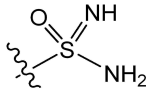
[0185] 특정 실시양태에서, R^1은 이다.

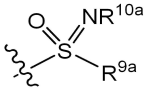
[0186] 특정 실시양태에서, R^1은 이다.

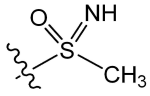
[0187] 특정 실시양태에서, R^1은 이다.

[0188] 특정 실시양태에서, R^1은  또는 이다.

[0189] 특정 실시양태에서, R^1은 이다.

[0190] 특정 실시양태에서, R^1은 이다.

[0191] 특정 실시양태에서, R^1은 이다.

[0192] 특정 실시양태에서, R^1은 이다.

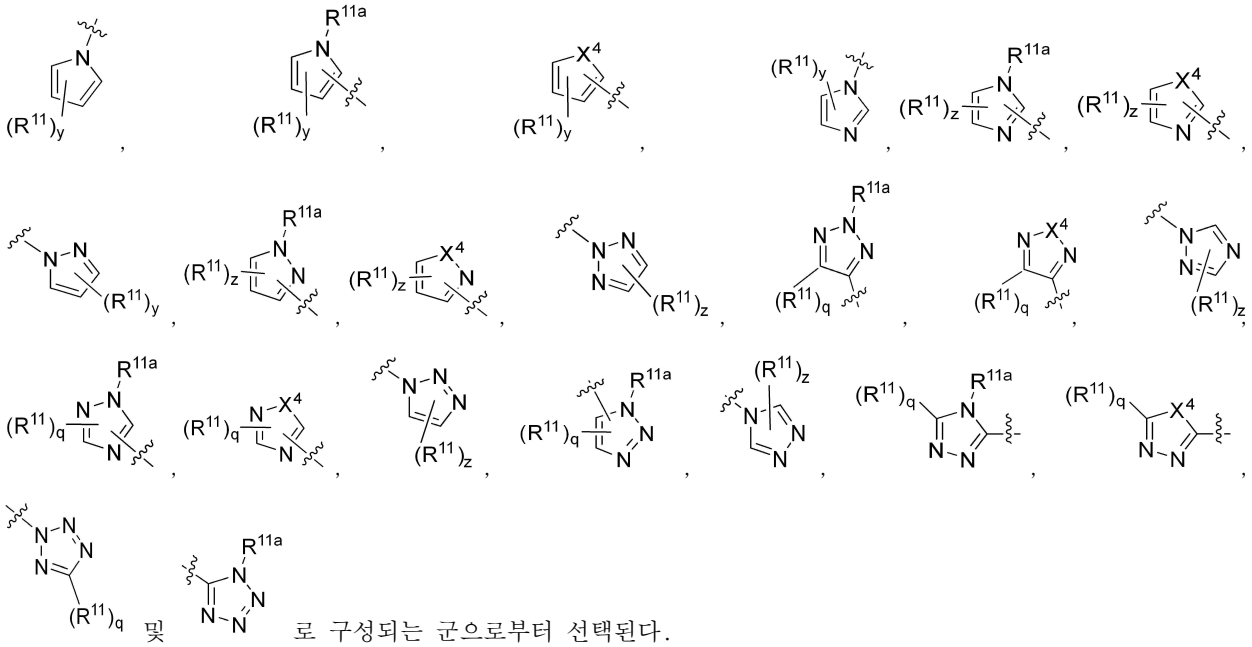
[0193] 특정 실시양태에서, R^3은 각각의 경우 할로이며 u는 1, 2 또는 3이다.

[0194] 특정 실시양태에서, R^3은 각각의 경우 F이며 u는 1, 2 또는 3이다.

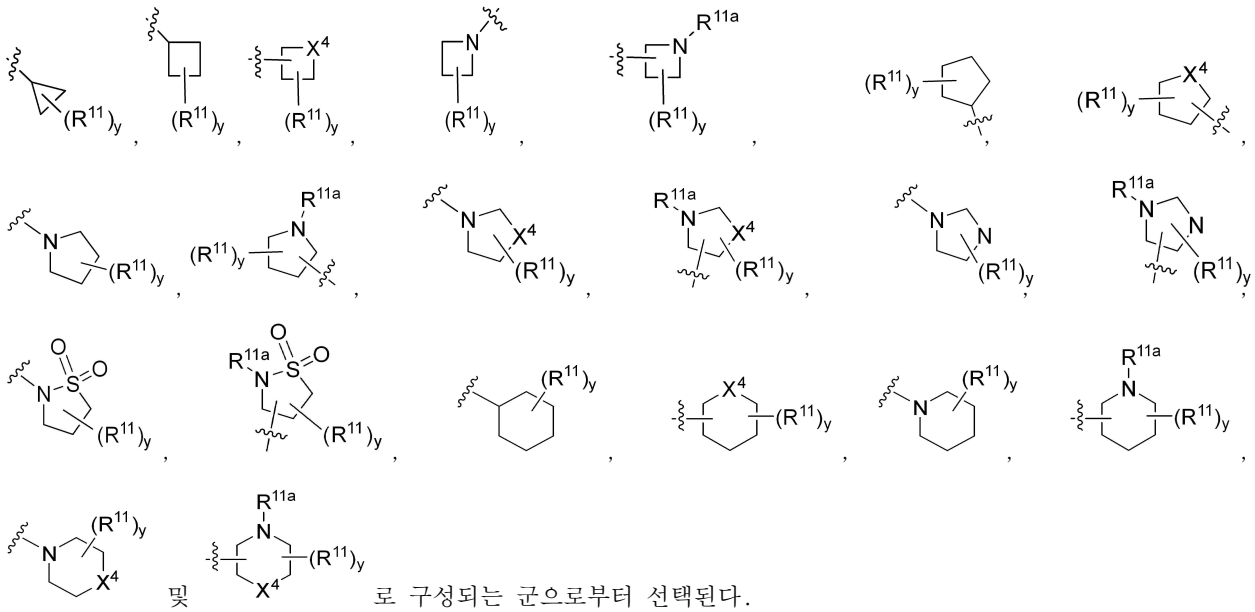
[0195] 특정 실시양태에서, R^4는 할로, CN, 메틸, CHF_2, CF_3, 아세틸레닐 및 시클로프로필로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택된다.

[0196] 특정 실시양태에서, R^4는 할로, CN, OH, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, 히드록시C_{1-3}알킬로 선택적으로 치환된 C_{2-4}알킨일 및 할로 또는 시아노로 선택적으로 치환된 사이클로프로필로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택된다.

[0197] 특정 실시양태에서, R^{4b}는

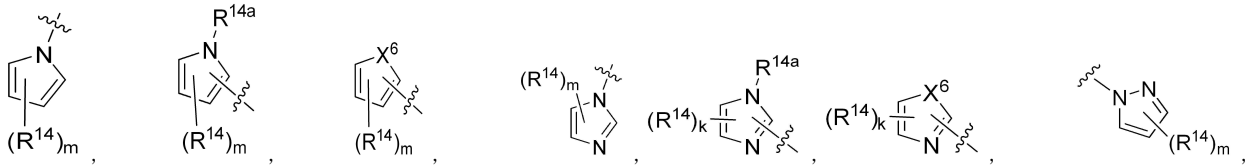
[0198] 
로 구성되는 군으로부터 선택된다.

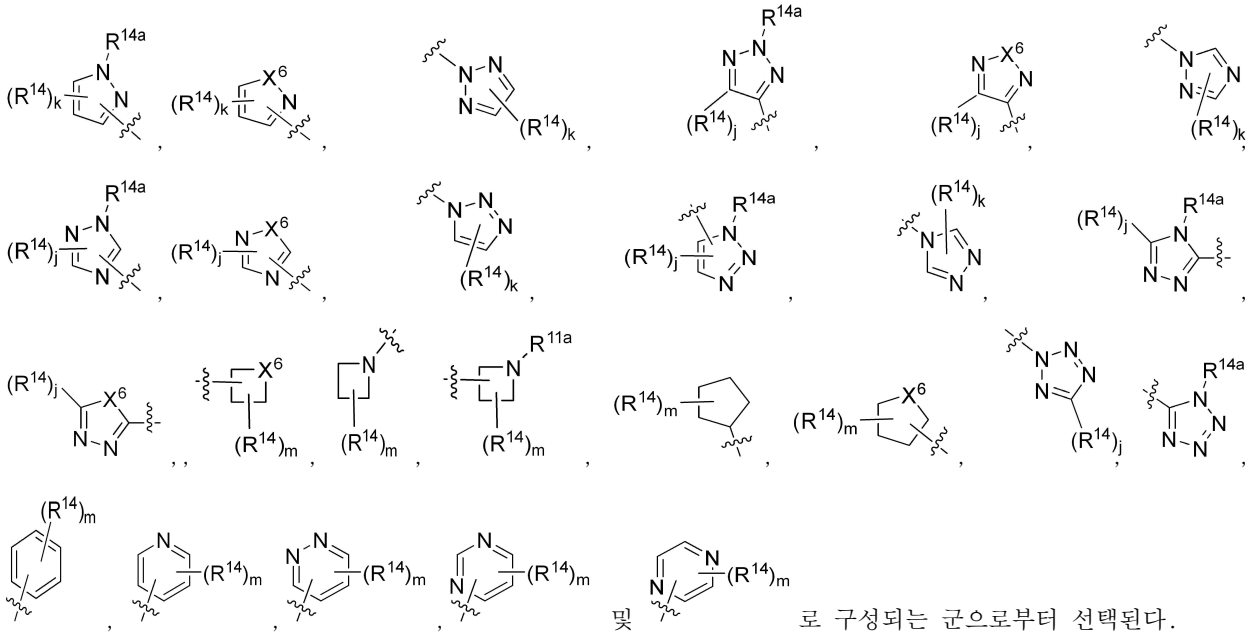
[0199] 특정 실시양태에서, R^{4b}는

[0200] 
로 구성되는 군으로부터 선택된다.

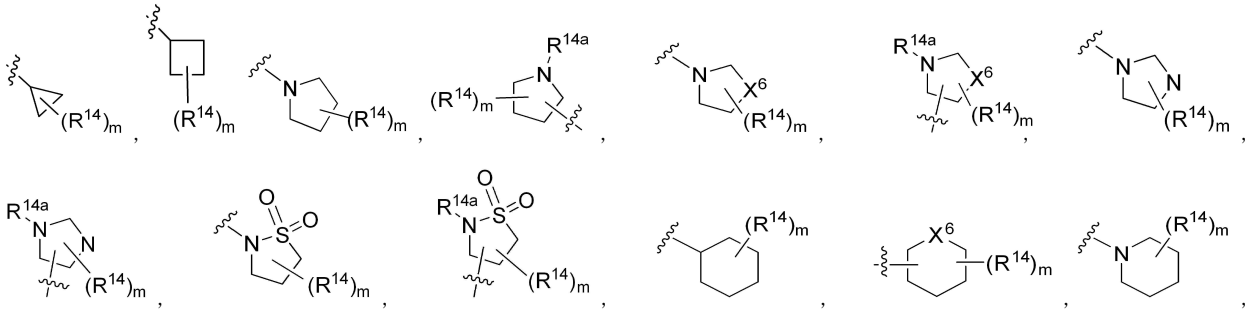
[0201] 특정 실시양태에서, R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{e}, R^{f}, R^{g}, R^{h}, R^{i} 및 R^{j}는 수소, 할로, 시아노, OH, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2N(CH_3)_2$, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, 히드록시C_{1-4}알킬 및 C_{1-4}알콕시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0202] 특정 실시양태에서, R^{13}은

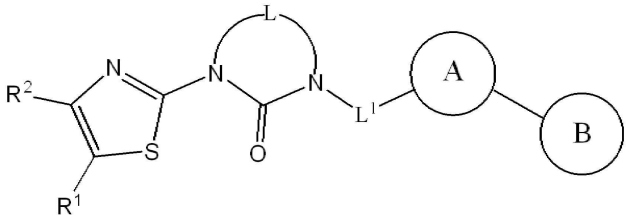
[0203] 



[0204] 특정 실시양태에서, R^{13}은

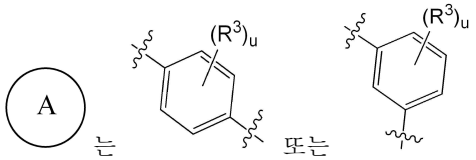
[0205] 

[0206] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물

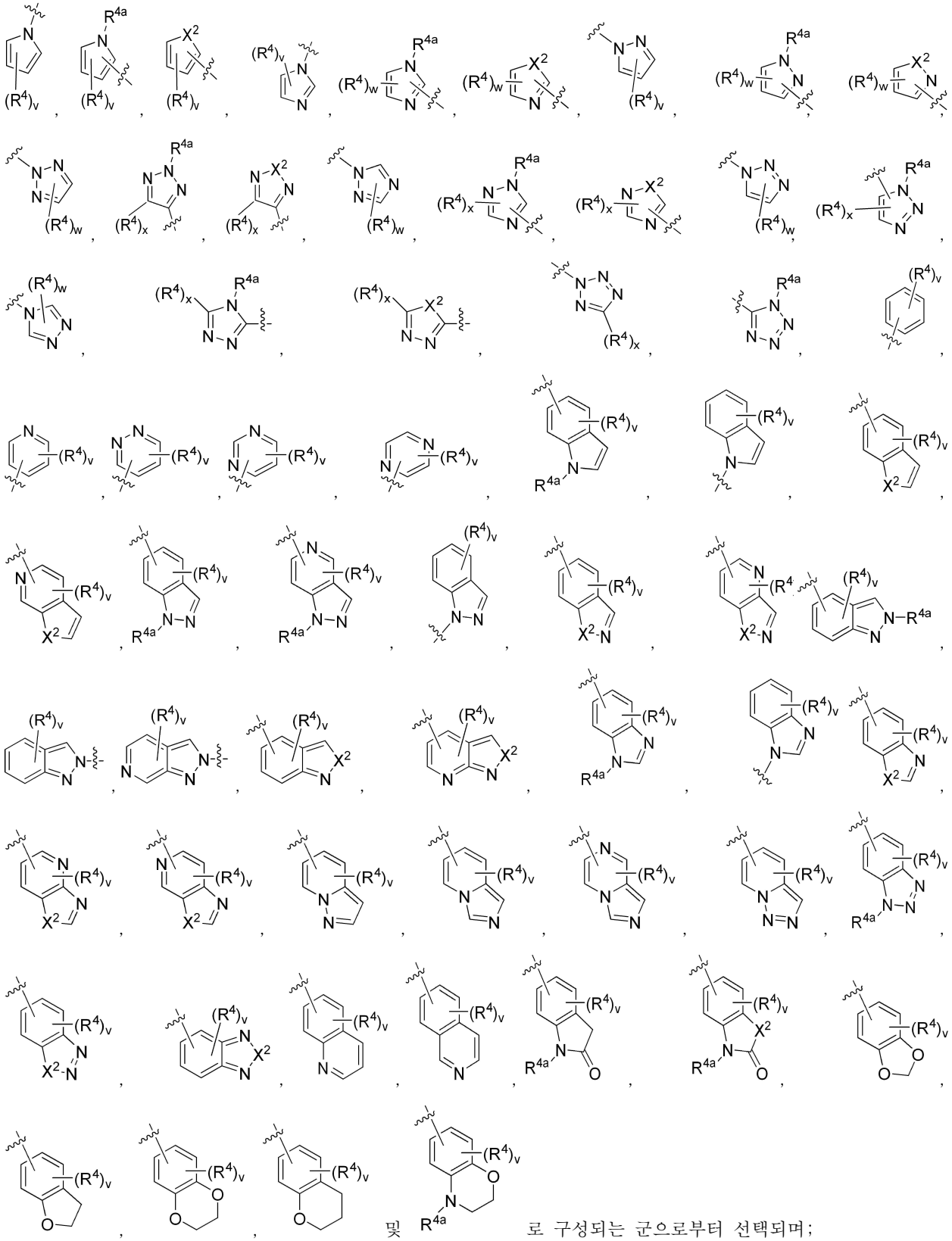


[0207] 화학식 II

[0208] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중

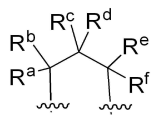
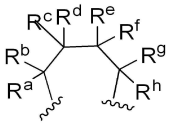
[0209] 
는 또는 이며;

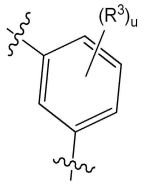
[0210] 
는

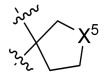
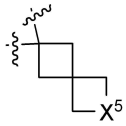
[0211] 
및 로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0212] X^2 및 X^4는 O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0213] X^5는 CH_2, CF_2, O, S 또는 NR^y이며,

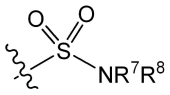
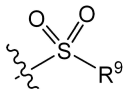
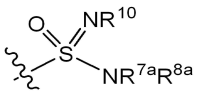
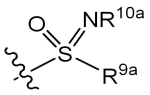
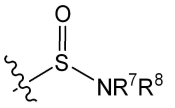
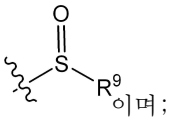
[0214] L은  또는  이며;

[0215] L^1은 결합이거나;  가  인 경우 L^1은 $-CH_2-$이며;

[0216] R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g 및 R^h는 수소, 할로, CN, OH, NR^nR^m, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-C(O)NR^nR^m$, $-SO_2NR^nR^m$, C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, C_{2-4}알킨일, 할로C_{1-4}알킬, 히드록시C_{1-4}알킬 및 C_{1-4}알콕시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 R기는 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6}모노시클로알킬, ,  또는  기를 형성하며;

[0217] R^n 및 R^m은 수소 및 C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며;

[0218] R^y는 수소, C_{1-4}알킬 또는 아세틸이며;

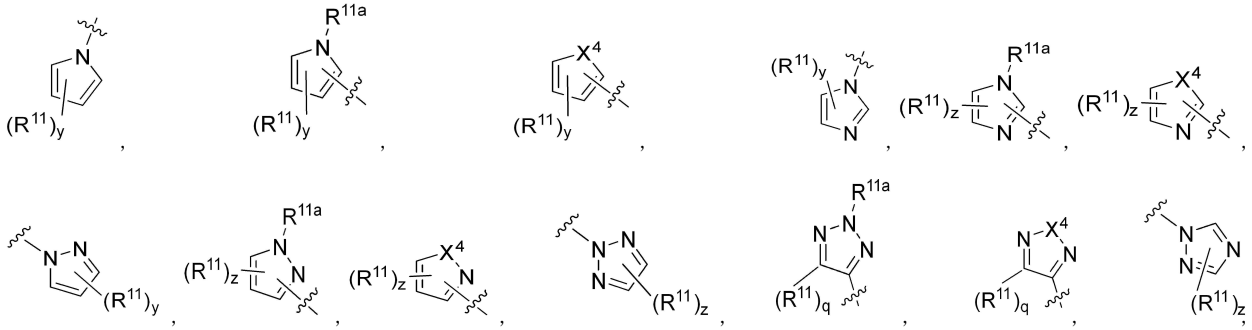
[0219] R^1은 , , , ,  또는  이며;

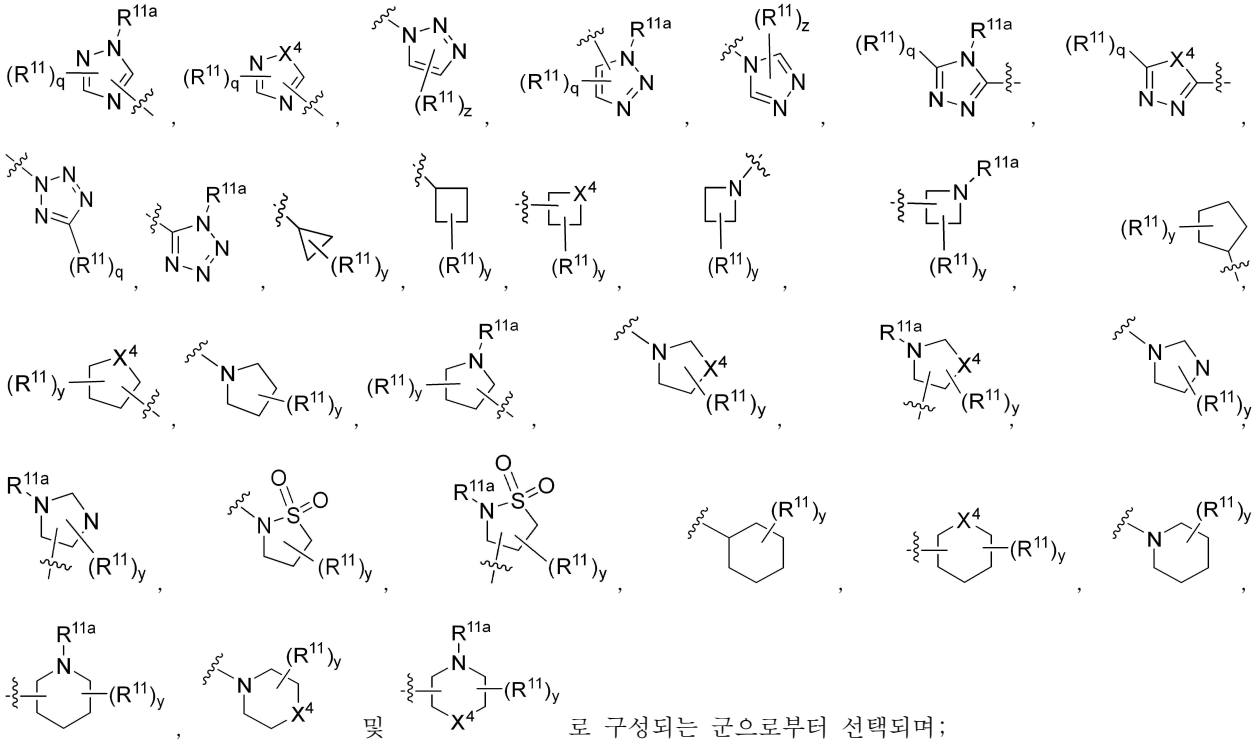
[0220] R^2는 수소, 할로, CN, OH, C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, C_{2-4}알킨일, 할로C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 히드록시C_{1-4}알킬 또는 할로C_{1-4}알콕시이며;

[0221] R^4는 할로, CN, OH, NR^nR^m, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{2-4}알켄일, 히드록시C_{1-3}알킬로 선택적으로 치환된 C_{2-4}알킨일, 할로 또는 시아노로 선택적으로 치환된 시클로프로필 및 R^{4b}로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택되며, 단, 1개의 R^4기만이 R^{4b}일 수 있으며;

[0222] R^{4a}는 수소, C_{1-4}알킬, 할로 C_{1-4}알킬 및 히드록시C_{1-4}알킬이며;

[0223] R^{4b}는

[0224] 



로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0225] R^7 및 R^8은 수소, OH, 아세틸, C_{1-10}알킬, 할로C_{1-10}알킬, 히드록시C_{1-10}알킬, C_{1-4}알콕시C_{1-10}알킬, C_{3-6}모노시클로알킬, 페닐, 피리딜 또는 인돌릴로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나; R^7 및 R^8은 부착되는 N 원자와 함께 아리지디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐기를 형성하며, 여기서 아리지디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐기는 할로, CN 또는 OH로 선택적으로 치환되며;

[0226] R^{7a} 및 R^{8a}는 수소, C_{1-4}알킬 및 C_{3-6}모노시클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R^7 및 R^8은 부착되는 N 원자와 함께 아리지디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐기를 형성하며;

[0227] R^9 및 R^{9a}는 C_{1-4}알킬 및 할로C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0228] R^{10} 및 R^{10a}는 수소 및 C_{1-4}알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0229] R^{11}은 할로, CN, OH, NR^nR^m, C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, C_{2-4}알케닐, C_{2-4}알킨일 및 C_{3-6}모노시클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0230] R^{11a}는 수소, C_{1-4}알킬, 할로 C_{1-4}알킬 및 히드록시C_{1-4}알킬이며;

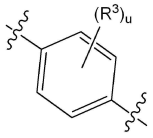
[0231] q 및 x는 0 및 1로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

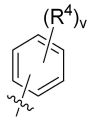
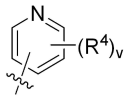
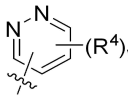
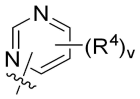
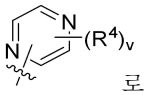
[0232] w 및 z는 0, 1 및 2로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0233] v 및 y는 0, 1, 2 및 3으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

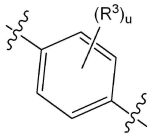
[0234] 다음 실시양태는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 설명한다. 본원에서 설명되는 실시양태의 모든 화학적으로 허용 가능한 조합은 본 발명의 추가 실시양태로서 구상됨이 이해될 것이다.

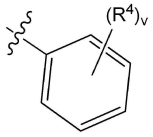
[0235] 특정 실시양태에서,

[0236] A 는  이며; 그리고

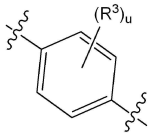
[0237] B 는 , , ,  및  로 구성되는 군으로부터 선택되며.

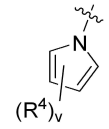
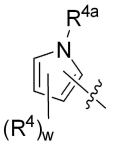
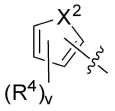
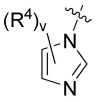
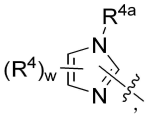
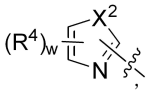
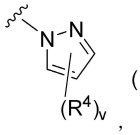
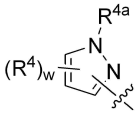
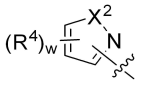
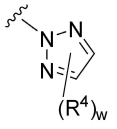
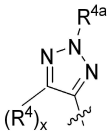
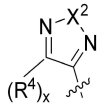
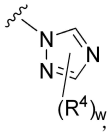
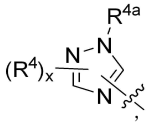
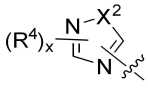
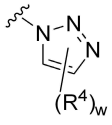
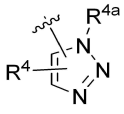
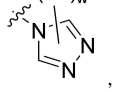
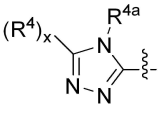
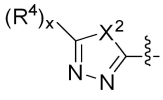
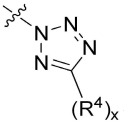
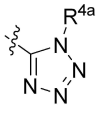
[0238] 특정 실시양태에서,

[0239] A 는  이며; 그리고

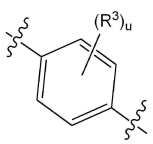
[0240] B 는  이다.

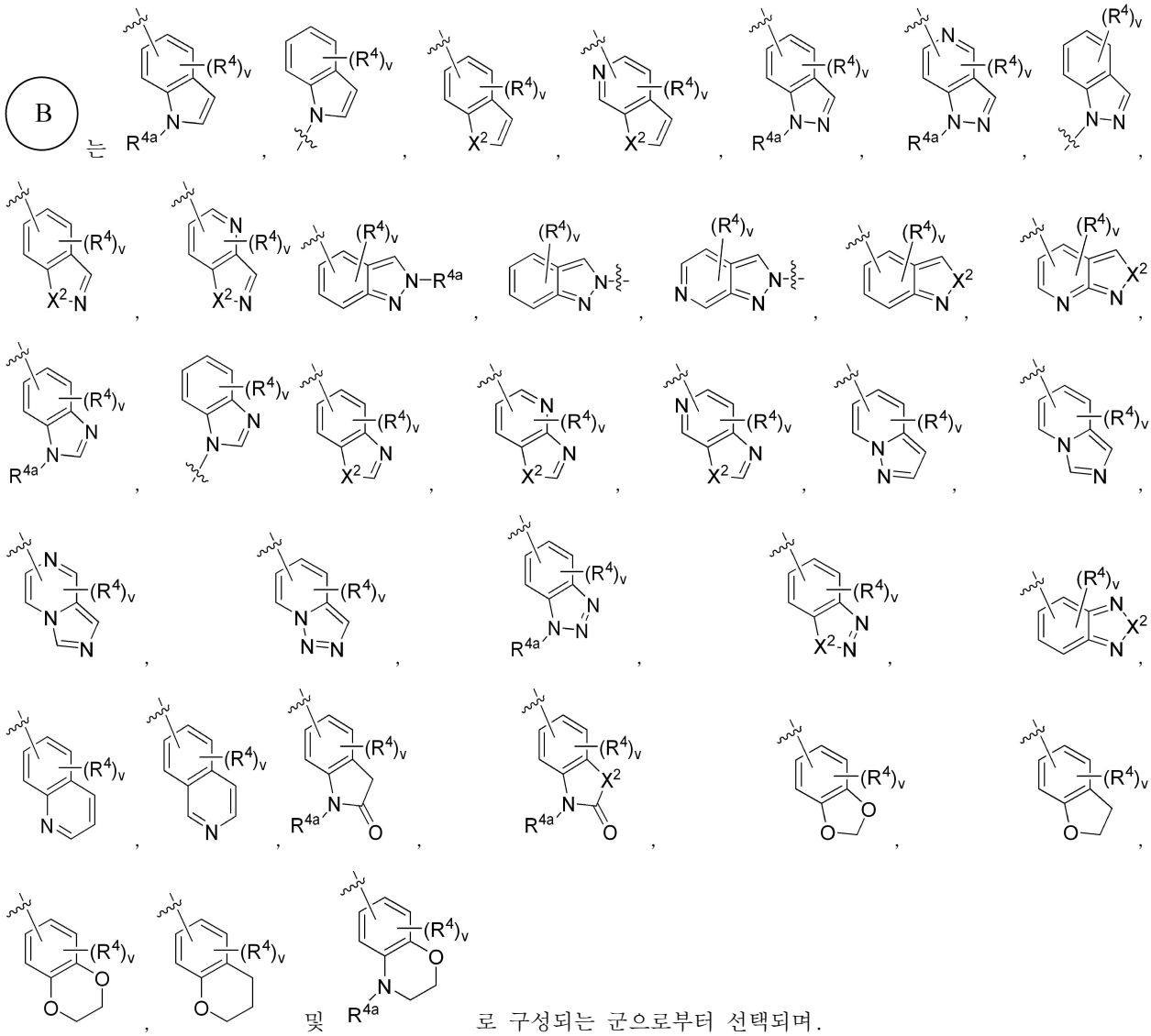
[0241] 특정 실시양태에서,

[0242] A 는  이며; 그리고

[0243] B 는 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  및  로 구성되는 군으로부터 선택되며.

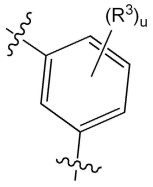
[0244] 특정 실시양태에서,

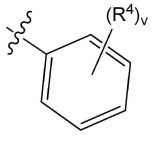
[0245] A 는  이며; 그리고

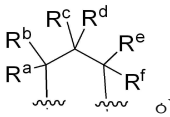
[0246] B 는 

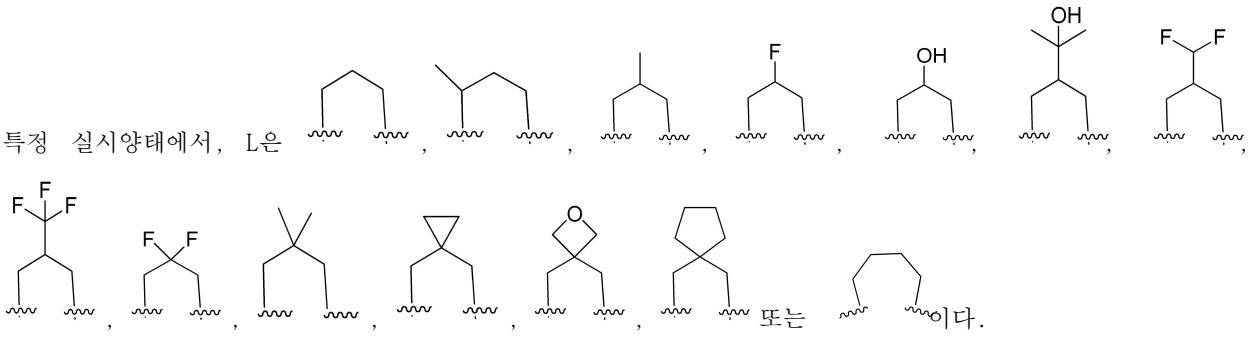
로 구성되는 군으로부터 선택되며.

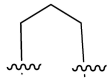
[0247] 특정 실시양태에서,

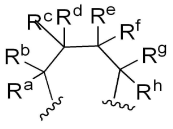
[0248] A 는  이며; 그리고

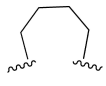
[0249] B 는  이다.

[0250] 특정 실시양태에서, L은  이다.

[0251] 특정 실시양태에서, L은 

[0252] 특정 실시양태에서, L은  이다.

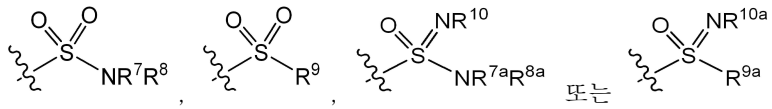
[0253] 특정 실시양태에서, L은  이다.

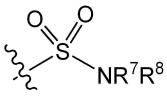
[0254] 특정 실시양태에서, L은  이다.

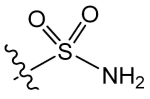
[0255] 특정 실시양태에서, R^2는 H, Cl, F, CH_3 또는 CF_3이다.

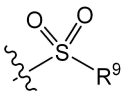
[0256] 특정 실시양태에서, R^2는 CH_3이다.

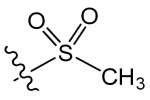
[0257] 특정 실시양태에서,

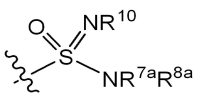
[0258] R^1은  이다.

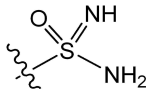
[0259] 특정 실시양태에서, R^1은  이다.

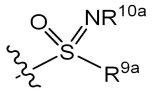
[0260] 특정 실시양태에서, R^1은  이다.

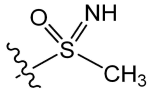
[0261] 특정 실시양태에서, R^1은  이다.

[0262] 특정 실시양태에서, R^1은  이다.

[0263] 특정 실시양태에서, R^1은  이다.

[0264] 특정 실시양태에서, R^1은  이다.

[0265] 특정 실시양태에서, R^1은  이다.

[0266] 특정 실시양태에서, R^1은  이다 .

[0267] 특정 실시양태에서, R^3은 각각의 경우 할로이며 u는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0268] 특정 실시양태에서, u는 0이다.

[0269] 특정 실시양태에서, R^4는 할로, CN, 메틸, CHF_2, CF_3, 아세틸레닐 및 시클로프로필로 구성되는 군으로부터 각각의 경우 독립적으로 선택된다.

[0270] 특정 실시양태에서, R^4는 모든 경우 할로로부터 독립적으로 선택된다.

[0271] **사용 방법**

[0272] 본 발명에 따른 화합물은 포진 바이러스, 특히, 단순 포진 바이러스로 인해 야기되는 장애의 치료 및 예방에 유용하다.

[0273] 일 양태에서, 본 발명은 HSV 감염을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에서 HSV 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0274] 일부 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이다.

[0275] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-1 감염이다.

[0276] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-2 감염이다.

[0277] 일부 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이며 대상체는 구순 포진, 생식기 포진, HSV 관련 각막염, 뇌염 또는 폐렴과 같은 증상을 나타낸다.

[0278] 다른 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이며 대상체는 억제된 면역 체계와 같은 증상을 나타낸다(예를 들어 AIDS 환자, 암 환자, 유전적 면역결핍증을 갖는 환자, 이식 환자).

[0279] 다른 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이며 대상체는 신생아 또는 유아이다.

[0280] 다른 양태에서, 본 발명은 HSV 증상 또는 발병의 재발을 억제할 필요가 있는 대상체에서 HSV 증상 또는 발병의 재발을 억제하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0281] 일부 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이다.

[0282] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-1 감염이다.

[0283] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-2 감염이다.

[0284] 일부 실시양태에서, 대상체는 포진 양성 환자이다.

[0285] 일부 실시양태에서, 대상체는 단순 포진 양성 환자이다.

[0286] 다른 양태에서, 본 발명은 HSV 감염을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에서 HSV 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하며, 감염은 뉴클레오시드 항바이러스 요법에 저항성이다.

[0287] 일 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이다.

[0288] 일부 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이다.

[0289] 다른 실시양태에서, 대상체는 포진 양성 환자이다.

[0290] 다른 실시양태에서, 뉴클레오시드 항바이러스 요법은 아시클로비르, 펜시클로비르, 팜시클로비르, 간시클로비르 및 발라시클로비르로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0291] 다른 양태에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화합물을 제공한다.

[0292] **조합 요법**

[0293] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 다른 활성 성분과 조합하여 포진 바이러스, 특히, 단순 포진 바이러스에 의해 야기되는 장애의 치료 및 예방에 유용하다.

[0294] 일 양태에서, 본 발명은 HSV 감염을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에서 HSV 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 항바이러스제와 조합하여 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0295] 일부 실시양태에서, 항바이러스제는 아시클로비르, 펜시클로비르, 팜시클로비르, 간시클로비르 및 발라시클로비르, 포스카넷 및 트리플루리딘으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0296] 일부 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이다.

[0297] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-1 감염이다.

[0298] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-2 감염이다.

[0299] 일부 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이며 대상체는 구순 포진, 생식기 포진, HSV 관련 각막염, 뇌염 또는 폐렴과 같은 증상을 나타낸다.

[0300] 다른 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이며 대상체는 억제된 면역 체계와 같은 증상을 나타낸다(예를 들어 AIDS 환자, 암 환자, 유전적 면역결핍증을 갖는 환자, 이식 환자).

[0301] 다른 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이며 대상체는 신생아 또는 유아이다.

[0302] 다른 양태에서, 본 발명은 HSV 증상 또는 발병의 재발을 억제할 필요가 있는 대상체에서 HSV 증상 또는 발병의 재발을 억제하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 항바이러스제와 조합하여 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0303] 일부 실시양태에서, 항바이러스제는 아시클로비르, 펜시클로비르, 팜시클로비르, 간시클로비르 및 발라시클로비르, 포스카넷 및 트리플루리딘으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0304] 일부 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이다.

[0305] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-1 감염이다.

[0306] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-2 감염이다.

[0307] 일부 실시양태에서, 대상체는 포진 양성 환자이다.

[0308] 일부 실시양태에서, 대상체는 단순 포진 양성 환자이다.

[0309] 다른 양태에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화합물을 제공한다.

[0310] 다른 양태에서, 본 발명은 HSV 감염을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에서 HSV 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 코르티코스테로이드와 조합하여 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0311] 일부 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이다.

[0312] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-1 감염이다.

[0313] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-2 감염이다.

[0314] 일부 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이며 대상체는 구순 포진, 생식기 포진, HSV 관련 각막염, 뇌염 또는 폐렴과 같은 증상을 나타낸다.

[0315] 다른 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이며 대상체는 억제된 면역 체계와 같은 증상을 나타낸다(예를 들어 AIDS 환자, 암 환자, 유전적 면역결핍증을 갖는 환자, 이식 환자).

[0316] 다른 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이며 대상체는 신생아 또는 유아이다.

[0317] 다른 양태에서, 본 발명은 HSV 증상 또는 발병의 재발을 억제할 필요가 있는 대상체에서 HSV 증상 또는 발병의 재발을 억제하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 코르티코스테로이드와 조합하여 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0318] 일부 실시양태에서, 감염은 단순 포진 감염이다.

[0319] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-1 감염이다.

[0320] 일부 실시양태에서, 감염은 HSV-2 감염이다.

[0321] 일부 실시양태에서, 대상체는 포진 양성 환자이다.

[0322] 일부 실시양태에서, 대상체는 단순 포진 양성 환자이다.

[0323] 다른 양태에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화합물을 제공한다.

[0324] **제형 및 투여**

[0325] 본 발명의 화합물은 불활성, 무독성, 약제학적으로 적합한 담체 및 용매를 사용하여 정제, 당의정, 알약, 과립, 에어로졸, 시럽, 유화액, 현탁액 및 용액과 같은 통상적인 제형으로 공지된 방식으로 전환될 수 있다. 여기서, 치료적 활성 화합물은 각각의 경우 전체 혼합물의 약 0.5 내지 90 중량%의 농도, 즉, 표시된 투여량 범위를 달성하기에 충분한 양으로 존재하여야 한다.

[0326] 제형은 예를 들어, 적절한 경우, 유화제 및/또는 분산제를 사용하여, 예를 들어, 사용되는 희석제가 물인 경우, 적절한 경우, 유기 용매를 보조 용매로서 사용하는 것이 가능한, 용매 및/또는 부형제로 활성 화합물을 연장시킴으로써 제조된다.

[0327] 투여는 경구, 비경구, 국소, 설간 또는 정맥내 투여를 포함하는 통상적인 방식으로 수행된다.

[0328] 비경구 투여의 경우, 적합한 액체 담체 및 부형제를 사용하여 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 사용할 수 있다.

[0329] 일반적으로, 효과적인 결과를 달성하기 위해 체중의 대략 0.001 내지 20 mg/kg, 바람직하게는 대략 0.01 내지 10 mg/kg의 양을 투여하는 것이 정맥 투여의 경우에 유리하다는 것이 입증되었고, 경구 투여의 경우에 용량은 체중의 대략 0.01 내지 30 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 20 mg/kg이다.

[0330] 일부 경우, 언급된 양으로부터 벗어나야 할 수도 있는데, 즉, 체중 또는 투여 경로의 유형, 약물에 대한 개별 반응, 제형의 방식 및 투여 시간 또는 간격에 따라 다르다. 따라서, 일부 경우, 위에서 언급된 최소량보다 적게 투여하는 것이 적절할 수 있지만, 다른 경우, 언급된 상한을 초과하여야 한다. 비교적 많은 양을 투여하는 경우, 하루 종일 여러 번의 개별 투여로 나누는 것이 좋다.

[0331] 적절한 경우, 본 발명에 따른 화합물을 다른 활성 물질, 특히 항바이러스 활성 물질과 조합하는 것이 유용할 수 있다.

[0332] 본 발명에 사용된 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염, 공결정 또는 용매화물의 형태일 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 무기 염기 또는 산 및 유기 염기 또는 산을 포함하여 약제학적으로 허용 가능한 무독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 산성 또는 염기성기를 함유하는 경우, 본 발명은 또한 이들의 상응하는 약제학적으로 또는 독성학적으로 허용 가능한 염, 특히, 이들의 약제학적으로 활용 가능한 염을 포함한다. 따라서, 산성 기를 함유하는 본 발명의 화합물은 본 발명에 따라 예를 들어 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염 또는 암모늄 염으로서 사용될 수 있다. 이러한 염의 보다 정확한 예는 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예컨대, 에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 아미노산을 갖는 염을 포함한다. 하나 이상의 염기성기, 즉, 양성자화될 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물은 무기 또는 유기 산을 갖는 부가 염의 형태로 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 적합한

산의 예는 염화 수소, 브롬화 수소, 인산, 황산, 질산, 메탄술폰산, p-톨루엔수이폰산, 나프탈렌디술폰산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 말산, 설파민산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 이소니코틴산, 시트르산, 아디프산 및 당업자에게 공지된 다른 산을 포함한다. 본 발명의 화합물이 분자에 산성 및 염기성기를 동시에 함유하는 경우, 본 발명은 언급된 염 형태에 더하여 내부 염 또는 베타인(양성이온)도 함유한다. 각각의 염은 예를 들어, 용매 또는 분산제에서 유기 또는 무기 산 또는 염기와 접촉시키거나 다른 염과 음이온 교환 또는 양이온 교환하는 것과 같이 당업자에게 알려진 통상적인 방법에 의해 수득될 수 있다. 또한, 본 발명은 낮은 생리학적 상용성으로 인해, 제약에 직접 사용하기에 적합하지 않지만, 예를 들어, 화학 반응 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는 본 발명의 화합물의 모든 염을 포함한다.

[0333] 치환 패턴에 따라, 본 발명에 따른 화합물은 상 및 거울상으로 거동하거나(거울상이성질체) 상 및 거울상으로 거동하지 않는(부분입체 이성질체) 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체와 이들의 해당 혼합물에 관한 것이다. 부분입체이성질체와 마찬가지로 라세미 형태는 알려진 방식으로 입체이성질체적으로 균일한 성분으로 분리할 수 있다.

[0334] 본 발명의 범위는 화학식 I의 실제 활성 화합물로 체내에 들어간 후 변환되는 화합물(소위 전구약물)을 포함한다.

[0335] 실제 사용 시, 본 발명에 사용된 화합물은 통상적인 약제학적 조제 기법에 따라 약제학적 담체와 긴밀하게 혼합하여 활성 성분으로 조합될 수 있다. 담체는 예를 들어 경구 또는 비경구(정맥내 포함)로 투여하기를 원하는 조제물의 형태에 따라 광범위하게 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 조성물을 제조함에 있어서, 임의의 통상적인 약제학적 배지, 예컨대, 예를 들어 경구 액체 제제, 예컨대, 예를 들어, 현탁액, 엘릭서 및 용액의 경우 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등; 또는 경구 고체 제제, 예컨대, 예를 들어 분말, 경질 및 연질 캡슐 및 정제의 경우 전분, 당, 미정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체가 사용될 수 있으며, 고체 경구 제제가 액체 제제보다 바람직하다.

[0336] 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경구 투여 단위 형태이며, 이 경우 고체 약제학적 담체가 명백히 사용된다. 원하는 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기법으로 코팅될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 함유하여야 한다. 이러한 조성물에서 활성 화합물의 백분율은 물론 다양할 수 있으며 편리하게 단위 중량의 약 2%에서 약 60% 사이일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물의 양은 유효 투여량이 수득되는 양일 수 있다. 활성 화합물은 또한 예를 들어, 액체 방울 또는 스프레이로서 비강내 또는 점안액으로서 투여될 수 있다.

[0337] 정제, 알약, 캡슐 등은 또한 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제; 미세결정 셀룰로오스, 인산 이칼슘, 락토오스 또는 만니톨과 같은 희석제 또는 충전제; 크로스카멜로오스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 또는 나트륨 전분 글리콜레이트와 같은 붕해제; 스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨과 같은 윤활제; 이산화 규소와 같은 활택제; 및 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제를 함유할 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 위의 유형의 물질에 더하여 지방유와 같은 액체 담체를 함유할 수 있다.

[0338] 다양한 다른 물질이 코팅제로서 존재하거나 투여 단위의 물리적 형태를 변형하기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 셸락, 설탕 또는 둘 모두로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서는 활성 성분에 더하여 감미제로서 수크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염색제 및 체리 또는 오렌지 향과 같은 향미제를 포함할 수 있다.

[0339] 본 발명에 사용되는 화합물은 비경구적으로 투여될 수 있다. 이러한 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 히드록시프로필 셀룰로오스, 나트륨 라우릴 설페이트 또는 폴리소르베이트와 같은 계면활성제와 적절하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 내 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 보관 및 사용의 보통의 조건 하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 함유한다.

[0340] 주사 가능한 용도에 적합한 약제학적 형태는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사 가능한 용액 또는 분산액을 즉석에서 제조하기 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우, 형태는 멸균 상태여야 하며 쉽게 주입될 수 있을 정도로 액체여야 한다. 제조 및 보관 조건에서 안정해야 하고 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0341] 임의의 적합한 투여 경로가 포유동물, 특히 인간에게 유효량의 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구(정맥내 포함), 안구, 폐, 비강 등이 사용될 수 있다. 투여 형태는 정

제, 트로키제, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다. 본 발명의 화합물은 경구로 또는 점안제로서 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 경구로 투여될 수 있다. 사용되는 활성 성분의 유효 투여량은 사용되는 특정 화합물, 투여 방식, 치료되는 병태 및 치료되는 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 이러한 투여량은 당업자에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

[0342] 본 발명의 화합물은 또한 추가 활성 성분, 특히, 본원에서 설명되는 임의의 장애 또는 질환의 치료에 유리한 효과를 나타내는 하나 이상의 활성 성분과 조합하여 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 바이러스 감염과 연관된 질환 또는 장애, 바람직하게는 포진 바이러스, 예컨대 특히 단순 포진 바이러스 바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는데 효과적인 적어도 하나의 추가의 활성 물질(항바이러스 활성 화합물)과 조합하여 조성물에 존재할 수 있다(즉, 조합 요법). 바이러스 감염과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 적어도 하나의 추가 활성 물질(항바이러스 활성 화합물)은 바람직하게는 아시클로비르, 발라시클로비르, 펜시클로비르, 간시클로비르, 팜시클로비르 및 트리플루리딘과 같은 뉴클레오시드 약물과 포스카넷 및 시도포비르와 같은 화합물로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0343] 따라서, 본 발명은 또한 본원에서 설명되는 하나 이상의 화합물과 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제 및/또는 바이러스 감염과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 적어도 하나의 추가 활성 물질(항바이러스 활성 화합물)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0344] 신규 활성 화합물은 알려진 방식으로 정제, 캡슐, 당의정, 알약, 과립, 에어로졸, 시럽, 약제학적으로 적합한 담체 및 용매와 같은 통상적인 제형으로 전환될 수 있다. 여기서, 치료적 활성 화합물은 각각의 경우 전체 혼합물의 약 0.1 내지 90 중량%의 농도, 즉, 표시된 투여량 범위를 달성하기에 충분한 양으로 존재하여야 한다.

[0345] 제형은 예를 들어, 활성 화합물을 용매 및/또는 부형제로 확장하고, 가능하다면 유화제 및/또는 분산제를 사용하고, 예를 들어, 사용된 희석제가 물인 경우, 가능하다면 보조 용매로 유기 용매를 사용하여 제조된다.

[0346] 투여는 통상적인 방식으로, 바람직하게는 경구, 비경구 또는 국소, 특히 설주 또는 정맥내로 수행된다.

[0347] 비경구 투여의 경우, 적합한 액체 담체 물질을 사용하여 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 사용할 수 있다.

[0348] 일반적으로, 효과적인 결과를 달성하기 위해 체중의 대략 0.001 내지 20 mg/kg, 바람직하게는 대략 0.01 내지 10 mg/kg의 양을 투여하는 것이 정맥 투여의 경우에 유리하다는 것이 입증되었고, 경구 투여의 경우에 용량은 체중의 대략 0.01 내지 30 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 20 mg/kg이다.

[0349] 그럼에도 불구하고, 적절한 경우 언급된 양으로부터 벗어나야 할 수도 있는데, 즉, 체중 또는 투여 경로의 유형, 약물에 대한 개별 반응, 제형의 방식 및 투여 시간 또는 간격에 따라 다르다. 따라서, 일부 경우, 위에서 언급된 최소량보다 적게 투여하는 것이 적절할 수 있지만, 다른 경우, 언급된 상한을 초과하여야 한다. 비교적 많은 양을 투여하는 경우, 하루 종일 여러 번의 개별 투여로 나누는 것이 좋다.

[0350] **실시예**

[0351] 본원에서 설명되는 화합물은 본원에 포함된 교시 및 당업계에 공지된 합성 절차에 기초하여 여러 방식으로 제조될 수 있다. 아래에서 설명되는 합성 방법에 대한 설명에서, 용매 선택, 반응 대기, 반응 온도, 실험 기간 및 마무리 절차를 포함한 모든 제안된 반응 조건은 달리 명시되지 않는 한 해당 반응에 대한 표준 조건으로 선택될 수 있음을 이해하여야 한다. 유기 합성 분야의 당업자는 분자의 다양한 부분에 존재하는 기능성이 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 함을 이해한다. 반응 조건과 양립할 수 없는 치환기는 당업자에게 명백할 것이며 따라서 대안적인 방법이 지시된다. 실시예를 위한 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나 공지된 물질로부터 표준 방법에 의해 쉽게 제조된다.

[0352] 본원에서 "중간체"로 식별된 화합물 중 적어도 일부는 본 개시내용의 화합물로서 고려된다.

[0353] **약어**:

[0354] AcOH 아세트산

[0355] ACN 아세토니트릴

[0356] Boc_2O 디-tert-부틸 디카르보네이트

[0357] nBuLi n-부틸리튬

[0358] DCM 디클로로메탄

[0359] DIAD 디이소프로필 아조디카르복실레이트

[0360] DIEA 디이소프로필 에틸아민

[0361] DMF N, N-디메틸포름아미드

[0362] DMSO 디메틸 술폭시드

[0363] DPPF 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0364] EtOAc 에틸 아세테이트

[0365] Et_3N 트리에틸아민

[0366] HATU 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄

[0367] h, hr 시간

[0368] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0369] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분석법

[0370] MeOH 메탄올

[0371] NMO/NMMO N-메틸 모르폴린-N-옥시드

[0372] NBS N-브로모석신이미드

[0373] PE 석유 에테르

[0374] iPrOH 이소프로판올

[0375] rt, r.t. 실온

[0376] SFC 초임계 유체 크로마토그래피

[0377] TEA 트리에틸아민

[0378] TBAI 테트라부틸암모늄 요오다이드

[0379] TBAB 테트라부틸암모늄 브로마이드

[0380] TFA 트리플루오로아세트산

[0381] THF 테트라히드로푸란

[0382] TLC 박층 크로마토그래피

[0383] XPhos 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[0384] **다음 LCMS 방법이 최종 화합물의 분석에 사용되었다:**

[0385] **방법 A:** X-Bridge BEH C-18(3x50 mmx2.5 mm); 이동상: A; H_2O 중 0.025% 포름산; B; CH_3CN; 주사 부피:2 μL; 유속:1.2 mL/분, 컬럼 온도: 50℃; 구배 프로그램: 2% B에서 98% B로 2.2분, 3분 동안 유지, 3.2분 B 농도에서 2%로 4분 동안 유지됨.

[0386] **방법 B:** X-select CSH 18(3x50 mmx2.5 mm); 이동상: A; H_2O 중 0.025% 포름산; B; CH_3CN; 주사 부피:2 μL; 유속:1.2 mL/분, 컬럼 온도: 50℃; 구배 프로그램: 0% B에서 98% B로 2분, 3분 동안 유지, 3.2분 B 농도에서 0%로 4분 동안 유지됨.

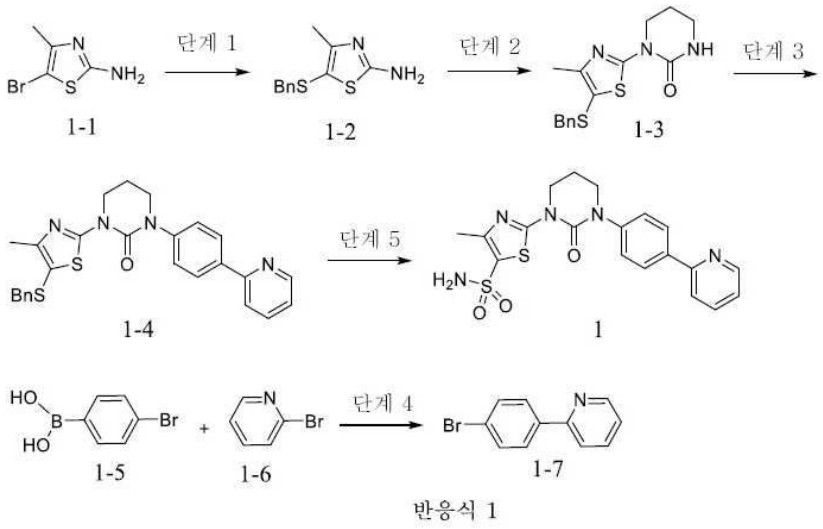
[0387] **방법 C:** X-select CSH 18(3x50 mmx2.5 mm); 이동상: A; H_2O 중 0.05% 포름산:CH_3CN(95:5); B; CH_3CN 중 0.05% 포름산; 주사 부피: 2 μL; 유속: 1.2 mL/분, 컬럼 온도: 50℃; 구배 프로그램: 0% B에서 98% B로 2분, 3분 동안 유지, 3.2분 B 농도에서 0%로 4분 동안 유지됨.

[0388] **방법 D:** X-select CSH C18(3x50 mmx2.5 μm); 이동상: A; 암모늄 비카르보네이트 중 2 mM; B; CH_3CN; 주사 부

피:2 μL; 유속:1.2 mL/분, 컬럼 온도: 50℃; 구배 프로그램: 0% B에서 98% B로 2분, 3분 동안 유지, 3.2분 B 농도에서 0%로 4분 동안 유지됨.

[0389] **방법 E:** X-select CSH 18(3x50 mmx2.5 mm); 이동상: A; H_2O 중 0.05% 포름산; B; CH_3CN; 주사 부피: 2 μL; 유속:1.5 mL/분, 컬럼 온도: 50℃; 구배 프로그램: 0% B에서 100% B로 1.5분, 2.2분 동안 유지, 2.6분 B 농도에서 0%로 3분 동안 유지됨.

[0390] **실시예 1. 4-메틸-2-(2-옥소-3-(4-(피리딘-2-일) 페닐) 테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일) 티아졸-5-술폰아미드 (1)**



반응식 1

[0391]

[0392] **단계 1. 5-(벤질티오)-4-메틸티아졸-2-아민(1-2)의 합성**

[0393] 벤질 메르캅탄(15.8 mL, 134.70 mmol)을 0℃에서 에탄올(200 mL) 중 **1-1**(20 g, 103.62 mmol)의 교반된 용액에 적하하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 유기 층을 물로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 10-20% EtOAc로 용리)로 정제하여 **1-2**(25 g, 93.9%)를 흑갈색 끈적끈적한 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{11}H_{12}N_2S_2$에 대한 계산치: 236.04; 실측치: 236.95 $[M + 1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.35 - 7.17(m, 3H), 7.12(dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 2H), 7.06(s, 2H), 3.77(s, 2H), 1.73(s, 3H) ppm.

[0394] **단계 2. 1-(5-(벤질티오)-4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(1-3)의 합성**

[0395] THF(100 mL) 중 1-클로로-3-이소시아네이트프로판(1.29 g, 10.847 mmol) 및 화합물 **1-2**(2 g, 8.474 mmol)의 혼합물을 65℃에서 7시간 동안 가열하였다. TBAI(0.15 g, 0.423 mmol) 및 K_2CO_3(1.43 g, 11.016 mmol)을 동일한 온도를 유지하면서 생성된 용액에 조금씩 첨가하였고 65℃에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 60-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **1-3**(1.3 g, 48.1%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{15}H_{17}N_3OS_2$에 대한 계산치: 319.08; 실측치: 320.10 $[M + 1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.45(br s, 1H), 7.30-7.20(m, 3H), 7.19-7.03(m, 2H), 3.93(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.23 - 3.17(m, 2H), 1.89(s, 3H) ppm.

[0396] **단계 3. 1-(5-(벤질티오)-4-메틸티아졸-2-일)-3-(4-(피리딘-2-일) 페닐) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(1-4)의 합성**

[0397] 1,4-디옥산(12 mL) 중 **1-3**(0.8 g, 2.50 mmol)의 교반된 용액에 화합물 **1-7**(0.6 g, 2.75 mmol), K_2CO_3(0.7 g, 5.00 mmol) 및 1,2-디메틸에틸렌디아민(0.11 g, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이후, CuI(0.095 g, 0.50 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동

안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 역상 CombiFlash 크로마토그래피(물 중 0.01 M HCOOH 중 25% ACN로 용리)로 정제하여 **1-4**(0.5 g, 42.3%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{26}H_{24}N_4OS_2$에 대한 계산치: 472.14; 실측치: 473.2 $[M+1]^+$.

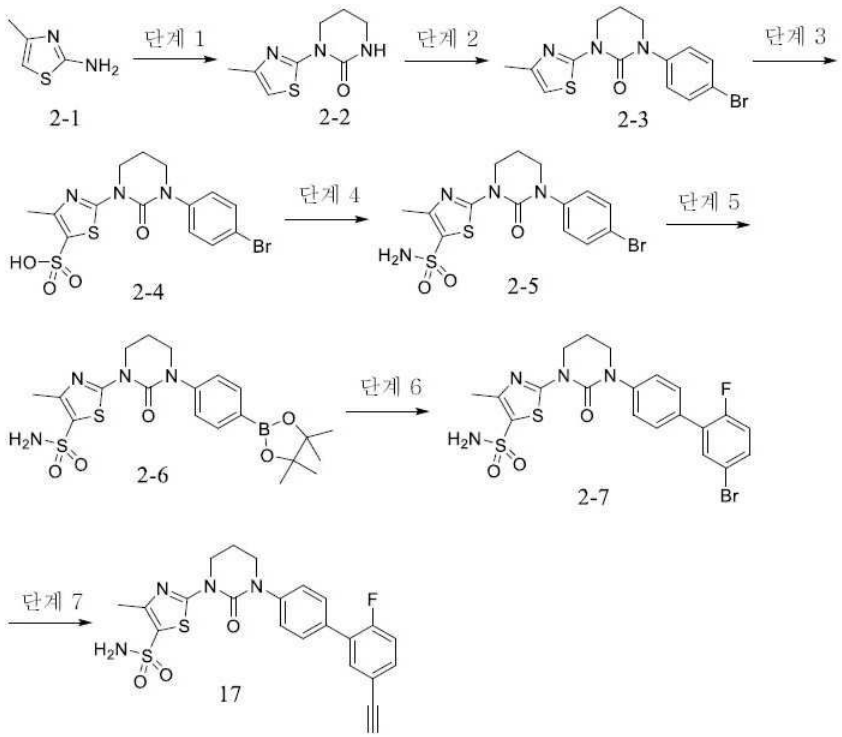
[0398] **단계 4. 2-(4-브로모페닐) 피리딘(1-7)의 합성**

[0399] 톨루엔: H_2O: EtOH(1:1:0.2, 150 mL) 중 2-브로모피리딘, **1-6**(3 g, 18.987 mmol)의 교반된 용액에 (4-브로모페닐)보론산, **1-5**(4.9 g, 24.683 mmol) 및 Na_2CO_3(14.90 g, 140.50 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Pd $(PPh_3)_4$(0.66 g, 0.576 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite 패드를 통해 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 **1-7**(2 g, 45%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{11}H_8BrN$에 대한 계산치: 232.98; 실측치: 235.98 $[M+2]^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.84(m, 2H), 7.80 - 7.73(m, 1H), 7.73 - 7.69(m, 1H), 7.63 - 7.57(m, 2H), 7.30 - 7.23(m, 1H) ppm.

[0400] **단계 5. 4-메틸-2-(2-옥소-3-(4-(피리딘-2-일) 페닐) 테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일) 티아졸-5-술폰아미드(1)의 합성**

[0401] AcOH/H_2O (2.8/0.15 mL) 중 **1-4**(0.3 g, 0.635 mmol)의 교반된 용액에 NCS(0.31 g, 2.38 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 잔류물을 THF(5 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(3 mL)를 첨가하면서 추가로 4시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 유기 층을 물로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 역상 CombiFlash 크로마토그래피(물 중 0.01 M HCOOH 중 10% ACN으로 용리)로 정제하여 **1**(26 mg, 9.5%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 100% EtOAc(R_f: 0.5).

[0402] **실시예 2. 2-(3-(5'-에티닐-2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(17)**



반응식 2

[0403]

[0404] **단계 1. 1-(4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(2-2)의 합성**

[0405] THF(150 mL) 중 **2-1**(10 g, 87.71 mmol) 및 1-클로로-3-이소시아나토프로판(15.5 g, 131.57 mmol)의 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 가열하였다. 생성된 용액에 TBAB(1.4 g, 4.38 mmol) 및 K_2CO_3(15.73 g, 114.02 mmol)를 동일한 온도를 유지하면서 조금씩 첨가하였고 70℃에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 60-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **2-2**(10 g, 57.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_8H_{11}N_3OS$에 대한 계산치: 197.06; 실측치: 198.17 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.30(s, 1H), 6.60(s, 1H), 3.99(t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.20 - 3.19(m, 2H), 2.28(s, 3H), 1.99 - 1.89(m, 2H) ppm.

[0406] **단계 2. 1-(4-브로모페닐)-3-(4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(2-3)의 합성**

[0407] 1, 4-디옥산(200 mL) 중 **2-2**(5 g, 25.25 mmol)의 교반된 용액에 1-브로모-4-요오드벤젠(14 g, 50.5 mmol), K_2CO_3(6.9 g, 50.5 mmol) 및 1,2-디메틸에틸렌디아민(1 g, 12.62 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소대기하에 10분 동안 퍼징하였으며 CuI(0.95 g, 5.05 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 50-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **2-3**(2.5 g, 28.4%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 60% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{14}H_{14}BrN_3OS$에 대한 계산치: 351.00; 실측치: 354.09 $[M+2]^+$.

[0408] **단계 3. 2-(3-(4-브로모페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(2-4)의 합성**

[0409] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(20 mL) 중 **2-3**(2 g, 5.68 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(1.3 g, 11.363 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였으며 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 5 내지 10분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하여 수집하고 *진공에서* 건조하여 **2-4**(2 g, 81.9%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5) 이를

다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI): $C_{14}H_{14}BrN_3O_4S_2$에 대한 계산치: 430.96; 실측치: 434.00 [M + 2]$^+$

[0410] **단계 4. 2-(3-(4-브로모페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(2-5)의 합성**

[0411] **2-4**(1 g, 2.315 mmol) 및 $POCl_3$(10 mL)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 잔류물을 THF(10 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(20 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 4시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **2-5**(0.8 g, 80.8%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{14}H_{15}BrN_4O_3S_2$에 대한 계산치: 429.98; 실측치: 431.1 [M+ 1]$^+$.

[0412] **단계 5. 4-메틸-2-(2-옥소-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 페닐) 테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일) 티아졸-5-술폰아미드(2-6)의 합성**

[0413] 1, 4-디옥산(20 mL) 중 **2-5**(0.6 g, 1.392 mmol)의 교반된 용액에 비스(피나콜라토)디보란(0.53 g, 2.088 mmol) 및 KOAc(0.27 g, 2.784 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소 대기하에 10분 동안 퍼징하였다. $PdCl_2$(dppf)(0.1 g, 0.14 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **2-6**(0.8 g, 80.8%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{20}H_{27}BN_4O_5S_2$에 대한 계산치: 478.15; 실측치: 479.2 [M+ 1]$^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.70(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.55(s, 2H), 7.42 - 7.38(m, 2H), 4.17 - 4.09(m, 2H), 3.82 - 3.74(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.26 - 2.15(m, 2H), 1.30(s, 9H) ppm.

[0414] **단계 6. 2-(3-(5'-브로모-2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(2-7)의 합성**

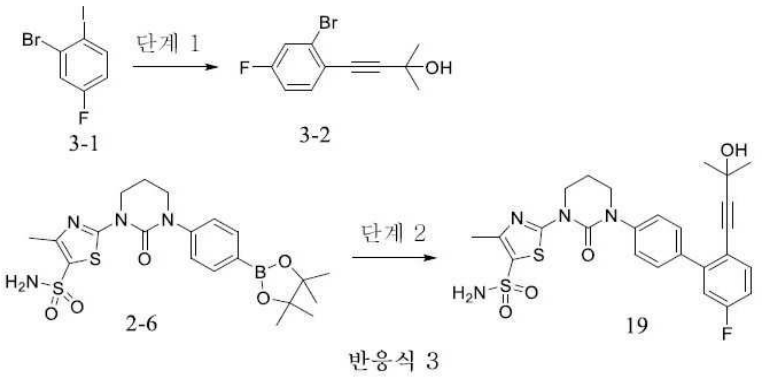
[0415] 1, 4-디옥산 및 물(16:4 mL) 중 **2-6**(0.4 g, 0.836 mmol)의 교반된 용액에 4-브로모-1-플루오로-2-요오드벤젠(0.25 g, 0.836 mmol) 및 Na_2CO_3(0.17 g, 1.673 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Pd(dppf) Cl_2(61 mg, 0.083 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **2-7**(0.2 g, 45.5%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{20}H_{18}BrFN_4O_3S_2$에 대한 계산치: 524.00; 실측치: 525.00 [M+ 1]$^+$.

[0416] **단계 7. 2-(3-(5'-에티닐-2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(17)의 합성**

[0417] DMF(5 mL) 중 **2-7**(0.1 g, 0.190 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(0.1 mL, 0.571 mmol) 및 CuI(4 mg, 0.019 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Pd (PPh_3)$_2Cl_2$(27 mg, 0.038 mmol) 및 에티닐트리메틸실란(56 mg, 0.571 mmol)을 질소 대기하에 첨가한 후 반응 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 **17**(5 mg, 5.61%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0418] **실시예 3. 2-(3-(5'-플루오로-2'-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-yl)-2-옥소테트라히드로**

피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(19)



반응식 3

[0419]

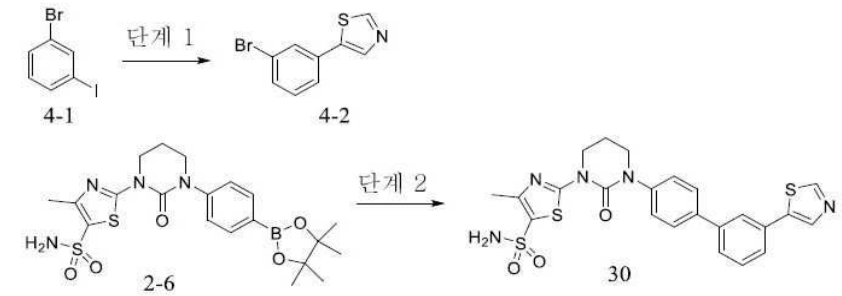
[0420] **단계 1. 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2-메틸부트-3-인-2-올(3-2)의 합성**

[0421] DIPEA(10 mL) 중 화합물 **3-1**(1 g, 3.323 mmol)의 교반된 용액에 2-메틸부트-3-인-2-올(0.49 g, 4.984 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 반응 혼합물에 CuI(63 mg, 0.332 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(0.11 g, 0.166 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 5-10% EtOAc로 용리)로 정제하여 **3-2**(0.8 g, 94.1%)를 갈색 오일로서 수득하였다. TLC: 10% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0422] **단계 2. 2-(3-(5'-플루오로-2'-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(19)의 합성**

[0423] 1, 4-디옥산:물(4:1, 10 mL) 중 **2-6**(0.2 g, 0.418 mmol)의 교반된 용액에 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2-메틸부트-3-인-2-올(0.1 g, 0.418 mmol)을 첨가한 후 Na_2CO_3(88 mg, 0.836 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 질소하에 20분 동안 퍼징하였다. 이러한 생성된 반응 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(30 mg, 0.0418 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 **19**(10 mg, 4.5%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0424] **실시예 4. 4-메틸-2-(2-옥소-3-(3'-(티아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)티아졸-5-술폰아미드(30)**



반응식 4

[0425]

[0426] **단계 1. 2-(3-브로모페닐)티아졸(4-2)의 합성**

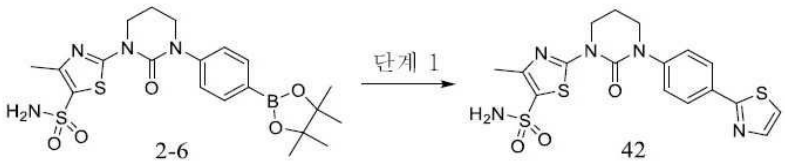
[0427] 1, 4-디옥산: 물(4:1, 15 mL)중 **4-1**(1 g, 6.097 mmol)의 교반된 용액에 (3-브로모페닐)보론산(1.34 g, 6.707 mmol)을 첨가한 후 K_3PO_4(3.18 g, 15.242 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 질소하에 20분 동안 퍼징하였다. 이러한 생성된 반응 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(0.445 g, 0.6097 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을

100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 2-3% EtOAc로 용리)로 정제하여 **4-2**(0.2 g, 13.7%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 10% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0428] **단계 2. 4-메틸-2-(2-옥소-3-(3'-(티아졸-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)티아졸-5-술폰아미드(30)의 합성**

[0429] 1, 4-디옥산: 물(4:1, 10 mL)중 **8**(0.2 g, 0.418 mmol)의 교반된 용액에 2-(3-브로모페닐)티아졸(0.1 g, 0.418 mmol)을 첨가한 후 K_3PO_4(0.221 g, 1.04 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 질소하에 20분 동안 퍼징하였다. 이러한 생성된 반응 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(30.6 mg, 0.041 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 **30**(14 mg, 6.5%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0430] **실시예 5. 4-메틸-2-(2-옥소-3-(4-(티아졸-2-일) 페닐) 테트라히드로피리미딘-1(2H)-일) 티아졸-5-술폰아미드(42)**



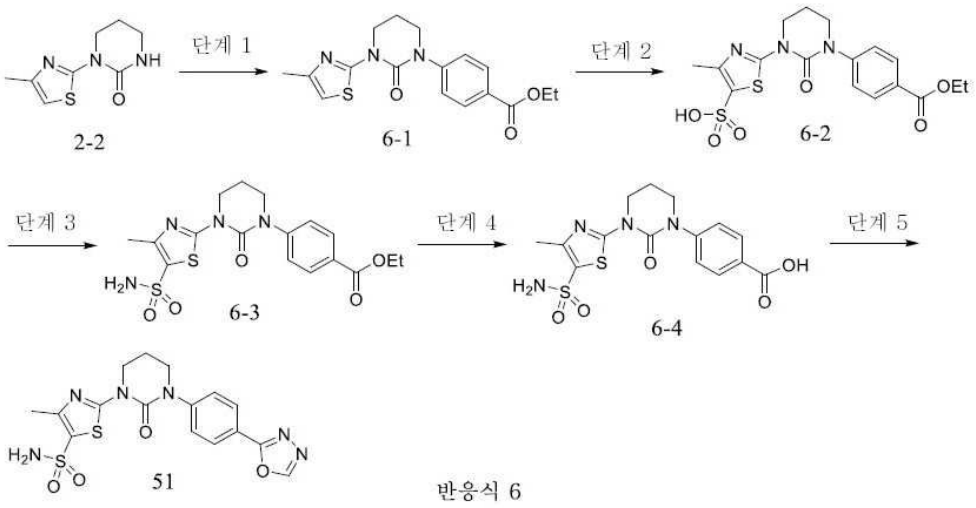
반응식 5

[0431]

[0432] **단계 1. 4-메틸-2-(2-옥소-3-(4-(티아졸-2-일) 페닐) 테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일) 티아졸-5-술폰아미드(42)의 합성**

[0433] 1, 4-디옥산 및 물(8:2 mL) 중 **2-6**(0.15 g, 0.313 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모티아졸(0.1 g, 0.626 mmol) 및 K_3PO_4(0.13 g, 0.626 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. $Pd(dppf)Cl_2$(23 mg, 0.0313 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 **42**(20 mg, 15.4%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0434] **실시예 6. 2-(3-(4-(벤조[d]티아졸-4-일) 페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(51)**



반응식 6

[0435]

[0436] **단계 1. 에틸 4-(3-(4-메틸티아졸-2-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일) 벤조에이트(6-1)의 합성**

[0437] 1, 4-디옥산(100 mL) 중 **2-2**(3.1 g, 15.656 mmol)의 교반된 용액에 에틸 4-요오드벤조에이트(4.3 g, 15.656 mmol), K_2CO_3(4.3 g, 3.131 mmol) 및 1,2-디메틸에틸렌디아민(0.7 g, 1.269 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 생성된 반응 혼합물에, CuI(0.6 g, 3.131 mmol)를 이어서 질소 대기하에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 50-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **6-1**(3 g, 57.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{17}H_{19}N_3O_3S$에 대한 계산치: 345.1; 실측치: 346.1 $[M+1]^+$.

[0438] **단계 2. 2-(3-(4-(에톡시카르보닐)페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(6-2)의 합성**

[0439] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(50 mL) 중 **6-1**(3 g, 8.695 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(2 g, 17.39 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였으며 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 5 내지 10분 동안 교반하였다. 수득된 침전된 고체를 여과하여 수집하고 *진공에서* 건조하여 **6-2**(3 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI): $C_{17}H_{19}N_3O_6S_2$에 대한 계산치: 425.1; 실측치: 426.1 $[M+1]^+$.

[0440] **단계 3. 에틸 4-(3-(4-메틸-5-술파모일티아졸-2-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일) 벤조에이트(6-3)의 합성**

[0441] **6-2**(0.5 g, 1.176 mmol) 및 $POCl_3$(5 mL)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 잔류물을 THF(5 mL)에 용해시키고 0℃에서 수성 암모니아(8 mL)를 첨가한 후 교반을 실온에서 4시간 더 계속하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 5 내지 10분 동안 교반하였다. 수득된 침전된 고체를 여과하여 수집하고 *진공에서* 건조하여 **6-3**(0.3 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI): $C_{17}H_{20}N_4O_5S_2$에 대한 계산치: 424.09; 실측치: 424.92 $[M+1]^+$.

[0442] **단계 4. 4-(3-(4-메틸-5-술파모일티아졸-2-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일) 벤조산(6-4)의 합성**

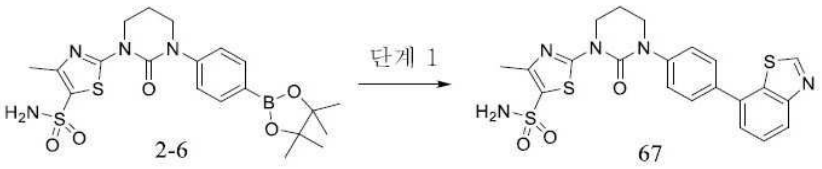
[0443] 0℃에서 THF: MeOH: H_2O(8:1:1 mL) 중 **6-3**(0.2 g, 0.471 mmol)의 교반된 용액에 수산화 리튬 일수화물(39 mg, 0.943 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 반

응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 잔류물을 포화 $KHSO_4$ 용액으로 처리하고, 수득된 침전된 고체를 여과하여 수집하였으며, *진공에서* 건조하여 **6-4**(0.2 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5); MS(ESI): $C_{15}H_{16}N_4O_5S_2$에 대한 계산치: 396.06; 실측치: 397.2 $[M+1]^+$.

[0444] **단계 5. 2-(3-(4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(51)의 합성**

[0445] DCM/EtOH(10/10 mL) 중 **6-4**(0.2 g, 0.505 mmol)의 교반된 용액에 (*N*-이소시아노이미노)트리페닐포스포란(0.30 g, 1.010 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 생성된 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 **51**(36 mg, 16.9%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0446] **실시예 7. 2-(3-(4-(벤조[d]티아졸-7-일) 페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(67)**



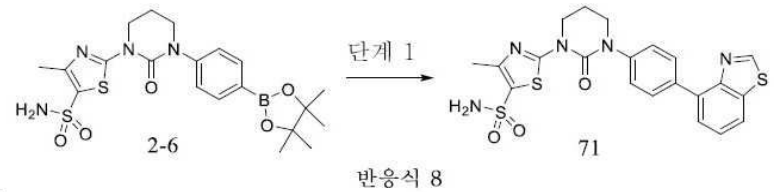
반응식 7

[0447]

[0448] **단계 1. 2-(3-(4-(벤조[d]티아졸-7-일) 페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(67)의 합성**

[0449] 1, 4-디옥산 및 물(5/0.5 mL) 중 **2-6**(0.2 g, 0.418 mmol)의 교반된 용액에 7-브로모벤조[*d*]티아졸(0.18 g, 0.836 mmol)을 첨가한 후 K_2CO_3(0.17 g, 0.836 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 생성된 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$(30 mg, 0.041 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 **67**(10 mg, 5%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 60% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0450] **실시예 8. 2-(3-(4-(벤조[d]티아졸-4-일) 페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(71)**



반응식 8

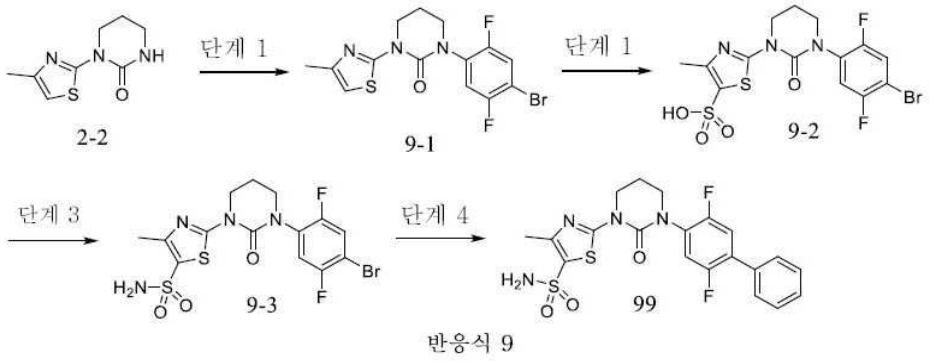
[0451]

[0452] **단계 1. 2-(3-(4-(벤조[d]티아졸-4-일) 페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(71)의 합성**

[0453] 1, 4-디옥산 및 물(4:1, 10 mL) 중 **2-6**(0.2 g, 0.418 mmol)의 교반된 용액에 4-브로모벤조[*d*]티아졸(0.13 g, 0.627 mmol) 및 Na_2CO_3(88 mg, 0.836 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 생성된 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$(30 mg, 0.0406 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하

였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 **71**(30 mg, 15%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0454] **실시예 9. 2-(3-(2,5-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(99)**



반응식 9

[0455]

[0456] **단계 1. 1-(4-브로모-2,5-디플루오로페닐)-3-(4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(9-1)의 합성**

[0457] 1, 4-디옥산(30 mL) 중 **2-2**(1.5 g, 7.614 mmol)의 교반된 용액에 1,4-디브로모-2,5-디플루오로벤젠(3.10 g, 11.42 mmol), K_2CO_3(2.1 g, 15.228 mmol) 및 1,2-디메틸에틸렌디아민(0.27 g, 3.045 mmol)을 첨가하였으며 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 생성된 반응 혼합물에 CuI(0.3 g, 1.522 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite®545 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 50-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **9-1**(0.8 g, 27.1%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{14}H_{12}BrF_2N_3OS$에 대한 계산치: 386.99; 실측치: 390.0 $[M+2]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.86(dd, J = 6.4, 9.3 Hz, 1H), 7.67(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 4.16(t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69(t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 2.23 - 2.17(m, 2H) ppm.

[0458] **단계 2. 2-(3-(4-브로모-2,5-디플루오로페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(9-2)의 합성**

[0459] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(20 mL) 중 **9-1**(0.89 g, 2.294 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(0.38 g, 5.734 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였으며 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 5 내지 10분 동안 교반하였다. 수득된 침전된 고체를 여과하여 수집하고 *진공에서* 건조하여 **9-2**(0.75 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI): $C_{14}H_{12}BrF_2N_3O_4S_2$에 대한 계산치: 466.94; 실측치: 469.85 $[M+2]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.87(t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.69(t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.79(br.s, 1H), 4.22-3.98(m, 2H), 3.73-3.59(m. 2H). 2.32(s, 3H), 2.27 - 2.09(m, 2H) ppm.

[0460] **단계 3. 2-(3-(4-브로모-2,5-디플루오로페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(9-3)의 합성**

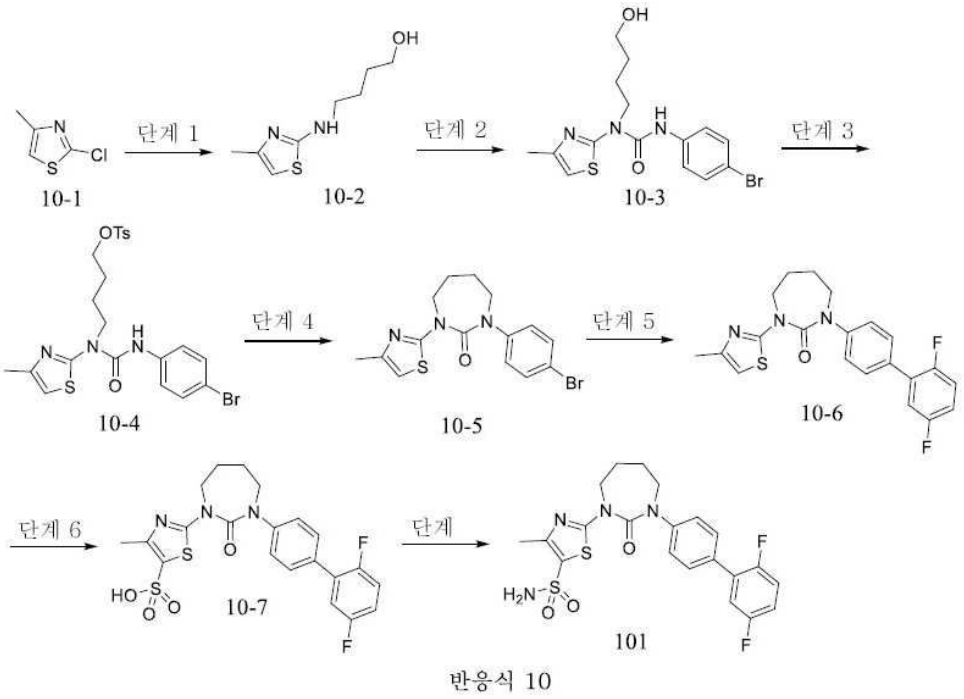
[0461] **9-2**(1 g, 2.136 mmol) 및 $POCl_3$(10 mL)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 잔류물을 THF(5 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(5 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 2시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **9-3**(0.8 g, 80.8%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{14}H_{13}BrF_2N_4O_3S_2$에 대한 계산치: 465.96; 실측치: 467.0 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-

d_6): δ 7.93 - 7.85(m, 1H), 7.70(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57(br.s, 2H), 4.21 - 4.12(m, 2H), 3.77 - 3.67(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.27 - 2.17(m, 2H) ppm.

[0462] **단계 4. 2-(3-(2,5-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(99)의 합성**

[0463] 1, 4-디옥산 및 물(4:1 mL) 중 **9-3**(0.2 g, 0.428 mmol)의 교반된 용액에 페닐보론산(78 mg, 0.642 mmol) 및 Na_2CO_3(90 mg, 0.856 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Pd(dppf)Cl_2(31 mg, 0.043 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였으며, 생성된 여액을 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 80-90% EtOAc로 용리)로 정제하여 **99**(0.12 g, 60.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0464] **실시예 10. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,3-디아제판-1-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(101)**



반응식 10

[0465]

[0466] **단계 1. 4-((4-메틸티아졸-2-일) 아미노) 부탄-1-올(10-2)의 합성**

[0467] DMSO(50 mL) 중 **10-1**(5 g, 37.593 mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3(7.78 g, 56.390 mmol), 4-아미노부탄-1-올(6.66 g, 75.186 mmol)을 첨가한 후 CuI(0.71 g, 3.759 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite®545 패드를 통해 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피[헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리]로 정제하여 **10-2**(4 g, 28.7%)를 회갈색 오일로서 수득하였다. TLC: 20% EtOAc/헵탄(R_f: 0.2). MS(ESI): $C_8H_{14}N_2OS$에 대한 계산치: 186.27; 실측치: 187.0 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.37(br s, 1H), 6.10(s, 1H), 4.40(t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.35(m, 2H), 3.21 - 3.09(m, 2H), 2.07(s, 3H), 1.60 - 1.41(m, 4H) ppm.

[0468] **단계 2. 3-(4-브로모페닐)-1-(4-히드록시부틸)-1-(4-메틸티아졸-2-일) 우레아(10-3)의 합성**

[0469] 1,4 디옥산(30 mL) 중 **10-2**(1.5 g, 8.064 mmol)의 교반된 용액에 화합물 1-브로모-4-이소시아나토벤젠(1.6 g, 8.064 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니

터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피[헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리]로 정제하여 **10-3**(1.1 g, 38.8%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄 (R_f: 0.2). MS(ESI): $C_{15}H_{18}BrN_3O_2S$에 대한 계산치: 383.03; 실측치: 386 $[M+2]^+$.

[0470] **단계 3. 4-(3-(4-브로모페닐)-1-(4-메틸티아졸-2-일) 우레이도) 부틸4-메틸벤젠술포네이트(10-4)의 합성**

[0471] DCM(20 mL) 중 **10-3**(1.0 g, 2.604 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 트리에틸 아민(0.55 mL, 3.906 mmol)을 첨가한 후 토실 클로라이드(0.6 g, 3.125 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피[헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리]로 정제하여 **10-4**(1 g, 71.4%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{22}H_{24}BrN_3O_4S_2$에 대한 계산치: 537.04; 실측치: 538.14 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.05(s, 1H), 7.75(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.46(m, 4H), 7.46 - 7.41(m, 2H), 6.78(s, 1H), 4.15 - 4.03(m, 4H), 2.39(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.66 - 1.58(m, 4H) ppm.

[0472] **단계 4. 1-(4-브로모페닐)-3-(4-메틸티아졸-2-일)-1,3-디아제판-2-온(10-5)의 합성**

[0473] 질소 대기하에 0℃에서 건조 DMF(10 mL) 중 **10-4**(1 g, 1.858 mmol)의 교반된 용액에 NaH(광유 중 60% w/w, 0.134 g, 2.788 mmol)를 소량씩 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하였으며 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 15분 동안 교반하였다. 수득된 침전된 고체를 여과하여 수집하고 *진공에서* 건조하여 **10-5**(0.6 g, 88.2%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI): $C_{15}H_{16}BrN_3OS$에 대한 계산치: 365.02; 실측치: 368 $[M+2]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.66(s, 1H), 4.24 - 4.16(m, 2H), 3.73 - 3.64(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.96 - 1.86(m, 2H), 1.84 - 1.74(m, 2H) ppm.

[0474] **단계 5. 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸티아졸-2-일)-1,3-디아제판-2-온(10-6)의 합성**

[0475] 1,4 디옥산: H2O(4:1, 20 mL) 중 **10-5**(0.6 g, 1.639 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(0.38 g, 2.46 mmol) 및 Cs_2CO_3(1 g, 3.278 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.12 g, 3.278 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite 패드를 통해 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 0-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 **10-6**(0.6 g, 92.3%)을 황색 고체로서 수득하였다. TLC: 30%EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{21}H_{19}F_2N_3OS$에 대한 계산치: 399.12; 실측치: 400.05 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47(d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.44 - 7.34(m, 1H), 7.34 - 7.19(m, 1H), 6.69(s, 1H), 4.28 - 4.20(m, 2H), 3.82 - 3.75(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.00 - 1.90(m, 2H), 1.87 - 1.77(m, 2H) ppm.

[0476] **단계 6. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,3-디아제판-1-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(10-7)의 합성**

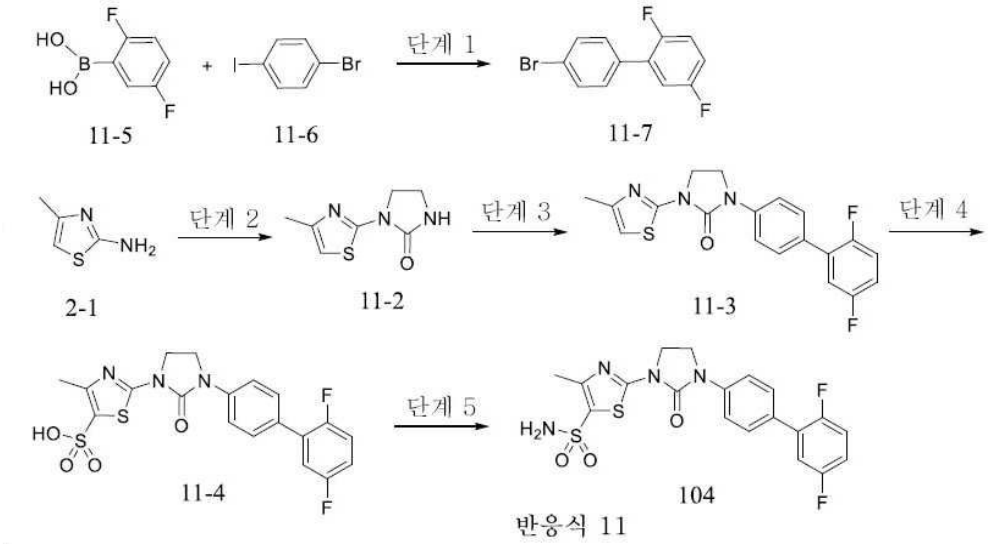
[0477] 불활성 대기에서 -5℃에서 건조 DCM(10 mL) 중 **10-6**(0.3 g, 0.751 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(0.15 mL, 2.255 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였으며 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 5 내지 10분 동안 교반하였다. 수득된 침전된 고체를 여과하여 수집하고 *진공에서* 건조하여 **10-7**(0.6 g 88.2%)를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4S_2$에 대한 계산치: 479.08; 실측치: 480.21 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48(d, J = 8.3

Hz, 3H), 7.44 - 7.33(m, 1H), 7.33 - 7.19(m, 1H), 6.10(br s, 1H), 4.23-4.13(m, 2H), 3.82-3.73(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.00 - 1.89(m, 2H), 1.88 - 1.75(m, 2H) ppm.

[0478] **단계 7. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,3-디아제판-1-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(101)의 합성**

[0479] -10℃, 불활성 대기에서 DCM(10 mL) 중 **2-7**(0.2 g, 0.417 mmol)의 교반된 용액에 옥살릴 클로라이드(0.1 mL, 1.252 mmol)를 첨가한 후 DMF(cat.)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 2시간 동안 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(5 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(5 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 1시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제한 후 분취 HPLC로 정제하여 **101**(40 mg, 20%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0480] **실시예 11. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-oxo이미다졸리딘-1-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(104)**



반응식 11

[0481]

[0482] **단계 1. 4'-브로모-2,5-디플루오로-1,1'-비페닐(11-7)의 합성**

[0483] 1,4 디옥산/H_2O(50 mL/5 mL) 중 **11-6**(5 g, 17.674 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(**11-5**)(3.07 g, 19.441 mmol) 및 K_3PO_4(7.5 g, 35.348 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. $PdCl_2$(dppf)(1.29 g, 1.767 mmol)을 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite®545 패드를 통해 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(100% 헵탄으로 용리)로 정제하여 **11-7**(2.3 g, 48.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 100% 헵탄(R_f: 0.5). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58(d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40(d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.15-7.06(m, 2H), 7.05-6.97(m, 1H) ppm.

[0484] **단계 2. 1-(4-메틸티아졸-2-일) 이미다졸리딘-2-온(11-2)의 합성**

[0485] THF(100 mL) 중 **2-1**(5 g, 43.859 mmol) 및 1-클로로-2-이소시아나토에탄(6.9 g, 65.79 mmol)의 혼합물을 65℃에서 5시간 동안 가열하였다. 이러한 반응 용액에 TBAB(0.7 g, 2.192 mmol) 및 K_2CO_3(12.10 g, 87.718 mmol)을 동일한 온도를 유지하면서 조금씩 첨가하고 65℃에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다.

미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 60-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **11-2**(6 g, 75%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_7H_9N_3OS$에 대한 계산치: 183.05; 실측치: 184.00 $[M + 1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.52(br s, 1H), 6.65(s, 1H), 4.00(t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.48(t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.21(s, 3H) ppm.

[0486] **단계 3. 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸티아졸-2-일) 이미다졸리딘-2-온(11-3)의 합성**

[0487] 1, 4-디옥산(50 mL)중 **11-2**(2 g, 10.752 mmol)의 교반된 용액에 **11-7**(5.7 g, 21.505 mmol), K_2CO_3(2.96 g, 21.505 mmol) 및 1,2-디메틸에틸렌디아민(0.47 g, 5.376 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 반응 혼합물에 CuI(0.4 g, 2.150 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 50-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **11-3**(0.35 g, 17.5%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 60% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{19}H_{15}F_2N_3OS$에 대한 계산치: 371.09; 실측치: 372.35 $[M + 1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.77(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69-7.57(m, 2H), 7.49-7.30(m, 2H), 7.30-7.19(m, 1H), 6.79(s, 1H), 4.21 - 4.05(m, 4H), 2.28(s, 3H) ppm.

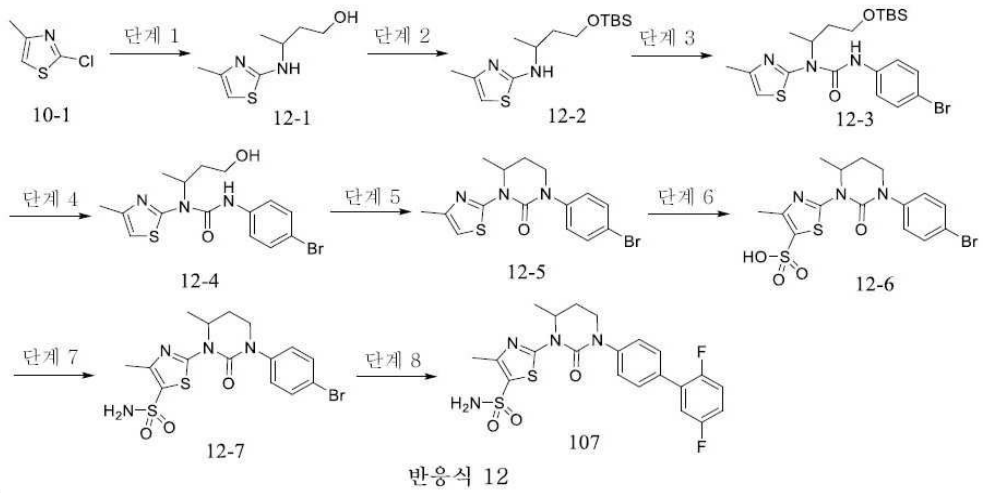
[0488] **단계 4. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(11-4)의 합성**

[0489] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(5 mL) 중 **11-3**(0.3 g, 0.808 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(0.16 mL, 2.425 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였으며 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 5 내지 10분 동안 교반하였다. 수득된 침전된 고체를 여과하여 수집하고 *진공에서* 건조하여 **11-4**(0.2 g, 66.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0490] **단계 5. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(104)의 합성**

[0491] 불활성 대기에서 0℃에서 DCM(5 mL) 중 **11-4**(0.2 g, 0.442 mmol)의 교반된 용액에 옥살릴 클로라이드(0.1 mL, 1.327 mmol)를 첨가한 후 DMF(cat.)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 2시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(2 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(5 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 1시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(DCM 중 0-1% MeOH로 용리)로 정제한 후 분취 HPLC로 정제하여 **104**(8 mg, 4.2%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0492] **실시예 12. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-6-메틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(107)**



반응식 12

[0493]

[0494] **단계 1. 3-((4-메틸티아졸-2-일)아미노)부탄-1-올(12-1)의 합성**

[0495] DMSO(10 mL) 중 **10-1**(1 g, 7.518 mmol)의 교반된 용액에 **3**-아미노부탄-1-올(1.0 g, 11.278 mmol)을 첨가한 후 K_2CO_3(2.5 g, 18.795 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 반응 혼합물에 CuI(0.142 g, 0.751 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **12-1**(0.35 g, 25%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0496] **단계 2. *N*-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄-2-일)-4-메틸티아졸-2-아민(12-2)의 합성**

[0497] 질소 대기하에 0℃에서 건조 DCM(20 mL) 중 **12-1**(1.5 g, 8.064 mmol)의 교반된 용액에 이미다졸(1.09 g, 16.128 mmol)을 소량씩 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10 내지 15분 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물에 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(1.38 g, 8.870 mmol)를 0℃에서 첨가한 후 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **12-2**(1 g, 41.6%)을 황색 오일로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5).

[0498] **단계 3. 3-(4-브로모페닐)-1-(4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)부탄-2-일)-1-(4-메틸티아졸-2-일)우레아(12-3)의 합성**

[0499] 불활성 대기에서 0℃에서 1,4 디옥산(10 mL) 중 **12-2**(1 g, 3.333 mmol)의 교반된 용액에 1-브로모-4-이소시아나토벤젠(0.78 g, 4.00 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피[헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리]로 정제하여 **12-3**(1 g, 62.5%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0500] **단계 4. 3-(4-브로모페닐)-1-(4-히드록시부탄-2-일)-1-(4-메틸티아졸-2-일)우레아(12-4)의 합성**

[0501] 질소 대기하에 0℃에서 건조 THF(5 mL) 중 **12-3**(1 g, 2.012 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M 용액, 4.02 mL, 4.024 mmol)를 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 **12-4**(0.5 g, 미정제)를 회황색 오일로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5).

[0502] **단계 5. 1-(4-브로모페닐)-4-메틸-3-(4-메틸티아졸-2-일)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(12-5)의 합성**

[0503] 0℃에서 톨루엔(5 mL) 중 **12-4**(0.5 g, 1.305 mmol)의 교반된 용액에 트리페닐포스핀(0.68 g, 2.610 mmol)을 첨

가한 후 DEAD(0.52 g, 2.61 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 **12-5**(0.3 g, 62.8)를 회황색 오일로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5).

[0504] **단계 6. 2-(3-(4-브로모페닐)-6-메틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(12-6)의 합성**

[0505] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(5 mL) 중 **12-5**(0.3 g, 0.821 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(0.19 g, 1.643 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 수득된 미정제 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 **12-6**(0.25 g, 미정제)을 회백색 고체로서 수득하였으며, TLC: 40% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3), 이를 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

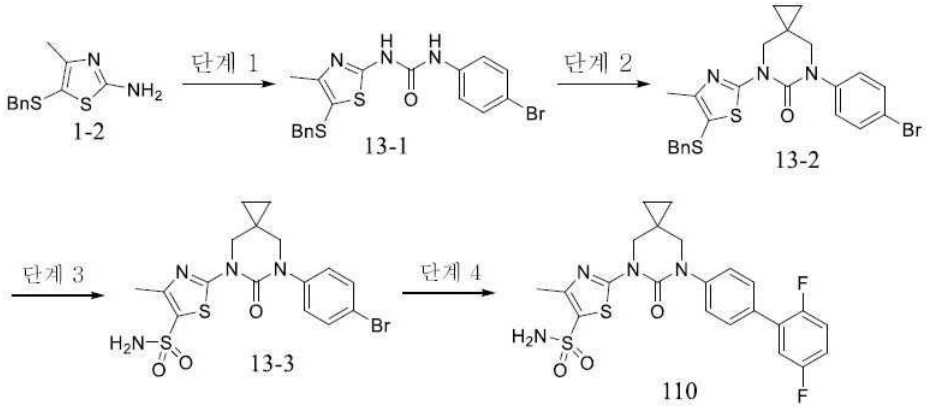
[0506] **단계 7. 2-(3-(4-브로모페닐)-6-메틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(12-7)의 합성**

[0507] **12-6**(0.25 g, 0.327 mmol) 및 $POCl_3$(3 mL)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(3 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(5 mL)를 0℃에서 첨가하면서 실온에서 추가로 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 40-50% EtOAc로 용리)로 정제하여 **12-7**(0.15 g, 78%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5).

[0508] **단계 8. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-6-메틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(107)의 합성**

[0509] 1,4 디옥산: H_2O(4:1, 10 mL) 중 **12-7**(0.15 g, 0.337 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(0.8 g, 0.506 mmol) 및 K_3PO_4(0.143 g, 0.674 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Pd(dppf)Cl_2(24.7 mg, 0.0337 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 Celite®545 패드로 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피로 정제한 후 분취 HPLC로 정제하여 **107**(90 mg, 55.9%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0510] **실시예 13. 2-(7-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(110)**



반응식 13

[0511]

[0512] **단계 1. 1-(5-(벤질티오)-4-메틸티아졸-2-일)-3-(4-브로모페닐) 우레아(13-1)의 합성**

[0513] 불활성 대기에서 0℃에서 1,4 디옥산(25 mL) 중 **1-2**(2.5 g, 10.593 mmol)의 교반된 용액에 1-브로모-4-이소시

나아토벤젠(2.08 g, 10.593 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였으며 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 5 내지 10분 동안 교반하였다. 수득된 침전된 고체를 여과하여 수집하고 *진공에서* 건조하여 **13-1**(2 g, 44.7%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.56(br s, 1H), 9.11(s, 1H), 7.47(s, 4H), 7.31 - 7.20(m, 3H), 7.11(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.87(s, 2H), 1.86(s, 3H) ppm.

[0514] **단계 2. 5-(5-(벤질티오)-4-메틸티아졸-2-일)-7-(4-브로모페닐)-5,7-디아자스피로 [2.5] 옥탄-6-온(13-2)의 합성**

[0515] 질소 대기하에 0℃에서 건조 DMF(30 mL) 중 **13-1**(1.5 g, 3.464 mmol)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3(3.37 g, 10.392 mmol)를 소량씩 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물에 1,1-비스(브로모메틸)사이클로프로판(0.79 g, 3.464 mmol)을 0℃에서 첨가한 후 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였으며 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **13-2**(0.4 g, 23.5%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{23}H_{22}BrN_3OS_2$에 대한 계산치: 499.04; 실측치: 500.1 [M + 1]. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.58(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32(d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 - 7.21(m, 3H), 7.16 - 7.07(m, 2H), 3.93(s, 2H), 3.85(s, 2H), 3.59(s, 2H), 1.91(s, 3H), 0.80 - 0.71(m, 4H) ppm.

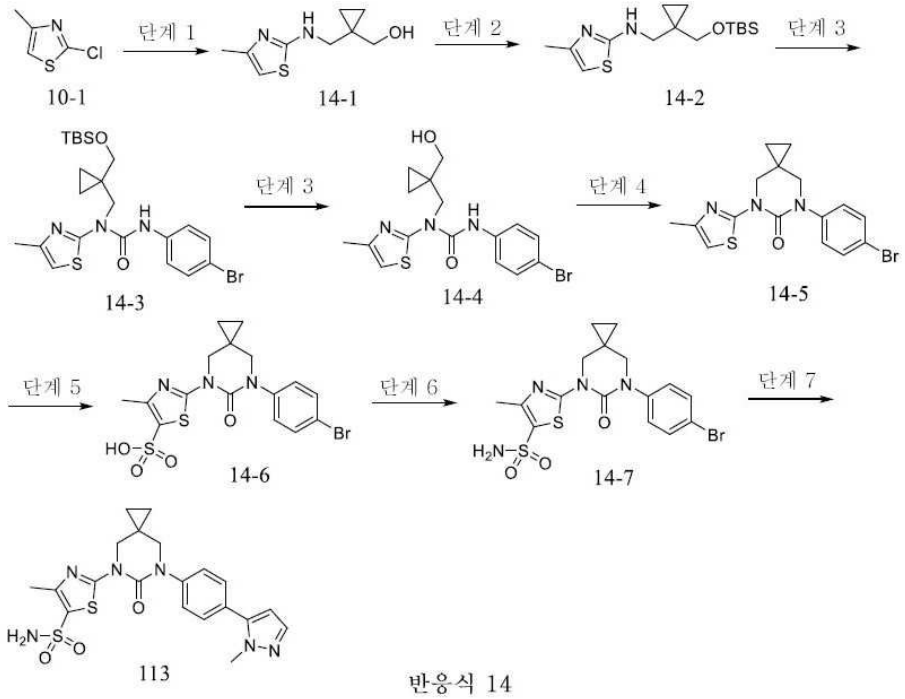
[0516] **단계 3. 2-(7-(4-브로모페닐)-6-옥소-5,7-디아자스피로 [2.5] 옥탄-5-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(13-3)의 합성**

[0517] AcOH/H_2O(2 mL/0.2 mL) 중 **13-2**(0.1 g, 0.200 mmol)의 교반된 용액에 NCS(0.1 g, 0.751 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(1 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(2 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 16시간 동안 동일한 온도에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(DCM 중 1-2% MeOH로 용리)로 정제하여 **13-3**(0.1 g, 55%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.3). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.54(m, 4H), 7.34(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 3.62(s, 2H), 2.41(s, 3H), 0.78(d, *J* = 6.4 Hz, 4H) ppm.

[0518] **단계 4. 2-(7-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로 [2.5] 옥탄-5-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(110)의 합성**

[0519] 1, 4-디옥산 및 물(2:0.4 mL) 중 **13-3**(90 mg, 0.197 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(46.74 mg, 0.296 mmol) 및 K_3PO_4(0.10 g, 0.492 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Pd(dppf)Cl_2(14 mg, 0.0197 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 **110**(10 mg, 10.3%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.3).

[0520] **실시예 14. 4-메틸-2-(7-(4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-6-옥소-5,7-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일)티아졸-5-술폰아미드(113)**



반응식 14

[0521]

[0522] **단계 1. (1-(((4-메틸티아졸-2-일)아미노)메틸)시클로프로필)메탄올(14-1)의 합성**

[0523] DMSO(50 mL) 중 **10-1**(3 g, 22.455 mmol)의 교반된 용액에 화합물 **2**(3.4 g, 33.682 mmol)를 첨가한 후 K_2CO_3(4.65 g, 33.682 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 반응 혼합물에 CuI(0.43 g, 2.245 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 10-20-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **14-1**(0.8 g, 18%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 20% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_9H_{14}N_2OS$에 대한 계산치: 198.08; 실측치: 199.1 $[M+1]^+$.

[0524] **단계 2. *N*-((1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)시클로프로필)메틸)-4-메틸티아졸-2-아민(14-2)의 합성**

[0525] 질소 대기하에 0℃에서 건조 DCM(20 mL) 중 **14-1**(0.4 g, 2.020 mmol)의 교반된 용액에 이미다졸(0.20 g, 3.030 mmol)을 소량씩 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10 내지 15분 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물에 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(0.36 g, 2.424 mmol)를 0℃에서 첨가한 후 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **14-2**(0.7 g, 55.5%)을 황색 오일로서 수득하였다. TLC: 20% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5).

[0526] **단계 3. 3-(4-브로모페닐)-1-((1-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)시클로프로필)메틸)-1-(4-메틸티아졸-2-일)우레아(14-3)의 합성**

[0527] 불활성 대기에서 0℃에서 1,4 디옥산(10 mL) 중 **14-2**(0.35 g, 1.121 mmol)의 교반된 용액에 1-브로모-4-이소시아나토벤젠(0.22 g, 1.121 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피[헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리]로 정제하여 **14-3**(0.5 g, 43.8%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 20-30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{22}H_{32}BrN_3O_2SSi$에 대한 계산치: 509.12; 실측치: 512.13 $[M+2]^+$.

[0528] **단계 4. 3-(4-브로모페닐)-1-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)-1-(4-메틸티아졸-2-일)우레아(14-4)의 합성**

[0529] 질소 대기하에 0℃에서 건조 THF(5 mL) 중 **14-3**(0.25 g, 0.490 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M 용액, 1 mL, 0.980 mmol)를 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 **14-4**(0.4 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{22}H_{32}BrN_3O_2SSi$에 대한 계산치: 395.03; 실측치: 396.1 $[M+1]^+$.

[0530] **단계 5. 5-(4-브로모페닐)-7-(4-메틸티아졸-2-일)-5,7-디아자스피로[2.5]옥탄-6-온(14-5)의 합성**

[0531] 0℃에서 톨루엔(5 mL) 중 **14-4**(0.2 g, 0.506 mmol)의 교반된 용액에 트리페닐포스핀(0.2 g, 0.759 mmol)을 첨가한 후 DEAD(0.13 g, 0.759 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 **14-5**(0.24 g, 63.1%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{16}H_{16}BrN_3OS$에 대한 계산치: 377.02; 실측치: 377.90 $[M+1]^+$.

[0532] **단계 6. 2-(7-(4-브로모페닐)-6-옥소-5,7-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(14-6)의 합성**

[0533] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(10 mL) 중 **14-5**(0.12 g, 0.317 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(0.11 g, 0.952 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 수득된 미정제 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 **14-6**(0.15 g, 미정제)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI): $C_{16}H_{16}BrN_3O_4S_2$에 대한 계산치: 456.98; 실측치: 459.7 $[M+2]^+$.

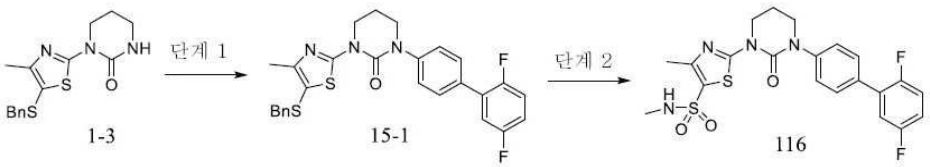
[0534] **단계 7. 2-(7-(4-브로모페닐)-6-옥소-5,7-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(14-7)의 합성**

[0535] **14-6**(0.15 g, 0.327 mmol) 및 $POCl_3$(1.5 mL)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(3 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(5 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 1시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 **14-7**(0.1 g, 미정제)을 회갈색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI): $C_{16}H_{17}BrN_4O_3S_2$에 대한 계산치: 455.99; 실측치: 458.7 $[M+2]^+$.

[0536] **단계 8. 4-메틸-2-(7-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)-6-옥소-5,7-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일)티아졸-5-술폰아미드(113)의 합성**

[0537] 1,4-디옥산: H_2O(4:1, 10 mL) 중 **14-7**(0.1 g, 0.218 mmol)의 교반된 용액에 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(75 mg, 0.327 mmol) 및 Na_2CO_3(47 mg, 0.436 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Pd (dppf)Cl_2(16 mg, 0.0218 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 Celite 패드로 여과하였으며 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피로 정제한 후 분취 HPLC로 정제하여 **113**(20 mg, 20%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3).

[0538] **실시예 15. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-yl)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-N,4-디메틸티아졸-5-술폰아미드(116)**



반응식 15

[0539]

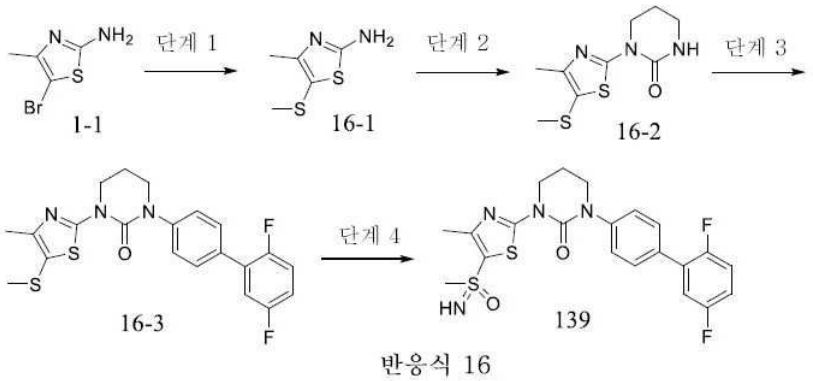
[0540] **단계 1. 1-(5-(벤질티오)-4-메틸티아졸-2-일)-3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(15-1)의 합성**

[0541] 1, 4-디옥산(5 mL)중 **1-3**(0.5 g, 1.567 mmol)의 교반된 용액에 화합물 **11-7**(0.46 g, 1.724 mmol), K_2CO_3(0.43 g, 3.134 mmol) 및 1,2-디메틸에틸렌디아민(69 mg, 0.783 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 반응 혼합물에 CuI(60 mg, 0.313 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 50-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **15-1**(0.25 g, 31.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 60% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): 화학식 $C_{27}H_{23}F_2N_3OS_2$에 대한 계산치: 507.13; 실측치: 508.44 $[M+1]^+$.

[0542] **단계 2. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-N,4-디메틸티아졸-5-술폰아미드(116)의 합성**

[0543] AcOH: H_2O(1.5:0.1 mL) 중 **15-1**(0.15 g, 0.295 mmol)의 교반된 용액에 NCS(0.15 g, 1.10 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(2 mL)에 용해시키고, 이러한 생성된 용액에 메틸 아민(메탄올 3 mL 중 33 중량% 용액)을 0℃에서 첨가하고 실온에서 1시간 더 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 유기 층을 물로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 **116**(15 mg, 10.6%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5)

[0544] **실시예 16. 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸-5-(S-메틸술폰이미도일) 티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1H)-온(139)**



반응식 16

[0545]

[0546] **단계 1. 4-메틸-5-(메틸티오) 티아졸-2-아민(16-1)의 합성**

[0547] 0℃에서 메탄올(10 mL) 중 **1-1**(1 g, 5.181 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 티오메톡시드(0.544 g, 7.77 mmol)를 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 유기 층을 물로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 10-20% EtOAc로 용리)로 정제하여 **16-1**(0.6 g, 72.3%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/

헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_5H_8N_2S_2$에 대한 계산치: 160.01; 실측치: 160.75 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08(br s, 2H), 2.21(s, 3H), 2.12(s, 3H).

[0548] **단계 2. 1-(4-메틸-5-(메틸티오) 티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(16-2)의 합성**

[0549] THF(12 mL) 중 **16-1**(0.6 g, 3.75 mmol) 및 1-클로로-3-이소시아나토프로판(0.58 g, 4.87 mmol)의 혼합물을 65℃에서 5시간 동안 가열하였다. 이러한 반응 용액에 TBAI(69 mg, 0.187 mmol) 및 K_2CO_3(0.77 g, 5.62 mmol)를 동일한 온도를 유지하면서 조금씩 첨가하고 65℃에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 60-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **16-2**(0.5 g, 54.8%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_9H_{13}N_3OS_2$에 대한 계산치: 174.03; 실측치: 174.77 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.44(s, 1H), 4.00 - 3.92(m, 2H), 3.25 - 3.17(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.00 - 1.89(m, 2H) ppm.

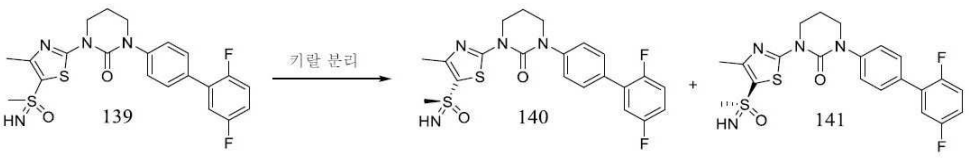
[0550] **단계 3. 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸-5-(메틸티오) 티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(16-3)의 합성**

[0551] 1, 4-디옥산(6 mL)중 **16-2**(0.5 g, 2.057 mmol)의 교반된 용액에 **11-7**(0.66 g, 2.47 mmol), K_2CO_3(0.57 g, 4.11 mmol) 및 1,2-디메틸에틸렌디아민(90 mg, 1.028 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 반응 혼합물에 CuI(78 mg, 0.41 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 50-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **16-3**(0.4 g, 45%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{21}H_{19}F_2N_3OS_2$에 대한 계산치: 431.09; 실측치: 432.1 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.59(m, 2H), 7.51 - 7.34(m, 4H), 7.30 - 7.24(m, 1H), 4.17 - 4.08(m, 2H), 3.86 - 3.78(m, 2H), 2.34 - 2.26(m, 6H), 2.26 - 2.17(m, 2H) ppm.

[0552] **단계 4. 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸-5-(*S*-메틸술폰이미도일) 티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(139)의 합성**

[0553] ACN:MeOH(2:2 mL) 중 **16-3**(0.1 g, 0.23 mmol)의 교반된 용액에 암모늄 카르바메이트(0.054 g, 0.69 mmol) 및 $PhI(OAc)_2$(0.34 g, 0.92 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 물로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 0-70% EtOAc로 용리)로 정제한 후 분취 HPLC로 정제하여 **139**(15 mg, 14%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0554] **실시예 17. (*R*)-1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸-5-(*S*-메틸술폰이미도일) 티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(140) 및 (*S*)-1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸-5-(*S*-메틸술폰이미도일)티아졸-2-일)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(141).**

[0555] 

반응식 17

[0556] **화합물 139**를 아래의 조건으로 키랄 분리하여 **140 및 141**을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0557] **140에 대한 키랄 분리 조건**

[0558] **키랄 HPLC**: 실온 14.02분, 100%

[0559] 키랄 PAK IC(150x4.6 mm,3 μm); 이동상 A: n-헥산; 이동상 B: DCM: MEOH(50:50); 프로그램 - AB 40:60; 유속: 1.0 mL/분.

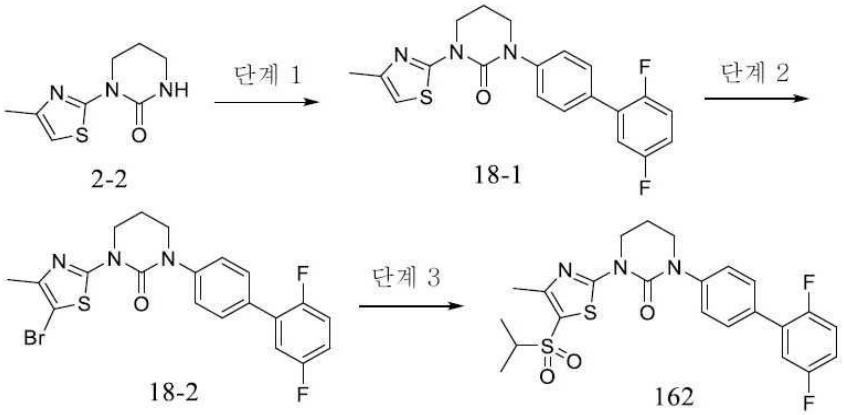
[0560] **141에 대한 키랄 분리 조건**

[0561] **키랄 HPLC**: 실온 16.02분, 99.05%

[0562] 키랄 PAK IC(150x4.6 mm,3 μm); 이동상 A: n-헥산; 이동상 B: DCM: MEOH(50:50); 프로그램 - AB 40:60; 유속: 1.0 mL/분.

[0563] **140** 및 **141**의 입체화학은 각각 임의로 지정되었다.

[0564] **실시예 18. 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(5-(이소프로필술포닐)-4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1H)-온(162)**



반응식 18

[0565]

[0566] **단계 1. 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(18-1)의 합성**

[0567] 1, 4-디옥산(100 mL) 중 **2-2**(5 g, 25.380 mmol)의 교반된 용액에 4'-브로모-2,5-디플루오로-1,1'-비페닐(8.16 g, 30.456 mmol), K_2CO_3(8.75 g, 63.45 mmol)을 첨가한 후 CuI(0.96 g, 5.076 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 질소하에 20분 동안 퍼징하였다. 이러한 생성된 반응 혼합물에 1,2-디메틸에틸렌디아민(0.9 g, 10.152 mmol)을 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **18-1**(4.1 g, 41.9%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{20}H_{17}F_2N_3OS$에 대한 계산치: 385.11; 실측치: 385.90 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.35(m, 4H), 7.35 - 7.21(m, 1H), 6.70(s, 1H), 4.17(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81(t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.26(s, 3H), 2.24 - 2.21(m, 2H) ppm.

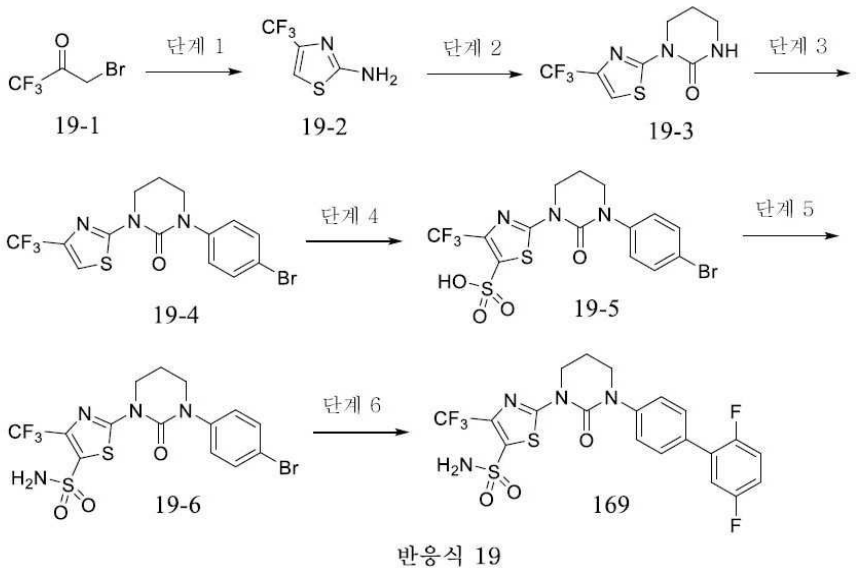
[0568] **단계 2. 1-(5-브로모-4-메틸티아졸-2-일)-3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(18-2)의 합성**

[0569] DCM(10 mL) 중 **18-1**(1 g, 2.597 mmol)의 교반된 용액에 NBS(0.6 g, 3.37 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링),반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **18-2**(0.7 g, 58.3%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{20}H_{16}BrF_2N_3OS$에 대한 계산치: 463.02; 실측치: 466.0 $[M+2]^+$.

[0570] **단계 3. 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(5-(이소프로필술포닐)-4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(162)의 합성**

[0571] DMF(10 mL) 중 **18-2**(0.5 g, 1.079 mmol)의 교반된 용액에 프로판-2-술피네이트 나트륨 염(0.56 g, 4.319 mmol) 및 CS_2CO_3(0.87 g, 2.69 mmol)을 첨가한 후 CuI(21 mg, 0.1079 mmol)를 이어서 첨가한 후 L-프롤린(25 mg, 0.216 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 **162**(8 mg, 1.5%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0572] **실시예 19. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-(트리플루오로메틸) 티아졸-5-술폰아미드(169)**



반응식 19

[0573]

[0574] **단계 1. 4-(트리플루오로메틸) 티아졸-2-아민(19-2)의 합성**

[0575] 에탄올(50 mL) 중 **19-1**(2.7 g, 14.210 mmol)의 교반된 용액에 티오우레아(2.16 g, 28.42 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 **19-2**(3 g, 미정제)를 끈적끈적한 액체로서 수득하였다. TLC: 20% EtOAc/헵탄(R_f: 0.2). MS(ESI): $C_4H_3F_3N_2S$에 대한 계산치: 168.00; 실측치: 169.00 $[M+1]^+$.

[0576] **단계 2. 1-(4-(트리플루오로메틸) 티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(19-3)의 합성**

[0577] THF(60 mL) 중 **19-2**(4 g, 23.809 mmol) 및 1-클로로-3-이소시아나토프로판(4.2 g, 35.714 mmol)의 혼합물에 TBAI(0.38 g, 1.190 mmol) 및 K_2CO_3(4.28 g, 30.951 mmol)를 나누어 첨가한 후 생성된 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **19-3**(2.7 g, 45.2%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 40% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_8H_8F_3N_3OS$에 대한 계산치: 251.03; 실측치: 251.80 $[M+1]^+$.

[0578] **단계 3. 1-(4-브로모페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸) 티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(19-4)의 합성**

[0579] ACN(50 mL) 중 **19-3**(2.7 g, 10.756 mmol)의 교반된 용액에 1-브로모-4-요오드벤젠(3.65 g, 12.908 mmol), CS_2CO_3(6.99 g, 21.512 mmol)을 첨가한 후 CuI(0.81 g, 4.302 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 생성된 반응 혼합물에 1,2-디메틸에틸렌디아민(0.378 g, 4.302 mmol)을 질소 대

기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **19-4**(2 g, 45.9%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{14}H_{11}BrF_3N_3OS$에 대한 계산치: 404.98; 실측치: 405.80 $[M+1]^+$.

[0580] **단계 4. 2-(3-(4-브로모페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-(트리플루오로메틸) 티아졸-5-술폰산(19-5)의 합성**

[0581] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(8 mL) 중 **19-4**(0.5 g, 1.234 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(0.4 mL, 4.938 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 수득된 미정제 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 **19-5**(0.5 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3). MS(ESI): $C_{14}H_{11}BrF_3N_3O_4S_2$에 대한 계산치: 484.93; 실측치: 485.65 $[M+1]^+$.

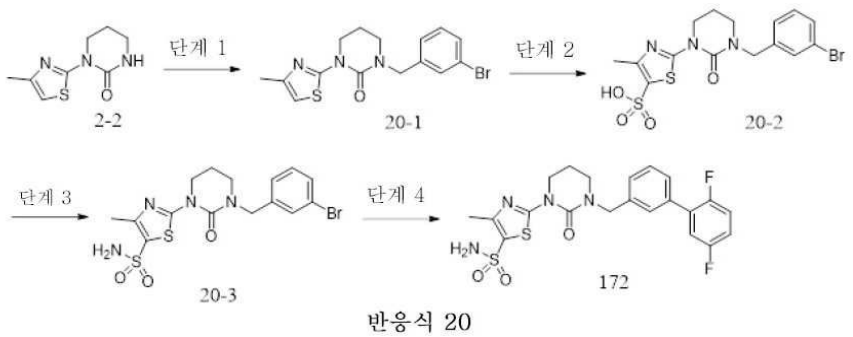
[0582] **단계 5. 2-(3-(4-브로모페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-(트리플루오로메틸) 티아졸-5-술폰아미드(19-6)의 합성**

[0583] $POCl_3$(6 mL) 중 **19-5**(0.5 g, 1.030 mmol)의 교반된 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(3 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(6 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 16시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 **19-6**(0.2 g, 40.1%)를 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $C_{14}H_{12}BrF_3N_4O_3S_2$에 대한 계산치: 483.95; 실측치: 484.85 $[M+1]^+$.

[0584] **단계 6. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-(트리플루오로메틸) 티아졸-5-술폰아미드(169)의 합성**

[0585] 1,4 디옥산: H_2O(5:1 mL) 중 **19-6**(0.2 g, 0.413 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(0.1 g, 0.619 mmol) 및 K_3PO_4(0.21 g, 1.032 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Pd(dppf) Cl_2(30 mg, 0.041 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite 패드를 통해 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 10-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 **169**(25 mg, 11.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3).

[0586] **실시예 20. 2-(3-((2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일) 메틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(172)**



반응식 20

[0587]

[0588] **단계 1. 1-(3-브로모벤질)-3-(4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(20-1)의 합성**

[0589] 질소 대기하에 0℃에서 건조 THF(80 mL)에 **2-2**(4 g, 20.304 mmol)의 교반된 용액에 NaH(광유 중 60% w/w, 1.21 g, 30.456 mmol)를 소량 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물에 1-브로모-4-(브로모메틸)벤젠(6 g, 24.36 mmol)을 0℃에서 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 50-60% EtOAc의 구배 방법을 사용하여)로 정제하여 **20-1**(5.21 g, 70.3%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{15}H_{16}BrN_3OS$에 대한 계산치: 365.02; 실측치: 368 $[M + 2]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.51 - 7.46(m, 2H), 7.36 - 7.27(m, 2H), 6.66(s, 1H), 4.57(s, 2H), 4.07(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.36 - 3.33(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.06 - 1.99(m, 2H) ppm

[0590] **단계 2. 2-(3-(3-브로모벤질)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(20-2)의 합성**

[0591] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(10 mL) 중 **20-1**(1 g, 2.739 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(0.63 g, 5.48 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였으며 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 5 내지 10분 동안 교반하였다. 수득된 침전된 고체를 여과하여 수집하고 *진공에서* 건조하여 **20-2**(1.02 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.2) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI): $C_{15}H_{16}BrN_3O_4S_2$에 대한 계산치: 444.98; 실측치: 446 [M + 1]. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.52 - 7.45(m, 2H), 7.35 - 7.28(m, 2H), 4.57(s, 2H), 4.04 - 3.97(m, 2H), 3.41 - 3.25(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.08 - 1.96(m, 2H) ppm.

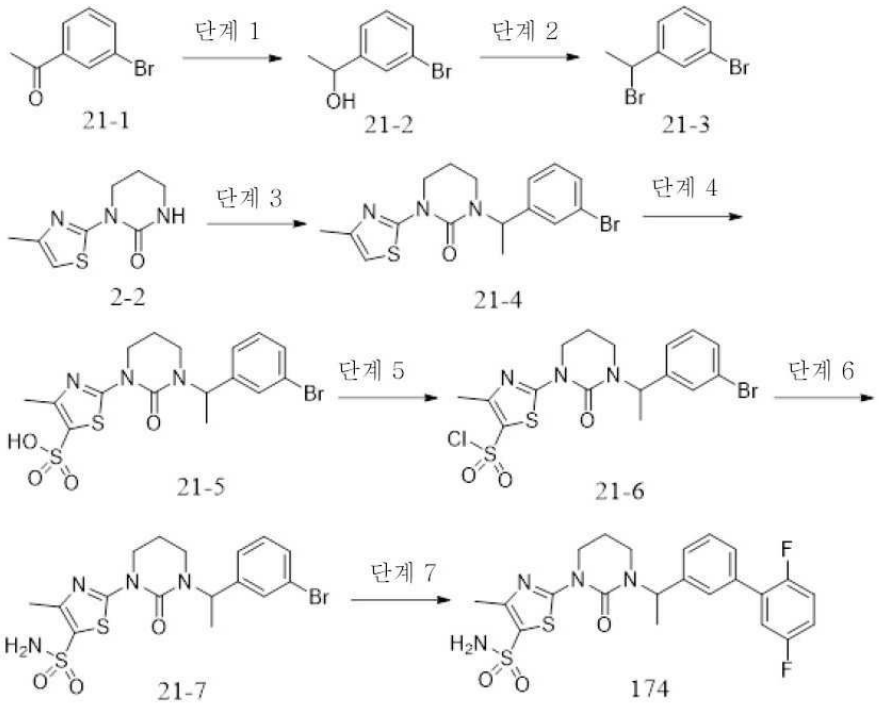
[0592] **단계 3. 2-(3-(3-브로모벤질)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-yl)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(20-3)의 합성**

[0593] $POCl_3$(10 mL) 중 **20-2**(1 g, 2.242 mmol)의 교반된 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(5 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(10 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 12시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(DCM 중 1-2% MeOH의 구배 방법을 사용하여)로 정제하여 **20-3**(0.60 g, 60.6%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{15}H_{17}BrN_4O_3S_2$에 대한 계산치: 443.99; 실측치: 447.1 $[M + 2]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 - 7.50(m, 4H), 7.31(s, 2H), 4.58(s, 2H), 4.11 - 4.00(m, 2H), 3.39 - 3.33(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.10 - 2.01(m, 2H) ppm.

[0594] **단계 4. 2-(3-((2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일) 메틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(172)의 합성**

[0595] 1, 4-디옥산 및 물(4:1.5 mL) 중 **20-3**(0.3 g, 0.677 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(0.16 g, 1.015 mmol) 및 K_3PO_4(0.36 g, 1.692 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. $Pd(dppf)Cl_2$(50 mg, 0.0677 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(DCM 중 1-2% MeOH로 용리)로 정제하여 **172**(0.14 g, 45.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5).

[0596] **실시예 21. 2-(3-(1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일) 에틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(174)**



반응식 21

[0597]

[0598] **단계 1. 1-(3-브로모페닐) 에탄-1-올(21-2)의 합성**

[0599] 질소 대기하에 0℃에서 메탄올(35 mL) 중 **21-1**(5 g, 25.119 mmol)의 교반된 용액에 $NaBH_4$(1.43 g, 37.68 mmol)를 소량씩 첨가한 후 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온 후 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 얼음 물에 현탁시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하여 **21-2**(4.5 g, 미정제)를 황색 끈적끈적한 고체로서 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0600] **단계 2. 1-브로모-3-(1-브로모에틸) 벤젠(21-3)의 합성**

[0601] 불활성 대기에서 0℃에서 DCM(20 mL) 중 **21-2**(4.5 g, 22.38 mmol)의 교반된 용액에 인 삼브롬화물(2.13 mL, 22.38 mmol)을 적가하고 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하여 **21-3**(4 g, 미정제)을 회녹색 고체로서 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. TLC: 10% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0602] **단계 3. 1-(1-(3-브로모페닐) 에틸)-3-(4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(*1H*)-온(21-4)의 합성**

[0603] 질소 대기하에 0℃에서 건조 DMF(8 mL) 중 **2-2**(0.8 g, 4.060 mmol)의 교반된 용액에 NaH(광유 중 60% w/w, 0.24 g, 6.091 mmol)를 소량씩 첨가하였고 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물에 **21-3**(1.6 g, 6.091 mmol)을 0℃에서 첨가한 후 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 **21-4**(1.2 g, 77.9%)을 황색 고체로서 수득하였다. TLC: 40% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{16}H_{18}BrN_3OS$에 대한 계산치: 379.04; 실측치: 379.9 $[M+1]^+$.

[0604] **단계 4. 2-(3-(1-(3-브로모페닐) 에틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(*2H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(21-5)의 합성**

[0605] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(12 mL) 중 **21-4**(1.2 g, 3.165 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(0.42 mL,

6.331 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 수득된 미정제 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 **21-5**(0.8 g, 미정제)를 회갈색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄 (R_f: 0.3). MS(ESI): $C_{16}H_{18}BrN_3O_4S_2$에 대한 계산치: 458.99; 실측치: 461.7 $[M+2]^+$.

[0606] **단계 5. 2-(3-(1-(3-브로모페닐) 에틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술포닐 클로라이드(21-6)의 합성**

[0607] $POCl_3$(8 mL) 중 **21-5**(0.8 g, 1.742 mmol)의 교반된 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압하에 농축하여 **21-6**(0.7 g, 미정제)을 주황색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

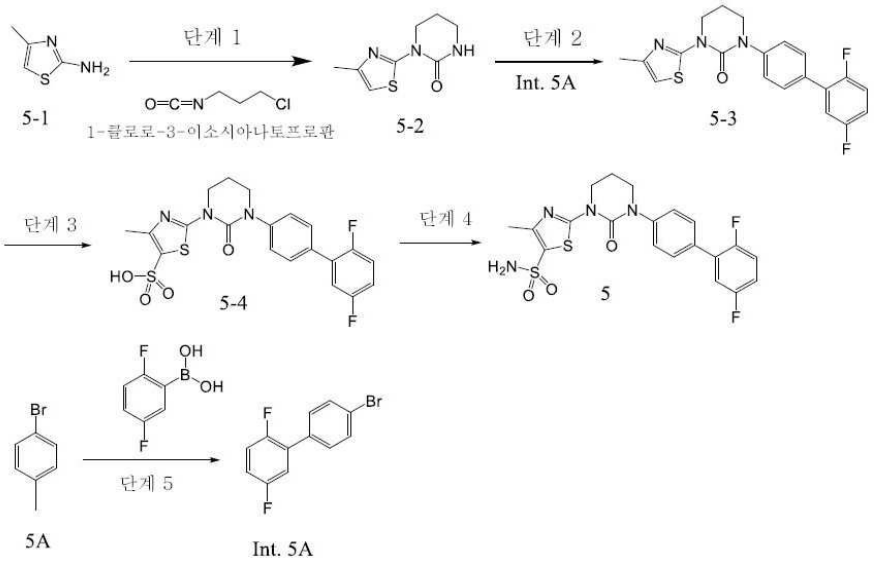
[0608] **단계 6. 2-(3-(1-(3-브로모페닐)에틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(21-7)의 합성**

[0609] 0℃에서 THF(6 mL) 중 **21-6**(0.6 g 1.257 mmol)의 교반된 용액에 수성 암모니아(1 mL)를 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-50% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **21-7**(0.16 g, 29.8%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3). MS(ESI): $C_{16}H_{19}BrN_4O_3S_2$에 대한 계산치: 458.01; 실측치: 460.7 $[M+2]^+$.

[0610] **단계 7. 2-(3-(1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일) 에틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(174)의 합성**

[0611] 1, 4-디옥산 및 물(2.5:0.5 mL) 중 **21-7**(0.15 g, 0.327 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(0.13 g, 0.818 mmol) 및 K_3PO_4(0.17 g, 0.818 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Pd(dppf)Cl_2(25 mg, 0.038 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 **174**(80 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0612] **실시예 22. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(5)의 합성**



반응식 22

[0613]

[0614] **단계 1. 1-(4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(5-2)의 합성**

[0615] THF(60 mL) 중 화합물 **5-1**(6 g, 52.632 mmol) 및 1-클로로-3-이소시아나토프로판(6.26 g, 52.632 mmol)의 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 가열하였다. 생성된 용액에 TBAB(1.7 g, 5.263 mmol) 및 K_2CO_3(18.15 g, 131.58 mmol)를 동일한 온도를 유지하면서 조금씩 첨가하였고 70℃에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 60-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **5-2**(5.1 g, 49.2%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 70% EtOAc/헵테인(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_8H_{11}N_3OS$에 대한 계산치: 197.06; 실측치: 198.17 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.30(s, 1H), 6.60(s, 1H), 3.99(t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.20 - 3.19(m, 2H), 2.28(s, 3H), 1.99 - 1.89(m, 2H) ppm.

[0616] **단계 2. 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸티아졸-2-일) 테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(5-3)의 합성**

[0617] 1, 4-디옥산(100 mL) 중 화합물 **5-2**(5 g, 25.380 mmol)의 교반된 용액에 **Int#5A**(8.16 g, 30.456 mmol), K_2CO_3(8.75 g, 63.45 mmol)를 첨가한 후 CuI(0.96 g, 5.076 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 질소 하에 20분 동안 퍼징하였다. 이러한 생성된 반응 혼합물에 1,2-디메틸에틸렌디아민(0.9 g, 10.152 mmol)을 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 120℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **5-3**(4.1 g, 41.9%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). MS(ESI): $C_{20}H_{17}F_2N_3OS$에 대한 계산치: 385.11; 실측치: 385.90 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.35(m, 4H), 7.35 - 7.21(m, 1H), 6.70(s, 1H), 4.17(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.81(t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.26(s, 3H), 2.24 - 2.21(m, 2H) ppm.

[0618] **단계 3. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(5-4)의 합성**

[0619] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(40 mL) 중 화합물 **5-3**(4 g, 10.389 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(2.07 mL, 31.168 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 수득된 미정제 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 화합물 **5-4**(3.35 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 100% EtOAc(R_f: 0.2). MS(ESI): $C_{20}H_{17}F_2N_3O_4S_2$에 대한 계산치: 465.06; 실측치: 466 $[M+1]^+$.

[0620] **단계 4. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(5)의 합성**

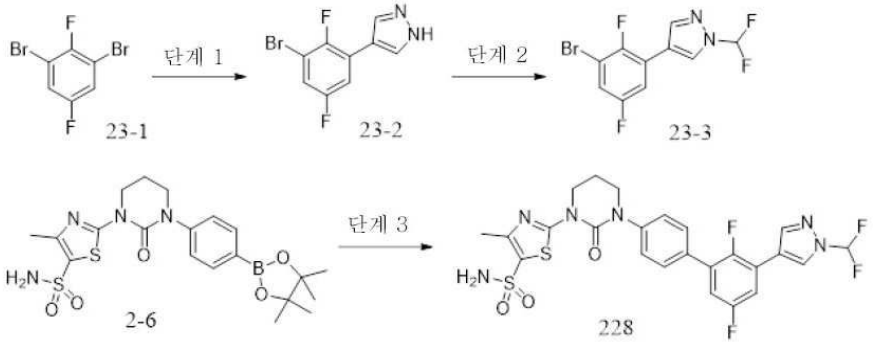
[0621] $POCl_3$(33 mL) 중 화합물 **5-4**(3.3 g, 7.096 mmol)의 교반된 용액을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(66 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(33 mL)를 -5℃에서 첨가하면서 추가로 12시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(100% EtOAc로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 **5**(1.1 g, 44.6%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65-7.59(m, 2H), 7.55(br s, 2H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.48-7.36(m, 2H), 7.31-7.25(m, 1H), 4.17(t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.82(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.29-2.18(m, 2H) ppm.

[0622] **단계 5. 4'-브로모-2,5-디플루오로-1,1'-비페닐(Int. 5A)의 합성**

[0623] 1,4 디옥산:H_2O(50:5 mL) 중 화합물 **5A**(5 g, 17.674 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(3.07

g, 19.441 mmol) 및 K_3PO_4(7.5 g, 35.348 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Pd(dppf)Cl_2(1.29 g, 1.767 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite 패드를 통해 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(100% 헵탄으로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **Int. 5A**(2.3 g, 48.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 100% 헵탄(R_f: 0.5). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58(d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40(d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.15-7.06(m, 2H), 7.05-6.97(m, 1H) ppm.

[0624] **실시예 23. 2-(3-(3'-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(228)의 합성**



반응식 23

[0625]

[0626] **4-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)-1H-피라졸(23-2)의 합성**

[0627] DME(10 mL), 물(4.00 mL) 중 1,3-디브로모-2,5-디플루오로벤젠**(23-1)**(1215 mg, 4.47 mmol) 및 (1H-피라졸-4-일)보론산(500 mg, 4.47 mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3(1.853 g, 13.41 mmol) 및 Pd(dppfcl2)DCM(365 mg, 0.447 mmol)을 첨가하고 10분 동안 질소로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응을 UPLC로 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 X 15 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수(1 X 15 mL)로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조하였으며, 감압하에 회전 증발기(욕 온도 45℃)상에서 농축하여 4-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)-1H-피라졸**(23-2)**(200 mg, 0.749 mmol, 수율 16.7%)을 미정제 화합물로서 수득하였다. **LCMS:** 1.704분, 97.65%, 259.0(M+H)$^+$, (컬럼: Atlantis dC18(50*4.6) 5 μm), 이동상 A: H_2O 중 0.1% 포름산, 이동상 B: ACN, 유속:1.5 ml/분)

[0628] **4-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸(23-3)의 합성**

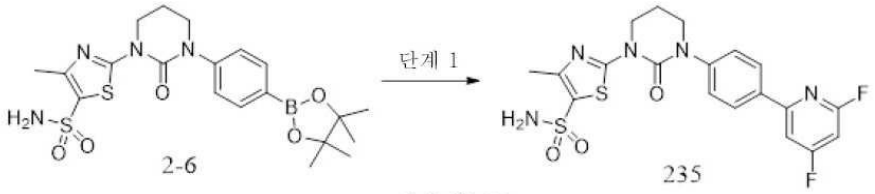
[0629] 아세토니트릴(10 mL) 중 4-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)-1H-피라졸**(23-2)**(200 mg, 0.772 mmol) 및 불화 칼륨(90 mg, 1.544 mmol)의 교반된 용액에 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트(0.275 mL, 1.544 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 X 15 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수(1 X 15 mL)로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조하였으며, 감압하에 회전 증발기(욕 온도 45℃)상에서 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 수득된 미정제 생성물을 20% 에틸 아세테이트:석유 에테르에서 용리된 230~400 실리카겔을 사용하는 Isolera 컬럼 크로마토그래피 기법으로 정제하였다. 조합한 순수 분획은 감압하에 회전 증발기에서 농축되어 순수 4-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸**(23-3)**(20 mg, 0.062 mmol, 수율 8%)을 회황색 액체로서 수득하였다. **LCMS:** 2.044분, 97.65%, 310.9(M+H)$^+$, (컬럼: XBridge C18 (50x4.6 mm) 3.5 μm, 이동상 A:H2O 중 0.1% TFA, 이동상 B: ACN, 유속: 2.0 ml/분).

[0630] **2-(3-(3'-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(228)의 합성**

[0631] THF(10 mL), 물(4.00 mL) 중, 4-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸**(23-3)**(20 mg,

0.065 mmol) 및 4-메틸-2-(2-옥소-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)티아졸-5-술폰아미드(2-6)(31.0 mg, 0.065 mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3(26.8 mg, 0.194 mmol) 및 XPhos Pd G2(5.09 mg, 6.47 μmol)를 첨가하고 10분 동안 질소로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2x5 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 물(5 mL), 이후 염수 용액으로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하였으며, 농축하였다. 생성된 미정제 화합물을 Prep HPLC(FA 방법)로 정제하여 2-(3-(3'-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드**(228)**(4.25 mg, 7.25 μmol, 수율 11.2%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0632] **실시예 24: 2-(3-(4-(4,6-디플루오로피리딘-2-일)페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(235)의 합성**



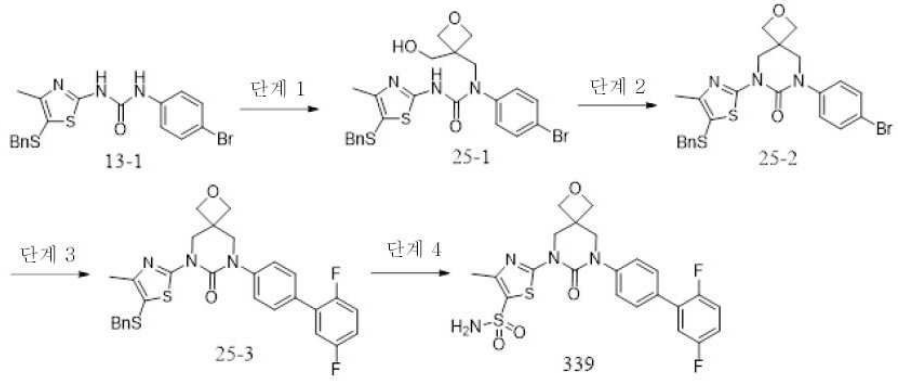
반응식 24

[0633]

[0634] **2-(3-(4-(4,6-디플루오로피리딘-2-일)페닐)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(235)의 합성**

[0635] 1, 4-디옥산 및 물(4:1 mL) 중 화합물 **2-6**(0.18 g, 0.386 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모-4,6-디플루오로피리딘(50 mg, 0.257 mmol)을 첨가한 후 K_3PO_4(0.10 g, 0.515 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 생성된 용액에 $PdCl_2$(dppf)(19 mg, 0.0257 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **235**(20 mg, 16.5%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0636] **실시예 25: 2-(8-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-7-옥소-2-옥사-6,8-디아자스피로[3.5]노난-6-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(339)의 합성**



반응식 25

[0637]

[0638] **3-(5-(벤질티오)-4-메틸티아졸-2-일)-1-(4-브로모페닐)-1-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)우레아(25-1)의 합성**

[0639] 0℃에서 DMF(40 mL) 중 화합물 **13-1**(4 g, 9.259 mmol)의 교반된 용액에 CS_2CO_3(7.54 g, 23.147 mmol)을 첨가한 후, (3-(브로모메틸)옥세탄-3-일)메탄올(2.51 g, 13.888 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제

화합물을 Combi Flash 크로마토그래피(헵탄 중 40-50% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **25-1**(1 g, 20.2%)을 회황색 고체로서 수득하였다.

[0640] **6-(5-(벤질티오)-4-메틸티아졸-2-일)-8-(4-브로모페닐)-2-옥사-6,8-디아자스피로[3.5]노난-7-온(25-2)의 합성**

[0641] 0℃에서 톨루엔(10 mL) 중 화합물 **25-1**(0.9 g, 1.70 mmol)의 교반된 용액에 트리페닐포스핀(0.66 g, 2.50 mmol) 및 DEAD(0.44 g, 2.50 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 Combi Flash 크로마토그래피(헵탄 중 40-50% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **25-2**(0.55 g, 63%)을 회황색 고체로서 수득하였다.

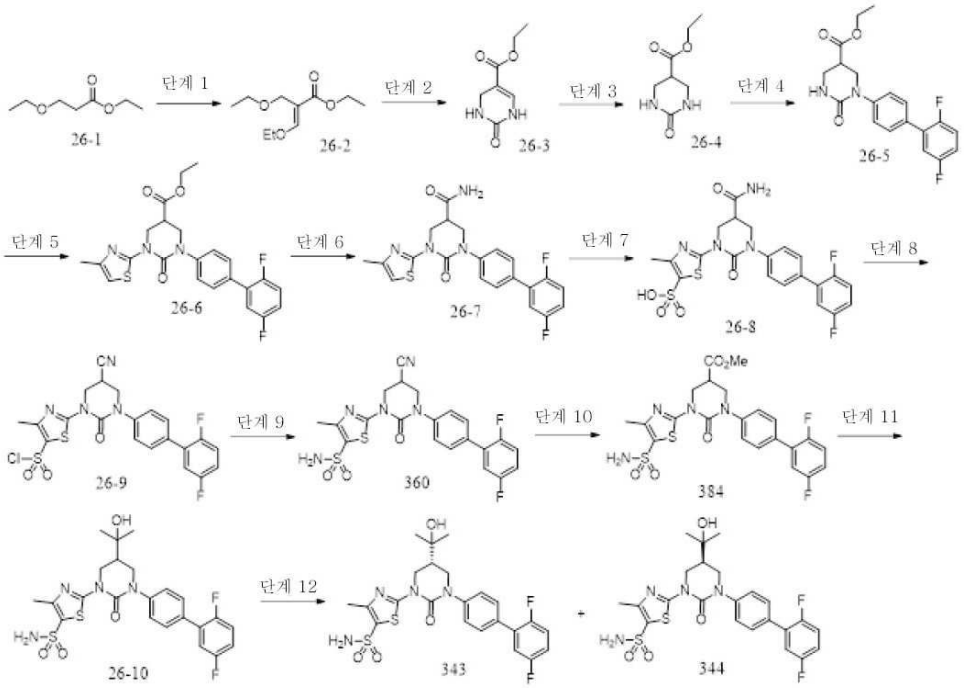
[0642] **6-(5-(벤질티오)-4-메틸티아졸-2-일)-8-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥사-6,8-디아자스피로[3.5]노난-7-온(25-3)의 합성**

[0643] 1,4 디옥산: H_2O(7:2 mL) 중 화합물 **25-2**(0.5 g, 0.968 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(0.23 g, 1.45 mmol)을 첨가한 후 K_3PO_4(0.4 g, 1.94 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. $PdCl_2$(dppf)(35 mg, 0.0484 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 Combi Flash 크로마토그래피(헵탄 중 50-60% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **25-3**(0.11 g, 21.6%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0644] **2-(8-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-7-옥소-2-옥사-6,8-디아자스피로[3.5]노난-6-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(339)의 합성**

[0645] AcOH:H_2O(3:0.1 mL) 중 화합물 **25-3**(0.110 g, 0.200 mmol)의 교반된 용액에 *N*-클로로숙신이미드(93 mg, 0.701 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(1 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(2 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 1시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 여과하였다. 수득된 미정제 화합물을 Combi Flash 크로마토그래피(헵탄 중 70-80% EtOAc로 용리), 이후 분취 HPLC 로 정제하여 표제 화합물 **339**(13 mg, 13%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0646] **실시예 26. (S)-2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(343) 및 (R)-2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(344)의 합성**



반응식 26

[0647]

[0648] **에틸 (*E*)-3-에톡시-2-(에톡시메틸)아크릴레이트(26-2)의 합성**

[0649] 질소 대기하에 0℃에서 톨루엔(120 mL) 중 화합물 **26-1**(10 g, 68.493 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 에톡사이드(9.3 g, 136.98 mmol) 및 에틸 포르메이트(10 g, 136.98 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물에 디메틸 술페이트(13 mL, 136.98 mmol)를 0℃에서 첨가한 후, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하여 표제 화합물 **26-2**(11 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였다. TLC: 20% EtOAc/헵탄(R_f: 0.2).

[0650] **에틸 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트(26-3)의 합성**

[0651] 에탄올(120 mL) 중 화합물 **26-2**(11 g, 54.455 mmol)의 교반된 용액에 우레아(3.2 g, 54.455 mmol)를 첨가한 후 농축 HCl(2.4 mL)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 수득된 미정제 잔류물을 에탄올로 분쇄하여 정제하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 표제 화합물 **26-3**(2.0 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0652] **에틸 2-옥소헥사히드로피리미딘-5-카르복실레이트(26-4)의 합성**

[0653] 오토클레이브에 에탄올(50 mL) 중 화합물 **26-3**(1.6 g, 9.090 mmol)의 용액을 충전하고, 용액을 질소 대기하에 10분 동안 퍼징하였다. 10% Pd/C(0.6 g)를 불활성 대기하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 수소 대기하에 100 Psi에서 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 Celite 패드를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하여 건조하여 표제 화합물 **26-4**(1.2 g, 미정제)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0654] **에틸 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소헥사히드로피리미딘-5-카르복실레이트(26-5)의 합성**

[0655] 톨루엔(20 mL) 중 화합물 **26-4**(1.2 g, 6.976 mmol)의 교반된 용액에 4'-브로모-2,5-디플루오로-1,1'-비페닐(1.5 g, 5.581 mmol) 및 K_2CO_3(2.4 g, 17.44 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. XPhos(0.66 g, 1.395 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(0.63 g, 0.697 mmol)을 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석

하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 60-80% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **26-5**(0.7 g, 28%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0656] **에틸1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸티아졸-2-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트(26-6)의 합성**

[0657] 톨루엔(12 mL) 중 화합물 **26-5**(0.7 g, 1.944 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모-4-메틸티아졸(0.27 g, 1.555 mmol) 및 K_2CO_3(0.64 g, 4.86 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. XPhos(0.37 g, 0.777 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(0.35 g, 0.388 mmol)을 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 10-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **26-6**(0.5 g, 62.5%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0658] **1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸티아졸-2-일)-2-옥소헥사히드로피리미딘-5-카르복사미드(26-7)의 합성**

[0659] 메탄올(10 mL) 중 7 M 암모니아 중 화합물 **26-6**(0.2 g, 0.437 mmol)의 용액을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 60-80% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **26-7**(0.14 g, 74.8%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0660] **2-(5-카르바모일-3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(*2H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(26-8)의 합성**

[0661] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(5 mL) 중 화합물 **26-7**(0.2 g, 0.467 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(0.1 g, 0.934 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 수득된 미정제 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 표제 화합물 **26-8**(0.13 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0662] **2-(5-시아노-3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(*2H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술포닐 클로라이드(26-9)의 합성**

[0663] 1,2-디클로로에탄(2 mL) 중 화합물 **26-8**(0.1 g, 0.196 mmol)의 교반된 용액에 $POCl_3$(1 mL)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하여 표제 화합물 **26-9**(0.1 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였다. TLC: 헵탄 중 70% EtOAc(R_f: 0.5). 이러한 화합물을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0664] **2-(5-시아노-3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(*2H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(360)의 합성**

[0665] 0℃에서 THF(2 mL) 중 화합물 **26-9**(0.1 g 0.196 mmol)의 교반된 용액에 수성 암모니아(1 mL)를 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물 **360**(15 mg, 15.6%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0666] **메틸 1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸-5-(메틸술포닐)티아졸-2-일)-2-옥소헥사히드로피리미딘-5-카르복실레이트(384)의 합성**

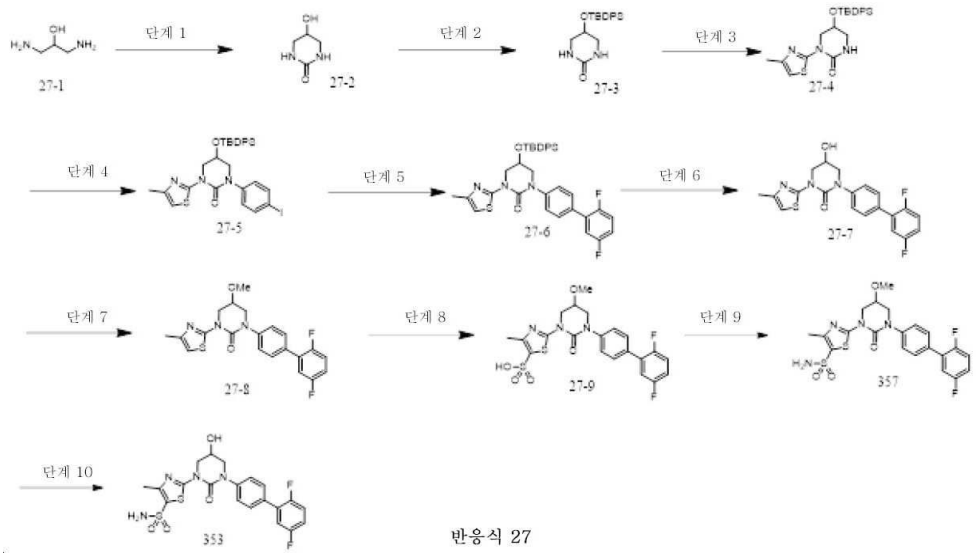
[0667] MeOH: H_2O(4:1 mL) 중 화합물 **360**(0.2 g, 0.409 mmol)의 교반된 용액에 H_2SO_4(2 mL)를 첨가하고 생성된 반응 혼

합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 0-80% EtOAc로 용리), 이후 분취 HPLC 로 정제하여 표제 화합물 384(0.15 g, 70.4%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0668] **(*R*)-2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(343) 및 (R)-2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(344)의 합성**

[0669] 아르곤 대기에서 -78℃에서 건조 THF(5 mL) 중 화합물 384(0.15 g, 0.287 mmol)의 교반된 용액에 메틸리튬 용액(디에틸 에테르 중 1.6 M, 0.89 mL, 1.436 mmol)을 적가하고 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 0-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 **26-10**을 수득하였다. **26-10**의 분취 HPLC 및 SFC 키랄 분리를 통해 각각 화합물 **343**(0.13 g, 86.6%) 및 화합물 **344**가 회백색 고체로서 수득되었다. 입체화학은 임의로 지정되었다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0670] **실시예 27. 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-5-히드록시-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(353)의 합성**



[0671] 반응식 27

[0672] **5-히드록시테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(27-2)의 합성**

[0673] 불활성 대기에서 0℃에서 1,5,7-트리아자비시클로덱-5-엔(0.77 g, 5.555 mmol) 중 화합물 **27-1**(10 g, 111.11 mmol)의 교반된 용액에 디에틸 카르보네이트(1.57 g, 133.33 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였으며, 130℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 수득된 미정제 잔류물을 DCM으로 분쇄하여 정제하고 1시간 동안 교반하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 표제 화합물 **27-2**(5 g, 미정제)를 회백색 고체로 수득하였다. TLC: 100% EtOAc(R_f: 0.2).

[0674] **5-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(27-3)의 합성**

[0675] 질소 대기하에 0℃에서 DMF(80 mL) 중 화합물 **27-2**(5 g, 43.103 mmol)의 교반된 용액에 이미다졸(5.8 g, 86.206 mmol)을 소량씩 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10 내지 15분 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물에 *tert*-부틸(클로로)디페닐실란(17.7 g, 64.654 mmol)를 0℃에서 첨가한 후 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 40-50% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **27-3**(10 g, 65.5%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0676] **5-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(4-메틸티아졸-2-일)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(27-4)의 합성**

[0677] 톨루엔(10 mL) 중 화합물 **27-3**(3.7 g, 10.451 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모-4-메틸티아졸(1.67 g, 9.406 mmol)을 첨가한 후 K_2CO_3(3.6 g, 26.127 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. $Pd_2(dba)_3$(0.95 g, 1.045 mmol) 및 Xphos(0.24 g, 0.522 mmol)를 질소 대기하에 첨가하고 반응 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite 패드로 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 40-50% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **27-4**(1 g, 21.2%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0678] **5-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(4-요오도페닐)-3-(4-메틸티아졸-2-일)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(27-5)의 합성**

[0679] 1, 4-디옥산(15 mL) 중 화합물 **27-4**1.0 g, 2.217 mmol)의 교반된 용액에 **1-**브로모-4-요오드벤젠(0.941 g, 3.325 mmol), K_2CO_3(0.61 g, 4.434 mmol) 및 1,2-디메틸에틸렌디아민(0.039 g, 0.443 mmol)을 첨가하였고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. 이러한 반응 혼합물에 CuI(42 mg, 0.221 mmol)를 질소 대기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **27-5**(1.0 g, 68.96%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0680] **5-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸티아졸-2-일)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(27-6)의 합성**

[0681] 1, 4-디옥산 및 물(15:4 mL) 중 화합물 **27-5**(1 g, 1.531 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(0.36 g, 2.296 mmol) 및 K_3PO_4(0.811 g, 3.827 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. $PdCl_2$(dppf)(0.11 g, 0.153 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출한 후, 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **27-6**(0.7 g, 71.5%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0682] **1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-5-히드록시-3-(4-메틸티아졸-2-일)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(27-7)의 합성**

[0683] 질소 대기하에 0℃에서 건조 THF(10 mL) 중 화합물 **27-6**(0.7 g, 1.095 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M 용액, 0.572 mL, 2.190 mmol)를 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **27-7**(0.4 g, 91.1%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0684] **1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-5-메톡시-3-(4-메틸티아졸-2-일)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(27-8)의 합성**

[0685] 질소 대기하에 0℃에서 THF(5 mL) 중 화합물 **27-7**(0.4 g, 0.997 mmol)의 교반된 용액에 NaH(광유 중 60% w/w, 79.8 mg, 1.995 mmol)를 소량씩 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 5 내지 10분 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물에 메틸 요오다이드(0.28 g, 1.995 mmol)를 0℃에서 첨가한 후 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **27-8**(0.2 g, 48.3%)을

회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0686] **2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-5-메톡시-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(27-9)의 합성**

[0687] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(4 mL) 중 화합물 **27-8**(0.15 g, 0.361 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(84 mg, 0.722 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 수득된 미정제 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 표제 화합물 **27-9**(0.15 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3) 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

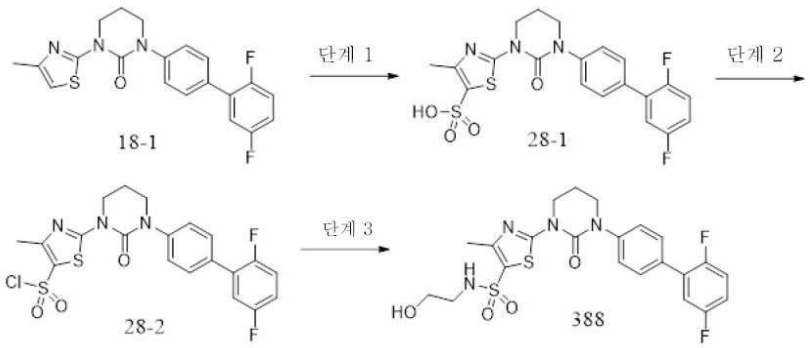
[0688] **2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-5-메톡시-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(357)의 합성**

[0689] 화합물 **27-9**(0.15 g, 0.303 mmol) 및 $POCl_3$(2 mL)의 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(1 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(2 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 16시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **357**(12 mg, 8%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0690] **2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-5-히드록시-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(353)의 합성**

[0691] 질소 대기하에 0℃에서 DMF(1 mL) 중의 **357**(0.32 g, 0.646 mmol)의 교반된 용액에 붕소 삼브롬화물 용액(DCM 중 1.0 M, 10 mL 10.343 mmol)을 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 100℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(DCM 중 2-5% MeOH로 용리)로 정제한 후 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물 **353**(10 mg, 3.2%)을 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.3).

[0692] **실시예 28: 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-*N*-(2-히드록시메틸)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(388)의 합성**



반응식 28

[0693]

[0694] **2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술폰산(28-1)의 합성**

[0695] 불활성 대기에서 0℃에서 건조 DCM(40 mL) 중 화합물 **18-1**(4 g, 10.389 mmol)의 교반된 용액에 염화황산(2.07 mL, 31.168 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한 후 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 수득된 미정제 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하였다. 수득된 고체를 여과하고 *진공에서* 건조하여 화합물 **28-1**(3.35 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 100% EtOAc(R_f: 0.2).

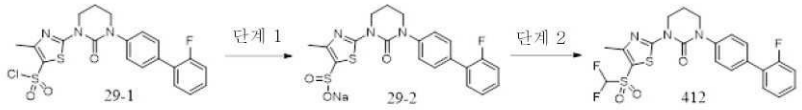
[0696] **2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-메틸티아졸-5-술포닐 클로라이드(28-2)의 합성**

[0697] $POCl_3$(20 mL) 중 화합물 **28-1**(4 g, 8.602 mmol)의 교반된 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하여 표제 화합물 **28-2**(3.5 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였다. TLC: 헵탄 중 50% EtOAc(R_f: 0.5). 이러한 화합물을 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[0698] **2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-*N*-(2-히드록시에틸)-4-메틸티아졸-5-술폰아미드(388)의 합성**

[0699] 0℃에서 THF(6 mL) 중 화합물 **28-2**(0.6 g, 1.242 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.65 mL, 3.726 mmol)를 첨가한 후 2-아미노에탄-1-올(0.14 g, 1.863 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 50-60% EtOAc로 용리), 이후 분취 HPLC 로 정제하여 표제 화합물 388(16 mg, 2.5%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5).

[0700] **실시예 29: 1-(5-((디플루오로메틸)술포닐)-4-메틸티아졸-2-일)-3-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온(412)의 합성**

[0701] 

반응식 29

[0702] **나트륨 2-(3-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-메틸티아졸-5-술피네이트(29-2)의 합성**

[0703] 물(10 ml) 중 황산 나트륨(62.1 mg, 0.483 mmol)의 교반된 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 중탄산 나트륨(83 mg, 0.966 mmol)을 첨가한 후, 생성된 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 화합물 **29-1**(300 mg, 0.483 mmol)을 용액에 나누어 첨가하고 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 계속 교반하였다. TLC로 모니터링되는 바와 같이, 반응 완료 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물에 메탄올(5 mL)을 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 형성된 고체는 여과를 통해 제거하고 여액을 진공하에 농축하여 화합물 **29-2**의 나트륨 염(300 mg, 90%)을 황색 고체로 수득하였다.

[0704] **LCMS:** 1.26분, 66.06%, 433.0 $[M+H]^+$, (컬럼: Acquity BEH C18(50x2.1 mm) 1.7㎛), 이동상 A: H_2O 중 0.1% 포름산, 이동상 B: ACN 중 0.05% 포름산, 유속: 1.0 mL/분.

[0705] **참고:** 술폰산의 질량을 LCMS로 관찰하였다.

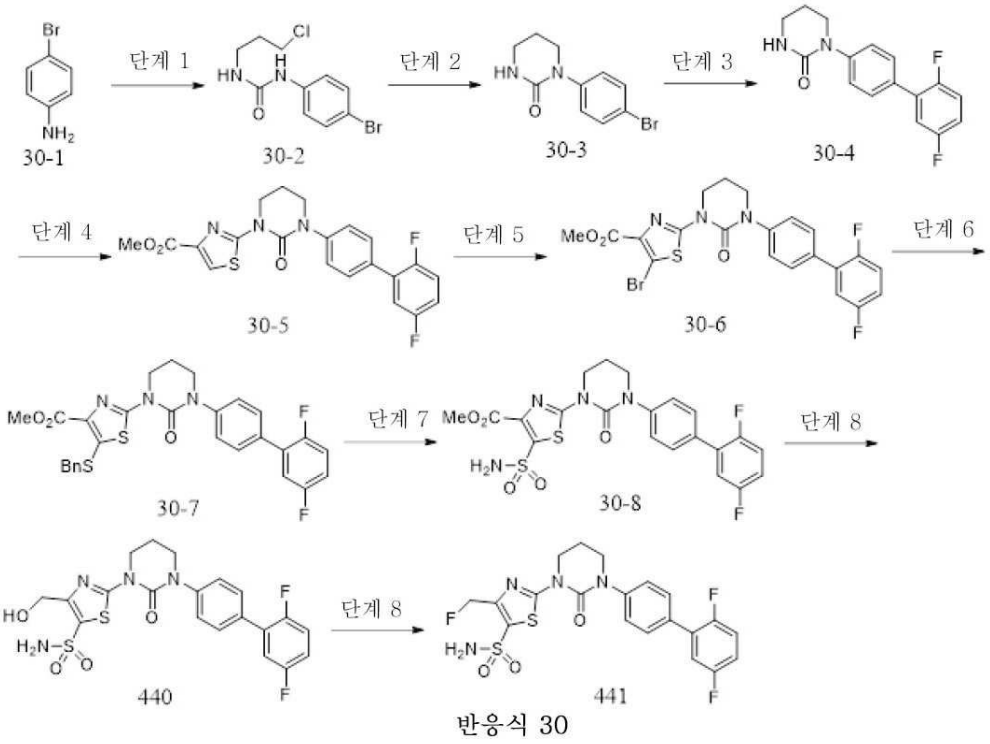
[0706] **1-(5-((디플루오로메틸)술포닐)-4-메틸티아졸-2-일)-3-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온(412)의 합성**

[0707] 물(3.00 mL) 중 KOH(247 mg, 4.41 mmol)의 교반된 용액에 아세토니트릴(3 mL) 중 화합물 **29-2**(100 mg, 0.221 mmol)를 첨가하였다. 이후, 반응 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각하고 10분 동안 격렬하게 교반하였으며, 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트(177 mg, 0.662 mmol) 및 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였고 EtOAc(2 X 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 염수 용액(20 mL)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조하였으며, 여과하고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(ABC 방법)로 정제하여 화합물 **412**(1.9 mg, 1.8%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0708] **LCMS:** 2.22분, 98.02%, 482.0 $(M+H)^+$, (컬럼: XBridge C8(50x4.6 mm) 3.5 ㎛, 이동상:A:H_2O 중 0.1% TFA, 이동상:B: 아세토니트릴, 유속:2.0 ml/분)

[0709] **HPLC:** 6.86분, 98.90%, (컬럼:XBridge C8(50x4.6 mm) 3.5 ㎛, 이동상:A:H_2O 중 5 mM 암모늄 아세테이트, 이동상:B: 아세토니트릴, 유속:2.0 ml/분)

[0710] **실시예 30: 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-(플루오로메틸)티아졸-5-술폰아미드(441)의 합성**



반응식 30

[0711]

[0712] **1-(4-브로모페닐)-3-(3-클로로프로필)우레아(30-2)의 합성**

[0713] 질소 대기하에 0℃에서 THF(80 mL) 중 화합물 **30-1**(5 g, 28.089 mmol)의 교반된 용액에 1-클로로-3-이소시아나토프로판(5 g, 42.134 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였으며 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하여 표제 화합물 **30-2**(6 g, 미정제)를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0714] **1-(4-브로모페닐)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(30-3)의 합성**

[0715] 아세토니트릴(90 mL) 중 화합물 **30-2**(6 g, 20.689 mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3(5.7 g, 41.379 mmol)을 첨가한 후 TBAB(3.3 g, 10.344 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피[헵탄 중 70-80% EtOAc로 용리]로 정제하여 표제 화합물 **30-3**(4 g, 76.9%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0716] **1-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온(30-4)의 합성**

[0717] 1,4 디옥산: H_2O(20:5 mL) 중 화합물 **30-3**(2.7 g, 11.00 mmol)의 교반된 용액에 (2,5-디플루오로페닐)보론산(2 g, 13.00 mmol)을 첨가한 후 K_3PO_4(6.7 g, 32 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. $PdCl_2$(dppf)(0.81 g, 1.1 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite 패드를 통해 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 70-80% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **30-4**(1 g, 33%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0718] **메틸 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)티아졸-4-카르복실레이트(30-5)의 합성**

[0719] 1,4-디옥산(40 mL) 중 화합물 **30-4**(2 g, 6.937 mmol)의 교반된 용액에 화합물 **7**(2.31 g, 10.41 mmol)을 첨가한 후 CS_2CO_3(5.65 g, 17.34 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Xantphos(0.4 g, 0.693 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(0.6 g, 0.693 mmol)를 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite 패드를 통해 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 50-100% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **30-5**(1.55 g, 52%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0720] **메틸 5-브로모-2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)티아졸-4-카르복실레이트(30-6)의 합성**

[0721] DCM(30 mL) 중 화합물 **30-5**(1.5 g, 3.50 mmol)의 교반된 용액에 *N*-브로모숙신이미드(1.3 g, 7.00 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였으며, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 40-50% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **30-6**(1.60 g, 90%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0722] **메틸 5-(벤질티오)-2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)티아졸-4-카르복실레이트(30-7)의 합성**

[0723] 1,4-디옥산(25 mL) 중 화합물 **30-6**(1.5 g, 3.00 mmol)의 교반된 용액에 페닐메탄티올(0.92 g, 7.4 mmol)을 첨가한 후 DIPEA(1.2 g, 8.90 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에 10분 동안 퍼징하였다. Xantphos(0.18 g, 0.30 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(0.14 g, 0.15 mmol)을 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 36시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite 패드를 통해 여과하였으며, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 염수로 세척하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물을 CombiFlash 크로마토그래피(헵탄 중 60-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물 **30-7**(1.4 g, 86%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0724] **메틸 2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-5-술파모일티아졸-4-카르복실레이트(30-8)의 합성**

[0725] AcOH:H_2O(8:0.1 mL) 중 화합물 **30-7**(1 g, 1.80 mmol)의 교반된 용액에 *N*-클로로숙신이미드(0.75 g, 5.40 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 생성된 잔류물을 THF(20 mL)에 용해시키고 수성 암모니아(10 mL)를 0℃에서 첨가하면서 추가로 2시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 여과하여 표제 화합물 **30-8**(0.5 g, 54%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0726] **2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-(히드록시메틸)티아졸-5-술폰아미드(440)의 합성**

[0727] 질소 대기하에 0℃에서 THF(4 mL) 중 화합물 **30-8**(0.15 g, 0.295 mmol)의 교반된 용액에 리튬 보로하이드라이드(14 mg, 0.590 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 5 내지 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **440**(10 mg, 7%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

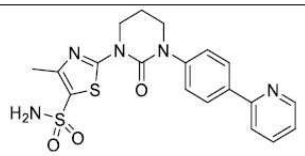
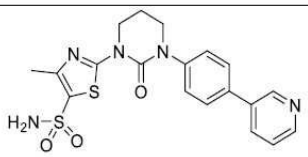
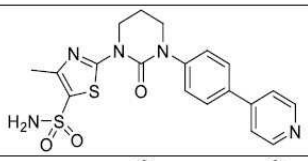
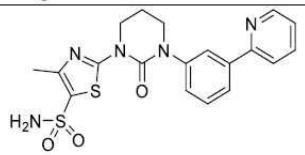
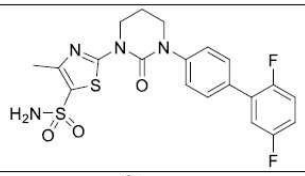
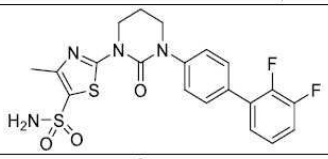
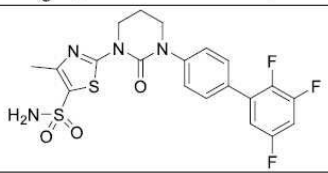
[0728] **2-(3-(2',5'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)-4-(플루오로메틸)티아졸-5-술폰아미드(441)의 합성**

[0729] 질소 대기하에 0℃에서 DCM(7 mL) 중 화합물 **440**(0.2 g, 0.416 mmol)의 교반된 용액에 DAST(0.21 g, 1.249 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 5 내지 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 천천

히 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하였고, 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **441**(10 mg, 4.9%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

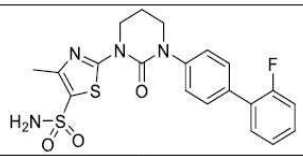
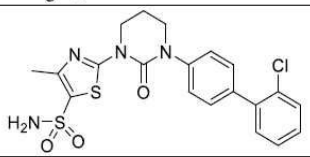
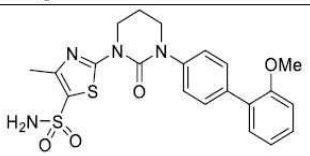
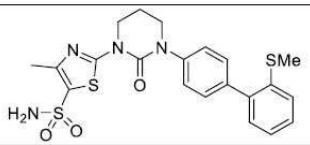
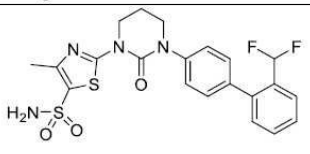
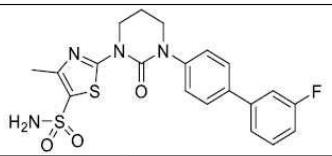
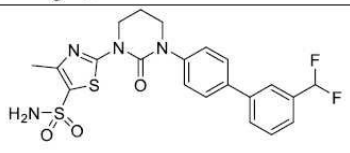
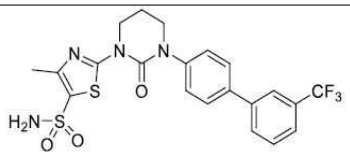
[0730] 표 1은 본 발명의 대표적인 예시 화합물의 구조 및 분석 데이터를 나타낸다. 이러한 화합물은 위에서 설명되는 합성 방식에 따라 그리고 당업자에게 공지된 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

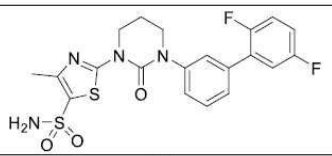
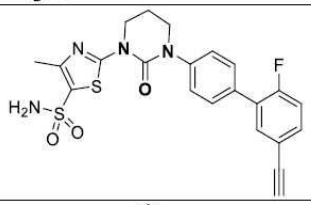
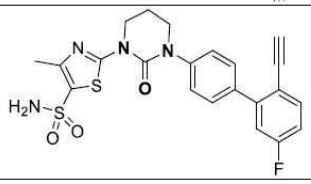
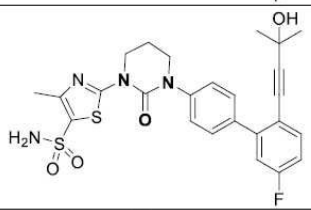
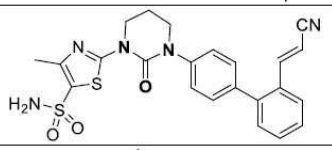
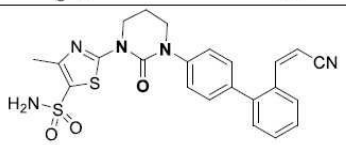
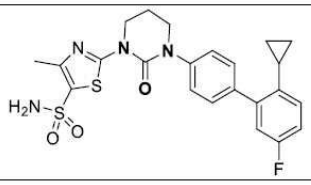
[0731] [표 1] 본 발명의 대표적인 예시 화합물

화합물 번호	구조	MS $[M+1]^+$	^{1}H NMR
1		429.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65-8.64 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97-7.83 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 1H), 4.15-4.14 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.2-0 (m, 2 H) ppm
2		430.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.92 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 3H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
3		429.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.69 – 8.60 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 2H) ppm
4		430.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (dd, J = 0.8, 4.8 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 2H), 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 3H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 – 2.20 (m, 2H) ppm
5		464.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.55 (br s, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H) ppm
6		465.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 4H), 7.48 – 7.29 (m, 3H), 4.23 – 4.09 (m, 2H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 2H) ppm
7		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 5H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 2H) ppm

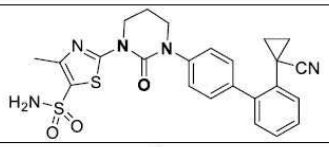
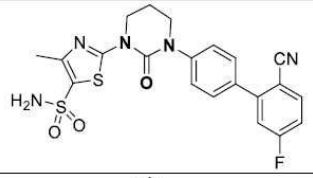
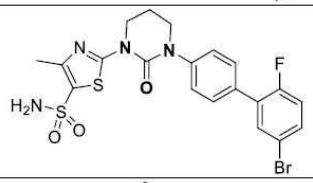
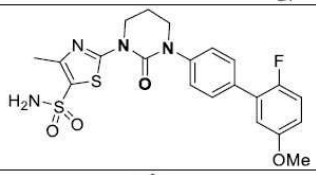
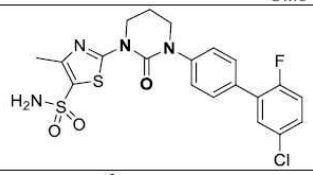
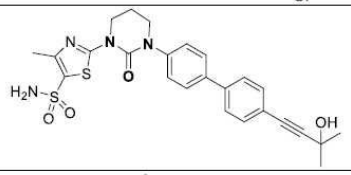
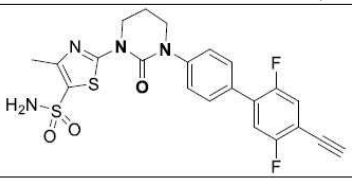
[0732]

[0733]

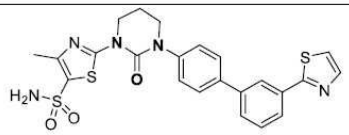
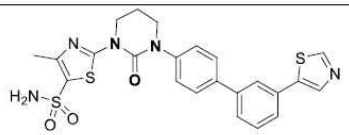
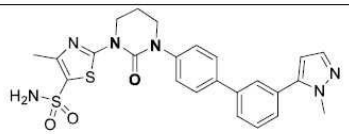
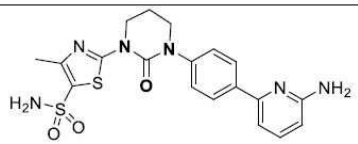
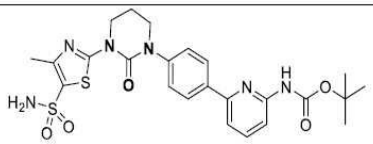
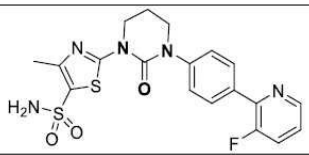
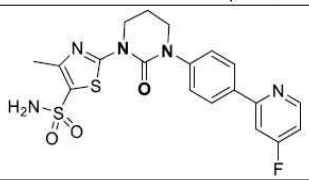
8		446.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 – 7.53 (m, 5H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 – 2.19 (m, 2H) ppm
9		463.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 – 7.55 (m, 3H), 7.52 – 7.37 (m, 7H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 – 2.16 (m, 2H) ppm
10		459.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 – 3.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26 – 2.19 (m, 2H) ppm
11		475.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 (s, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 – 2.19 (m, 2H) ppm
12		479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 4H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 6.98 – 6.64 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 – 2.18 (m, 2H) ppm
13		446.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 – 7.44 (m, 7H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 – 2.17 (m, 2H) ppm
14		479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 3H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.10 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 2H) ppm
15		497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 – 2.21 (m, 2H) ppm

16		464.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.61 (s, 1H), 7.58 – 7.36 (m, 7H), 7.36 – 7.22 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.92 – 3.75 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 – 2.17 (m, 2H) ppm
17		471.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.67 – 7.58 (m, 3H), 7.57 – 7.48 (m, 5H), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 10.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 2H) ppm
18		471.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.70 – 7.61 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 3H), 3.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 2H) ppm
19		527.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.76 – 7.61 (m, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 3H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 – 2.15 (m, 2H), 1.36 (s, 6H) ppm
20		480.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 7H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 6.48 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 – 2.16 (m, 2H) ppm
21		480.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 4H), 7.52 – 7.47 (m, 3H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 5.94 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 2H), 3.87 – 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 2H) ppm
22		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.55 (s, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.14 – 7.00 (m, 3H), 4.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 0.88 – 0.81 (m, 2H), 0.69 – 0.64 (m, 2H) ppm

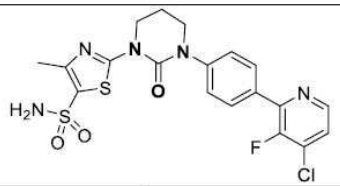
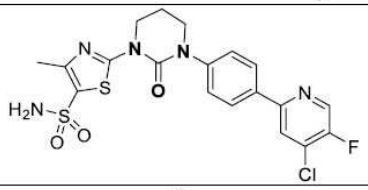
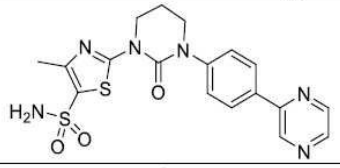
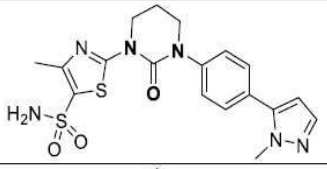
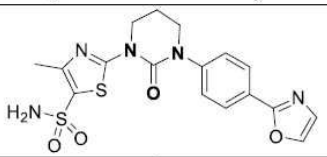
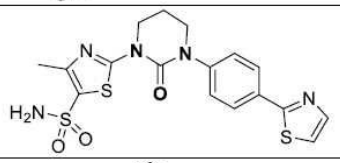
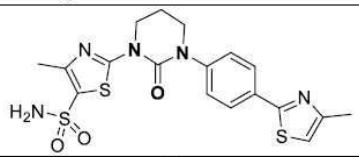
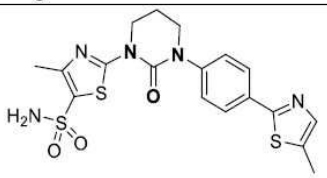
[0734]

23		494.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 – 7.30 (m, 10H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.24 – 1.10 (m, 2H) ppm
24		472.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 5H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 2H) ppm
25		526.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.74 (dd, J = 2.5, 6.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.9, 10.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 – 2.15 (m, 2H) ppm
26		477.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 2H), 3.86 – 3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 2H) ppm
27		481.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.56 (brs, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 2H) ppm
28		510.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 – 7.68 (m, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 5.48 (s, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.48 (s, 6H) ppm
29		489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 3H), 7.55 – 7.49 (m, 3H), 4.68 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 – 2.21 (m, 2H) ppm

[0735]

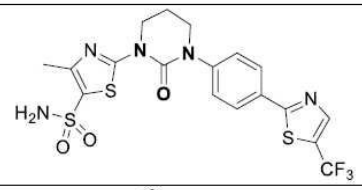
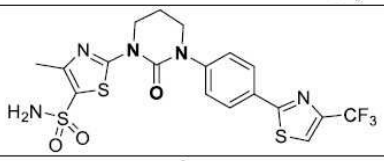
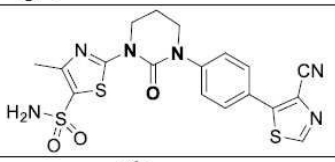
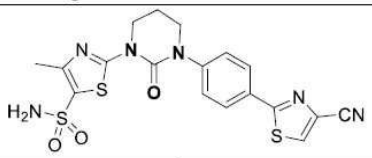
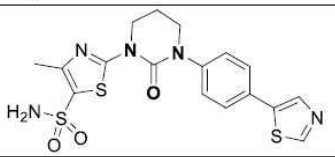
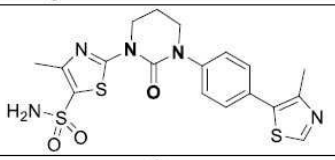
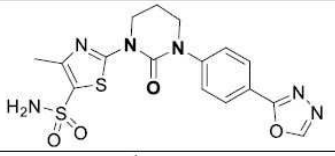
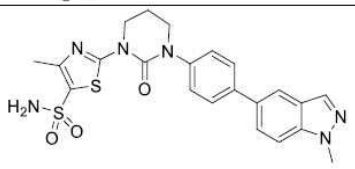
30		512.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 (s, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.86 – 7.77 (m, 4H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.86 – 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 2H) ppm
31		512.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 5H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.21 (m, 2H) ppm
32		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81 – 7.73 (m, 4H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.52 – 7.46 (m, 3H), 6.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 2H) ppm
33		445.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4): δ 7.99 (dd, J = 7.4, 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.40 – 2.28 (m, 2H) ppm
34		545.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.76 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 – 7.78 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm
35		448.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57-8.55 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 2H), 7.92 – 7.78 (m, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 5H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 2H) ppm
36		448.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 2.4, 11.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (quin, J = 5.8 Hz, 2H) ppm

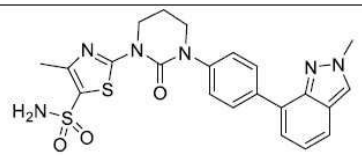
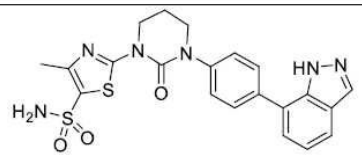
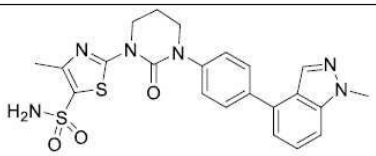
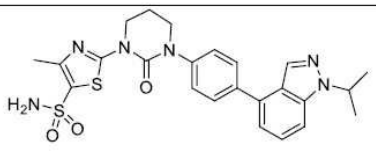
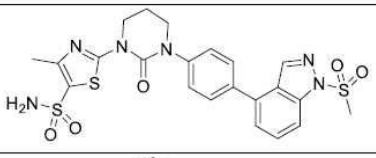
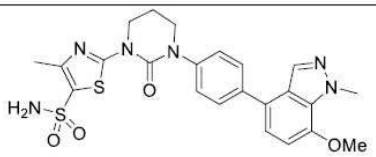
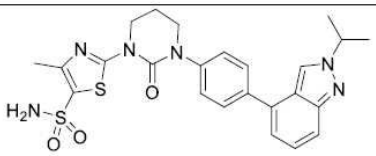
[0736]

37		481.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm(참고: -NH_2는 관찰되지 않음)
38		481.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm. (참고: -NH_2는 관찰되지 않음)
39		431.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 4H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H) ppm
40		433.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 - 7.55 (m, 4H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 6.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
41		420.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
42		435.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 - 7.97 (m, 2H), 7.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
43		450.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm
44		450.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H) ppm (참고: -3H는 용매 피크에 병합됨)

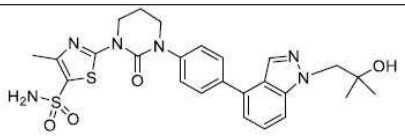
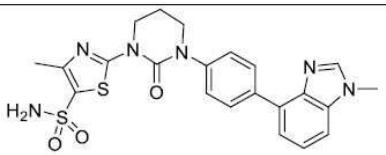
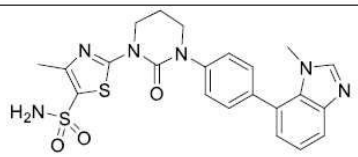
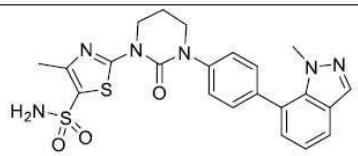
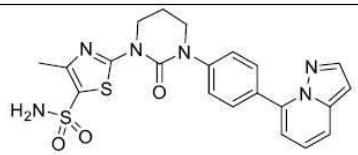
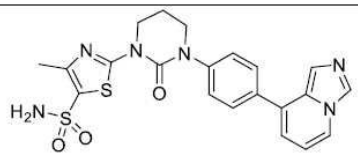
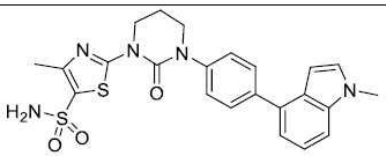
[0737]

[0738]

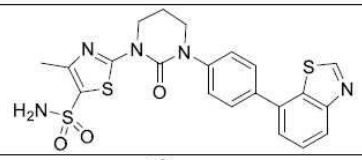
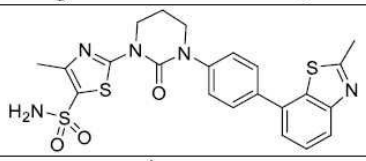
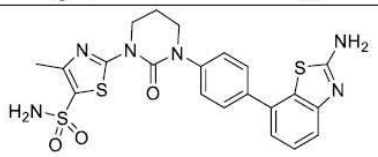
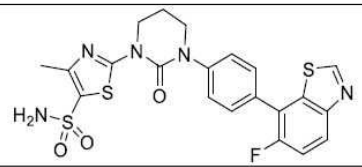
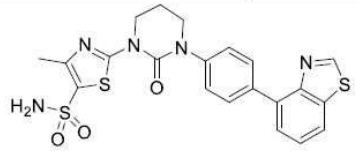
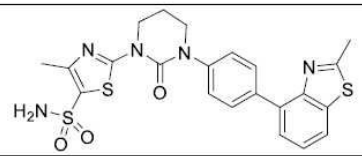
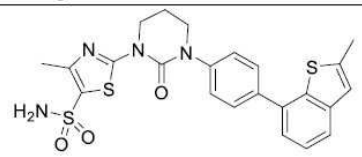
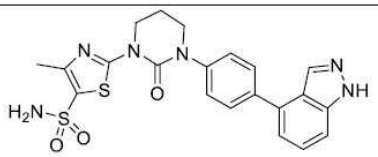
45		503.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H) ppm
46		504.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H) ppm
47		460.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (brs, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
48		460.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm (참고: -NH_2는 관찰되지 않음)
49		436.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm
50		450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
51		421.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
52		483.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H) ppm

53		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H) ppm
54		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.24 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H) ppm
55		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
56		511.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm
57		547.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (s, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 3H), 7.62 - 7.52 (m, 5H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
58		513.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (br.s, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
59		511.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm

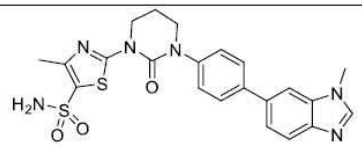
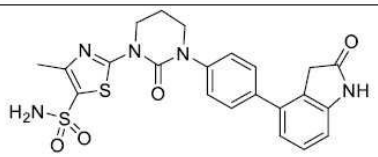
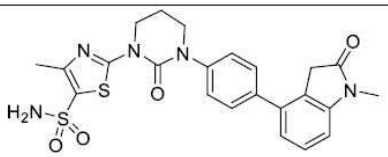
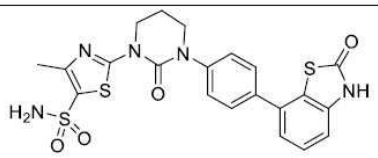
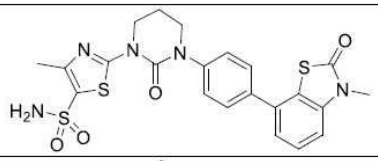
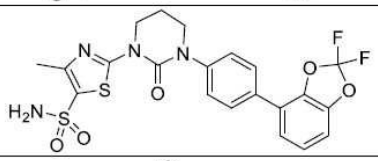
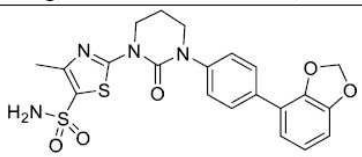
[0739]

60		541.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 1.16 (s, 6H) ppm
61		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 2H) ppm
62		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 4H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H) ppm
63		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.15 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.8, 7.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H) ppm
64		469.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 - 7.92 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 4H), 7.40 - 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 2H) ppm
65		469.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 5H), 6.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
66		482.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm

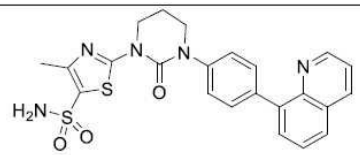
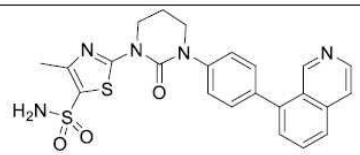
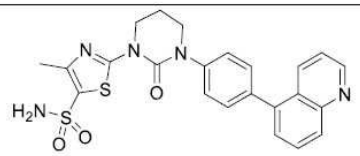
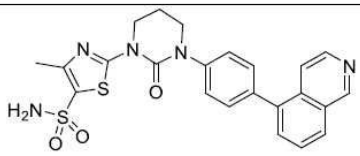
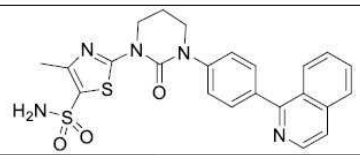
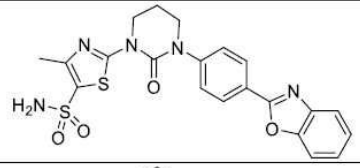
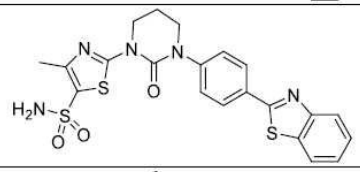
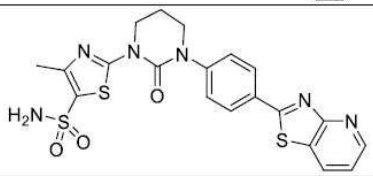
[0740]

67		486.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 5H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
68		500.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.94 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 6H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
69		501.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 2.6, 6.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
70		504.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.41 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.48 (m, 5H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H) ppm
71		484.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 2H) ppm
72		499.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
73		499.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
74		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 5H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H) ppm

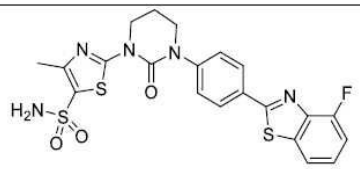
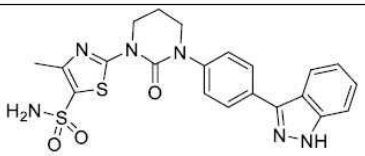
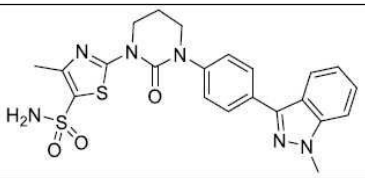
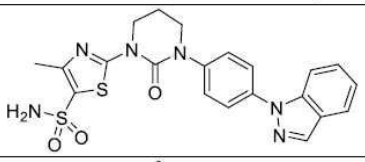
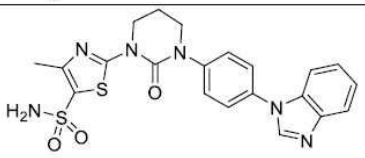
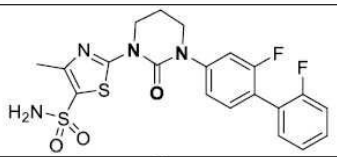
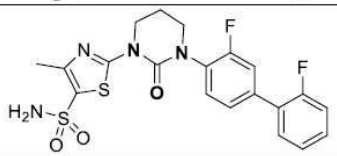
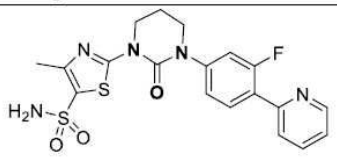
[0741]

75		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 5H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
76		484.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.47 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H) ppm
77		498.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.61 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
78		502.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.04 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 0.9, 7.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
79		516.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 5H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
80		508.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 5H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
81		473.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.86 - 7.65 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H) ppm

[0742]

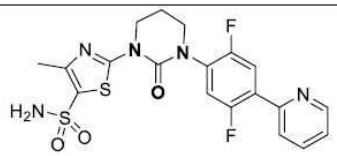
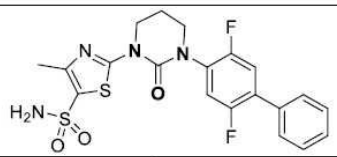
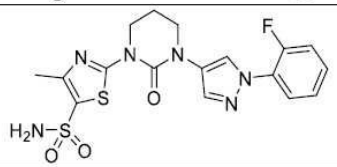
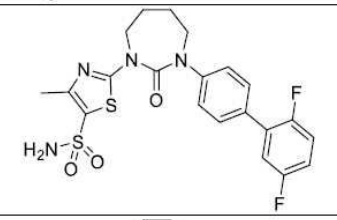
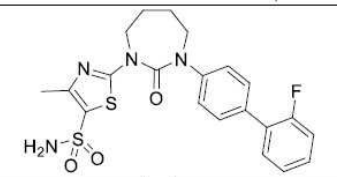
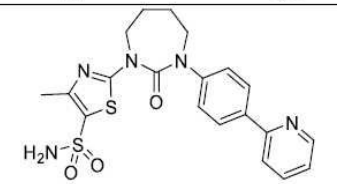
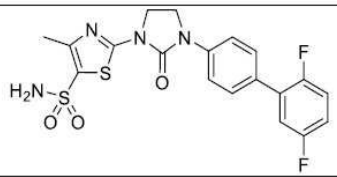
82		480.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H) ppm
83		480.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 7H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H) ppm
84		480.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 - 8.93 (m, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 8H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H) ppm
85		480.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.41 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.7, 6.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.57 (s, 6H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 2H) ppm
86		480.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68-8.52 (m, 1H), 8.08 (br s, 2H), 7.94 - 7.77 (m, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 7.63 - 7.47 (m, 4H), 4.33 - 4.09 (m, 2H), 3.98 - 3.79 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H) ppm
87		470.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H) ppm
88		486.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.19 - 8.11 (m, 3H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H) ppm
89		487.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H) ppm

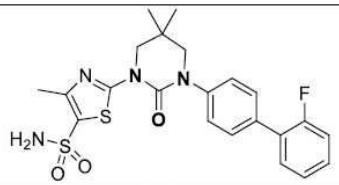
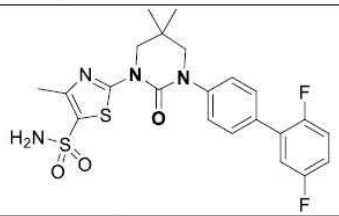
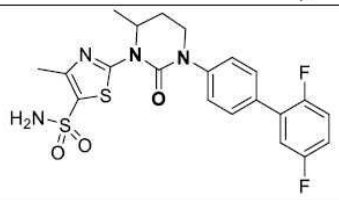
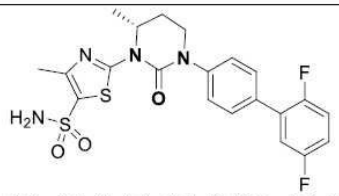
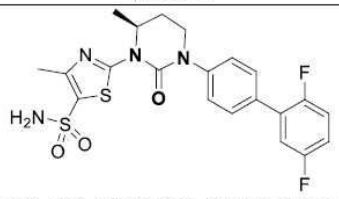
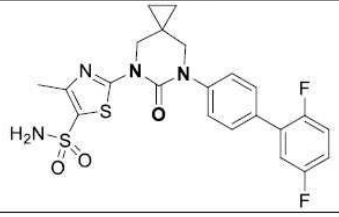
[0743]

90		504.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H) ppm
91		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.26 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.66 - 7.49 (m, 6H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
92		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 5H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
93		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 (s, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 4H), 7.62 - 7.45 (m, 5H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H) ppm
94		469.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H) ppm
95		465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.58 (s, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
96		465.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.54 (m, 5H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
97		447.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H) ppm

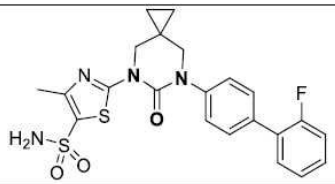
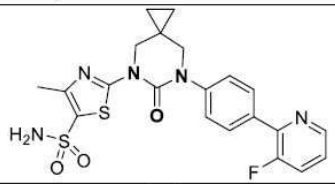
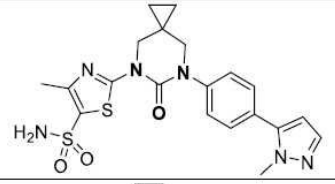
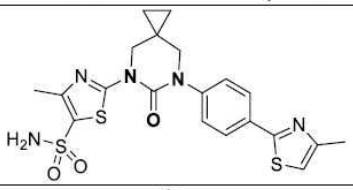
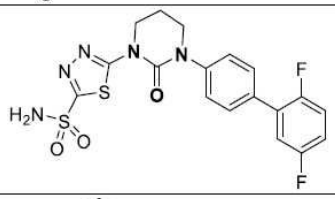
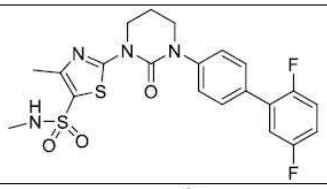
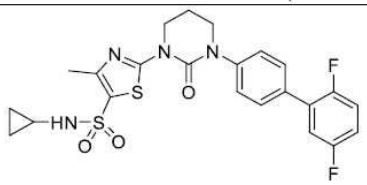
[0744]

[0745]

98		466.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.77 - 8.73 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 6.3, 11.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
99		465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.43 (m, 9H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H) ppm
100		437.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H) ppm
101		479.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H) ppm
102		461.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H) ppm
103		444.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H) ppm
104		450.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.16 (br.s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 2.40 (s, 3H) ppm

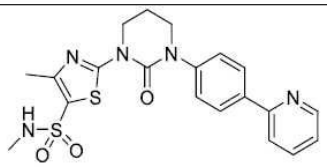
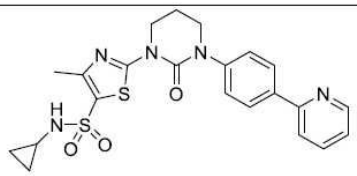
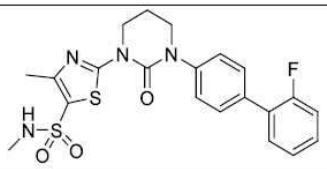
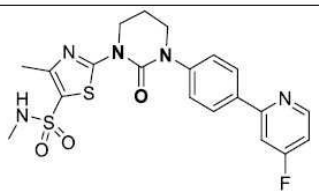
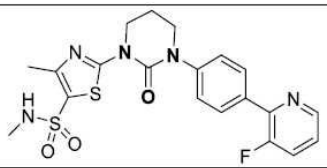
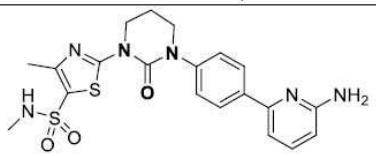
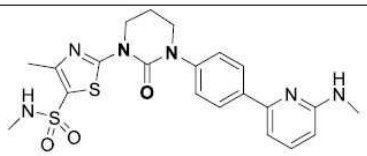
105		475.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (s, 6H) ppm
106		493.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (s, 6H) ppm
107		479.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm
108	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	479.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
109	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	478.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
110		490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.9 Hz, 4H) ppm

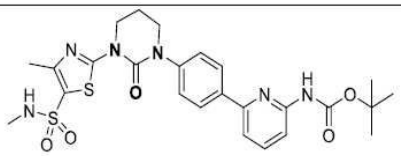
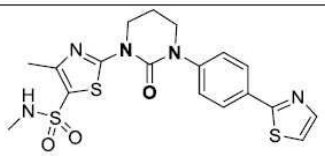
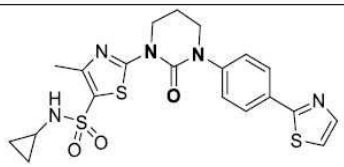
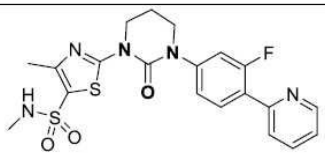
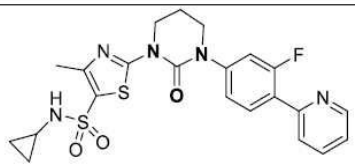
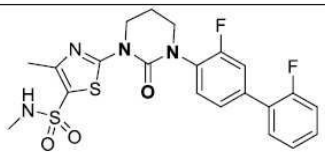
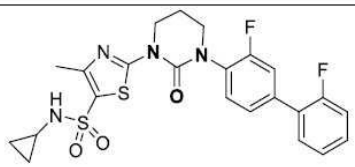
[0746]

111		473.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 - 7.49 (m, 5H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.79 (d, J = 5.9 Hz, 4H) ppm.
112		473.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 5H), 4.02 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 0.86 - 0.77 (m, 4H) ppm
113		459.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 - 7.53 (m, 4H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 6.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.87 - 0.75 (m, 4H) ppm
114		476.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.45-2.42 (m, 6H), 0.80 (d, J = 5.4 Hz, 4H) ppm
115		452.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (br s, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H) ppm
116		479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 - 7.56 (m, 3H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50-2.47 (m, 3H)는 용매 피크에 병합됨, 2.45 (s, 3H), 2.54-2.21 (m, 2H) ppm
117		505.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 3H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H) ppm

[0747]

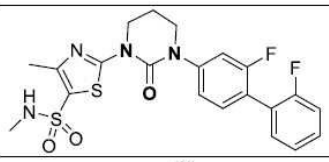
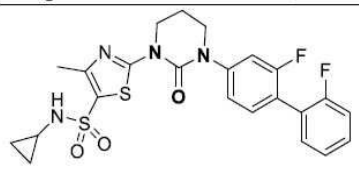
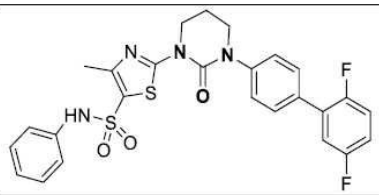
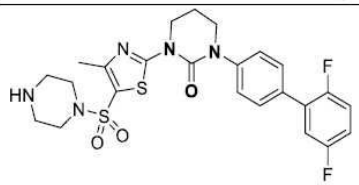
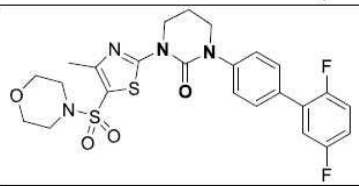
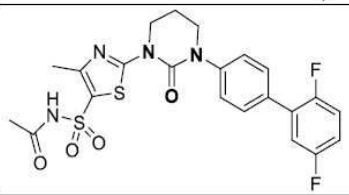
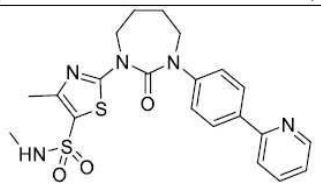
[0748]

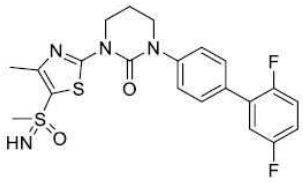
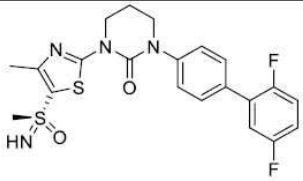
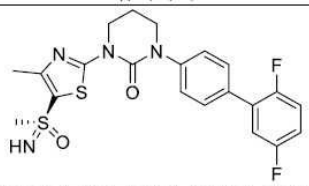
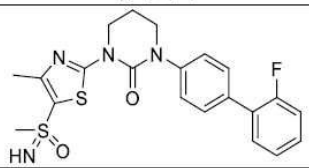
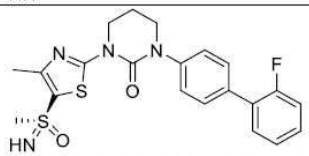
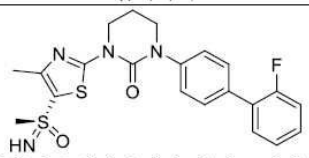
118		444.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.26 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 6H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
119		470.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.26 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H) ppm
120		461.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 4H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
121		462.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 2.3, 11.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H) ppm
122		462.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 4H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
123		459.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
124		473.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.31 - 8.17 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 4H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 4.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.75 - 2.70 (m, 6H), 2.25-2.22 (m, 2H) ppm

125		559.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.74 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.48 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.50 (s, 9H) ppm
126		450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.80 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 용매 피크에 병합됨, 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
127		476.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 0.57 - 0.50 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H) ppm
128		462.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 용매 피크에 병합됨, 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
129		488.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 - 8.72 (m, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 3H), 0.56 - 0.50 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H) ppm
130		479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.57 (m, 3H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.47 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H) ppm
131		505.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 4H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 0.56 - 0.50 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H) ppm

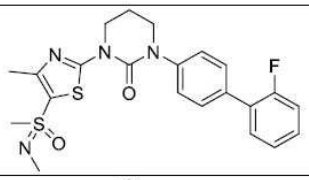
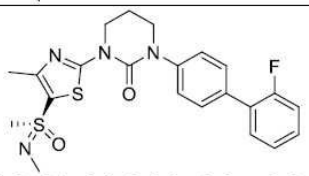
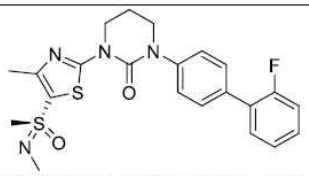
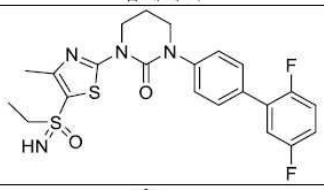
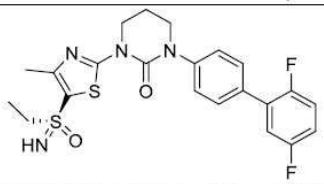
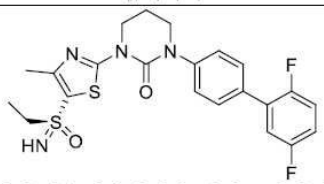
[0749]

[0750]

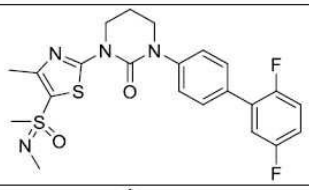
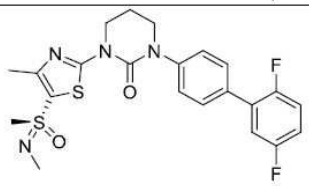
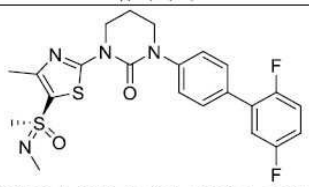
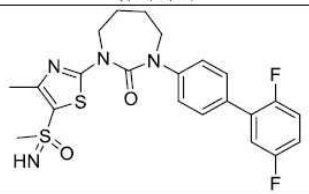
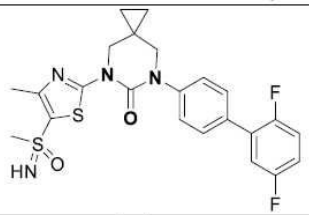
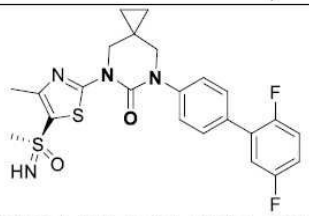
132		479.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H) ppm
133		505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 4.22 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 3H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H) ppm
134		541.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (brs, 1H), 7.62 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H) ppm
135		534.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.77 - 2.69 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 3H) ppm
136		535.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 3.00 - 2.94 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
137		507.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.57 - 11.87 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 1.85 (s, 3H) ppm
138		458.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 3H, 용매 피크에 병합됨), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H) ppm

139		463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.32 (brs, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
140	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
141	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	463.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
142		445.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
143	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	445.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm
144	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	445.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm.

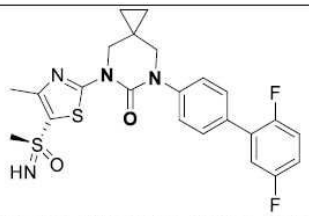
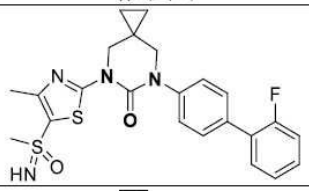
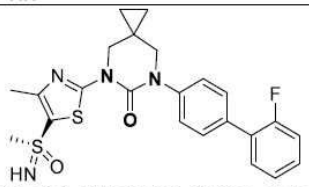
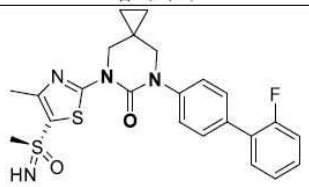
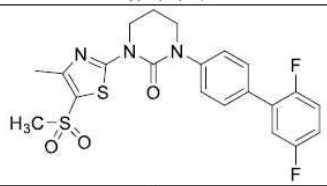
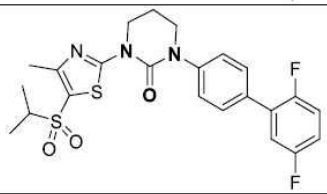
[0751]

145		459.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
146	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	459.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
147	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	459.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H) ppm
148		477.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
149	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	477.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
150	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	477.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm

[0752]

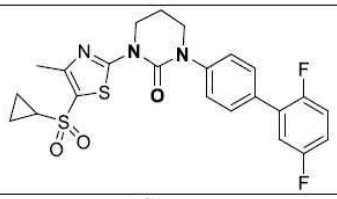
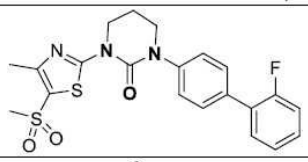
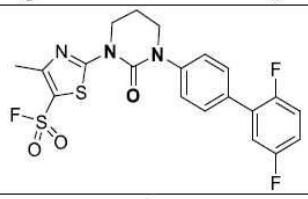
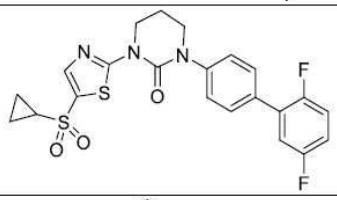
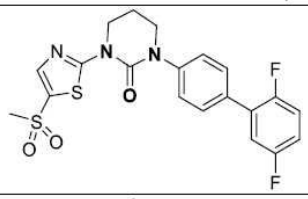
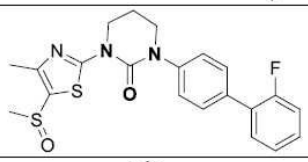
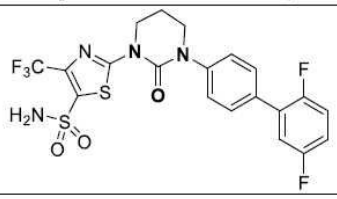
151		477.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 2H) ppm
152	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	477.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H) ppm
153	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	477.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) ppm
154		477.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H) ppm (참고: -NH 및 -CH_3 양성자는 관찰되지 않음)
155		489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.12-3.11 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 0.79-0.78 (m, 4 H) ppm
156	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	489.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.4 Hz, 4H) ppm

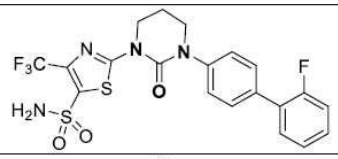
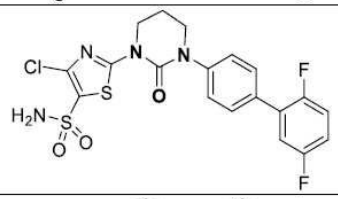
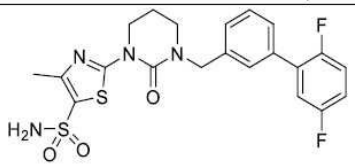
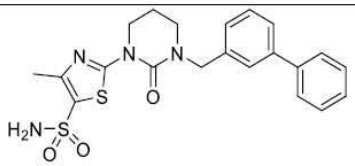
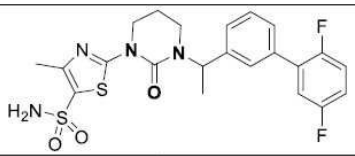
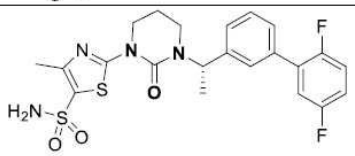
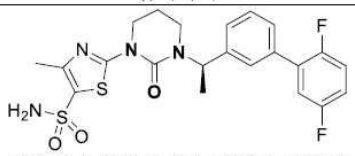
[0753]

157	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	489.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.5 Hz, 4H) ppm
158		471.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.4 Hz, 4H) ppm
159	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	471.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 - 7.53 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.1 Hz, 4H) ppm
160	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	471.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.0 Hz, 4H) ppm
161		463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 2H) ppm
162		492.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm

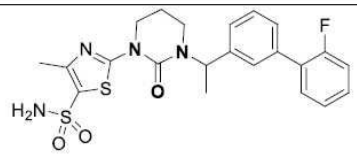
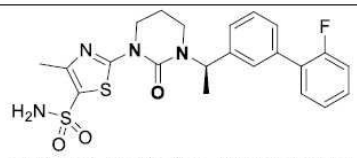
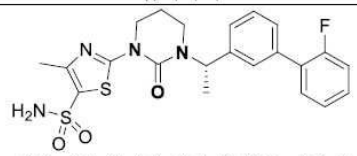
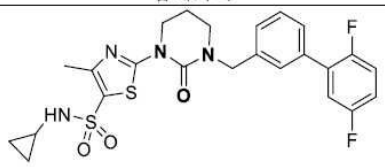
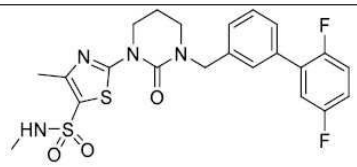
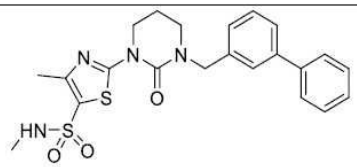
[0754]

[0755]

163		490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05 - 2.83 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 4H) ppm
164		446.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
165		468.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 4.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H) ppm
166		476.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 4.23 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 4H) ppm
167		450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 4.22 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 2H) ppm
168		430.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
169		519.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (br s, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 2H) ppm

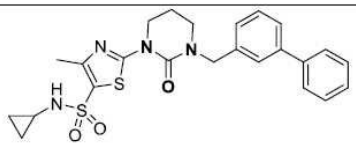
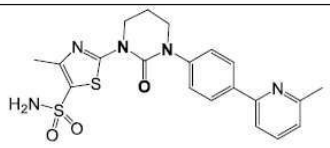
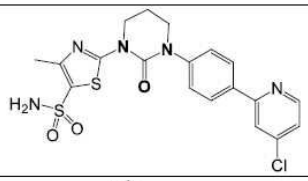
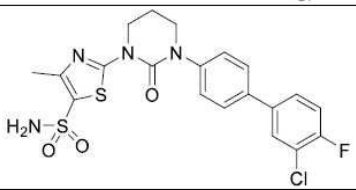
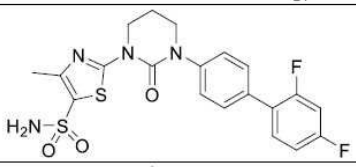
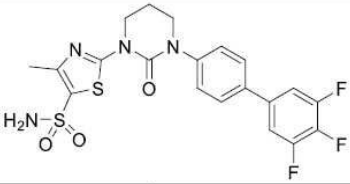
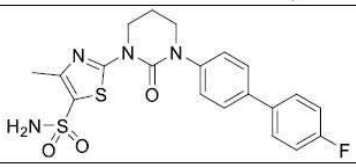
170		501.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.11 (s, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 5H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 2H) ppm
171		485.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H) ppm
172		479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 5H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 2H) ppm
173		443.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (br.s, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 2H) ppm
174		493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.54 - 7.31 (m, 8H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 - 1.85 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm
175	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	493.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.62 - 7.31 (m, 8H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 5.82 - 5.67 (m, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 - 1.83 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm
176	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 7.57 - 7.32 (m, 8H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.84 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm

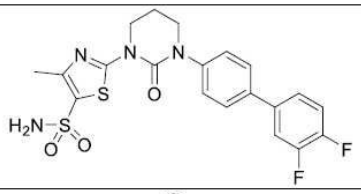
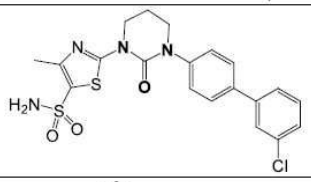
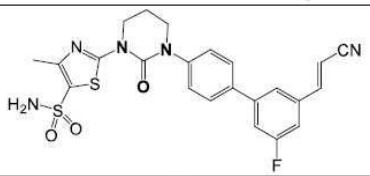
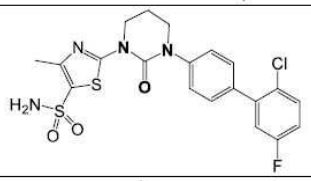
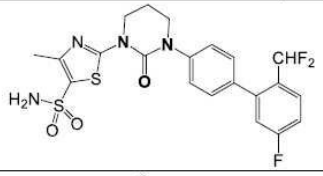
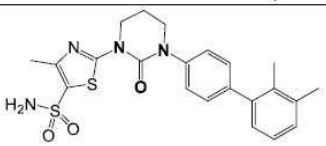
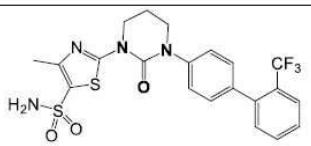
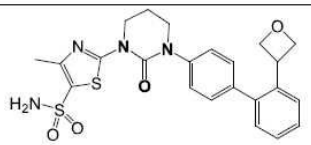
[0756]

177		475.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.37 (m, 8H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.76 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
178	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	474.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.46 (m, 6H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.76 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
179	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	474.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.37 (m, 8H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 5.76 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
180		519.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 0.56 - 0.47 (m, 2H), 0.47 - 0.39 (m, 2H) ppm
181		493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.06 – 2.03 (m, 2H) ppm
182		457.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H) ppm

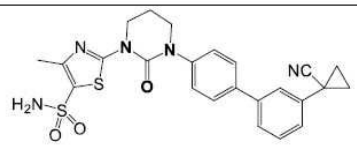
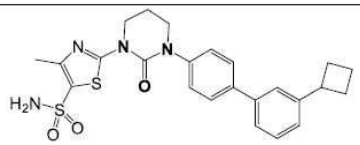
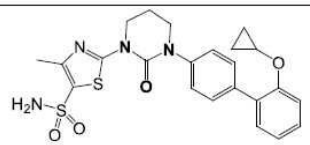
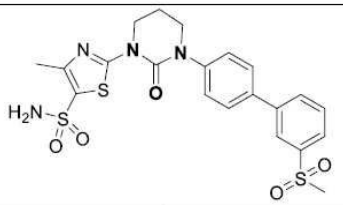
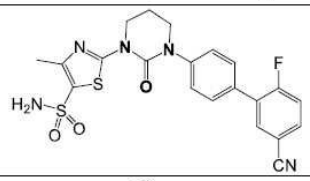
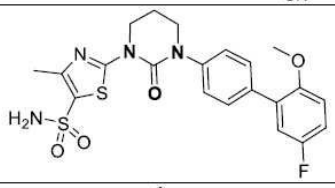
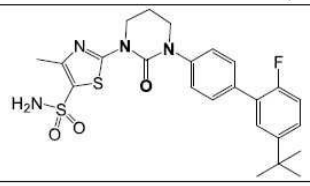
[0757]

[0758]

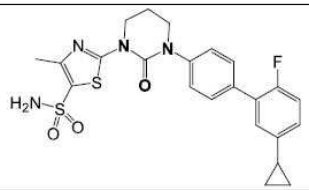
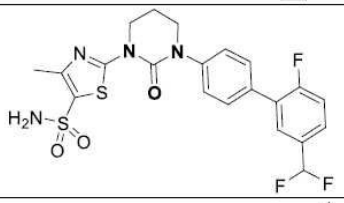
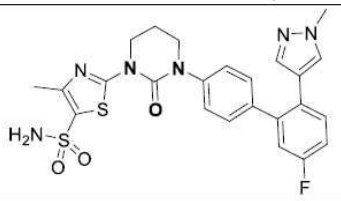
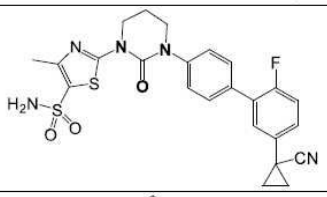
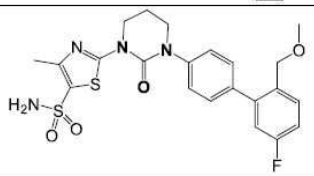
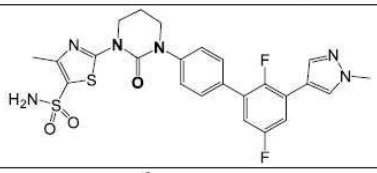
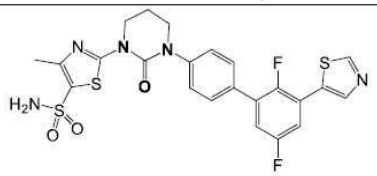
183		483.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (br s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H), 0.45 - 0.39 (m, 2H) ppm
184		444.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
185		463.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 2H)
186		481.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (dd, J = 2.3, 7.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 3H), 7.59 - 7.46 (m, 5H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H)
187		465.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.53 (m, 5H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 4.16 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H)
188		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 - 7.64 (m, 4H), 7.56 (br s, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
189		446.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 - 7.66 (m, 4H), 7.57 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).

190		465.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
191		463.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 - 7.72 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
192		497.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 5H), 6.70 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
193		481.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 4H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
194		497.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 4H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.21 (m, 1H), 6.81 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H).
195		457.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).
196		497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).
197		485.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83

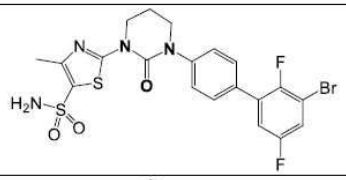
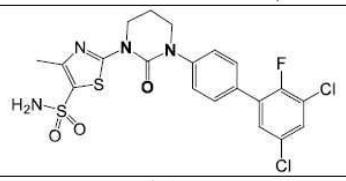
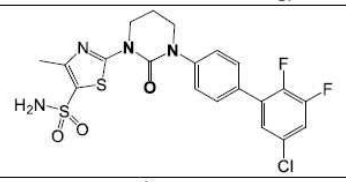
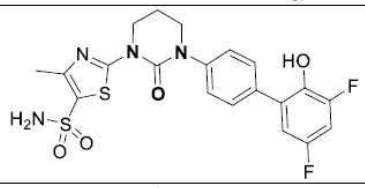
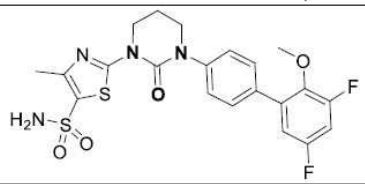
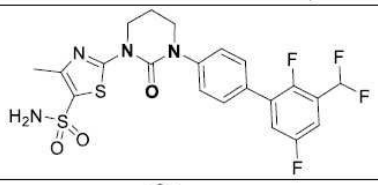
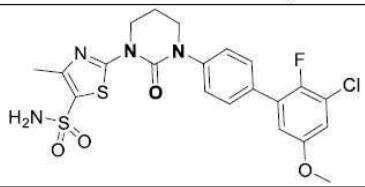
[0759]

			(t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H).
198		494.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.32 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H).
199		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H).
200		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H).
201		507.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 4.17 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H). **[참고: - 3H는 용매 피크에 병합됨]**
202		472.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 5H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H).
203		477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 - 7.53 (m, 4H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 4.16 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).
204		503.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 4H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

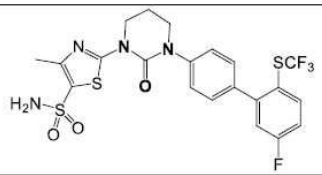
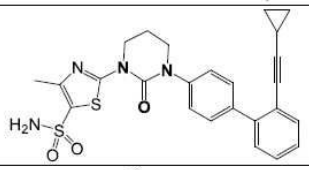
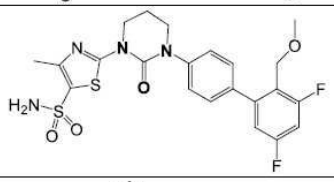
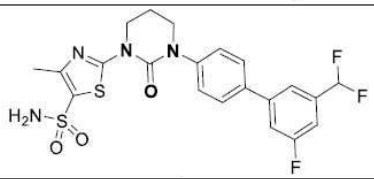
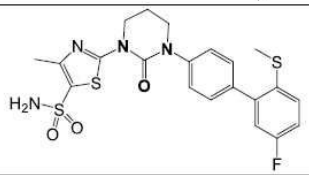
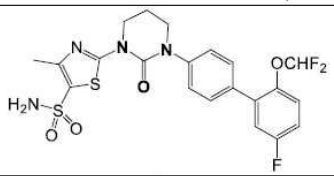
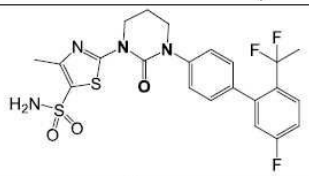
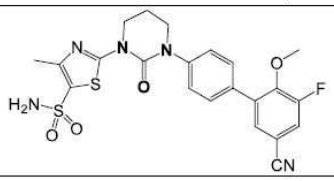
[0760]

205		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.25 - 7.06 (m, 4H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.75 - 0.68 (m, 2H).
206		497.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.09 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
207		527.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.92 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
208		512.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 2H).
209		491.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 2.8, 9.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.19 (m, 2H).
210		545.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).
211		548.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).

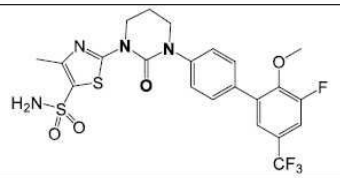
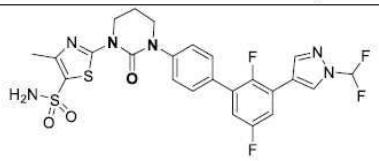
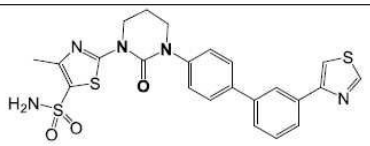
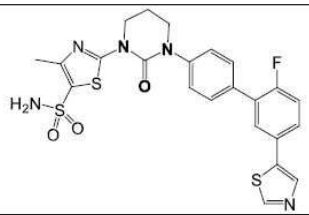
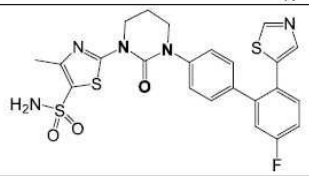
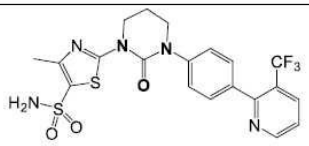
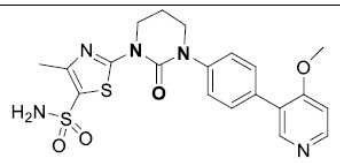
[0761]

212		542.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
213		515.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 4H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
214		499.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).
215		481.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (brs, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).
216		495.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H)
217		515.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 5H), 7.28 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
218		511.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H).

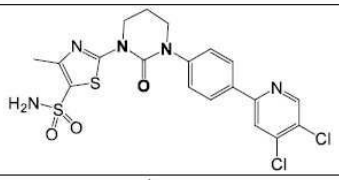
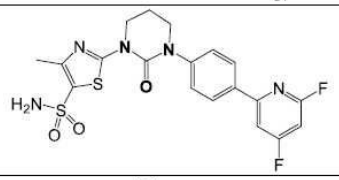
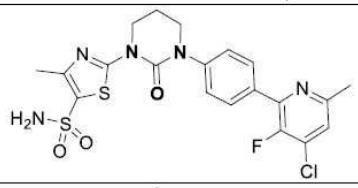
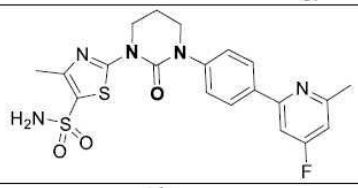
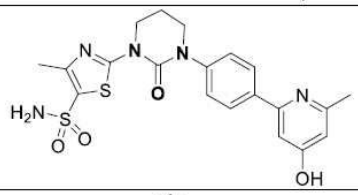
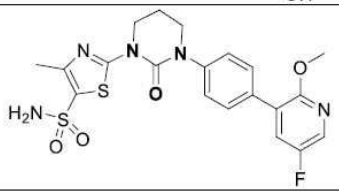
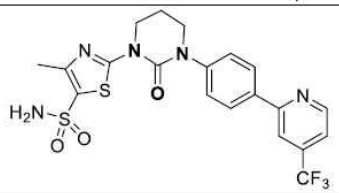
[0762]

219		547.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H).
220		492.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 5H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H).
221		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 - 7.47 (m, 6H), 7.41 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 4H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H).
222		497.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 - 7.75 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.11 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H)
223		493.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (s, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 5H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H)
224		531.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.49 (m, 7H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H)
225		511.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (dd, J = 5.8, 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 2.6, 9.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.72 (t, J = 19.0 Hz, 3H)
226		502.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H).

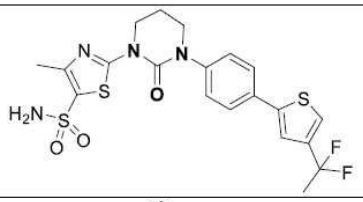
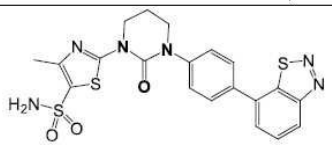
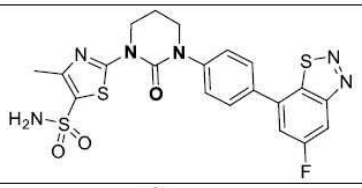
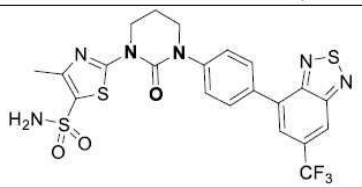
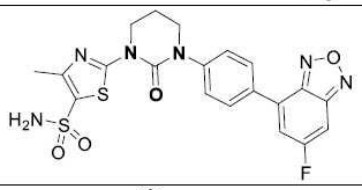
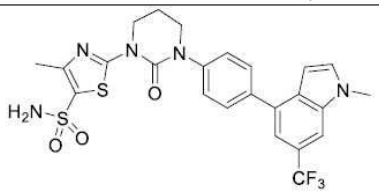
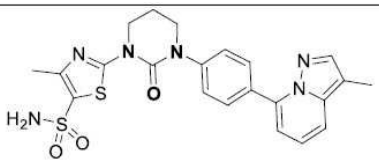
[0763]

227		545.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (dd, J = 1.9, 11.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 5H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H).
228		581.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.76 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.79 (d, J = 3.20 *Hz*, 2H), 7.54 (d, J = 8.80 *Hz*, 4H), 7.39 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.60 *Hz*, 2H), 3.85 (t, J = 5.60 *Hz*, 2H), 2.46 (s, 3H), 8.38 (s, 2H),
229		512.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 5H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H).
230		530.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 4.14 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H).
231		530.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.43 - 7.22 (m, 6H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 2H).
232		498.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H).
233		460.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H).

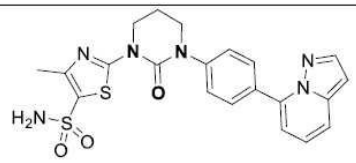
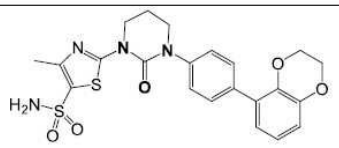
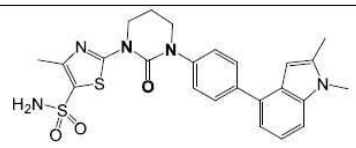
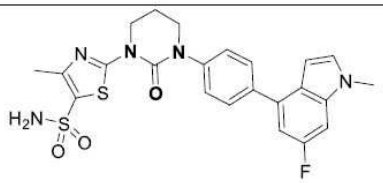
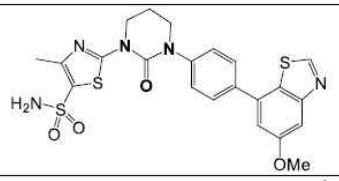
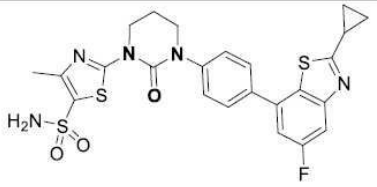
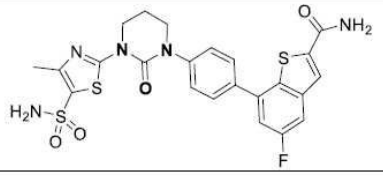
[0764]

234		498.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.41 - 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 - 7.44 (m, 4H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H).
235		466.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H).
236		496.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) **[참고: - CH_3은 용매 피크에 병합됨].**
237		462.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H)
238		460.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.70 - 7.37 (m, 4H), 7.13 - 6.79 (m, 1H), 6.69 - 6.29 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H). **[참고: - - OH 양성자는 판찰되지 않음]**
239		478.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 - 2.14 (m, 2H).
240		498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H)

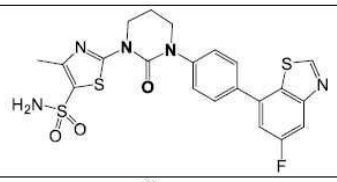
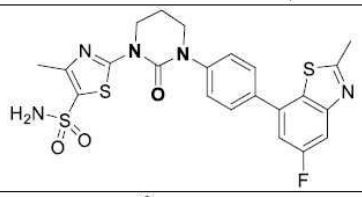
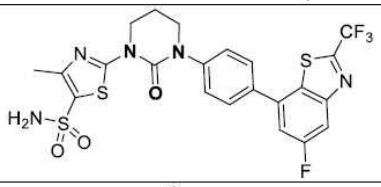
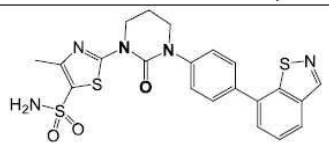
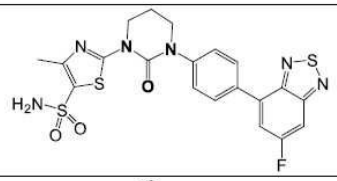
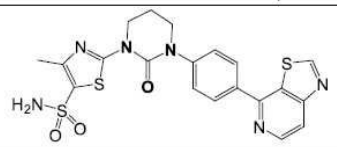
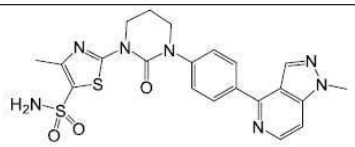
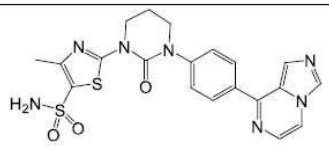
[0765]

241		499.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.53 (s, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 2.01 (t, J = 18.6 Hz, 3H).
242		484.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
243		505.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.3, 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).
244		555.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 3H), 7.68 - 7.45 (m, 4H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H).
245		489.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) 8.17 (d, J = 8.80 *Hz*, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.40 *Hz*, 2H),7.59 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.00 *Hz*, 2H), 3.87 (t, J = 6.00 *Hz*, 2H), 2.46 (s, 3H) , 2.26 (t, J = 5.60 *Hz*, 2H).
246		550.2	(400 MHz, DMSO-d6) 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.00 *Hz*, 2H), 7.69 (d, J = 2.80 *Hz*, 1H), 7.55 (t, J = 1.60 *Hz*, 4H), 7.38 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.40 *Hz*, 1H), 4.19 (t, J = 6.00 *Hz*, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.60 *Hz*, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (t, 2H)
247		483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H).

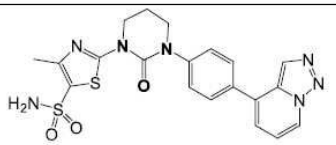
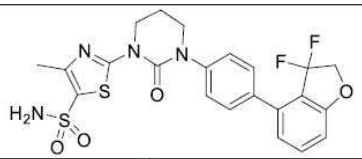
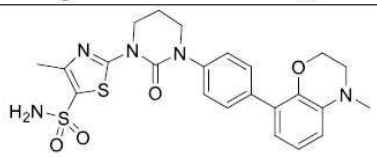
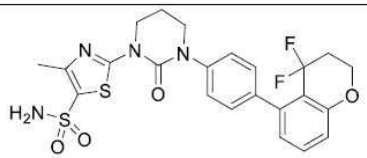
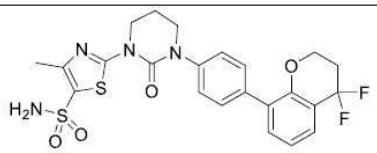
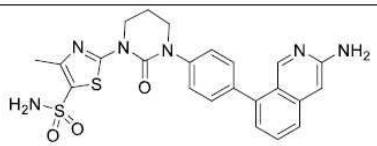
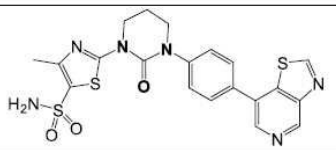
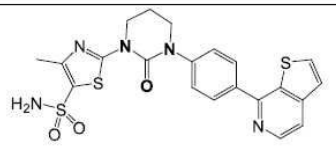
[0766]

248		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.97 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).
249		487.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 - 7.47 (m, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.90 - 6.81 (m, 3H), 4.32 - 4.19 (m, 4H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H).
250		496.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H).
251		500.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 2.0, 10.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).
252		516.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H).
253		544.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 7.44 (dd, J = 2.2, 10.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 2H). **[참고: -시클로프로필의 1개의 -CH는 관찰되지 않으며, 용매 피크에 병합됨]**
254		546.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 3H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H).

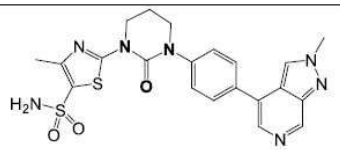
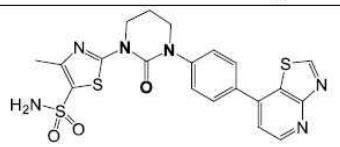
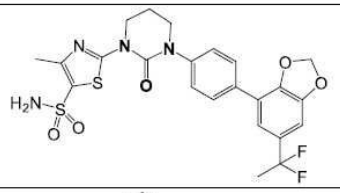
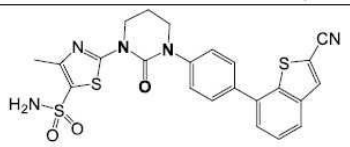
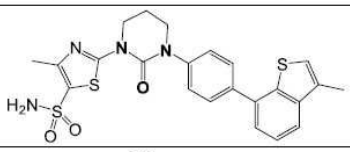
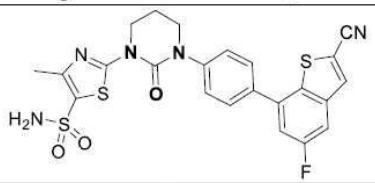
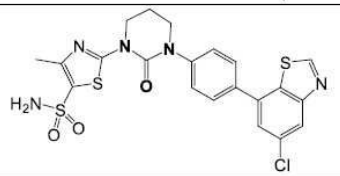
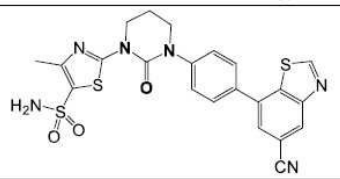
[0767]

255		504.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 5H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H).
256		518.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 - 7.74 (m, 3H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).
257		572.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 3H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H)
258		486.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 3H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 4H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H).
259		505.6	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.09 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 4H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H),
260		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.80 - 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H).
261		484.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H).
262		470.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 2.52(s, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 2H). **[참고: - NH_2는 관찰되지 않음]**.

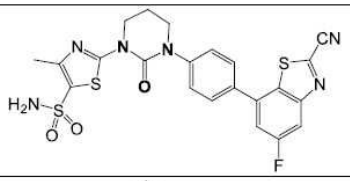
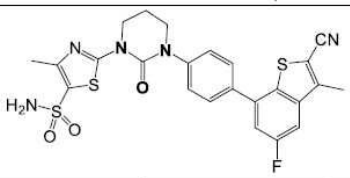
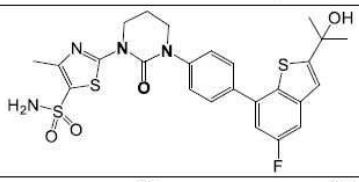
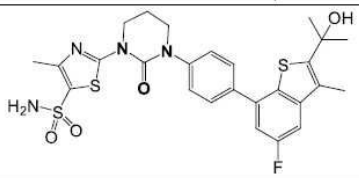
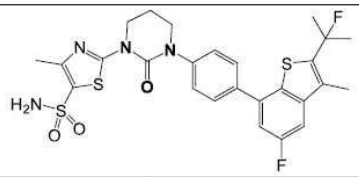
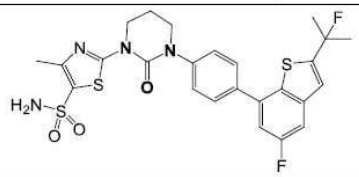
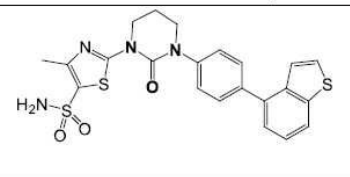
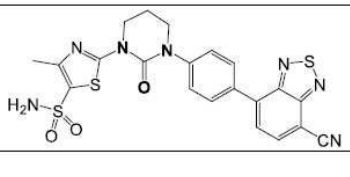
[0768]

263		468.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 4H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 4.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).
264		507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.42 (m, 7H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.82 (t, J = 16.9 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H)
265		518.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.55 (dd, J = 2.9, 11.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.9, 9.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 4H), 3.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H). **[참고: - 2개의 양성자는 용매 피크에 병합됨]**
266		521.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (s, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 2H)
267		521.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 - 7.52 (m, 5H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H).
268		495.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 8H), 7.06 (dd, J = 1.1, 6.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H).
269		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.38 - 9.35 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H).
270		484.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.99 - 7.80 (m, 1H), 7.73 - 7.49 (m, 5H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 2H).

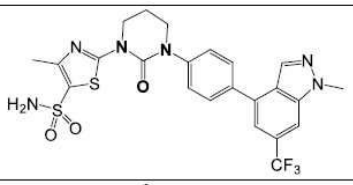
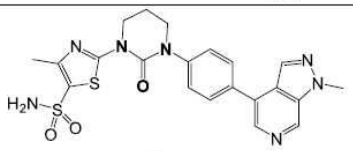
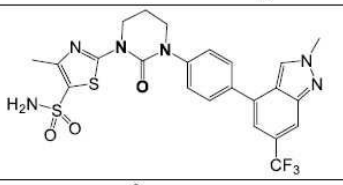
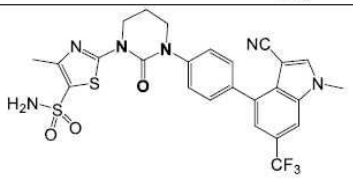
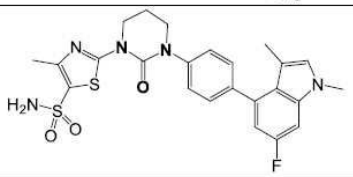
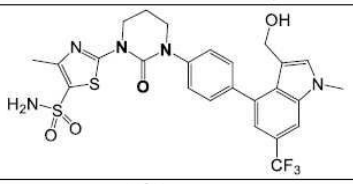
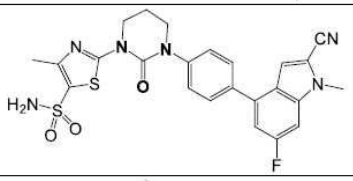
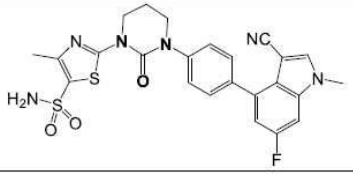
[0769]

271		484.1	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.14 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = -8.00 *Hz,* 2H), 7.55-7.58 (m, 4H), 4.30 (s, 3H), 4.09-4.19 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.27 (m, 2H).
272		487.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.05 (br s, 2H), 4.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H)
273		537.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.16 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.01 (t, *J* = 18.8 Hz, 3H)
274		510.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H).
275		499.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 - 7.72 (m, 3H), 7.61 - 7.52 (m, 5H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 6H), 2.32 - 2.18 (m, 2H).
276		528.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 4.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H).
277		520.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 3H), 4.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H).
278		511.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (brs, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H)

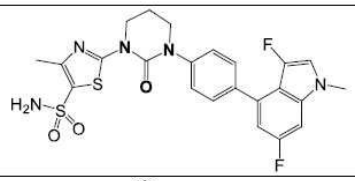
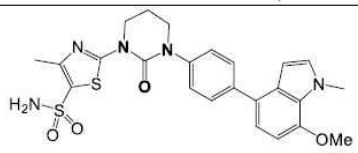
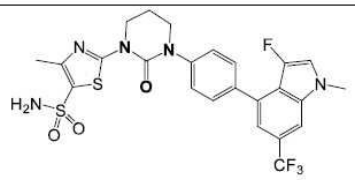
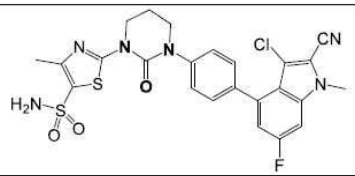
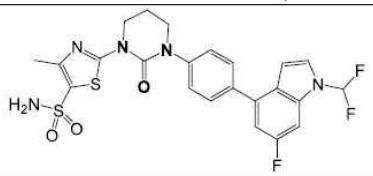
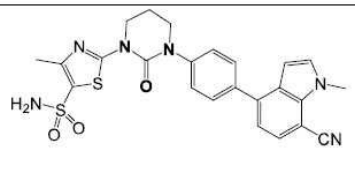
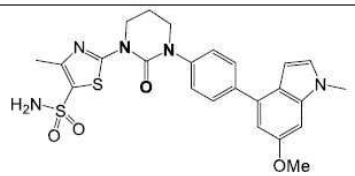
[0770]

279		529.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 3H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H).
280		542.0	**^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 8.38 (d, J = 7.2 *Hz*, 1H), 8.04 (d, J = 11.2 *Hz*, 1H), 7.69 (dd, J = 1.6, 8.8 *Hz*, 2H), 7.58-7.54 (m, 4H), 4.18 (t, J = 6.0 *Hz*, 2H), 3.85 (t, J = 6.0 *Hz*, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 2H).
281		561.0	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 5H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 *Hz*, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 *Hz*, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.57 (s, 6H).
282		575.1	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 5H), 7.28 (dd, J = 2.4, 9.6 *Hz*, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 *Hz*, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 *Hz*, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.47 (t, J = 8.4 *Hz*, 2H), 1.59 (s, 6H).
283		577.1	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6) 7.77 (d, J = 2.00 *Hz*, 2H), 7.58 (d, J = 2.00 *Hz*, 4H), 4.19 (t, J = 6.00 *Hz*, 2H), 3.86 (t, J = 6.00 *Hz*, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.26 (s, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).
284		563.1	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 2.4, 9.2 *Hz*, 1H), 7.60-7.54 (m, 5H), 7.39 (dd, J = 2.4, 10.0 *Hz*, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 *Hz*, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (t, J = 5.6 *Hz*, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).
285		485.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.06 (d, J = 8.00 *Hz*, 1H), 7.84 (d, J = 5.60 *Hz*, 1H), 7.64 (d, J = 8.80 *Hz*, 2H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.20 *Hz*, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H)
286		512.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.01 (d, J = 7.60 *Hz*, 1H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 3H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27-2.24 (m, 2H)

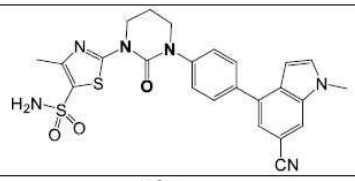
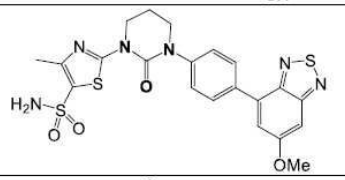
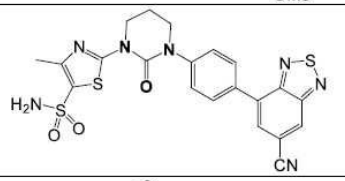
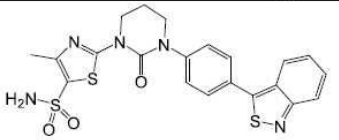
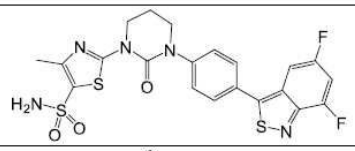
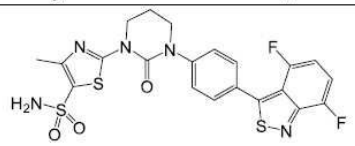
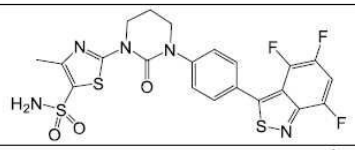
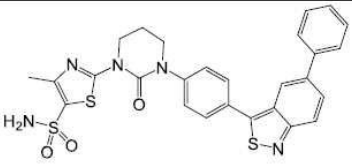
[0771]

287		551.1(	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.60 *Hz*, 2H), 7.59 (d, *J* = 1.60 *Hz*, 4H), 7.52 (s, 1H), 4.21 (s, 5H), 3.87 (t, *J* = 5.60 *Hz*, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 2H)
288		484.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.20 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.60-7.58 (m, 4H), 4.25 (s, 3H), 4.20-4.19 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H)
289		551.4	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.40 *Hz*, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.80 *Hz*, 4H), 7.37 (d, *J* = 1.20 *Hz*, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.00 *Hz*, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (t, *J* = 6.00 *Hz*, 2H)
290		575.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.00 *Hz*, 2H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.45 (d, *J* = 1.20 *Hz*, 1H), 4.20-4.02 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86-3.39 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H)
291		514.2	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.49 (d, *J* = 2.00 Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.73 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H),
292		580.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.88 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 7H), 7.10 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.88-3.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H),
293		525.0	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) 7.75 (d, *J* = 8.80 *Hz*, 2H), 7.61-7.54 (m, 7H), 4.19 (t, *J* = 6.00 *Hz*, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (t, *J* = 4.80 *Hz*, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 5.20 Hz, *2H*).
294		525.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.36 (s, 1H), 7.63-7.51 (m, 7H), 7.12 (d, *J* = 1.60 *Hz*, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.05-2.08 (m, 2H),

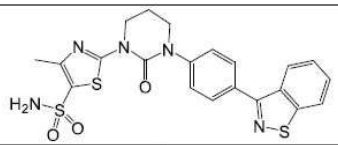
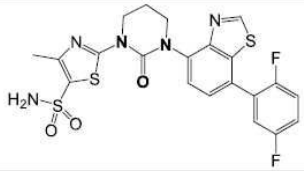
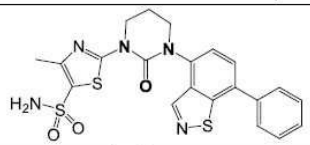
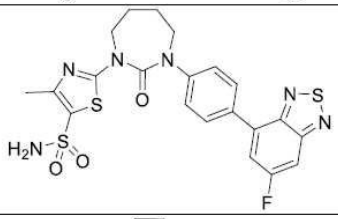
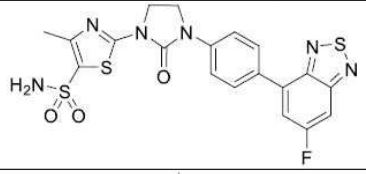
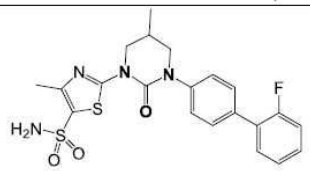
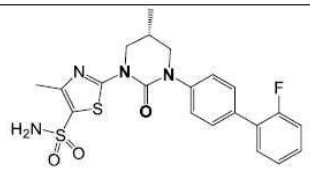
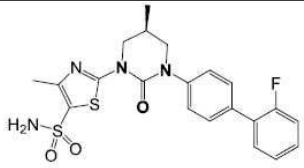
[0772]

295		518.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.62-7.58 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 2.40 *Hz*, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.40 *Hz*, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H),
296		512.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H).
297		568.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.97 (d, *J* =2.00 *Hz*, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.00 *Hz*, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.20 *Hz*, 2H), 7.65 (d, *J* = 2.80 *Hz*, 2H), 7.55 (d, *J* = 23.20 *Hz*, 2H), 7.30 (d, *J* = 0.80 *Hz*, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.84 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H),
298		560.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.74 (d, *J* = 2.00 *Hz*, 1H), 7.72-7.71 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 2.00 *Hz*, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.85 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.51 (m, 2H),
299		536.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (t, *J* = 59.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.59 - 7.53 (m, 5H), 7.23 (dd, *J* = 1.9, 10.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H)
300		507.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.17-4.16 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H). **[NH_2는 관찰되지 않음]**
301		512.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 0.6, 3.3 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H)

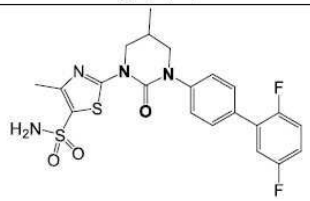
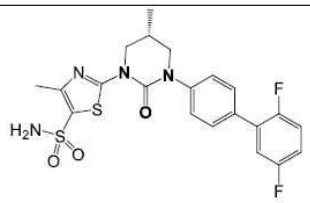
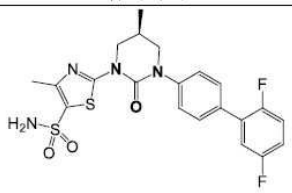
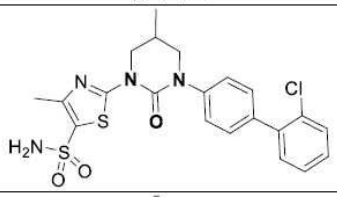
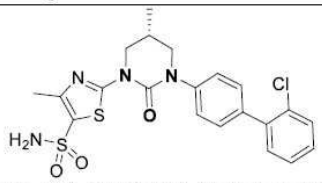
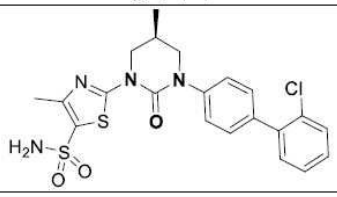
[0773]

302		507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 3H), 7.60 - 7.42 (m, 5H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H).
303		516.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.62 - 7.44 (m, 6H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H)
304		512.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 4H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H)
305		486.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 3H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H).
306		522.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 6H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H).
307		522.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H).
308		539.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.71 (m, 3H), 7.67 - 7.51 (m, 4H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H). **[참고: -메틸 양성자는 용매 피크에 병합됨]**
309		562.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 4H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).

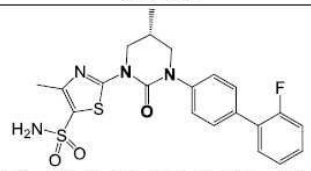
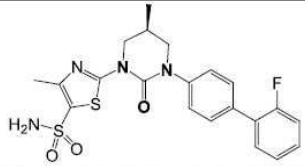
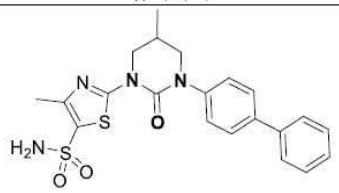
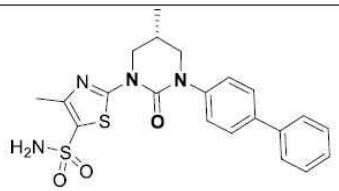
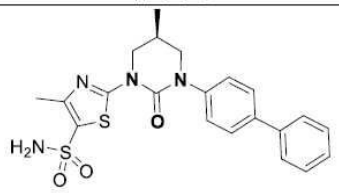
[0774]

310		486.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (dd, J = 8.3, 17.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 - 7.51 (m, 6H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H).
311		522.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.37 (m, 5H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), **[참고: -CH_3은 용매 피크에 병합되었으며, 관찰되지 않음]**
312		486.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.69 - 7.48 (m, 6H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.30 (m, 2H)
313		519.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H).
314		491.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 4.18 (s, 4H), 2.47 (s, 3H).
315		461.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[참고: 하나의 양성자는 관찰되지 않음]**
316		460.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **[참고: -NH_2 양성자는 관찰되지 않음].**
317		460.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **[참고: -NH_2 양성자는 관찰되지 않음].**

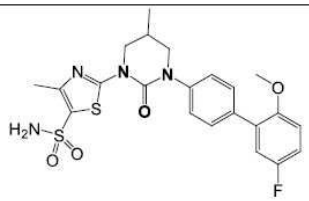
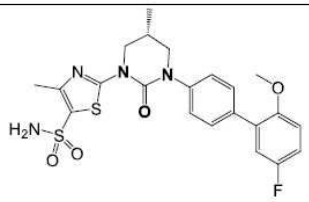
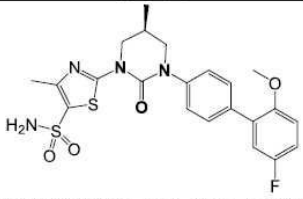
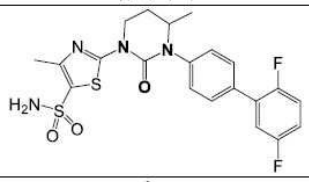
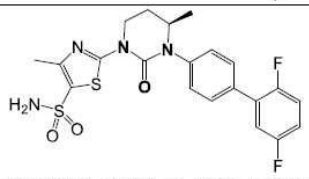
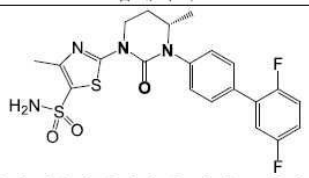
[0775]

	단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학		
318		479.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 4H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H). **[참고: -1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨]**
319	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	479.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (brs, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). **[참고: -1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
320	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	479.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (brs, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H). **[참고: -1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
321		477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.49 - 7.37 (m, 7H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). **[참고: -1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
322	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 9H), 4.38 (dd, *J* = 3.3, 12.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 2.7, 11.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **[참고: 1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨]**
323		477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 9H), 4.38 (dd, *J* = 4.9, 12.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **[참고: 1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨].**

[0776]

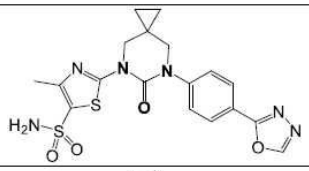
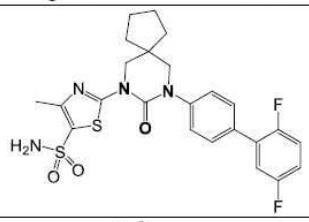
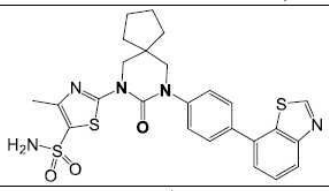
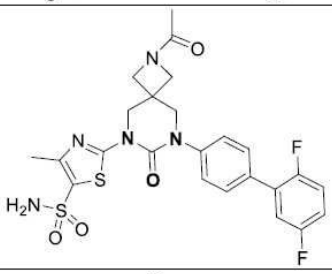
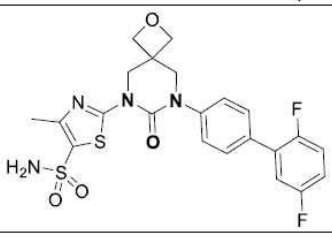
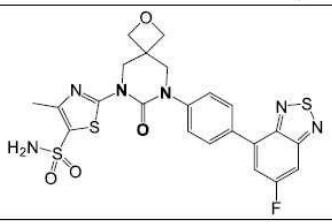
	단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학		
324	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	459.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **[참고: -NH_2 양성자는 관찰되지 않음].**
325	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	459.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **[참고: -NH_2 양성자는 관찰되지 않음].**
326	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	443.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 - 7.71 (m, 4H), 7.64 (s, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 4H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[참고: -1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨]**
327	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	443.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 - 7.66 (m, 4H), 7.54 - 7.44 (m, 6H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[참고: -1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
328	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	443.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.56 - 7.44 (m, 6H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[참고: -1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨]**

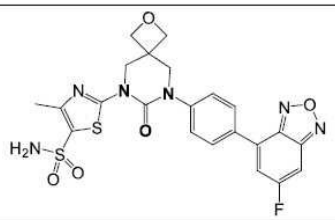
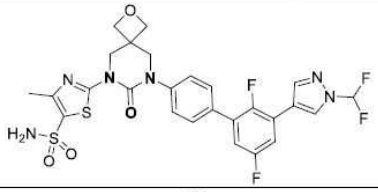
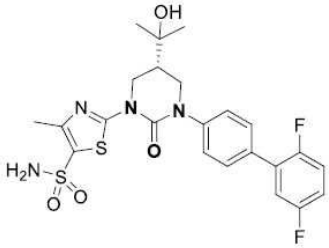
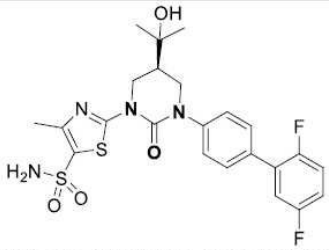
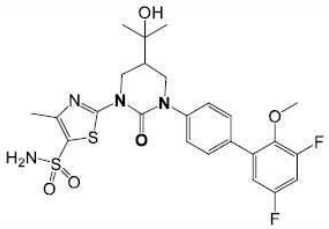
[0777]

329		491.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.24 - 7.08 (m, 5H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H). **[참고: - 1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
330	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	491.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 5H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[참고: - 1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
331	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	491.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 5H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **[참고: - 1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
332		478.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
333	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
334	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

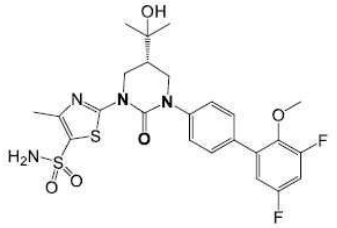
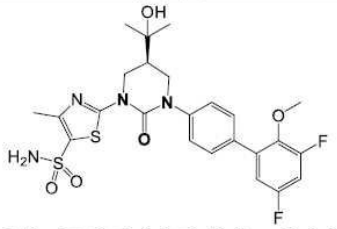
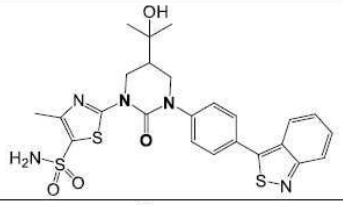
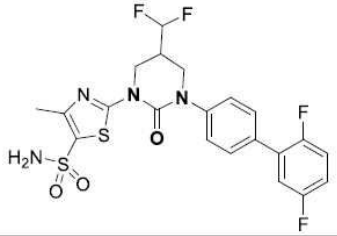
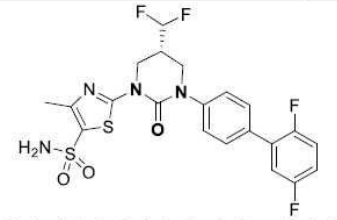
[0778]

[0779]

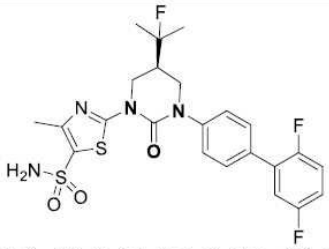
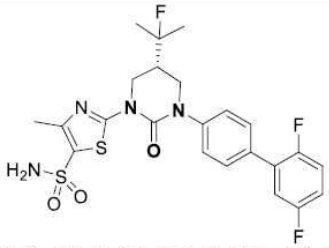
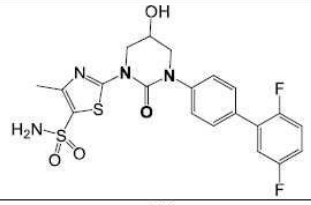
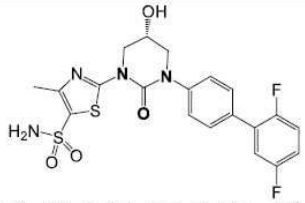
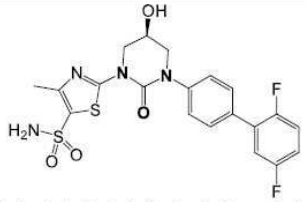
335		447.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.56 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 4H)
336		519.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.74 - 1.54 (m, 8H).
337		540.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 8H).
338		548.1	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.67-7.62 (m, 4H), 7.53 (dd, J = 2.00, 6.80 Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.41 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 4.30 (d, J= 12.40 *Hz*, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).
339		507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (br s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.47 - 4.40 (s, 2H), 4.08 (s, 2H). **[참고: -메틸은 용매 피크에 병합됨]**
340		546.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 4.57 (s, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.12 (s, 2H). **[참고: -CH_3은 용매 피크에 병합됨]**

341		531.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.19 (d, *J* = 8.80 *Hz*, 2H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 4H), 4.57 (s, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)
342		623.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.76 (d, *J* = 1.60 *Hz*, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06-7.76 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 6.80 *Hz*, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).
343	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	523.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.34 (m, 6H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 10.4 Hz, 6H).
344	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	523.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 10.4 Hz, 6H).
345		553.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 1.33 (s, 6H).

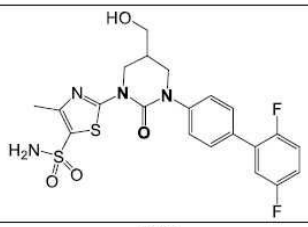
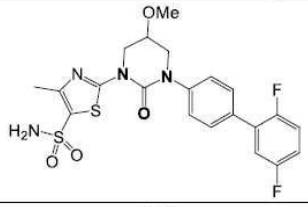
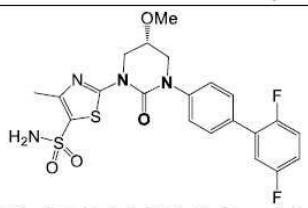
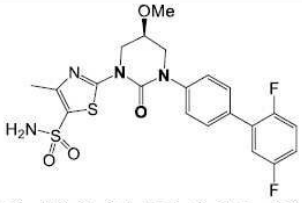
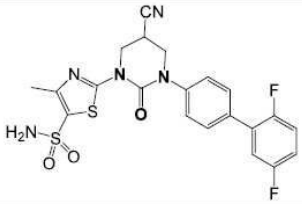
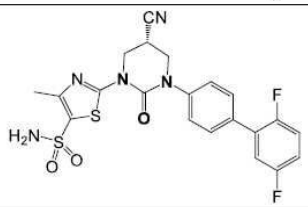
[0780]

346	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	553.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 6H).
347	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	553.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 6H).
348		544.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.76 (m, 4H), 7.71 - 7.47 (m, 5H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 1.22 (d, J = 8.8 Hz, 6H). **[참고: 메틸은 용매 피크에 병합됨]**
349		515.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (br s, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.64 - 6.27 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)
350	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	515.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 6.62 - 6.26 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)

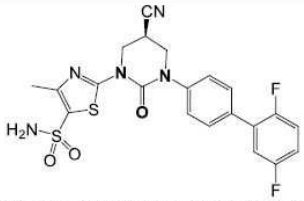
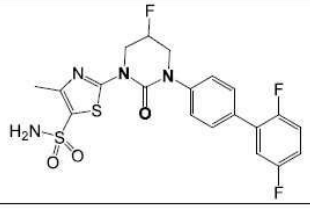
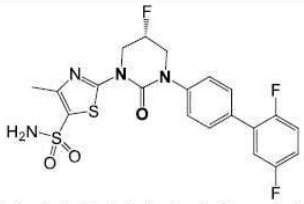
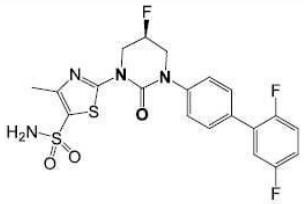
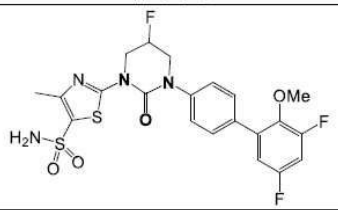
[0781]

351	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	525.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 9.6 Hz, 3H).
352	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	525.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).
353	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	481.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).
354	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	481.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.62 - 5.59 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).
355	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	481.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 5.62 - 5.59 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).

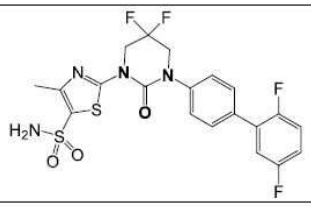
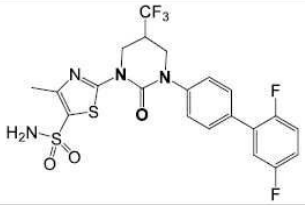
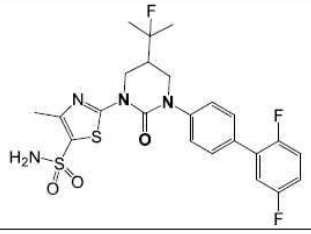
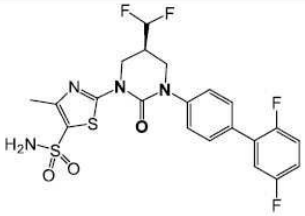
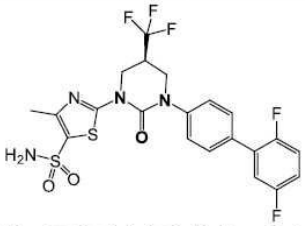
[0782]

356		495.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 2.45 (s, 3H). **[참고: -1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
357		495.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.58 (m, 4H), 7.47 - 7.16 (m, 5H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
358	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	495.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 - 7.57 (m, 4H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
359	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	495.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.57 (m, 4H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
360		489.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
361		490.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (brs, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

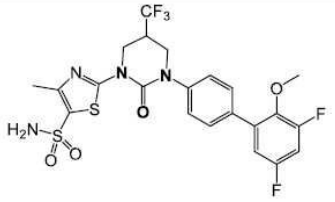
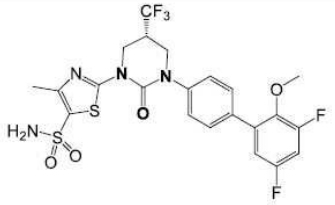
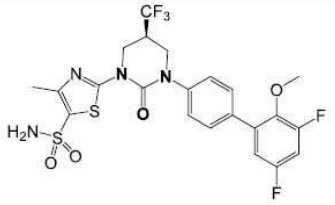
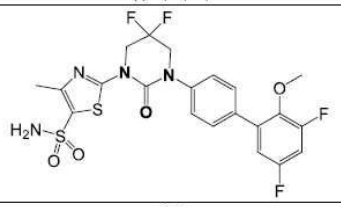
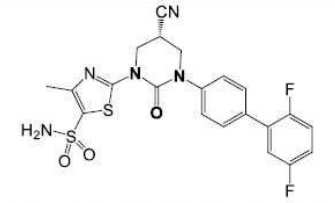
[0783]

	단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학		
362	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	490.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
363	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 - 7.56 (m, 4H), 7.54 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 5.63-5.38 (m, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.36 - 3.90 (m, 3H), 2.46 (s, 3H).
364	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.51 (d, J = 45.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 3.91 (m, 1H). **[참고: -CH_3은 용매 피크에 병합됨].**
365	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 5.51 (d, J = 46.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 3.91 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
366		511.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 - 7.58 (m, 4H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.60 - 5.42 (m, 1H), 4.71 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

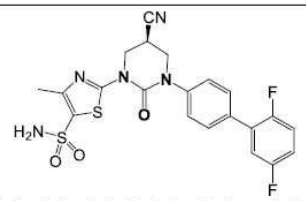
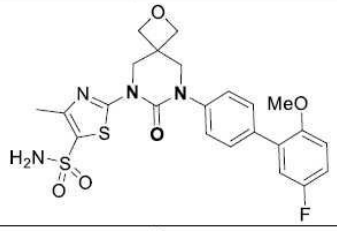
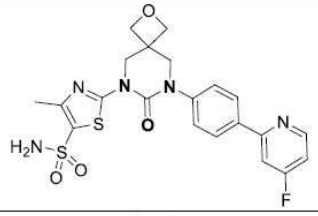
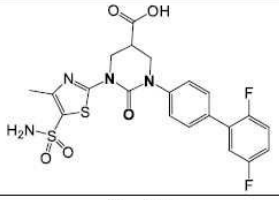
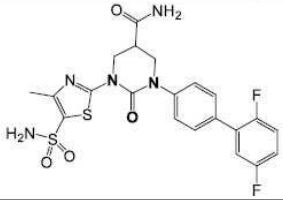
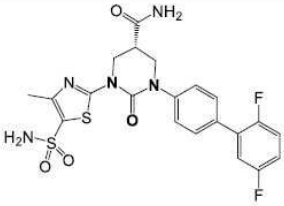
[0784]

367		501.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 - 7.64 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.60 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).
368		533.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.61 (m, 4H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 4.9, 13.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)
369		525.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 3.1, 12.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 9.9 Hz, 3H)
370	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	515.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 6.60 - 6.25 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
371	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	533.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 6.8, 12.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

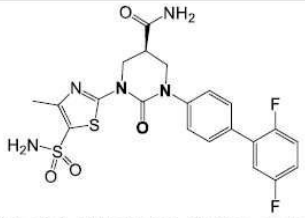
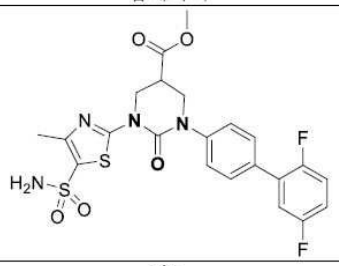
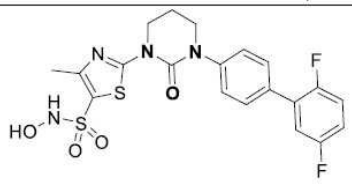
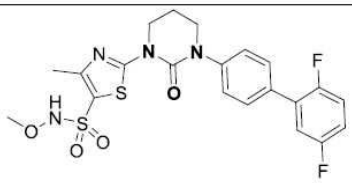
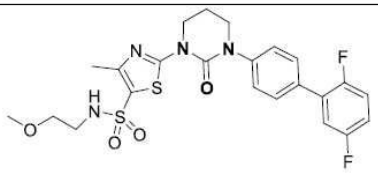
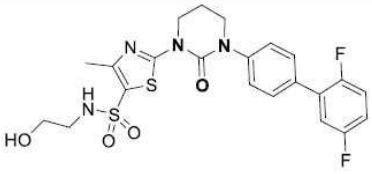
[0785]

372		563.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 4.9, 12.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). **[참고: - 1개의 양성자는 용매 피크에 병합됨]**
373	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	563.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 - 7.59 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 1.9, 9.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 4.6, 12.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 6.5, 12.0 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
374	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	563.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.57 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 4.9, 13.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
375		531.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (s, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.60 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)
376	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	490.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (brs, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

[0786]

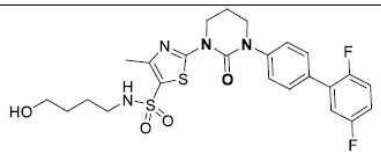
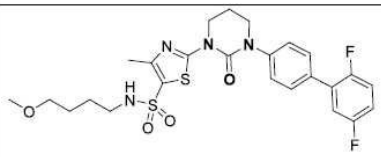
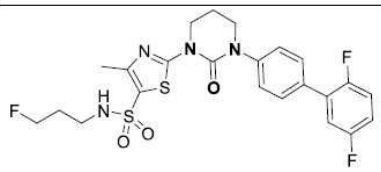
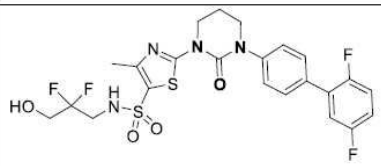
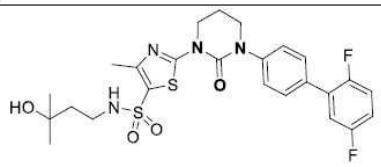
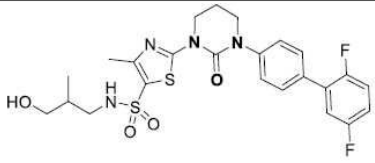
377	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	490.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
378		519.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.60-7.56 (m, 3H), 7.44 (dd, *J* = 2.00, 6.80 *Hz*, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.56 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)
379		490.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (dd, *J* = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J* = 2.3, 11.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 4.56 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).
380		509.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (brs, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
381		508.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (brs, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
382	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	508.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.70 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

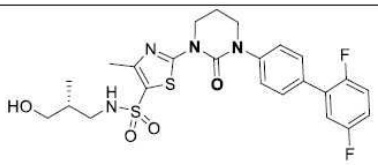
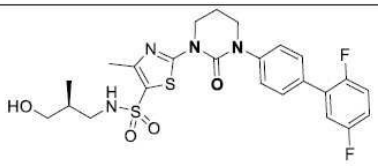
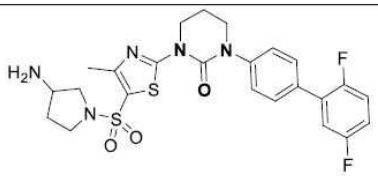
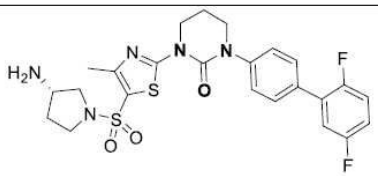
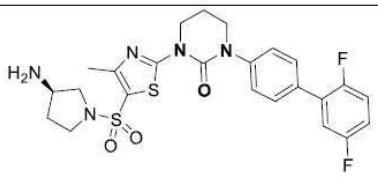
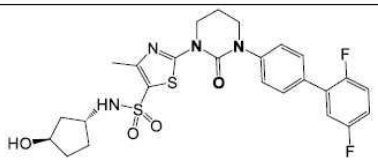
[0787]

383	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	508.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 5H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.99 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
384		523.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)
385		481.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H). **[참고: -CH_3은 용매 피크에 병합됨].**
386		494.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H). **[참고: -CH_3은 용매 피크에 병합됨].**
387		523.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H). **[참고: -2개의 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
388		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).

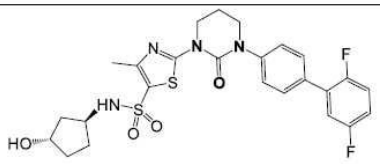
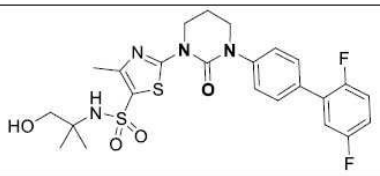
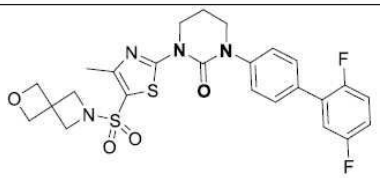
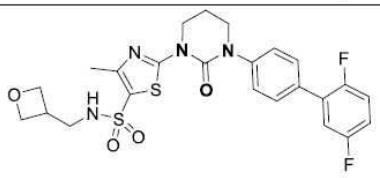
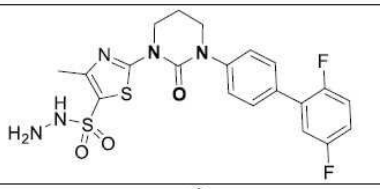
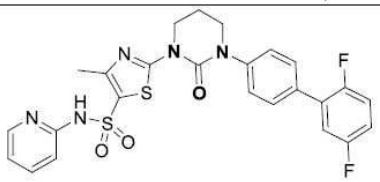
[0788]

[0789]

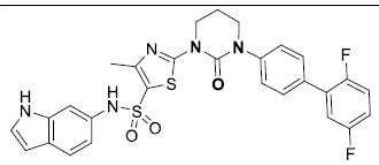
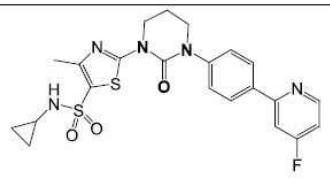
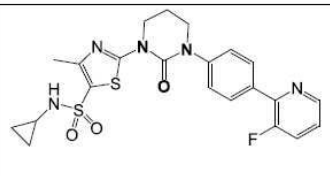
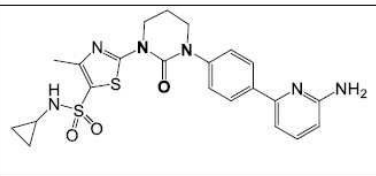
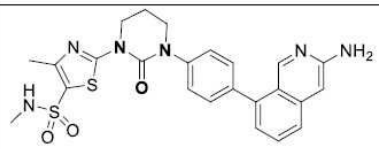
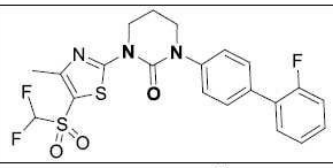
389		537.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.37 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.48 - 1.33 (m, 4H)
390		551.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 4H).
391		525.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 2H).
392		559.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 5.48 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H). **[참고: -2H는 용매 피크에 병합됨]**
393		551.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.57 (m, 3H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.04 (s, 6H).
394		537.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

395		537.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
396		537.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
397		534.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 1H) **[참고: -CH_3 및 2H는 용매 피크에 병합됨]**
398		534.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 1H). **[참고: -CH_3 및 2H는 용매 피크에 병합됨]**
399		534.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H). **[참고: -NH_2 및 -CH_3은 용매 피크에 병합됨]**
400		549.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.47 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m,

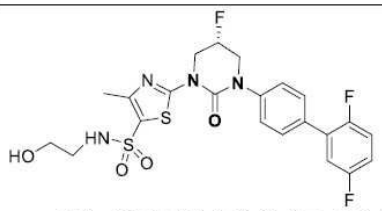
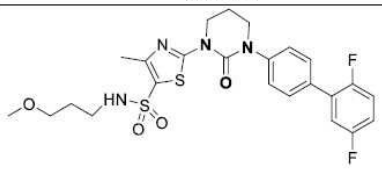
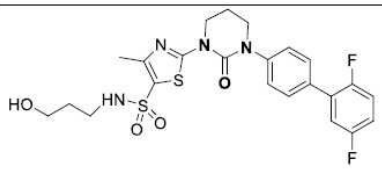
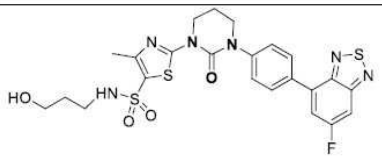
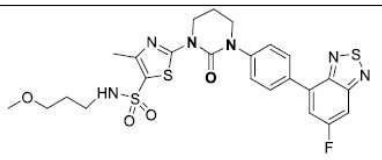
[0790]

			1H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 2H).
401		549.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.69 - 1.40 (m, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 1H).
402		537.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 5H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).
403		547.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H). **[참고: -메틸은 용매 피크에 병합됨]**
404		535.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 6.2, 7.6 Hz, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 4H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H)
405		480.1	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6) 8.42 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.80 *Hz*, 2H), 7.51 (d, J = 8.40 *Hz*, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.60 *Hz*, 4H), 3.83 (t, J = 5.60 *Hz*, 2H) , 2.48 (s, 3H), 2.08 (s, 2H).
406		542.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.93 - 6.77 (m, 1H), 4.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 2H). **[참고: -NH 양성자는 판찰되지 않음]**

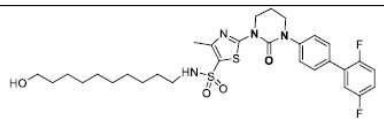
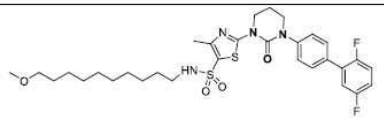
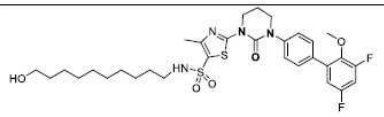
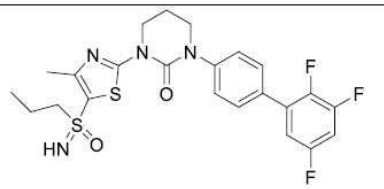
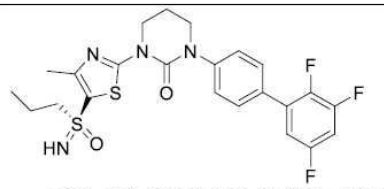
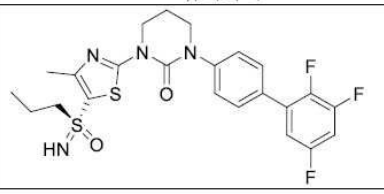
[0791]

407		580.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 5H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 4.07 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H)
408		488.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (dd, J = 5.7, 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 - 2.12 (m, 3H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H).
409		488.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 3H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.46 - 0.37 (m, 2H).
410		485.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.55 - 7.34 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 3H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H).
411		508.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 7H), 7.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 2H). **[참고: 1개의 -CH_3은 용매 피크에 병합됨]**
412		482.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.63-7.58 (m, 3H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 4H), 4.24 (t, J = 6.40 *Hz*, 2H), 3.85 (t, J = 6.00 *Hz*, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.50-2.27 (m, 2H),
413		527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.61 - 5.42 (m, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 2H), 4.35 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

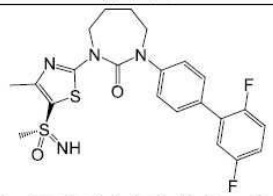
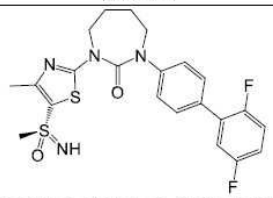
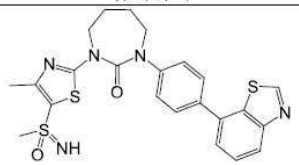
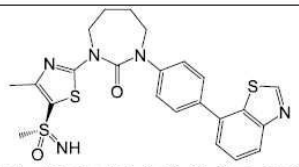
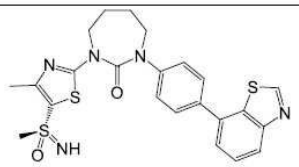
[0792]

414	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.61 - 5.44 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 2H), 4.35 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).
415	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 5.65 - 5.42 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 2H), 4.42 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).
416		537.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 1.62 (quin, J = 6.6 Hz, 2H).
417		523.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.56 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 4.43 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.98 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.55 (quin, J = 6.7 Hz, 2H)
418		563.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 2H).
419		577.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 5H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H).

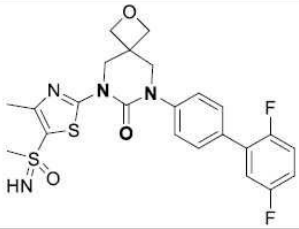
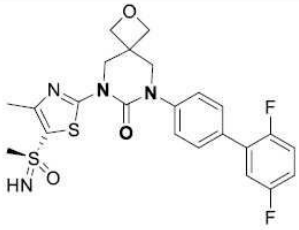
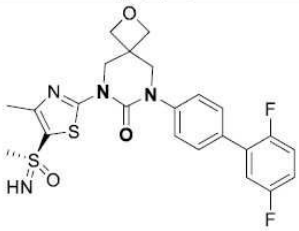
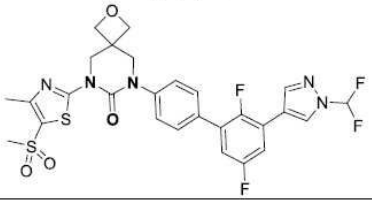
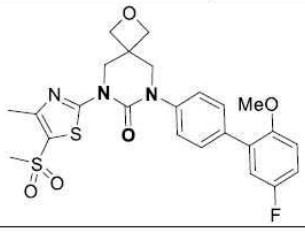
[0793]

420		621.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.80 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 4H), 1.27 - 1.16 (m, 12H).
421		635.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.28 - 1.10 (m, 12H). **[참고:- 2개의 양성자는 용매 피크에 병합됨]**
422		651.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.29 - 1.12 (m, 12H).
423		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H). **[참고: -CH_3은 용매 피크에 병합됨]**
424	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 6.4, 9.4 Hz, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **[참고: -CH_3은 용매 피크에 병합됨]**
425		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.83 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 0.92 (t, J

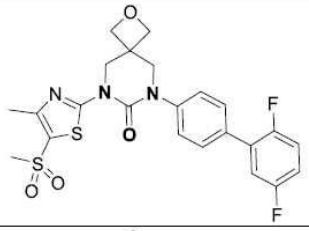
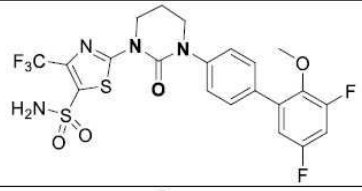
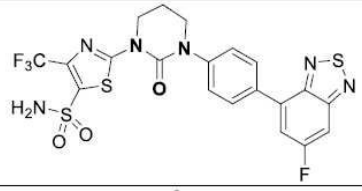
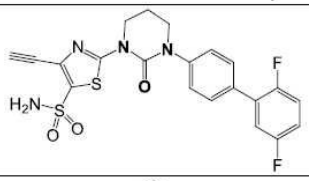
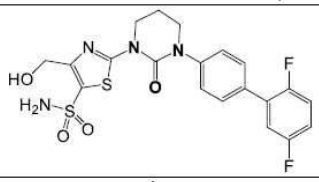
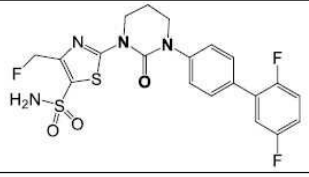
[0794]

	단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학		= 7.4 Hz, 3H). **[참고: -CH_3은 용매 피크에 병합됨]**
426	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H). **[참고: -메틸 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
427	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H). **[참고: -메틸 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
428		498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H). **[참고: -메틸 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
429	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H). **[참고: -메틸 양성자는 용매 피크에 병합됨].**
430	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H). **[참고: -메틸 양성자는 용매 피크에 병합됨].**

[0795]

431		505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).
432	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
433	 단일 거울상이성질체, 임의로 지정된 입체화학	505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).
434		622.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.76 (d, J = 1.20 *Hz*, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.20 *Hz*, 2H), 7.55 (d, J = 8.40 *Hz*, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).
435		518.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.59-7.56 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)

[0796]

436		506.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.67-7.65 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
437		549.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H).
438		559.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H)
439		475.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.15 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 2H)
440		481.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 5.06 (br.s, 1H), 4.64 (br.s, 2H), 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 2H).
441		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.54 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H)

[0797]

[0798] **생물학적 검정 데이터**

[0799] 세포 배양

[0800] Vero 세포를 10% 소 태아 혈청 및 100 단위/mL 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM)에서 배양하였다. 세포를 주당 2-3회 계대배양하여 하위 합류 밀도를 유지하였다.

[0801] 분석

[0802] *HSV-1 항바이러스 검정*

[0803] Vero 세포를 웰당 2.5 x 10^3 세포의 밀도로 96-웰 플레이트에 시딩하고 밤새 부착되도록 하였다. 부착 후, 배지를 50 uL의 감염 배지(2% 태아 소 혈청 및 100 단위/mL 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 DMEM)로 교체하였다. 이후, Tecan D300e 디지털 디스펜서를 사용하여 8점 3배 연속 희석 형식을 사용하여 배양물에 화합물을 첨가하였다. DMSO 농도는 모든 처리에 대해 0.5%로 정규화되었다. 화합물 첨가 후, 80 $TCID_{50}$ HSV-1을 함유하는 50 uL의 감염 배지를 세포에 첨가하고 37℃에서 4일 동안 배양하였다. 배양 후, 플레이트를 실온으로 평형화하고, 배지를 제거하였으며, 세포 역가 글로우 및 인산염 완충 식염수의 1:1 희석액 60을 세포에 첨가하였다. 5분 동안 배양한 후, 세포 생존율을 Tecan Infinite M1000 Pro 플레이트 판독기를 사용하여 휘도를 측정하여 정량화하였다.

[0804] *HSV-2 항바이러스 검정*

[0805] Vero 세포를 웰당 1.0 x 10^4 세포의 밀도로 96-웰 플레이트에 시딩하고 밤새 부착되도록 하였다. 부착 후, 배지

를 50 uL의 감염 배지(2% 태아 소 혈청 및 100 단위/mL 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 DMEM)로 교체하였다. 이후, Tecan D300e 디지털 디스펜서를 사용하여 8점 3배 연속 희석 형식을 사용하여 배양물에 화합물을 첨가하였다. DMSO 농도는 모든 처리에 대해 0.5%로 정규화되었다. 화합물 첨가 후, 160 $TCID_{50}$ HSV-2 G 균주를 함유하는 50 uL의 감염 배지를 세포에 첨가하고 37℃에서 5일 동안 배양하였다. 배양 후, WST-8 발색 시약 10 μL/웰을 첨가하고 플레이트를 37℃에서 3시간 동안 배양하였다. 배양 후, 세포 생존율을 Tecan Infinite M1000 Pro 플레이트 판독기를 사용하여 460 nm 및 620 nm에서 흡광도를 측정하여 정량화하였다.

[0806] 표 2는 아래 범위로 분류된 본 발명의 예시 화합물에 대한 검정 데이터를 제공한다: **A**는 EC_{50}< 100 nM을 나타내고; **B**는 ≥100 내지 <1,000 nM의 EC_{50}를 나타내고; **C**는 ≥1,000 내지 <5,000 nM의 EC_{50}를 나타내고; NA는 이용가능하지 않음을 나타낸다.

[0807] **[표 2]** 본 발명의 예시 화합물에 대한 검정 데이터.

화합물 번호	HSV-1	HSV-2
1	A	A
2	B	B
3	B	B
4	B	B
5	A	A
6	A	A
7	A	A
8	A	A
9	A	A
10	A	A
11	NA	A
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	B	NA
16	B	B
17	A	A
18	A	A
19	NA	C
20	NA	B
21	NA	B
22	A	A
23	NA	C
24	A	A
25	A	A
26	A	A
27	NA	A
28	C	C
29	C	NA
30	NA	A
31	NA	A
32	NA	B
33	B	NA

[0808]

34	B	NA
35	A	A
36	A	A
37	NA	B
38	NA	C
39	B	NA
40	C	C
41	B	B
42	A	A
43	A	A
44	C	NA
45	C	C
46	B	NA
47	NA	B
48	NA	A
49	NA	B
50	NA	B
51	C	NA
52	C	C
53	B	NA
54	B	B
55	A	A
56	B	B
57	NA	C
58	NA	A
59	C	C
60	C	C
61	B	NA
62	C	NA
63	A	NA
64	NA	B
65	NA	B
66	A	NA
67	A	A
68	A	A
69	NA	A

[0809]

70	NA	A
71	A	NA
72	NA	A
73	A	A
74	B	B
75	C	C
76	C	NA
77	B	B
78	B	B
79	A	A
80	A	A
81	NA	B
82	B	NA
83	A	NA
84	B	A
85	A	A
86	B	B
87	C	NA
88	B	C
89	C	C
90	B	B
91	B	NA
92	NA	A
93	A	NA
94	NA	C
95	B	B
96	A	A
97	A	A
98	A	A
99	A	A
100	C	NA
101	A	A
102	A	A
103	A	A
104	C	NA
105	A	A

[0810]

106	A	NA
107	NA	A
108	NA	A
109	NA	A
110	A	A
111	A	NA
112	NA	A
113	C	C
114	NA	A
115	C	NA
116	A	A
117	A	A
118	A	A
119	A	A
120	A	A
121	A	A
122	A	A
123	A	A
124	A	A
125	B	NA
126	A	A
127	A	A
128	A	A
129	B	NA
130	A	A
131	B	B
132	B	A
133	A	A
134	B	NA
135	B	NA
136	B	NA
137	C	NA
138	A	A
139	B	NA
140	B	B
141	A	A

[0811]

[0812]

142	NA	B
143	NA	A
144	NA	B
145	NA	B
146	NA	B
147	NA	A
148	A	NA
149	B	NA
150	A	NA
151	NA	B
152	NA	C
153	NA	B
154	NA	A
155	A	A
156	A	A
157	B	A
158	B	NA
159	B	NA
160	B	NA
161	A	A
162	B	NA
163	B	B
164	A	A
165	C	NA
166	B	B
167	B	NA
168	B	NA
169	A	NA
170	A	NA
171	A	A
172	A	A
173	A	A
174	C	C
175	C	C
176	C	C
177	C	NA

178	C	C
179	C	NA
180	B	NA
181	A	B
182	A	A
183	B	NA
184	NA	A
185	NA	A
186	NA	B
187	NA	B
188	NA	B
189	NA	B
190	NA	B
191	NA	A
192	NA	A
193	A	A
194	A	A
195	NA	A
196	NA	A
197	NA	C
198	NA	A
199	NA	B
200	NA	B
201	NA	C
202	NA	A
203	NA	A
204	NA	C
205	NA	B
206	NA	A
207	NA	B
208	NA	A
209	A	A

[0813]

210	A	A
211	A	A
212	A	A
213	NA	A
214	NA	A
215	NA	A
216	A	A
217	NA	A
218	NA	A
219	NA	B
220	NA	A
221	NA	A
222	NA	A
223	NA	A
224	NA	A
225	NA	A
226	NA	B
227	NA	B
228	A	A
229	NA	A
230	NA	B
231	NA	B
232	NA	B
233	NA	B
234	NA	A
235	A	A
236	NA	A
237	NA	A
238	NA	C
239	NA	A
240	NA	B

[0814]

241	NA	C
242	A	A
243	A	A
244	NA	A
245	A	A
246	NA	A
247	NA	A
248	NA	A
249	NA	A
250	NA	A
251	A	A
252	NA	A
253	NA	A
254	NA	B
255	A	A
256	NA	A
257	NA	A
258	NA	A
259	A	A
260	NA	A
261	NA	B
262	NA	C
263	NA	B
264	NA	A
265	NA	A
266	NA	B
267	NA	B
268	NA	A
269	NA	B
270	NA	A
271	NA	C

[0815]

272	NA	C
273	NA	B
274	A	A
275	NA	A
276	NA	A
277	A	A
278	NA	B
279	NA	B
280	NA	C
281	NA	B
282	NA	B
283	NA	B
284	NA	B
285	NA	A
286	NA	C
287	NA	A
288	NA	B
289	NA	C
290	NA	C
291	NA	A
292	NA	C
293	A	A
294	NA	B
295	NA	A
296	NA	B
297	NA	B
298	NA	A
299	NA	A
300	NA	B
301	NA	A
302	NA	B

[0816]

303	NA	A
304	NA	A
305	A	A
306	NA	A
307	NA	B
308	NA	B
309	NA	A
310	A	A
311	NA	B
312	NA	C
313	NA	A
314	NA	A
315	NA	A
316	A	A
317	NA	a
318	A	A
319	NA	A
320	NA	A
321	NA	A
322	A	A
323	A	A
324	A	A
325	NA	A
326	NA	A
327	NA	A
328	NA	A
329	NA	A
330	NA	A
331	NA	A
332	NA	A
333	NA	A

[0817]

334	NA	A
335	NA	C
336	NA	A
337	NA	A
338	B	B
339	A	A
340	NA	A
341	NA	A
342	A	A
343	A	A
344	NA	A
345	NA	B
346	NA	B
347	NA	B
348	NA	B
349	NA	A
350	NA	A
351	NA	A
352	NA	A
353	NA	A
354	NA	A
355	NA	A
356	NA	A
357	NA	C
358	NA	C
359	NA	C
360	NA	A
361	A	A
362	NA	A
363	A	A
364	NA	A

[0818]

365	NA	A
366	NA	A
367	NA	A
368	NA	A
369	A	A
370	NA	A
371	NA	A
372	NA	A
373	NA	A
374	NA	A
375	NA	A
376	A	A
377	NA	A
378	NA	A
379	NA	A
380	NA	C
381	NA	B
382	NA	B
383	NA	B
384	NA	A
385	NA	B
386	NA	A
387	NA	A
388	NA	A
389	NA	A
390	NA	A
391	NA	A
392	NA	A
393	NA	A
394	NA	A
395	NA	A

[0819]

396	NA	A
397	NA	B
398	NA	B
399	NA	B
400	NA	A
401	NA	A
402	NA	B
403	NA	A
404	NA	A
405	NA	B
406	NA	A
407	NA	B
408	NA	A
409	NA	A
410	NA	A
411	NA	A
412	NA	B
413	NA	A
414	NA	A
415	NA	A
416	NA	A
417	A	A
418	NA	A
419	NA	A
420	NA	A
421	NA	A
422	NA	A
423	NA	A
424	NA	A
425	NA	A
426	NA	A

[0820]

427	NA	A
428	NA	A
429	NA	A
430	NA	A
431	NA	A
432	NA	A
433	NA	A
434	A	A
435	NA	A
436	A	A
437	NA	A
438	NA	C
439	NA	A
440	NA	A
441	A	A

[0821]

[0822] 현재 개시되는 특허 대상의 다양한 세부사항은 현재 개시되는 특허 대상의 범위를 벗어나지 않고 변경될 수 있음이 이해될 것이다. 또한, 전술한 설명은 단지 예시를 위한 것이며 제한을 위한 것이 아니다.

[0823] 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 그러한 인용이 사용되는 교시를 위하여 본원에 참조로서 원용된다.

[0824] 본원에 설명된 실험을 위한 시험 화합물은 유리 형태 또는 염 형태로 사용되었다.

[0825] 관찰된 특정 반응은 선택된 특정 활성 화합물 또는 담체의 존재 여부, 제형 유형 및 사용된 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 결과의 예상되는 변화 또는 차이는 본 개시내용의 실시에 따라 고려된다.

[0826] 본 명세서에 본 개시내용의 특정한 실시양태가 도시되고 상세히 기술되어 있지만 본 개시내용은 그로 한정되지 않는다. 상기 상세한 설명은 본 개시내용의 예시로 제공된 것으로서 본 개시내용을 어떤 식으로든 한정하는 것으로 해석해서는 안 된다. 통상의 기술자에게 변형은 자명하며 본 개시내용의 취지에서 벗어나지 않는 모든 변형은 첨부된 청구범위에 포함되어야 한다.